Cuando la enzima no constituye el peligro toxicológico

Reconsideración de los estudios de 90 días en animales, las impurezas de fabricación y la bioinformática de alérgenos en el debate europeo de 2026 sobre enzimas alimentarias

José M. López, BSc, MD, PhD, LLD (C)

Resumen

Europa está reconsiderando cómo debe demostrarse la seguridad de las enzimas alimentarias. En mayo de 2026, EFSA presentó resultados preliminares de una revisión retrospectiva de 258 estudios de dosis repetidas durante 90 días en roedores; la mayoría no identificó problemas de seguridad, mientras que los pocos hallazgos comunicados se asociaron con efectos locales o impurezas relacionadas con la fabricación. Una nueva sesión de EFSA con partes interesadas, prevista para los días 25 y 26 de noviembre, examinará tanto los ensayos de toxicidad sistémica como la evaluación bioinformática de la homología con alérgenos. Este artículo sostiene que la cuestión emergente no es si las enzimas son intrínsecamente seguras, sino cómo asignar la evidencia al peligro correcto: proteína catalítica, organismo productor, residuos de fermentación, contaminantes, actividades no deseadas y exposición del consumidor. Diferencia una reducción fundamentada de los ensayos rutinarios con animales de una exención carente de respaldo, compara los sistemas regulatorios de la UE, el Reino Unido y Estados Unidos, y propone un marco de cualificación centrado en las impurezas y sensible a la matriz para productores y usuarios industriales de enzimas. El marco propuesto constituye una agenda de investigación, no un sustituto reconocido de los requisitos de autorización aplicables.

Palabras clave: *enzimas alimentarias; EFSA; toxicidad a 90 días; alergenicidad; fermentación de precisión; impurezas de fabricación; evaluación de la exposición; métodos alternativos*.

Categoría: Biotecnología y asuntos regulatorios | Slug SEO: food-enzyme-safety-impurities-animal-testing-2026

1. La señal actual: un método regulatorio sometido a examen

El 18 de mayo de 2026, la Autoridad Europea de Seguridad Alimentaria (EFSA) convocó una sesión sobre la revisión retrospectiva de estudios de toxicidad de 90 días utilizados en la evaluación de enzimas alimentarias. EFSA comunicó resultados preliminares correspondientes a 258 estudios en roedores. La mayoría no reveló problemas de seguridad; entre los relativamente pocos estudios con efectos, EFSA describió efectos gástricos locales considerados no pertinentes para el ser humano o hallazgos asociados con impurezas y contaminación procedentes de la fabricación, más que con la propia proteína enzimática. Son observaciones preliminares de un programa retrospectivo, no una decisión vinculante de eliminar los requisitos toxicológicos [1].

EFSA ha anunciado otra sesión informativa para los días 25 y 26 de noviembre de 2026 en Ámsterdam, dedicada a dos líneas de trabajo relacionadas: la posible reducción de los estudios de dosis repetidas en animales y un procedimiento bioinformático más armonizado para comparar secuencias con alérgenos. Según la Agencia, estos trabajos están destinados a fundamentar una consulta pública. A fecha de 9 de noviembre, no pueden presumirse sus resultados definitivos. La novedad importante es un posible cambio en la estrategia probatoria, no el descubrimiento de que las enzimas son seguras por definición [2].

El momento es importante porque las enzimas alimentarias se sitúan en la intersección de la biotecnología industrial, el procesado alimentario y la regulación. Pueden añadirse a bajas concentraciones, realizar una tarea catalítica determinada y después eliminarse o inactivarse; sin embargo, la preparación enzimática puede incorporar componentes derivados de la producción y cierta actividad residual puede persistir. Por ello, un expediente de seguridad debe identificar qué se fabrica, qué se utiliza, qué permanece y a qué pueden quedar expuestos los consumidores. La sustancia ensayada en un estudio de 90 días suele ser una preparación enzimática y no una enzima conceptualmente pura. Esta distinción convierte en científicamente relevante la señal retrospectiva relacionada con las impurezas.

2. Por qué el peligro no puede reducirse al nombre de la proteína

Una enzima es un catalizador, normalmente una proteína, definido por su actividad sobre uno o varios sustratos. Las preparaciones comerciales son más complejas. Según el proceso de producción, pueden contener otras proteínas, componentes residuales de biomasa, constituyentes del medio de fermentación, sales, estabilizantes, coadyuvantes tecnológicos y contaminantes traza. Por tanto, la especificación de una preparación debe distinguirse de la secuencia e identidad de su principal proteína catalítica. La convención de sólidos orgánicos totales (TOS) resulta útil para calcular la exposición en expedientes europeos, pero TOS no es una identidad química: agrupa material orgánico cuya relevancia toxicológica puede variar considerablemente [3].

Un hallazgo adverso en un estudio realizado con la preparación completa no puede atribuirse automáticamente a la molécula enzimática. A la inversa, un estudio negativo no demuestra que todas las preparaciones futuras obtenidas de otra cepa, sustrato, instalación o proceso de purificación sean equivalentes. La cuestión decisiva es la atribución causal: ¿la respuesta observada se relacionó con la actividad enzimática, con otra proteína, con un metabolito, con

una impureza o con un artefacto experimental? Un programa científicamente eficiente debe diseñarse para diferenciar esas posibilidades antes de exigir estudios adicionales en animales.

Este razonamiento no respalda una exención incondicional para toda la clase. Algunas enzimas o proteínas copurificadas pueden tener relevancia alergénica; las cepas microbianas productoras pueden suscitar preocupaciones relativas a toxinas, determinantes de resistencia a antimicrobianos o células viables; y los cambios de fabricación pueden introducir impurezas inesperadas. Aunque la toxicidad sistémica sea infrecuente en un conjunto de datos retrospectivo, la evaluación del riesgo debe abordar las excepciones previsibles. El objetivo debe ser una sensibilidad selectiva frente a peligros relevantes, no una elección ritualizada entre «ensayo en animales» y «ausencia de ensayo en animales».

3. La vía de fabricación forma parte de la identidad de seguridad

En una enzima alimentaria obtenida por fermentación, el organismo productor no es una simple declaración de origen. La identidad taxonómica, la caracterización a nivel de cepa, la modificación genética cuando corresponda, la información sobre resistencia a antimicrobianos, el potencial toxigénico y los controles de proceso son fundamentales para comprender la preparación. El sistema de presunción cualificada de seguridad (QPS) de EFSA puede facilitar la evaluación de microorganismos admisibles, pero constituye una evaluación previa con condiciones y no autoriza automáticamente una enzima o preparación concreta [4].

Consideremos dos lotes hipotéticos de una misma enzima nominal: uno fabricado con una etapa de purificación posterior validada y otro elaborado tras un cambio de proceso que aumenta las proteínas residuales de la célula hospedadora. Pueden presentar una actividad catalítica declarada equivalente y, sin embargo, distribuciones de impurezas diferentes. Si la especificación solo registra actividad, humedad y recuentos microbiológicos, una diferencia química relevante puede pasar inadvertida. La comparación pertinente no es simplemente actividad por gramo, sino actividad acompañada de una huella composicional validada, límites de impurezas y evidencia de que el cambio no debilita la base de seguridad.

Un mapa práctico de peligros de fabricación debe comenzar por las materias primas y la cepa productora y continuar por la fermentación, la separación celular, la concentración, la purificación, la formulación, el almacenamiento y el uso final. En cada etapa, el operador debe preguntarse qué puede permanecer o generarse, qué método analítico permitiría detectarlo y si la exposición sería plausible. Ese mapa puede priorizar toxinas microbianas, actividades enzimáticas secundarias no deseadas, ácidos nucleicos residuales, metabolitos de fermentación, proteínas alergénicas o contaminantes introducidos por coadyuvantes tecnológicos. La prioridad depende del organismo y del proceso; ninguna lista universal puede sustituir la historia real de fabricación.

4. Qué pueden decirnos —y qué no— 258 estudios

La evidencia retrospectiva resulta valiosa cuando pone a prueba una proposición precisa. Una colección de 258 estudios con pocos hallazgos relevantes para la toxicidad sistémica puede sugerir que los ensayos rutinarios aportan escasa información adicional para ciertas preparaciones enzimáticas bien caracterizadas. Pero por sí sola no permite determinar la tasa

de falsos negativos de una estrategia alternativa. Para ello es necesario conocer la selección de estudios, las clases de enzimas, los organismos, las vías de fabricación, los niveles de exposición, la sensibilidad de los ensayos y la distribución de los peligros infrecuentes pero importantes [1].

Existe además un problema contrafactual. Si las preparaciones que llegaron a la evaluación regulatoria ya habían pasado por una selección y un control de calidad exhaustivos, las bajas tasas de toxicidad pueden reflejar la eficacia del cribado previo. Eliminar el estudio animal sin mantener esos controles anteriores no reproduciría las condiciones que generaron el conjunto tranquilizador de datos. Del mismo modo, los estudios negativos repetidos con preparaciones muy similares pueden aportar poca información nueva. La respuesta racional es un diseño estratificado por riesgo que preserve la detección de peligros y reduzca las repeticiones de escaso valor.

Toda reforma debería publicar criterios transparentes de elegibilidad para dispensar de un estudio, definir desencadenantes de ensayos adicionales y validar la evidencia alternativa frente a un conjunto de referencia adecuado. Los hallazgos retrospectivos deberían estratificarse por origen microbiano, clase de enzima, proceso de producción y perfil de impurezas. Los casos en que una impureza causó una señal merecen especial atención: podrían revelar qué controles analíticos habrían detectado antes el peligro y si esos mismos controles funcionarían en otro contexto de fabricación.

5. Alergenicidad: una coincidencia de secuencia es un resultado de cribado

La evaluación de la alergenicidad enzimática requiere una lógica probatoria distinta de la toxicidad sistémica por dosis repetidas. La comparación de secuencias proteicas con alérgenos conocidos puede identificar candidatos a una investigación más detallada, pero una coincidencia de secuencia no demuestra alergia clínica, mientras que la ausencia de coincidencia en una base de datos no garantiza la inexistencia de potencial sensibilizante. Las bases de datos de secuencias son incompletas y evolucionan; los métodos y umbrales de alineamiento pueden modificar el número y la interpretación de las coincidencias. La línea de trabajo bioinformática anunciada por EFSA pretende normalizar la identificación y comunicación de esos resultados de homología [2].

Una evaluación eficaz debería documentar la secuencia proteica exacta, la versión de la base de datos, el algoritmo, los umbrales y el tratamiento de fragmentos o secuencias modificadas. Después debe interpretar las coincidencias considerando el organismo de origen, las familias de alérgenos pertinentes, la vía de exposición, la abundancia de proteína, la degradación durante el procesado y la evidencia clínica o experimental disponible. La digestibilidad puede orientar la estimación de exposición, pero no debe utilizarse como sustituto binario de la alergenicidad. La sensibilización respiratoria ocupacional a enzimas industriales y la alergia oral tras consumir alimentos implican vías de exposición diferentes y no deben confundirse.

La oportunidad industrial no consiste en sustituir el juicio experto por una puntuación automatizada verde o roja, sino en crear evidencia reproducible y controlada por versiones que pueda reevaluarse cuando cambien las bases de datos de alérgenos o los procesos de

fabricación. Una herramienta de IA podría señalar relaciones de secuencia emergentes, pero su resultado sigue siendo una señal de priorización hasta que se interprete a la luz de evidencia biológica relevante.

6. Un caso industrial concreto: hidrólisis de proteínas asistida por enzimas

Consideremos un fabricante hipotético que utiliza una mezcla de proteasas microbianas para obtener un hidrolizado de proteína vegetal de alta solubilidad destinado a una bebida ácida. La preparación enzimática puede añadirse durante la hidrólisis, inactivarse después térmicamente y someterse posteriormente a filtración y concentración. Tres afirmaciones diferentes exigen evidencias separadas: que la enzima ha logrado la hidrólisis pretendida, que su actividad residual ha sido controlada y que el ingrediente final es seguro en las condiciones de uso previstas. Un cambio en la distribución de tamaños de péptidos no demuestra por sí solo una mejor absorción humana, y la inactivación enzimática no prueba la ausencia de residuos proteicos ni de impurezas de fabricación.

El plan analítico mediría la actividad antes y después de la inactivación mediante un ensayo validado para la matriz, la distribución de tamaños moleculares y el grado de hidrólisis, los marcadores de proteínas o enzimas residuales cuando sea posible, los criterios microbiológicos y las impurezas prioritarias asociadas a la cepa productora. Los controles de proceso deberían incluir una matriz sin enzimas, un control con enzima tratada térmicamente cuando resulte informativo y lotes fabricados de forma independiente. Si el ingrediente terminado va a emplearse en una bebida, han de considerarse el pH final, el tratamiento térmico, el almacenamiento, el consumo y la posible exposición a componentes residuales de la preparación. Un certificado del proveedor puede respaldar la validación, pero no sustituirla en el proceso del usuario.

La cuestión regulatoria no se resuelve con la expresión «coadyuvante tecnológico». En la UE, las enzimas alimentarias están comprendidas en el Reglamento (CE) n.º 1332/2008 y en el procedimiento común de autorización del Reglamento (CE) n.º 1331/2008, con arreglo a la situación efectiva y a las disposiciones transitorias del marco aplicable. La clasificación y el etiquetado de los componentes enzimáticos residuales requieren analizar la función, la transferencia y las disposiciones pertinentes del Reglamento (UE) n.º 1169/2011. Una opinión científica sobre la seguridad de una enzima alimentaria no debe presentarse como permiso para cualquier posible uso posterior [5–7].

7. Un segundo caso: preparación multienzimática para complementos encapsulados

Consideremos ahora una mezcla hipotética de enzimas digestivas que contiene proteasa, lipasa y amilasa, destinada a incorporarse a una matriz de encapsulación seca. El desafío tecnológico es distinto del de la hidrólisis proteica durante la fabricación: se pretende conservar la actividad enzimática hasta el consumo. Por ello, sería inadecuado construir un expediente sobre la premisa de que el procesado elimina o inactiva la enzima. El producto

puede contener además materiales de pared, sales y excipientes que influyen en la humedad, la estabilidad, la liberación y la exposición.

El programa debe cuantificar por separado la actividad de cada enzima, investigar la pérdida de actividad durante el secado y el almacenamiento, caracterizar las actividades cruzadas no deseadas y evaluar la exposición en la ración máxima recomendada. Las especificaciones de liberación de lotes deben diferenciar masa total y unidades de actividad enzimática e identificar las condiciones analíticas en que se determinaron esas unidades. Cuando existan preocupaciones sobre alergenicidad o sensibilización, el cribado basado en secuencias debe vincularse a las proteínas realmente presentes, no simplemente a un nombre comercial de la mezcla.

Este ejemplo también ilustra una frontera de clasificación. Una enzima alimentaria utilizada como auxiliar tecnológico durante la fabricación no queda automáticamente regulada de la misma manera que un ingrediente activo consumido deliberadamente en un complemento alimenticio. Según su uso previsto, el producto terminado puede necesitar una evaluación conforme a la legislación alimentaria general, las normas nacionales sobre complementos, las disposiciones sobre nuevos alimentos cuando proceda y la normativa sobre declaraciones. Cualquier declaración fisiológica propuesta debe evaluarse independientemente de la seguridad de fabricación de la enzima.

8. Comparación jurisdiccional: qué cambia entre mercados

UE y España. El Reglamento (CE) n.º 1332/2008 regula las enzimas alimentarias, el Reglamento (CE) n.º 1331/2008 establece el procedimiento común de autorización y el Reglamento (CE) n.º 178/2002 proporciona el marco general de seguridad. EFSA realiza la evaluación científica del riesgo, mientras que la Comisión y los Estados miembros ejercen funciones de gestión del riesgo. Debe comprobarse para cada enzima y uso la situación de la lista de la Unión y del régimen transitorio aplicable; una opinión científica de EFSA no constituye por sí misma una autorización universal de comercialización. España aplica las normas de la UE directamente aplicables y realiza controles mediante las autoridades nacionales y autonómicas competentes [5–8].

Gran Bretaña e Irlanda del Norte. La situación regulatoria británica debe comprobarse conforme al derecho interno modificado, incluidas las disposiciones aplicables a enzimas y aditivos alimentarios, en lugar de presumir que todas las actualizaciones posteriores de las orientaciones EFSA son vinculantes. Irlanda del Norte debe considerarse por separado conforme a sus disposiciones regulatorias vinculadas a la UE. Las empresas que suministren a ambos territorios deberían mantener una matriz de autorizaciones y declaraciones con fuente jurídica, situación actual y limitaciones del mercado de destino [9].

Estados Unidos. El marco de la FDA se organiza en torno a las condiciones de uso previstas para las sustancias añadidas a los alimentos, las autorizaciones de aditivos y, cuando corresponde, las conclusiones de seguridad generalmente reconocida (GRAS). Las preparaciones enzimáticas pueden tener antecedentes y condiciones regulatorias específicos; una evaluación científica europea no es una autorización estadounidense, y una determinación GRAS estadounidense no es una autorización de la UE. Las especificaciones de fabricación, los

perfiles de impurezas, la exposición y la función prevista siguen siendo determinantes. También debe distinguirse el uso en procesado alimentario de la inclusión directa en un complemento alimenticio [10].

La conclusión comparativa es que los datos toxicológicos pueden ser científicamente transferibles, pero las conclusiones jurídicas no. Un fabricante puede mantener un núcleo analítico común —identidad, fabricación, control de impurezas, exposición y alergenicidad— y elaborar anexos específicos por jurisdicción relativos a la situación legal, los usos permitidos, el etiquetado y las declaraciones. Esto resulta más defendible que un único certificado de «cumplimiento internacional».

9. Oportunidad de investigación e innovación: una arquitectura probatoria centrada en las impurezas

Problema no resuelto. La cualificación de enzimas alimentarias suele distribuir la identidad proteica, la seguridad de la cepa productora, el análisis de impurezas químicas, el análisis de secuencias alergénicas y la exposición derivada del uso final entre documentos diferentes. La revisión preliminar de EFSA plantea una pregunta contrastable: ¿podría una arquitectura probatoria unificada detectar peligros relevantes con una fiabilidad al menos equivalente a la de los ensayos rutinarios de 90 días en clases de preparaciones cuidadosamente delimitadas, reduciendo al mismo tiempo el uso innecesario de animales? Es una hipótesis, no un resultado demostrado.

Vía propuesta. Construir un conjunto de datos prospectivo y multicéntrico que abarque clases de enzimas, organismos productores, vías de fabricación, especificaciones y hallazgos históricos de toxicidad. Definir previamente familias prioritarias de impurezas según el organismo y el proceso. Aplicar ensayos dirigidos validados, espectrometría de masas de alta resolución no dirigida en casos seleccionados, cribado bioinformático de alérgenos y evaluación realista de la exposición. Asignar a cada hallazgo un nivel de confianza y conservar la trazabilidad de los datos originales. Cuando los datos indiquen un peligro relevante no resuelto, deberá seguir estando disponible la realización de ensayos toxicológicos específicos, incluidos ensayos en animales cuando sean científica y jurídicamente necesarios.

Validación. El enfoque propuesto debe compararse con casos históricos y prospectivos evaluados a ciegas. Los criterios principales deben incluir detección de peligros relevantes, tasa de falsos negativos, falsas alarmas, reproducibilidad entre laboratorios y número de cuestiones de seguridad pendientes de resolver en el momento de presentar el expediente. Como criterios secundarios pueden incluirse tiempo, coste analítico, utilización de animales y frecuencia de nueva cualificación tras cambios de fabricación. Una reducción aparente del coste de los ensayos no supone una mejora de seguridad si empeora la detección de peligros infrecuentes.

Restricciones jurídicas. Ni un método alternativo propuesto ni las actividades de consulta de EFSA dejan sin efecto los requisitos probatorios vinculantes. Los solicitantes deben seguir las orientaciones vigentes y cualquier petición específica de la autoridad evaluadora. Los datos propietarios sobre cepas y el saber hacer del proveedor pueden requerir una divulgación

controlada, pero la confidencialidad no justifica omitir información necesaria para evaluar la seguridad.

Relevancia industrial. Un enfoque centrado en impurezas sería especialmente útil para enzimas obtenidas mediante fermentación, mezclas de proteasas, fabricación de proteínas funcionales, extracción enzimática y bioprocesos emergentes. Para INTABIOTECH, la oportunidad realista es reforzar la cualificación de ingredientes que contienen enzimas y los servicios de desarrollo mediante una mejor trazabilidad desde el origen hasta el producto terminado, no afirmar una exención propia de los ensayos.

10. Conclusiones críticas

La revisión retrospectiva preliminar de EFSA constituye un cuestionamiento oportuno de la práctica regulatoria, no una autorización para presumir seguridad. Su señal más importante es causal: cuando aparecen efectos toxicológicos, la historia de fabricación y las impurezas de la preparación pueden ser más relevantes que la principal proteína catalítica. Esa observación merece una investigación sistemática y límites de inferencia cuidadosamente establecidos.

Una reforma sólida pasaría de la repetición rutinaria a una arquitectura explícita de decisiones: identificar la enzima y el organismo, caracterizar la preparación y sus impurezas, establecer la exposición real, examinar por separado la alergenicidad y exigir evidencia adicional específica cuando los riesgos no resueltos lo justifiquen. Este enfoque podría reducir los estudios animales de escaso valor sin debilitar la protección, pero solo si el sistema alternativo se valida de forma independiente y mantiene sensibilidad frente a peligros excepcionales.

La lección industrial más amplia es que la identidad de seguridad de un ingrediente biotecnológico no puede separarse de su proceso de producción. El expediente más defendible no es el que contiene más ensayos, sino aquel en el que cada peligro relevante se aborda con evidencia capaz de responder a la pregunta correcta.

Áreas de conocimiento relacionadas

Biotecnología; Seguridad alimentaria; Ingredientes funcionales; Nutrición; Asuntos regulatorios; Tecnologías de procesado; Investigación emergente; IA y alimentación.

Referencias y fuentes primarias

[1] EFSA (18 de mayo de 2026). Sesión informativa: revisión retrospectiva de estudios de toxicidad de 90 días para la evaluación regulatoria de enzimas alimentarias. https://www.efsa.europa.eu/en/events/information-session-retrospective-review-90-day-toxicity-studies-regulatory-assessment-food

[2] EFSA (25–26 de noviembre de 2026, previsto). Reconsideración de la seguridad de las enzimas alimentarias: nuevas perspectivas sobre los ensayos de toxicidad sistémica y la búsqueda de homología con alérgenos. https://www.efsa.europa.eu/en/events/info-session-rethinking-food-enzyme-safety-new-perspectives-systemic-toxicity-testing-and

[3] Panel CEP de EFSA (2021). Orientaciones científicas para la presentación de expedientes sobre enzimas alimentarias. EFSA Journal. https://www.efsa.europa.eu/en/topics/topic/food-enzymes

[4] EFSA (actualizado el 25 de marzo de 2026). Presunción cualificada de seguridad (QPS). https://www.efsa.europa.eu/en/topics/topic/qualified-presumption-safety-qps

[5] Reglamento (CE) n.º 1332/2008 sobre enzimas alimentarias. https://eur-lex.europa.eu/eli/reg/2008/1332/oj

[6] Reglamento (CE) n.º 1331/2008 por el que se establece un procedimiento de autorización común. https://eur-lex.europa.eu/eli/reg/2008/1331/oj

[7] Reglamento (UE) n.º 1169/2011 sobre la información alimentaria facilitada al consumidor. https://eur-lex.europa.eu/eli/reg/2011/1169/oj

[8] Reglamento (CE) n.º 178/2002 por el que se establecen los principios y requisitos generales de la legislación alimentaria. https://eur-lex.europa.eu/eli/reg/2002/178/oj

[9] Food Standards Agency del Reino Unido. Enzimas alimentarias y agentes de mejora alimentaria: orientaciones oficiales e información regulatoria. https://www.food.gov.uk/

[10] Administración de Alimentos y Medicamentos de Estados Unidos (FDA). Preparaciones enzimáticas y marco regulatorio GRAS. https://www.fda.gov/food/food-ingredients-packaging/generally-recognized-safe-gras

[11] EFSA (2026). Tema de enzimas alimentarias y opiniones científicas publicadas del 3 al 6 de noviembre de 2026. https://www.efsa.europa.eu/en/topics/topic/food-enzymes

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