El nuevo estándar probatorio para las enzimas alimentarias

Por qué la revisión de la toxicología animal y la bioinformática de alérgenos por la EFSA en noviembre de 2026 podría transformar el desarrollo de enzimas, las especificaciones de fabricación y el acceso a los mercados internacionales

José M. López, BSc, MD, PhD, LLD (C)

Resumen

La Autoridad Europea de Seguridad Alimentaria se dispone a reconsiderar dos pilares de la evaluación de riesgos de las enzimas alimentarias: los estudios de toxicidad sistémica por administración repetida y la interpretación de las coincidencias entre secuencias de aminoácidos y alérgenos conocidos. Su reunión con las partes interesadas, prevista para los días 25 y 26 de noviembre de 2026, constituye una señal oportuna de evolución metodológica, no una flexibilización ya aprobada de los requisitos de seguridad. Este artículo examina los fundamentos científicos para reducir estudios animales redundantes, las limitaciones del cribado convencional de homología alergénica y una cuestión más exigente: si las preparaciones enzimáticas pueden caracterizarse suficientemente para fundamentar decisiones fiables y proporcionadas. Relaciona la genómica de las cepas productoras, los sólidos orgánicos totales, la actividad residual, la modelización de la exposición, las impurezas de fermentación, la validación de procesos y la gobernanza posterior a la comercialización. El análisis comparado distingue la Unión Europea y España de Gran Bretaña y Estados Unidos, donde las pruebas pueden aprovecharse, pero las autorizaciones no se trasladan automáticamente. Se propone un programa de investigación para una arquitectura de evaluación transparente y calibrada según la incertidumbre, capaz de reducir ensayos innecesarios sin desplazar riesgos ocultos a consumidores o fabricantes.

Palabras clave: *enzimas alimentarias; toxicología; alergenicidad; bioinformática; sólidos orgánicos totales; métodos alternativos; convergencia regulatoria; fermentación*.

1. La señal de noviembre: una consulta no equivale a un cambio legislativo

La EFSA ha programado una sesión técnica con las partes interesadas para los días 25 y 26 de noviembre de 2026 sobre dos iniciativas relacionadas emprendidas por la propia Autoridad: un procedimiento bioinformático normalizado para analizar homologías con alérgenos y la posibilidad

de reducir los estudios de toxicidad oral de 90 días por administración repetida para enzimas alimentarias. La documentación del encuentro describe resultados previstos para consulta en noviembre. Se trata de una evolución metodológica en discusión, no de una nueva norma vinculante, una exención general de toxicología ni una decisión según la cual la similitud de secuencia carezca de relevancia clínica [1,2].

La distinción es fundamental porque la evaluación de seguridad de las enzimas alimentarias se sitúa en la intersección entre el origen biológico, el proceso de fabricación, la preparación final y la exposición alimentaria. La pregunta regulatoria no es si una clase de enzimas es intrínsecamente «segura», sino si una preparación definida, producida mediante un microorganismo y un proceso determinados, resulta segura para unos usos y niveles de exposición especificados. Unos métodos mejores pueden reducir estudios innecesarios y, al mismo tiempo, exigir una definición más rigurosa.

Las orientaciones de la EFSA de 2021 ya incorporaban criterios de caracterización de los microorganismos productores, una estimación mejorada de la exposición y circunstancias en las que podrían no exigirse ensayos toxicológicos. Por tanto, la iniciativa de 2026 debe interpretarse como un posible perfeccionamiento de un enfoque basado en el riesgo ya existente, no como la invención de un concepto de exención hasta entonces inexistente [3].

2. ¿Qué se está evaluando exactamente?

Una preparación enzimática comercial no es idéntica a la proteína catalítica que le da nombre. Puede contener enzima activa, otras proteínas, componentes derivados de la fermentación, residuos del medio de cultivo, estabilizantes, soportes y otros ingredientes de formulación. La identidad regulatoria es, por consiguiente, relacional: deben considerarse conjuntamente el organismo de origen, la cepa productora, las modificaciones genéticas cuando proceda, el proceso de fabricación, la purificación, la actividad, los sólidos orgánicos totales (TOS), las impurezas y la función tecnológica prevista [3,4].

La enzima puede eliminarse, inactivarse o permanecer activa en el alimento consumido. Estos resultados no son equivalentes. Por ejemplo, una enzima utilizada para procesar almidón y eliminada durante la purificación presenta un perfil de exposición residual distinto del de otra añadida en una fase tardía de elaboración de un alimento mínimamente procesado. La afirmación de inactivación térmica requiere pruebas específicas para la matriz que demuestren una reducción suficiente de la actividad catalítica; la inactivación no significa automáticamente eliminación de la proteína enzimática ni de los epítopos alergénicos.

El control de calidad también debe distinguir la identidad de liberación de lote de la identidad descrita en el expediente. Un proveedor puede cumplir una especificación nominal de actividad y, sin embargo, modificar la relación TOS/actividad por cambios en el rendimiento fermentativo o la purificación posterior. Esa variación importa porque la exposición suele expresarse en miligramos de TOS por kilogramo de peso corporal y día, no únicamente en unidades enzimáticas por kilogramo de alimento.

3. Fundamentos para reconsiderar los estudios de toxicidad de 90 días

Los estudios de administración repetida en roedores han proporcionado históricamente un nivel sin efectos adversos observados (NOAEL) para la evaluación toxicológica sistémica. El margen de exposición convencional compara un punto de partida toxicológico con la exposición alimentaria modelizada. Un margen elevado puede resultar tranquilizador dentro de un expediente determinado, pero no corrige el empleo de un material de ensayo no representativo, unas impurezas deficientemente caracterizadas o una estimación de exposición que omite usos importantes [3,5].

La justificación científica para reducir la experimentación animal es más sólida cuando la información sobre el historial de la cepa productora, el análisis genómico, los controles de fabricación, la caracterización composicional, la evaluación de genotoxicidad y la exposición alimentaria hace improbable que un estudio de administración repetida modifique la decisión. Es un argumento condicionado al valor informativo del ensayo, no la afirmación de que las enzimas sean inocuas por ser proteínas. La exposición sistémica, los efectos inmunológicos y los contaminantes relacionados con el proceso siguen requiriendo atención.

Por ello, un marco mejorado de exención debería explicitar los criterios de exclusión. Organismos productores inusuales, potencial toxigénico no resuelto, nuevos sustratos fermentativos, modificaciones materiales de los perfiles de impurezas, construcciones genéticas insuficientemente caracterizadas o exposiciones inesperadas pueden justificar ensayos adicionales. El objetivo es la proporcionalidad: un estudio debe encargarse porque resuelve una incertidumbre relevante, no simplemente porque se haya convertido en un trámite rutinario del expediente.

Por el contrario, suprimir un estudio sin reforzar las pruebas analíticas y de fabricación podría limitarse a trasladar la incertidumbre. Una reforma científicamente creíble debería publicar árboles de decisión, umbrales probatorios, contraejemplos y un tratamiento transparente de la incertidumbre. Idealmente, debería contrastar retrospectivamente sus decisiones con casos en los que los estudios animales detectaron efectos que de otro modo habrían pasado inadvertidos.

4. Homología con alérgenos: de los umbrales de cribado a la interpretación biológica

La bioinformática compara la secuencia de aminoácidos de una enzima alimentaria con proteínas reconocidas como alérgenos. Las coincidencias pueden señalar una posible reactividad cruzada, pero la similitud de secuencia no constituye un diagnóstico clínico. El riesgo depende de la conservación estructural, la accesibilidad de los epítopos, la abundancia proteica, el procesado, la vía y magnitud de exposición y el estado inmunológico de la población expuesta. Tanto la falsa tranquilidad como la alarma excesiva son posibles cuando una coincidencia de secuencia se interpreta como un veredicto binario [1,3].

Un procedimiento armonizado podría mejorar la reproducibilidad mediante la documentación de las versiones de las bases de datos, los parámetros de búsqueda, las ventanas de alineamiento, los

umbrales de identidad, el tratamiento de regiones de baja complejidad y la presentación de similitudes locales frente a las de longitud completa. Su verdadero valor residiría en la interpretación calibrada y la auditabilidad, no simplemente en aumentar el número de coincidencias señaladas.

La alergenicidad plantea, además, al menos dos preguntas diferenciables: si una enzima podría sensibilizar a una persona previamente no alérgica y si podría desencadenar una reacción en alguien ya sensibilizado frente a una proteína relacionada. Los datos que respaldan una pregunta no responden automáticamente a la otra. La sensibilización respiratoria ocupacional entre trabajadores expuestos a enzimas constituye otro contexto de exposición que no debe confundirse con el riesgo alimentario, aunque siga siendo pertinente para la higiene industrial.

Para los equipos de formulación y calidad, la exigencia práctica consiste en vincular el resultado bioinformático con la preparación realmente comercializada. El procesado puede desnaturalizar proteínas sin destruir necesariamente todos los determinantes inmunológicamente relevantes. Un expediente que solo indique el organismo de origen o una coincidencia de secuencia descontextualizada es científicamente incompleto.

5. Modelización de la exposición y el problema de los sólidos orgánicos totales

Los TOS constituyen una medida operativa de la materia orgánica presente en una preparación enzimática y suelen emplearse como indicador conservador del material que potencialmente puede transferirse al alimento. No miden directamente la enzima activa, la proteína enzimática intacta, una impureza concreta ni la biodisponibilidad sistémica. En consecuencia, un margen de exposición basado en TOS solo es útil cuando se explicitan la base analítica y los supuestos de eliminación o arrastre [4,5].

Para un proveedor de ingredientes, el conjunto de datos más valioso puede ser un balance de materia específico del proceso: cantidad de preparación enzimática añadida, actividad después de cada etapa, proteína y TOS transferidos al producto final e influencia del pH, la temperatura, la filtración y la composición de la matriz. Esto puede transformar una estimación por defecto excesivamente conservadora en una estimación de exposición justificada, siempre que se comuniquen los límites de detección analíticos y la incertidumbre del muestreo.

La exposición debe agregarse cuando la misma preparación enzimática, o un material estrechamente relacionado, se emplea en varias categorías alimentarias. Los consumidores de ingesta elevada y la población infantil pueden determinar el extremo superior de la distribución. Un proveedor que amplía su actividad desde una aplicación a varias categorías debería revisar la evaluación, aunque la enzima no haya cambiado. Esto resulta especialmente pertinente cuando la propuesta comercial evoluciona desde coadyuvantes tecnológicos industriales hacia formulaciones funcionales destinadas al consumidor.

6. Genómica de las cepas productoras y control de fabricación

La producción microbiana resulta atractiva porque la fermentación permite escalabilidad, uniformidad y diseño enzimático dirigido. Sin embargo, la caracterización genómica es solo un componente de la justificación de seguridad de la fabricación. Las búsquedas basadas en secuencias de determinantes de resistencia antimicrobiana, factores de virulencia y rutas toxigénicas dependen de las bases de datos de referencia, la calidad del ensamblaje, los umbrales y la interpretación experta. Los resultados negativos no demuestran que se hayan descartado todos los peligros posibles [3].

En el caso de microorganismos productores modificados genéticamente, los desarrolladores deben determinar las modificaciones pertinentes y abordar si permanecen microorganismos productores viables y ADN del organismo productor en la preparación final, según exija el marco de evaluación aplicable. El control de contaminación, los medios de fermentación, los antiespumantes, los auxiliares de purificación y los agentes de limpieza pueden generar peligros específicos del proceso incluso cuando la enzima prevista está bien caracterizada.

Por consiguiente, el control de cambios constituye tanto un instrumento regulatorio como una práctica de gestión de calidad. Un nuevo proveedor de fuente de nitrógeno, otro fermentador, una modificación del momento de cosecha o una membrana de filtración diferente pueden afectar a las impurezas o a la relación TOS/actividad. La respuesta correcta es una evaluación documentada de comparabilidad proporcionada al cambio, no la repetición automática de todos los estudios ni la confianza automática en el expediente anterior.

7. Geografía regulatoria: las pruebas circulan más fácilmente que las autorizaciones

Unión Europea y España. El Reglamento (CE) n.º 1332/2008 regula las enzimas alimentarias, junto con el procedimiento común de autorización establecido en el Reglamento (CE) n.º 1331/2008. El sistema de la UE incluye disposiciones transitorias vinculadas al establecimiento de la lista de la Unión. Los operadores deben comprobar el régimen transitorio aplicable, los usos específicos y el resto de la legislación alimentaria pertinente, en lugar de presumir que toda enzima evaluada por la EFSA ya figura en una lista y puede utilizarse sin restricciones. La EFSA realiza la evaluación científica del riesgo; las medidas jurídicas de ámbito comunitario y la aplicación nacional de la normativa son funciones distintas. España opera dentro del marco directamente aplicable de la UE, con intervención de las autoridades nacionales y autonómicas competentes en los controles oficiales [6].

Gran Bretaña. El régimen posterior al Brexit exige comprobar de manera independiente la legislación asimilada, las medidas nacionales vigentes y las orientaciones pertinentes de la FSA y Food Standards Scotland. Un dictamen de la EFSA puede fundamentar científicamente un expediente, pero no constituye por sí mismo una autorización británica. Irlanda del Norte debe evaluarse por separado conforme a los acuerdos que le sean aplicables. No debe inferirse un estatus uniforme para todo el Reino Unido a partir de un certificado de proveedor o de una evaluación de la UE [7].

Estados Unidos. Las preparaciones enzimáticas pueden regularse mediante las disposiciones sobre aditivos alimentarios o mediante una conclusión debidamente fundamentada de reconocimiento general de seguridad (GRAS) para unas condiciones de uso definidas. Las orientaciones de la FDA destacan el origen, la fabricación, la composición de la preparación enzimática, los usos previstos, los productos de reacción y la exposición alimentaria, incluido el destino de los TOS. Un inventario de la FDA es expresamente parcial y no puede considerarse una lista exhaustiva de todos los usos enzimáticos legalmente aceptables [4,8].

Otros mercados. Las normas locales sobre enzimas alimentarias, las clasificaciones de coadyuvantes tecnológicos y las obligaciones de etiquetado difieren. Un expediente internacional sólido debería mantener un núcleo científico común y módulos específicos por jurisdicción, con comprobaciones fechadas del estatus jurídico. La comparabilidad científica no elimina la necesidad de determinar la vía legal correspondiente a cada mercado.

8. Consecuencias industriales: la reforma puede aumentar el valor de los buenos datos

Si finalmente la EFSA reduce la dependencia de los estudios de 90 días en expedientes enzimáticos apropiados, los desarrolladores más pequeños podrían beneficiarse de menores costes y ciclos de desarrollo más cortos. Pero esas ventajas no serán automáticas. Una mayor exigencia de identificación de cepas, modelización de exposición, comparabilidad de procesos y reproducibilidad bioinformática podría trasladar el gasto desde los estudios animales hacia la ciencia analítica, la gobernanza de datos y la ingeniería de calidad.

Esto crea una oportunidad para los proveedores de enzimas capaces de demostrar una caracterización robusta de sus procesos. Los equipos de compras deberían solicitar unidades de actividad con condiciones de ensayo definidas, TOS, organismo de origen, situación de modificación genética cuando proceda, comparabilidad entre lotes, usos previstos, evaluación de alergenicidad, límites de contaminantes y pruebas de actividad residual en las aplicaciones pertinentes. Un precio atractivo por unidad enzimática puede resultar económicamente engañoso si la aplicación requiere purificación adicional, tratamiento térmico o verificación.

Los clientes industriales también deben distinguir una conclusión favorable de seguridad de la EFSA de la situación de autorización y etiquetado correspondiente a su aplicación exacta. Una enzima empleada para mejorar la manipulación de masas, extraer proteínas vegetales o clarificar bebidas puede afectar de manera diferente al producto final. Seguridad, eficacia tecnológica y autorización de comercialización son tres cuestiones distintas.

9. Oportunidad de investigación e innovación

La oportunidad insuficientemente explorada no consiste en inventar desde cero un nuevo marco de seguridad de enzimas: la EFSA, la FDA y numerosos investigadores llevan tiempo trabajando en evaluación escalonada del riesgo, bioinformática y métodos alternativos. La laguna de investigación más específica es determinar si un sistema integrado de apoyo a decisiones, validado de forma independiente, puede combinar el cribado alergénico basado en secuencias, las pruebas sobre la

cepa productora, los perfiles de impurezas del proceso, los balances de TOS y la exposición específica por uso en una estimación transparente de la incertidumbre residual.

Hipótesis (propuesta, no demostrada): una arquitectura probatoria calibrada según la incertidumbre permitiría identificar más expedientes en los que es improbable que un estudio de 90 días modifique la decisión regulatoria, al tiempo que señalaría con mayor fiabilidad aquellos que requieren pruebas adicionales específicas. Es plausible porque las distintas fuentes de evidencia suelen examinarse por separado, aunque la decisión dependa de su interacción. La hipótesis sigue sin demostrarse hasta su evaluación frente a expedientes reales y resultados independientes.

La validación debería comenzar con una revisión sistemática de la literatura y del panorama de patentes y divulgaciones públicas; este artículo no reivindica novedad ni patentabilidad. Un conjunto retrospectivo multicéntrico de datos debería incluir expedientes enzimáticos con y sin hallazgos toxicológicos, diversos organismos productores y diferentes usos alimentarios. El proyecto debería registrar previamente sus reglas de decisión, comprobar la sensibilidad frente a las versiones de las bases de datos y los supuestos de exposición, e informar tanto de las clasificaciones falsamente negativas como de las falsamente positivas.

El trabajo prospectivo compararía la evaluación convencional de expedientes con el enfoque integrado mediante expertos independientes y enmascarados respecto de la metodología empleada. El sistema debería producir una justificación auditable, no una puntuación opaca de seguridad. Entre los criterios explícitos de fracaso figuran la omisión de peligros biológicamente relevantes, la inestabilidad de resultados tras actualizar las bases de datos, las estimaciones poco fiables de exposición residual y las recomendaciones dependientes de afirmaciones de proceso no verificadas.

Las restricciones regulatorias son importantes: ningún algoritmo puede dispensar por sí solo de un requisito de datos legalmente aplicable y todo expediente debe seguir las orientaciones vigentes de la autoridad competente. La relevancia industrial residiría en identificar antes los experimentos decisivos, mejorar la homologación de proveedores y diseñar con mayor eficiencia conjuntos de pruebas reutilizables internacionalmente. El concepto constituye un programa de investigación, no un producto INTABIOTECH validado.

10. Hoja de ruta para la implantación práctica

A corto plazo, los desarrolladores de enzimas deberían catalogar los expedientes existentes por cepa, proceso de fabricación, aplicación prevista y modelo de exposición. Un segundo paso consiste en identificar dónde pueden transferirse las pruebas y dónde un cambio material de proceso o de uso impide dicha transferencia. Esto evita el error habitual de considerar intercambiables todas las preparaciones que comparten una misma denominación de actividad enzimática.

A continuación, las organizaciones deberían crear un registro controlado de evidencias que vincule los datos analíticos originales, la genealogía de lotes, las versiones del software bioinformático, las bases de datos de alérgenos, los parámetros de proceso y las solicitudes regulatorias. Los equipos científicos deberían definir qué constituye una desviación relevante antes del escalado industrial, mientras los equipos jurídicos mantienen evaluaciones fechadas de autorización para cada país.

Por último, la gobernanza debería exigir que las alegaciones comerciales se contrasten con las pruebas reales. «Grado alimentario», «sin enzimas después del procesado», «no alergénico», «autorizado en Europa» y «sostenible» son afirmaciones distintas con requisitos probatorios diferentes. La mayor ventaja comercial de una reforma regulatoria podría ser una mayor confianza en alegaciones acotadas, precisas y reproducibles.

11. Conclusiones

La iniciativa de la EFSA de noviembre de 2026 podría representar un avance significativo hacia una evaluación de seguridad más proporcionada de las enzimas alimentarias. Su importancia no reside en prometer la supresión de estudios animales o de la evaluación de alergenicidad, sino en la posibilidad de asignar los requisitos probatorios según las cuestiones relevantes para una preparación enzimática y un uso definidos.

El desafío científico decisivo es la integración: identidad de la cepa productora, residuos de fabricación, exposición a TOS, similitud de secuencia, interpretación biológica y control de cambios deben constituir una argumentación coherente. Los reguladores deberían publicar criterios transparentes y validarlos tanto frente a ejemplos adversos como tranquilizadores. La industria debería invertir en pruebas analíticas trazables en lugar de presumir que la reforma metodológica facilitará automáticamente el cumplimiento.

Para los sectores alimentario y biotecnológico, la oportunidad de innovación más sólida consiste en disponer de un expediente científico más informativo y reutilizable internacionalmente, sin confundir la portabilidad de las pruebas con la portabilidad de las autorizaciones legales.

Referencias y fuentes primarias

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

[2] EFSA (2026). Borrador de programa del encuentro sobre seguridad de enzimas alimentarias de noviembre de 2026. https://www.efsa.europa.eu/sites/default/files/2026-10/draft_agenda_info_session_enzymes.pdf

[3] EFSA (2021). Enzimas alimentarias: actualización de las orientaciones científicas. 21 de octubre de 2021. https://www.efsa.europa.eu/en/news/food-enzymes-scientific-guidance-updated

[4] FDA de Estados Unidos. Guía para la industria: recomendaciones para presentar datos químicos y tecnológicos en solicitudes de autorización de aditivos alimentarios y notificaciones GRAS relativas a preparaciones enzimáticas. https://www.fda.gov/regulatory-information/search-fda-guidance-documents/guidance-industry-recommendations-submission-chemical-and-technological-data-food-additive-petitions

[5] EFSA (2021). Estudios toxicológicos para la presentación de un expediente sobre enzimas alimentarias: reunión con las partes interesadas.

https://www.efsa.europa.eu/en/events/event/toxicological-studies-submission-dossier-food-enzymes

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

[7] Agencia de Normas Alimentarias del Reino Unido (FSA). Registro de productos alimentarios y piensos regulados autorizados en Gran Bretaña y orientaciones sobre situación jurídica aplicable. https://data.food.gov.uk/regulated-products

[8] FDA de Estados Unidos. Preparaciones enzimáticas utilizadas en alimentos (lista parcial). https://www.fda.gov/food/generally-recognized-safe-gras/enzyme-preparations-used-food-partial-list

[9] EFSA (2026). Tema de enzimas alimentarias: últimos dictámenes y actualizaciones del pleno, incluida la reunión del 10 al 12 de noviembre de 2026. https://www.efsa.europa.eu/en/topics/topic/food-enzymes

[10] Reglamento (CE) n.º 1331/2008 por el que se establece un procedimiento de autorización común para aditivos, enzimas y aromas alimentarios. https://eur-lex.europa.eu/eli/reg/2008/1331/oj

[11] EFSA (2026). Evaluación de seguridad de una ampliación de uso de endo-1,4-β-xilanasa procedente de Aspergillus oryzae NZYM-FA. EFSA Journal. DOI: https://doi.org/10.2903/j.efsa.2026.10335

Clasificación de las evidencias: la reunión y las orientaciones de la EFSA son fuentes institucionales verificadas; las descripciones jurídicas se refieren a los instrumentos citados; las recomendaciones industriales constituyen interpretación experta; el modelo integrado propuesto es una hipótesis y un programa de investigación, no una prestación demostrada.

Áreas de conocimiento INTABIOTECH relacionadas: Biotecnología · Seguridad alimentaria · Asuntos regulatorios · Tecnologías de procesado · IA y alimentación · Investigación emergente

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