La toxicología de un proceso de fabricación

Qué revela la revisión retrospectiva de EFSA de 2026 sobre estudios de enzimas alimentarias acerca de las impurezas, la exposición, la relevancia biológica y la próxima generación de expedientes de seguridad

José M. López, BSc, MD, PhD, LLD (C)

Resumen

El examen retrospectivo realizado en 2026 por la Autoridad Europea de Seguridad Alimentaria de 258 estudios de 90 días en roedores presentados para la evaluación de enzimas alimentarias ofrece una señal importante, aunque susceptible de interpretaciones erróneas. EFSA comunicó que la mayoría de los estudios no revelaron problemas de seguridad y que los relativamente escasos efectos observados estaban relacionados con fenómenos gástricos locales de limitada relevancia humana o con impurezas derivadas de la fabricación, más que con la propia proteína enzimática. Este artículo examina qué puede modificar legítimamente este hallazgo en la toxicología industrial y qué no. El análisis relaciona la identificación de cepas microbianas, el control de la fermentación, los sólidos orgánicos totales, la exposición alimentaria, la eliminación específica durante el procesado, la alergenicidad, los métodos sin animales y el marco jurídico de autorización de enzimas alimentarias. Dos dictámenes recientes de EFSA proporcionan ejemplos cuantitativos contrapuestos. Se propone un programa de investigación que vincule las huellas del proceso y los perfiles de impurezas con decisiones toxicológicas basadas en la exposición, sin interpretar un patrón retrospectivo exploratorio como una exención de las exigencias legales de prueba. La oportunidad industrial no consiste en prescindir de los ensayos de seguridad, sino en construir evidencias mejores y más discriminantes sobre el origen de los peligros y sus vías de llegada al consumidor.

Palabras clave: *enzimas alimentarias; toxicología; impurezas de fermentación; sólidos orgánicos totales; métodos alternativos; evaluación de la exposición; ciencia regulatoria; control de procesos; alergenicidad*.

1. Un resultado retrospectivo con consecuencias futuras

En mayo de 2026, EFSA celebró una sesión pública informativa sobre una revisión retrospectiva, iniciada por la propia Autoridad, de estudios de 90 días en roedores incluidos en expedientes regulatorios de enzimas alimentarias. Su comunicación preliminar abarcó 258 estudios y señaló que la mayoría no había puesto de manifiesto problemas de seguridad. Cuando aparecieron efectos, EFSA describió un pequeño subconjunto atribuible a efectos gástricos locales en roedores considerados no pertinentes para los seres humanos o a impurezas y contaminación de fabricación, y no a la propia enzima [1]. Esto no constituye una exención general definitiva, ni demuestra que todas las preparaciones enzimáticas sean inocuas, ni permite concluir que la identidad del microorganismo productor carezca de importancia. Es una señal acerca de la distribución de los hallazgos toxicológicos observados en un conjunto histórico concreto de datos regulatorios.

El resultado importa porque la evaluación de enzimas alimentarias ocupa una posición científica singular. La sustancia biológicamente activa suele ser una proteína producida por fermentación; la preparación comercializada también puede contener residuos del medio fermentativo, metabolitos, proteínas de la célula hospedadora, coadyuvantes tecnológicos, sales y otras materias orgánicas. Posteriormente, los procesos industriales someten la preparación a condiciones que pueden eliminar, desnaturalizar o transformar sus componentes. El consumidor no está expuesto a una denominación enzimática abstracta, sino a la fracción de esa preparación concreta que persiste en un alimento determinado al nivel de uso previsto. Por tanto, la identificación de peligros sin considerar el contexto de fabricación y exposición puede resultar analíticamente incompleta.

La cuestión para los reguladores no es si un estudio con animales posee valor intrínseco, sino si puede predecirse su aportación marginal de información y si otras evidencias pueden detectar más directamente los mismos riesgos relevantes. Para la industria, la cuestión consiste en mejorar los expedientes sin interpretar una observación retrospectiva preliminar como permiso para rebajar las exigencias. Ambas cuestiones requieren separar cuidadosamente la evidencia de la inferencia.

2. Qué evalúa realmente un estudio de 90 días

El material de ensayo no es un concepto bioquímico puro

Un estudio oral de dosis repetidas evalúa habitualmente el comportamiento toxicológico del material administrado durante un periodo definido. En las preparaciones obtenidas por fermentación, el material de ensayo puede caracterizarse mediante sólidos orgánicos totales (TOS), actividad enzimática, identidad del lote y composición. Los TOS constituyen una convención para expresar dosis y exposición, no una medida directa de moléculas enzimáticas activas ni una medida universal de potencia toxicológica. Dos preparaciones con idénticos TOS pueden diferir en actividad enzimática, proteínas residuales, metabolitos secundarios y otros componentes.

Esta distinción adquiere especial importancia cuando un estudio identifica un efecto. Una respuesta a dosis elevadas podría reflejar un componente del caldo de fermentación, un efecto fisicoquímico local de la preparación concentrada, una impureza arrastrada durante el procesamiento posterior o una propiedad intrínseca de la enzima. Sin datos de composición y seguimiento mecanístico, la observación no puede atribuirse automáticamente a una de estas causas. A la inversa, la ausencia de un efecto sistémico no demuestra ausencia de potencial alergénico ni garantiza la seguridad en todos los usos previstos.

El margen de exposición es una relación aritmética condicionada

El margen de exposición (MoE) compara habitualmente un punto de referencia toxicológico, como el nivel sin efectos adversos observados (NOAEL), con la exposición alimentaria humana estimada. El cociente solo resulta útil en la medida en que sean apropiados el punto de referencia, el material ensayado, la estimación de exposición y el patrón de uso supuesto. Un MoE de 1.000 no es una constante biológica: es una relación condicionada por hipótesis. Un cambio en los procesos alimentarios propuestos, los niveles de utilización, los patrones de consumo o los TOS residuales puede modificar el denominador sin alterar la identidad de la enzima.

La evaluación de EFSA de 2026 de una preparación que contenía orizina y leucil aminopeptidasa procedentes de Aspergillus sp. FL 72-230 resulta ilustrativa. EFSA estimó una exposición de hasta 0,532 mg de TOS/kg de peso corporal/día e identificó un NOAEL de 585 mg de TOS/kg de peso corporal/día para la preparación nativa, obteniendo un MoE de al menos 1.100. Se evaluó por separado una preparación sometida a tratamiento térmico que contenía únicamente leucil

aminopeptidasa; el panel comunicó un MoE de al menos 4.398 bajo los supuestos de ensayo y exposición indicados [2]. Son evaluaciones de materiales y usos definidos, no un certificado genérico de seguridad para todas las proteasas fúngicas.

Un segundo dictamen de 2026 examinó una ampliación de uso de la triacilglicerol lipasa producida por una cepa modificada genéticamente de Aspergillus oryzae. El panel estimó una exposición alimentaria de hasta 0,494 mg de TOS/kg de peso corporal/día y utilizó un NOAEL previamente establecido de 340 mg de TOS/kg de peso corporal/día, con un MoE de al menos 688 [3]. La evaluación ilustra por qué la autorización y su ampliación son cuestiones sensibles a la exposición. Una sustancia previamente evaluada para dos procesos de fabricación puede necesitar un nuevo análisis cuando se proponen otros seis.

3. Por qué el proceso de fabricación puede convertirse en fuente de peligro

La fermentación genera un entorno químico complejo

Un proceso de producción microbiana tiene un punto de partida biológico, pero su resultado es una mezcla química determinada por la genética de la cepa, la composición del sustrato, la transferencia de oxígeno, el pH, la estrategia de alimentación, la duración del proceso y la purificación posterior. Las fuentes de carbono y nitrógeno pueden introducir impurezas; las respuestas metabólicas pueden variar con el estrés; la recolección y eliminación celular pueden modificar la biomasa residual; la ultrafiltración puede concentrar macromoléculas deseadas mientras permite el paso de especies más pequeñas. Ninguna especificación aislada, como la actividad enzimática o la proteína total, describe todo este espacio de riesgos.

Por consiguiente, los cambios de proceso no son simples optimizaciones de ingeniería. Sustituir un proveedor de nutrientes, cambiar el antiespumante, incrementar el título de fermentación o modificar el punto de corte de una membrana puede alterar el espectro de impurezas. Una estrategia de control robusta debe relacionar esos cambios con preguntas analíticas específicas, en lugar de depender exclusivamente de una especificación nominal de actividad que permanezca inalterada. Por ejemplo, un rendimiento mayor puede coincidir con una carga superior de proteínas de la célula hospedadora o con distintos residuos de bajo peso molecular. Esa posibilidad debe medirse, no darse por supuesta.

La identidad es una variable científica de control

El dictamen de EFSA de junio de 2026 sobre la cepa FL 72-230 indica que el microorganismo productor no pudo asignarse inequívocamente a una especie concreta de Aspergillus y, por ello, se identificó como Aspergillus sp. [2]. Constituye un ejemplo significativo de prudencia taxonómica en una evaluación comercial. Una denominación depositada no es necesariamente la última palabra sobre la identidad de especie; importan la fiabilidad de la caracterización genómica y su relación con el potencial toxigénico. Deben considerarse conjuntamente las evidencias a nivel de cepa, los análisis de secuencias, el historial de producción y los ensayos de contaminantes.

La distinción esencial se establece entre el organismo productor, cualquier organismo viable que permanezca en la preparación final y las sustancias que dicho organismo haya podido producir. Demostrar la ausencia de células productoras viables constituye un control significativo, pero no demuestra por sí mismo la ausencia de metabolitos indeseables. Asimismo, una enzima procedente de una cepa modificada genéticamente exige una caracterización adecuada de la

modificación y del material final; la cuestión regulatoria no puede reducirse a si aparece la palabra «OMG» en una ficha del proveedor.

La purificación posterior puede modificar la vía de exposición

Un proceso puede eliminar los TOS enzimáticos del alimento final y modificar sustancialmente la exposición alimentaria. La evaluación de EFSA sobre la ampliación de uso de la lipasa excluyó dos procesos de fabricación de su cálculo de TOS alimentarios porque en ellos se eliminaban los TOS enzimáticos residuales [3]. La afirmación científica es específica del proceso: el grado y la reproducibilidad de la eliminación dependen de la operación industrial. La hipótesis de eliminación necesita una base documentada, no una declaración genérica de que el procesado destruye las enzimas.

No deben confundirse desnaturalización térmica y eliminación física. El calor puede reducir la actividad catalítica y, sin embargo, dejar presentes fragmentos proteicos u otros componentes orgánicos. La filtración, adsorción y separación pueden eliminar material sin inactivarlo necesariamente. Estos mecanismos tienen firmas analíticas e implicaciones para la exposición diferentes. El expediente debe especificar cuál se invoca, bajo qué condiciones y mediante qué mediciones validadas se sustenta.

4. La alergenicidad sigue siendo una línea de evidencia independiente

Una de las limitaciones más importantes de un estudio tranquilizador de toxicidad sistémica de 90 días es que no resuelve la alergenicidad. Las enzimas alimentarias son proteínas y sus secuencias pueden mostrar similitudes con alérgenos conocidos. En la evaluación de FL 72-230, EFSA identificó coincidencias de secuencia con alérgenos alimentarios, de contacto y respiratorios y concluyó que no podía excluirse la posibilidad de reacciones alérgicas por exposición alimentaria, aunque no identificó problemas de seguridad en las condiciones de uso previstas [2]. Estas afirmaciones son compatibles, no contradictorias: la conclusión global de seguridad y la incertidumbre residual sobre reacciones alérgicas corresponden a variables de evaluación diferentes.

El cribado de homología de secuencias es una herramienta de identificación de peligros, no una predicción clínica de la frecuencia de reacciones. Debe interpretarse junto con la estabilidad proteica, la exposición, la bibliografía clínica pertinente y la identidad de los alérgenos coincidentes. La sensibilización respiratoria ocupacional también difiere del riesgo por ingestión, aunque sigue siendo relevante para proteger a los trabajadores de planta. Un expediente industrial de seguridad que trate la alergenicidad como un apéndice de la toxicidad sistémica está científicamente desequilibrado.

Para los formuladores, esto importa en panadería, alternativas lácteas, bebidas, ovoproductos y productos nutricionales, donde pueden emplearse enzimas para modificar textura, hidrólisis proteica o comportamiento durante el procesado. La comunicación adecuada debe distinguir controles ocupacionales, exposición a enzimas residuales y obligaciones de información sobre alérgenos al consumidor conforme al marco aplicable. Ningún MoE favorable debe presentarse como prueba de que no pueden producirse reacciones de hipersensibilidad.

5. El problema metodológico detrás de la tranquilidad retrospectiva

Selección y comparabilidad histórica

Un conjunto retrospectivo de estudios presentados no constituye una muestra aleatoria de todos los productos de fermentación posibles. Los solicitantes pueden haber preseleccionado cepas, descartado vías de producción inadecuadas y realizado extensos controles de calidad antes de presentar los expedientes. Por tanto, el conjunto de datos refleja una población industrial y regulatoria ya filtrada. Una elevada proporción de resultados negativos de toxicidad sistémica puede indicar una preselección eficaz, sensibilidad limitada para ciertos parámetros, un peligro sistémico genuinamente bajo entre los candidatos aceptados o una combinación de estos factores.

Los diseños de los estudios, las capacidades analíticas y las normas de presentación también pueden variar a lo largo del periodo considerado. Para que la revisión sirva de fundamento a políticas futuras, serán necesarios criterios transparentes de inclusión, definiciones de variables, reglas de clasificación de impurezas y análisis de sensibilidad. El resumen público no permite por sí solo reclasificar independientemente cada efecto observado. Cualquier afirmación de que los ensayos de 90 días son redundantes con carácter general excedería las evidencias actualmente disponibles en la comunicación preliminar de la sesión informativa.

La atribución exige causalidad, no correlación

Un hallazgo atribuido a impurezas suscita otra pregunta: ¿cómo se estableció esa atribución? Entre las evidencias posibles figuran la comparación de composición entre lotes, la correspondencia dosis-respuesta con una impureza concreta, los experimentos de purificación, la detección analítica de un tóxico conocido o los estudios mecanísticos. Sin ellas, la expresión «relacionado con la fabricación» puede constituir una interpretación plausible, no una atribución causal demostrada. Un análisis retrospectivo moderno debería explicar cómo se asignaron los niveles de confianza y si los revisores independientes alcanzaron conclusiones concordantes.

La implicación industrial es constructiva. En lugar de considerar las impurezas desviaciones incidentales, los fabricantes deberían tratar sus perfiles como resultados medibles del proceso y posibles predictores del comportamiento de seguridad. Esa estrategia puede concentrar los recursos analíticos donde sea más probable detectar peligros significativos. No elimina la necesidad de juicio toxicológico: lo hace más informado desde el punto de vista químico.

6. Arquitectura jurídica: normas europeas y divergencia territorial

Unión Europea y España

El Reglamento (CE) n.º 1332/2008 establece el marco jurídico europeo para las enzimas alimentarias, incluidas las definiciones, los principios de autorización y las condiciones de uso. El Reglamento (CE) n.º 1331/2008 establece un procedimiento común de autorización de aditivos, enzimas y aromas alimentarios. El Reglamento de Ejecución (UE) n.º 562/2012 fija los requisitos de los expedientes de solicitud de autorización de enzimas alimentarias. El Reglamento (CE) n.º 178/2002 establece los principios generales del Derecho alimentario, incluida la responsabilidad del operador y la prohibición de comercializar alimentos no seguros. Estos instrumentos deben interpretarse junto con las disposiciones de autorización y transitorias aplicables, sin presumir que un dictamen favorable de EFSA equivale por sí solo a una autorización comercial ilimitada [4–7].

EFSA realiza la evaluación científica del riesgo; la Comisión Europea y los Estados miembros actúan dentro de la arquitectura pertinente de gestión del riesgo y autorización. España aplica los reglamentos de la Unión directamente aplicables y los ejecuta mediante las autoridades competentes, con estructuras administrativas nacionales relevantes para los controles oficiales. Un dictamen de EFSA no sustituye la comprobación del estatus jurídico vigente de la enzima, su función tecnológica prevista, categoría alimentaria, origen de fabricación y condiciones de uso aplicables.

La transición propuesta hacia evidencias sin animales también debe distinguirse de los requisitos jurídicos vigentes. El ejercicio retrospectivo de EFSA de 2026 constituye una evolución científico-regulatoria, no una modificación en sí misma del Reglamento 1332/2008 ni de las normas sobre expedientes. Los solicitantes no deben interpretarlo como una dispensa automática de las expectativas de estudio. Cuando se proponga un conjunto alternativo de evidencias, serán decisivas su justificación científica y las orientaciones vigentes de la autoridad.

Gran Bretaña e Irlanda del Norte

Gran Bretaña dispone de un contexto propio de legislación alimentaria y autorizaciones tras la retirada de la Unión Europea, con la Food Standards Agency y Food Standards Scotland como organismos relevantes en materia de enzimas alimentarias. Las disposiciones históricas conservadas o asimiladas y los cambios internos posteriores exigen una comprobación específica por jurisdicción. Irlanda del Norte debe evaluarse separadamente conforme a los acuerdos posteriores a la retirada que resulten aplicables; no puede presumirse que una decisión del mercado británico determine su situación. Para un exportador, la exigencia práctica consiste en un examen jurídico específico del producto y su uso, en lugar de tratar la «aprobación del Reino Unido» como un concepto único e indiferenciado.

Estados Unidos

El análisis jurídico estadounidense sigue otra vía. Según el uso previsto y la sustancia, las enzimas alimentarias y sus preparaciones pueden evaluarse conforme a las disposiciones sobre aditivos alimentarios o sobre la base de su reconocimiento general como seguras (GRAS), sujetas a los requisitos legales y regulatorios y al estándar probatorio apropiado para el uso. Una conclusión europea de EFSA constituye información científica útil, pero no una determinación de la FDA. La estrategia del expediente estadounidense puede dar distinto peso al historial del microorganismo productor, los controles de fabricación, las especificaciones de composición, la exposición y el consenso experto. La ausencia de obligación de autorización previa de la FDA en una situación GRAS concreta no debe presentarse como ausencia de obligaciones de seguridad.

Modularidad internacional de los expedientes

Para las empresas que abastecen varios territorios, la arquitectura más eficiente no es una declaración genérica de «cumplimiento global». Consiste en un núcleo científico común —identidad, producción, caracterización de composición, controles de impurezas, toxicología, alergenicidad, estabilidad y exposición— complementado por análisis jurídicos específicos de cada jurisdicción. Los cambios de cepa, sustrato de fermentación, purificación o uso previsto deben activar una reevaluación documentada de las hipótesis científicas y regulatorias.

7. Implicaciones para el desarrollo industrial y las compras

Los hallazgos retrospectivos refuerzan la conveniencia de abordar la calidad enzimática desde el proceso. Los departamentos de compras suelen comparar productos por unidades de actividad declaradas y precio por kilogramo; sin embargo, dos productos con actividad comparable pueden diferir en carga de impurezas, estabilidad, composición proteica residual, contenido de agua y comportamiento en la matriz alimentaria. La métrica comercial pertinente suele ser el coste por efecto tecnológico validado en las condiciones de proceso del cliente, acompañado de un perfil de seguridad aceptable y reproducible.

Los fabricantes deberían desarrollar un marco de atributos críticos de calidad que distinga identidad y actividad del control de impurezas. Puede incluir actividad y estabilidad enzimáticas, sólidos orgánicos totales, límites microbiológicos, identidad de la cepa productora, ausencia de organismos productores viables cuando se exija, metabolitos pertinentes, metales pesados, información sobre alérgenos y notificación de cambios de proceso. La especificación exacta debe reflejar la enzima y el proceso particulares, en vez de convertirse en una lista universal copiada entre productos no relacionados.

Durante la formulación, una misma enzima puede comportarse de manera diferente en bebidas ácidas, alimentos ricos en proteínas, emulsiones lipídicas o procesos a alta temperatura. El pH, la fuerza iónica, la accesibilidad del sustrato, la actividad de agua y el historial térmico modifican la actividad y la exposición residual. Por tanto, un estudio piloto debería medir el efecto tecnológico previsto y, según proceda, la actividad o el material residual. Una declaración genérica del proveedor de que una enzima se inactiva a cierta temperatura no sustituye la validación en la matriz real del producto.

Para las actividades generales de biotecnología y desarrollo de ingredientes de INTABIOTECH, la oportunidad relevante es metodológica: integrar ingeniería enzimática, analítica de fermentación, diseño de procesos y elaboración de expedientes regulatorios. No se afirma con ello que EFSA haya evaluado alguna preparación específica de INTABIOTECH ni que los hallazgos retrospectivos de 2026 establezcan la seguridad de un producto individual. La posible ventaja reside en construir un flujo de evidencias más preciso para proveedores y clientes industriales.

8. Oportunidad de investigación e innovación

Una arquitectura probatoria del proceso a las impurezas y a la exposición

El problema no resuelto consiste en que los expedientes convencionales de seguridad suelen organizar las evidencias por identidad del producto y variable toxicológica, mientras que el origen de ciertos efectos adversos puede residir en residuos de fabricación variables. La revisión preliminar de EFSA sugiere que las impurezas de fabricación merecen especial atención, pero no establece qué huellas analíticas predicen relevancia toxicológica ni si esas predicciones pueden generalizarse entre familias enzimáticas [1]. Esta laguna es técnicamente importante porque un modelo probatorio capaz de identificar lotes o estados de proceso problemáticos antes de los ensayos con animales podría mejorar tanto la garantía de seguridad como la eficiencia investigadora.

Una hipótesis plausible, expresamente no validada, es que la combinación de metabolómica dirigida, espectrometría de masas de alta resolución no dirigida, perfilado proteómico, genómica de la cepa productora y metadatos del proceso pueda identificar patrones de impurezas asociados con problemas toxicológicos de manera más fiable que los TOS por sí solos.

El objetivo no sería sustituir la toxicología por un algoritmo de caja negra, sino generar evidencias interpretables que relacionen entradas y condiciones operativas de fermentación con resultados medibles y, cuando los datos lo permitan, respuestas biológicas.

Itinerario experimental propuesto

La primera fase definiría un conjunto de referencia diverso de preparaciones enzimáticas, con distintos microorganismos productores, esquemas de purificación y variaciones de proceso documentadas deliberadamente. Cada lote se sometería a caracterización de composición armonizada y evaluación cuantitativa de la incertidumbre. La segunda fase utilizaría ensayos in vitro adecuados a su finalidad para examinar citotoxicidad, integridad de barrera, efectos metabólicos relevantes y genotoxicidad cuando estuviera justificado. Los resultados se compararían con expedientes toxicológicos existentes, sin tratar ningún ensayo in vitro aislado como sustituto universal de la seguridad sistémica.

La tercera fase construiría un modelo estadístico sujeto a restricciones mecanísticas. Las entradas incluirían información sobre cepa y sustrato, condiciones de procesado, metabolitos residuales, firmas proteómicas y exposición prevista del consumidor. Las salidas serían alertas de riesgo predefinidas e intervalos de confianza, con separación estricta entre conjuntos de entrenamiento y validación externa. El modelo necesitaría controles negativos, replicación a nivel de lote, muestras de desafío prospectivas y pruebas de cambio de distribución cuando se incorporase un nuevo organismo o una nueva vía de producción.

La cuarta fase integraría la exposición. Un compuesto detectado a alta concentración en la preparación enzimática puede estar ausente tras el procesado, mientras que una impureza traza persistente podría permanecer en un alimento de consumo generalizado. Por tanto, la priorización del riesgo debería incorporar transferencia, transformación y consumo, no únicamente detectabilidad analítica. Cuando el proceso de fabricación alegue eliminación, los balances de materia y las mediciones residuales deberían validar dicha afirmación en condiciones desfavorables pertinentes.

La última fase sería la traslación regulatoria. Cualquier propuesta de utilizar estas evidencias en lugar de estudios convencionales requeriría diálogo con las autoridades competentes y adecuación a las orientaciones vigentes. Los datos de cepas propietarias, los secretos empresariales y los derechos de propiedad intelectual deben gestionarse sin comprometer la auditabilidad. El programa debería publicar métodos analíticos y de validación suficientemente detallados para permitir el examen independiente, protegiendo al mismo tiempo la información de fabricación genuinamente confidencial cuando esté jurídicamente justificado.

Valor industrial potencial y criterios de fracaso

Si tuviera éxito, este enfoque podría mejorar la liberación de lotes, identificar mecanismos de contaminación, facilitar un control de cambios más eficiente y reducir ensayos innecesarios. También podría ayudar a priorizar los estudios que realmente modifican una conclusión sobre el riesgo. Los criterios de fracaso son igualmente importantes: un rendimiento predictivo externo deficiente, la confusión debida al tipo de organismo, huellas analíticas inestables, detección insuficiente de peligros poco frecuentes o incapacidad para relacionar los hallazgos con una exposición realista invalidarían las afirmaciones regulatorias fuertes. La novedad debe demostrarse frente a la bibliografía existente sobre calidad por diseño, ciencias ómicas y nuevos métodos de evaluación antes de afirmar patentabilidad u originalidad científica.

9. Marco de decisión: de la observación retrospectiva al expediente creíble

Una secuencia útil de decisión comienza por la identidad precisa de la cepa productora y de la preparación, seguida de la caracterización de fabricación e impurezas. Después establece los procesos alimentarios previstos y estima la exposición del consumidor al material residual pertinente. Las evidencias toxicológicas y de alergenicidad deben evaluarse frente a esas condiciones definidas, incluida la incertidumbre de las mediciones analíticas y de las estimaciones de exposición. Finalmente, deben confirmarse el estatus jurídico y los requisitos del expediente para cada mercado de destino. Un cambio en cualquier fase anterior puede invalidar las hipótesis de una posterior.

La dirección debería evitar tres atajos. Primero, una evaluación favorable de EFSA sobre una enzima no es transferible a otra por el mero hecho de que ambas se produzcan por fermentación. Segundo, la ausencia de efectos sistémicos en la mayoría de los estudios históricos de 90 días no significa que puedan ignorarse los contaminantes o las reacciones alérgicas. Tercero, el potencial de los métodos sin animales no autoriza a utilizar ensayos no validados como evidencia definitiva de seguridad. El objetivo correcto es un conjunto de pruebas proporcionado, transparente y científicamente discriminante.

10. Conclusiones

Los hallazgos retrospectivos de EFSA de 2026 apuntan a un reequilibrio importante de la ciencia de seguridad de las enzimas alimentarias: pasar de tratar la preparación enzimática como un material de ensayo químicamente indiferenciado a comprender el proceso productivo, sus componentes residuales y las vías reales de exposición del consumidor. La evidencia preliminar es alentadora para evaluaciones más dirigidas y para el desarrollo responsable de métodos alternativos, pero no constituye una exención regulatoria ni elimina el problema específico de la alergenicidad.

Para las empresas biotecnológicas, la principal enseñanza práctica es que la calidad del producto y la credibilidad toxicológica se construyen conjuntamente durante la fabricación. La selección de cepas, el control de sustratos, la purificación, la modelización de exposición y la estrategia jurídica del expediente no son trámites administrativos independientes. Forman un sistema interconectado en el que el diseño del proceso puede generar, eliminar o transformar los peligros que la evaluación de riesgos debe identificar. La próxima frontera de innovación consiste en hacer esas conexiones medibles, reproducibles y susceptibles de revisión independiente.

Referencias y fuentes primarias

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

[2] Panel de EFSA sobre Enzimas Alimentarias (2026). Evaluación de seguridad de una enzima alimentaria con actividades orizina y leucil aminopeptidasa y de una enzima alimentaria tratada térmicamente que contiene solo actividad leucil aminopeptidasa procedentes de Aspergillus sp. FL 72-230. EFSA Journal 24, e10132. https://doi.org/10.2903/j.efsa.2026.10132

[3] Panel de EFSA sobre Enzimas Alimentarias (2026). Evaluación de seguridad de una ampliación de uso de la enzima alimentaria triacilglicerol lipasa procedente de la cepa modificada genéticamente Aspergillus oryzae NZYM-FL. EFSA Journal 24, e10012. https://doi.org/10.2903/j.efsa.2026.10012

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

[5] 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

[6] Reglamento de Ejecución (UE) n.º 562/2012 sobre la presentación de solicitudes de autorización de enzimas alimentarias. https://eur-lex.europa.eu/eli/reg_impl/2012/562/oj

[7] 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

[8] EFSA. Portal temático de enzimas alimentarias, incluidos los dictámenes científicos de noviembre de 2026. https://www.efsa.europa.eu/en/topics/topic/food-enzymes

[9] FDA de Estados Unidos. Generalmente reconocido como seguro (GRAS). https://www.fda.gov/food/food-ingredients-packaging/generally-recognized-safe-gras

[10] Food Standards Agency del Reino Unido. Productos regulados: enzimas alimentarias. https://www.food.gov.uk/business-guidance/regulated-products

Áreas relacionadas del Knowledge Center

Biotecnología · Seguridad alimentaria · Asuntos regulatorios · Tecnologías de procesado · Ingredientes funcionales · Investigación emergente

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