

comisión del codex alimentarius

ORGANIZACION DE LAS NACIONES UNIDAS
PARA LA AGRICULTURA
Y LA ALIMENTACION

ORGANIZACION MUNDIAL
DE LA SALUD

OFICINA CONJUNTA: Viale delle Terme di Caracalla 00100 ROME Tel: +39(06)5701 E-mail: Codex@FAO.org Fax: +39(06)5705.4593

Tema 10 del Programa

CX/RVDF 00/11

S

PROGRAMA CONJUNTO FAO/OMS SOBRE NORMAS ALIMENTARIAS

COMITE DEL CODEX SOBRE RESIDUOS DE MEDICAMENTOS VETERINARIOS EN LOS ALIMENTOS

Duodécima Reunión

Washington, D.C., del 28 al 31 de marzo de 2000

DIRECTRICES SOBRE RESIDUOS EN EL SITIO DE APLICACION DE LA INYECCION

Observaciones de Gobiernos

La CL 1999/35-RVDF invitó a los Gobiernos y Organizaciones Internacionales interesados a que formúlen observacions sobre el Anteproyecto de Directrices sobre Residuos en el Sitio de Aplicación de la Inyección en el Trámite 3.

Se recibieron observaciones de los siguiente países: Canadá, Dinamarca, Suecia, y los Estados Unidos.

Canadá

1. En general se reconoce que los productos veterinarios administrados parenteralmente, particularmente aquellos intentados para una acción prolongada, muchas veces se reducen muy lentamente del tejido del sitio de aplicación de la inyección de los animales. Además, ha sido documentado en la literatura que los sitios de aplicación de la inyección pueden contener concentraciones muy altas de residuos, lo que puede persistir después del período de abstinencia establecido para el producto. En Canadá, los aspectos de salud pública y comercio en el sitio de aplicación de la inyección se dirigen por medio de solicitar que el fabricante entregue los datos de depleción del residuo marcador del sitio de aplicación de la inyección y los otros niveles de residuos son comparados con los niveles de residuos en músculo normal.

2. La concentración del residuo marcador en el sitio de aplicación de la inyección se toma en cuenta cuando se establece el período de abstinencia. Se utiliza un Límite Máximo de Residuos (MRL) para el sitio de aplicación de la inyección que es diez veces el límite para el músculo, y eso es, en nuestra opinión, una mejor manera de enfocarse en

el problema ya que no existe un método reglamentario de residuos para la Ingestión Diaria Admisible (IDA) o Dosis de Referencia Agudo (RfD), ambos de los cuales tienen relación con el total de residuos. El anteproyecto de directrices no proporciona los detalles sobre cómo esta discrepancia obvia va a dirigirse.

Para los medicamentos que se sabe que producen efectos agudos farmacológicos o toxicológicos o respuestas alérgicas, podría dejarse el procedimiento de aplicar un factor de diez al LMR para músculo en evaluar los residuos en el sitio de aplicación de la inyección.

3. Pensamos que nuestra propuesta de tener flexibilidad en aplicar un factor de diez simplificaría el enfoque al problema de residuos en el sitio de aplicación de la inyección. Si durante el monitoreo para residuos se detectara un residuo en el sitio de aplicación de la inyección y que fuera menos de diez veces el LMR para músculo, se podría ensayar muestras adicionales de otro sitio en el mismo y entonces aplicar el LMR.

4. Canadá apoya el trabajo del Comité Conjunto FAO/OMS de Expertos sobre Aditivos Alimentarios (JECFA) en evaluar algunos medicamentos veterinarios, es decir, el carazolol, sobre la base de un nivel sin efectos observables (NSEO) para los efectos farmacológicos que son relevantes a su ingestión por seres humanos como un residuo en tejidos comestibles. Sin embargo, debe reconocerse que la probabilidad de la exposición humana a concentraciones de residuos que superan el LMR en el sitio de aplicación de la inyección es extremadamente baja. Además, la posibilidad de tomar muestras del sitio de aplicación de la inyección en la vigilancia rutinaria de muestras de músculo es un evento raro. Como tal, el enfoque del anteproyecto propuesto de directrices puede percibirse por las autoridades nacionales de reglamentación como más orientado al comercio en vez de a la salud pública.

5. Mientras el dosis de referencia agudo (RfD) puede tener algún mérito en predecir el peligro agudo para seres humanos, se requiere una aclaración para el propósito de su uso en este anteproyecto de directrices. Los toxicólogos tienen conocimiento de que, no obstante los datos de estudios de toxicidad en animales, la información de seres humanos incluidos los efectos fisiológicos y farmacéuticos, la farmacocinética y toxicidad de la química deben tomarse en cuenta en la evaluación de riesgos a los humanos cada vez que sea posible. Las diferencias en especies en respuesta a las químicas representan un tema importante sobre la evaluación y estimación de riesgos para propósitos de reglamentación. Identificar la base mecánica para las diferencias en especies en respuesta a las químicas es una parte importante de la toxicología porque solamente por medio de un conocimiento completo de esas diferencias puede verificarse la pertinencia de datos animales a las respuestas humanas. Por ejemplo, el residuo de bencilpenicilina se regula por nuestro conocimiento de la propensión de reacciones de hipersensibilidad en los seres humanos a este medicamento y los residuos de carazolol, el clenbutarol, ractopamina y otros agentes potentes cardiovasculares se regulan por nuestro conocimiento de la farmacología y toxicología de los ligandos adrenoceptores.

6. Debe hacerse notar que la tripanocida, isometamidio, fue evaluado por primera vez en la 34ª Reunión (1989) de JECFA. JECFA no pudo establecer una IDA porque los resultados de los estudios adecuados de toxicidad, incluidos los de carcinogenicidad (o genotoxicidad) y teratogenicidad y estudios de corto plazo del medicamento no estaban disponibles, ni tampoco existía ninguna información sobre la naturaleza de los metabolitos. En la 40ª Reunión (1992) de JECFA se estableció una IDA de 0-100 ug/kg pc para isometamidio con base en el nivel no tóxico de dosis de 50 mg/kg pc/día en el estudio de ratas de 13 semanas en duración y un factor de inocuidad de 500. JECFA escogió dicho factor de inocuidad debido a los efectos marginales farmacológicos observados en el más bajo dosis en el estudio de ratas y las limitaciones de datos disponibles, aunque se reconoció que ni el medicamento ni sus metabolitos estaban biodisponibles cuando administrado por el vía oral.

7. La propuesta para establecer de nuevo el LMR bajo la sección 4.2 ítem 16 en la página 5 del documento de Codex es innecesaria y no es practicable. Puede existir otra formulación del mismo medicamento administrada por otra vía de administración en la misma especie diana y el cambio del LMR causaría una reevaluación del período de abstinencia.

8. Debe hacerse notar además que en el caso de cloramfenicol, listado en el Apéndice AA≡ de las directrices propuestas, cualquier concentración de este medicamento encontrada en los tejidos comestibles es ilegal en Canadá.

9. Canadá apoya las medidas adicionales delineadas en la sección 6, ítem 29. Algunas formulaciones, para las cuales se sabe que producen residuos en el sitio de aplicación de la inyecciones, tales como suspensiones de medicamentos, el comercio de formulaciones con base en el aceite y excipientes que causan irritación a la piel debe ser disuadado porque, ellos generalmente requieren períodos largos de abstinencia.

Dinamarca

En la parte introductoria de la carta circular se hace mención de que los LMRs tradicionalmente han reflejado el nivel máximo de residuos en los tejidos comestibles alejados del sitio de aplicación de la inyección. Esto no es el caso en la UE, donde los residuos en el sitio de aplicación de la inyección han de cumplir con los LMRs. Por eso, la aceptación del principio de un RfD agudo como un mejoramiento de inocuidad para los consumidores depende del punto de inicio.

En dicha carta circular se supone que la ingestión de un sitio de aplicación de la inyección es un evento raro. Esta suposición requiere documentación, también porque los sitios de aplicación de la inyección no siempre son visibles.

Dinamarca encuentra que para los medicamentos para los cuales un sólo dosis puede tener un efecto sobre el consumidor, p.ej. efectos farmacológicos o alérgicos, ésto debe tomarse en cuenta cuando se establecen las IDAs, así como normalmente se hace cuando se establecen los LMRs en la UE. Los dosis que ejercen estas clases de efectos son

principalmente más bajos que los dosis que ejercen efectos toxicológicos. Esto significa que para estas sustancias, la base de la IDA muchas veces será el RfD agudo.

Para las plaguicidas, la IDA se basa en la ingestión promedia de diferentes productos. Se utiliza el RfD agudo para tomar en cuenta las situaciones cuando individuales comen una cantidad alta de un sólo producto. Para los residuos de medicamentos veterinarios, un paquete de 500 g de carne y productos cárnicos toma en cuenta estas variaciones, puesto que ninguna persona de 60 kg de peso puede comer esa cantidad todos los días y mantener su peso a los 60 kg.

Es cierto que un PA (período de abstinencia) muy largo puede resultar en incidencias de sacrificio de animales antes del final del PA, pero desde el punto de vista de ingestión, el RfD no resolverá el problema, solamente hará legal el PA más corto y la ingestión más alta. Una mejor solución es seguir las medidas descritas en el párrafo 29 para reducir el PA.

Por lo tanto, Dinamarca no puede apoyar el principio del RfD agudo para residuos de medicamentos veterinarios en el de aplicación de la inyección así como se describe, debido a que no cumple con el primer ámbito mencionado en el párrafo 5.

Además, las secciones 5.2 y 5.3 necesitan alguna aclaración. La sección 5.2 debe describir por qué la muestra de músculo ha de analizarse primero, ya que la conclusión se basa solamente en la musculatura del diafragma. Tanto en 5.2 como en 5.3 el texto sobre los niveles de otras químicas debe ser explicado. Normalmente, cuando un laboratorio está verificando un resultado por medio de analizar otra muestra, solamente buscarán la sustancia en cuestión.

En sección 5.3 debe tomarse en cuenta el hecho de que la segunda muestra no necesariamente procede del mismo animal. Depende del producto de importación, p.ej. jamones o salchichas.

Suecia

Suecia apoya la estructura general del Anteproyecto de Directrices de Residuos en el Sitio de Aplicación de la Inyección, preparado por Australia. No obstante, unos pocos temas pueden ser sometidos a una discusión. Para observaciones más detalladas y sugerencias, véa el texto a continuación (en negritas).

INTRODUCCION (p.3, sub-párr 3, el último renglón)

Los ejemplos de las sustancias debe expandirse para incluir otras clases /componentes de medicamentos veterinarios con la posibilidad de efectos tóxicos agudos originando de grandes cantidades de residuos presentes en el sitio de aplicación de la inyección.

Propuesta: " Las sustancias principales de interés son aquellas con efectos farmacológicos o toxicológicos agudos (p.ej. b-bloqueantes, b-agonistas, tranquilizadores, vasodilatadores, anestéticas, (y) corticosteroides **además de las preparaciones conteniendo la vitamina A y selenio**) y sustancias que pueden causar reacciones alérgicas....."

4.1 USANDO VALORES DE DOSIS DE REFERENCIA AGUDO (p.5, sub-párr 15, el último renglón)

Puede resultar difícil entender exactamente qué se entiende por la formulación que... "No se debe suponer que efectos adversos para la salud seguirán si el RfD agudo **se supera marginalmente (?).....**"

Propuesta: **Omitir el renglón entero empezando con**"No se debe suponer efectos adversos en la calculación del RfD agudo".

6. MEDIDAS ADICIONALES DE GESTION DE RIESGOS (p.8, sub-párr 29, el segundo punto)

Algunas preparaciones, p.ej. penicilina, espiramicina, tetraciclina etc. son proporcionadas en formulaciones con un dosis terapéutico que requiere un volumen de inyección bastante grande. En recomendar los dosis divididos de 10 mL, ésto requerría varias inyecciones a la vez, lo que causa stress en el animal y no siempre es practicable desde el punto de vista de tratamiento.

Propuesta. "los medicamentos inyectables no se deben administrar en volúmeners que superan 10 mL por sitio de aplicación de la inyección **cuando practicable**, y deben ser claramente identificados los animales tratados....."

Estados Unidos

La delegación de Australia ha realizado un loable trabajo en presentar un enfoque racional a un problema difícil. Tres áreas son particularmente bien contempladas:

1. Se identifica la naturaleza de la posible exposición humana de los residuos en el sitio de aplicación de la inyección;
2. Se proporciona un enfoque nuevo y científicamente robusto para evaluar la toxicología en el sitio de aplicación de la inyección;
3. Se reconoce la incapacidad de algunos compuestos en producir efectos agudos en niveles de residuos.

Este documento se basa firmemente en consideraciones científicas.

Tenemos algunas sugerencias para cambios. Se presentan a continuación como "de mayor importancia" y "de menor importancia", y más o menos en la orden en que se encuentran en el documento:

Cambios de Mayor Importancia

Los cambios de mayor importancia que sugerimos son:

- Sugerimos que el documento declare de manera clara que el dosis de referencia agudo debe ser establecido para todos los compuestos usados de modo de inyección en los animales productores de alimentos. Algunas partes de la directriz parecen implicar que no necesita establecerse un RfD para los compuestos que no tienen la posibilidad de efectos agudos nocivos en niveles de residuos. Otras partes implican que el RfD debe establecerse para todos los compuestos. Sugerimos la adición del próximo renglón al final del actual **Párrafo 7**: "*Debe establecerse un dosis de referencia agudo para todos los compuestos que tienen un uso inyectable en los animales productores de alimentos.*"
- **Párrafo 10**: No creemos que existe la necesidad de establecer el nivel máximo de residuos en el sitio de aplicación de la inyección. Este no es un requisito para los otros tejidos comestibles. Sugerimos que los tres puntos en este párrafo se eliminen y que los puntos restantes se traten en un párrafo modificado, que se leería como sigue: "Un proceso para establecer normas, el cual refleja una significancia de salud de los residuos en el sitio de aplicación de la inyección incluye los patrocinadores presentando datos de residuos de ensayos apropiadamente realizados para demostrar *la depleción y vulnerabilidad de los residuos en el sitio de aplicación de la inyección cuando el producto se usa según el uso propuesto.*"
- El enfoque delineado en el **párrafo 16** no indica cuál LMR se cambiaría, si necesario, para establecer los períodos de abstinencia que permitirían que los niveles en el sitio de aplicación de la inyección se decrementen hasta abajo del RfD. Los enfoques sugeridos de monitoreo (Sección 5) claramente exigen que el LMR en músculo ha de ser modificado. Sin embargo, si tejidos dianas no musculares se pueden emplear en los procedimientos de vigilancia (lo que no se contempla en la Sección 5) sería el LMR del tejido diana el que tendría que modificarse. También sugerimos otras aclaraciones en este importante párrafo y sugerimos que se lea de la siguiente manera: "El objetivo principal es asegurar que la ingestión diaria de residuos no supere la IDA y que el consumo único en cualquier día no supere el RfD agudo. Entonces, cuando las residuos de productos en el sitio de aplicación de la inyección no se decrementan hasta bajo del RfD agudo, se recomienda que las autoridades nacionales ajusten el PA *del tejido de monitoreo* para asegurar que estos residuos presentes en el sitio de aplicación de la inyección se hayan bajado a niveles más bajose del RfD agudo. En esas instancias, el LMR *para el tejido de monitoreo* debe establecerse de nuevo *para coincidir con el período de abstinencia* cuando los residuos en el sitio de aplicación de la inyección se bajen hasta abajo del RfD agido. *Esto puede dar al patrocinador la oportunidad de ajustar los LMRs de otros tejidos.* En *estos LMRs enmendados*, los residuos en el sitio de aplicación de la inyección no debe presentar ningún peligro agudo. La coacción del nuevo (más bajo) LMR *para el tejido de monitoreo* debe garantizar el cumplimiento *con el PA prolongado.*"
- Estamos en desacuerdo con la idea de que el enfoque descrito en el párrafo 16 es consistente con el método que JECFA empleó cuando evaluaron el carazolol (véa el **párrafo 17**). Cuando evalúan el carazolol, la IDA se estableció con base en los

efectos farmacológicos agudos. Este es un enfoque muy distinto de el de cambiar los LMRs como se propone en el párrafo 16, y es una nueva definición de "IDA" – distinta de la definición proporcionada en el Apéndice C de la directriz. Entonces, los patrocinadores se quedan sin saber cuál enfoque es sugerido por esta directriz, y pueden experimentar alguna confusión sobre la definición de la IDA. Sugerimos que se elimine el párrafo 17 o, si se mantiene, que el primer renglón se substituye con el siguiente texto:

"Anteriormente, JECFA ha utilizado efectos agudos para establecer niveles admisibles de residuos."

- Estamos en desacuerdo, por las razones destacadas a continuación, de que ha de hacer una distinción entre los compuestos de CLASE A y CLASE B en los programas de monitoreo y vigilancia. Sugerimos que se elimine el **párrafo 25** además de todas las otras referencias a CLASES. Sin embargo, creemos que el Apéndice A tiene mérito en proporcionar ejemplos, y debe haber una referencia al mismo en el **párrafo 3**.
- Es difícil entender exactamente qué se intenta en el **párrafo 26**, en parte porque parece que falta algo en el punto c)i). Presuntamente se leería más como el texto de la parte c)i) del párrafo 27. Suponiendo que creemos que el proceso descrito en el párrafo 26 se puede simplificar en alguna de estas dos maneras:
 1. Se se puede suponer (así como parece que supone en el segundo punto) que la musculatura de la diafragma no es un sitio de aplicación de la inyección¹, la decisión se podría basar en una muestra tomada de la diafragma. No importaría si el residuo detectado es de la CLASE A o CLASE B de los compuestos. Si el nivel de residuos supera el LMR² entonces el canal /producto/lote se considera no estar en cumplimiento. Sugerimos que el uso de una muestra del músculo de la diafragma sería un enfoque sencillo y razonable.
 2. Se CCRVDF, por cualquier razón, no quiere aceptar el proceso descrito en el punto 1 anterior, entonces una segunda muestra podría tomarse y usarse cuando la primera muestra contiene residuos más altos que el LMR². Esta segunda muestra se tomaría de cualquier sitio en el canal no cerca de la primera muestra. No importaría si el residuo detectado sea de la CLASE A o CLASE B de los compuestos. Si el nivel de residuos supera el LMR² en la primera muestra, entonces la segunda muestra debe analizarse. Si la segunda muestra se encuentra no estar en cumplimiento, entonces el canal /producto/lote se consideraría no estar en cumplimiento; al contrario, un resultado de conformidad en la segunda muestra indicaría un producto/canal/lote que está en conformidad y la suposición sería que

¹ Nota: si el músculo de la diafragma no puede ser aceptado como un sitio que no sea el de aplicación de la inyección, el segundo punto no será un enfoque aceptable ya que un canal /producto/lote se consideraría no estar en conformidad, basado en una muestra que podría haber tomado de un sitio de aplicación de la inyección. De hecho, saber que los resultados de la primera muestra no estaban en conformidad (para la química "diferente"), la única conclusión razonable es que la muestra de la diafragma sí se tomó de un sitio de aplicación de la inyección y que el canal /producto/lote es aceptable. Ha de notar también que una suposición que la diafragma no es un sitio de aplicación de la inyección no crea la oportunidad para que el productor circunvenga la detección de acción violadora; la probabilidad de detección sería más alta si el productor aplicaba la inyección en la diafragma.

² Esto sería el "nuevo" LMR del tejido de monitoreo así como se establece en el párrafo 16.

la primera muestra se tomó de un sitio de aplicación de la inyección. Es conveniente hacer notar que aunque el canal/producto/lote puede ser aceptado basado en el resultado de una muestra, nunca ocurre una situación cuando un canal /producto/lote sería rechazado sin analizar dos muestras. Confiando en que el músculo de la diafragma no es un sitio de aplicación de la inyección (propuesta 1) se ahorrarían recursos.

- Las observaciones formuladas en la propuesta 2 en el punto anterior sobre el párrafo 26 también se aplican al **párrafo 27**, no obstante, debe hacerse notar que la carne molida elaborada, donde alguna homogeneidad del producto puede ser presumida, podría considerarse no estar en cumplimiento en la base de una muestra que supera el LMR. Además indicarse que en muchas instancias de muestreo en el puerto de entrada, una segunda muestra no tiene mucho valor porque no se puede verificar que esa segunda muestra proviene del mismo animal que la primera. Aunque no tenemos una solución completa para este problema, una solución en parte podría encontrarse por medio de definir un LMR agudo. La peor situación de exposición aguda resulta cuando el consumidor está expuesto a la cantidad máxima de residuos en el sitio de aplicación de la inyección en una sola "sentada". Esto ocurriría si el consumidor comió los 300 g enteros de músculo en una sola comida. Bajo esa suposición, podemos calcular un LMR para la exposición aguda (MRL_{agudo})³. Si una muestra de monitoreo contiene niveles que superan este MRL_{agudo} , el producto/canal/lote sería rechazado sin más muestreo. Creemos que este enfoque debería contemplarse, especialmente para el muestreo en el puerto de entrada. Este enfoque tiene la ventaja adicional de eliminar la necesidad de definir "tamaño de una comida"⁴.
- Sugerimos la eliminación de los últimos dos puntos en el **Párrafo 29**. La industria ya procura desarrollar productos que no causan irritación que no resultan en residuos en el sitio de aplicación de la inyección debido a que tal producto tiene ventajas en el mercado. Pero creemos que la disponibilidad de productos es aún más importante que estas dos restricciones, es decir, si el único producto disponible para tratar una enfermedad es el que, a pesar de las esfuerzos de la industria, causa irritación y exige un período de abstinencia largo, el producto debe disponerse para tratar los animales enfermos.
- Sugerimos que además de la información contenida en el párrafo 13, que se incluya un **Apéndice D**, el cual proporciona más detalles sobre cómo establecer el RfD. Un Apéndice D sería algo similar al siguiente texto:

Apéndice D Propuesto

³ Por ejemplo, si se establece un nivel agudo de ningunos efectos con base en los estudios de animales de laboratorio en 10 mg/kg y un factor de inocuidad de 100 se emplea, el nivel de ningún efecto agudo en los seres humanos sería 0.1 mg/kg o 6 mg en 60 kg peso corporal humano. Se ésto se consumirá en 300 g de carne, entonces la concentración es 6 mg/300g o 20 mg/kg (20 ppm). Esto podría utilizarse como un LMR agudo para los propósitos de monitoreo.

⁴ Este término aparece en el párrafo 18, pero está definido, a nuestro conocimiento.

Tres clases de reacciones de huésped se han identificado como posibles riesgos para la salud humana asociados con el consumo infrecuente de residuos de medicamentos veterinarios en el sitio de aplicación de la inyección en los tejidos comestibles. Las tres clases de reacciones de huésped son: 1) farmacológica, 2) toxicológica, y 3) hipersensibilidad. Las clases de datos necesarios para determinar el RfD agudo para cada de estas tres clases de posibles reacciones se discutirá individualmente más adelante. En cada caso, el objetivo es proporcionar información útil sobre la cual se puede formar una estimación del RfD agudo. Diferencias en las clases de medicamentos, metabolismo *in situ* y perfiles de residuos, formulaciones, y posibilidad de exposición humana precuden el establecimiento de una lista fija de estudios que serían relevantes para cada situación. Por ejemplo, un compuesto medicinal conteniendo proteína medicinal que requiere administración parenteral para su eficacia no será capaz de causar una reacción farmacológica en un ser humano después de exposición oral, ni sería probable que un producto comercializado con veinte años de ventas y ninguna historia de causar reacciones alérgicas requiera nuevos estudios para mostrar una falta de posibilidad alérgica.

Evaluación de Reacción Farmacológica: Agentes farmacológicamente activos (β agonistas, β antagonistas, etc) pueden ser muy potentes; sin embargo, estas actividades normalmente se descubren muy temprano en el desarrollo de un nuevo producto para la salud animal por medio de técnicas de ensayo preliminar de eficacia, toxicidad, o inocuidad-farmacología. Los compuestos que se encuentran ser terapéuticos activos farmacológicamente por cualquier vía deben administrarse oralmente en los estudios de un dosis agudo para determinar el dosis sin efectos en una especie animal de sensibilidad adecuada. El dosis más alto sin efectos analizado, dividido por un factor apropiado, sería entonces el RfD agudo.

Evaluación de Reacción Toxicológica: Los estudios de toxicidad aguda se realizan sobre nuevos candidatos de medicamentos para la salud animal. Investigaciones de toxicidad oral se realizan como un medio de escoger los dosis para estudios de largo plazo de roedores y estudios que no envuelven los roedores como parte de las evaluaciones de la inocuidad de los alimentos para humanos. Estas exposiciones agudas orales a veces se incrementan a los dosis de varios miles de mg/kg para identificar un dosis. Tal dosis sería demasiado alta para los estudios de dosis múltiples. Durante estos estudios, los dosis que causan reacciones agudas tóxicas tales como emesis, ptialismo, diarrea, letargo, ataxia, disnea, prostración, apoplexia, coma, y muerte pueden ser diferenciados de un dosis sin efectos. El dosis más alto sin efectos analizado en estas exposiciones orales agudas, dividido por un factor apropiado de inocuidad, sería el RfD agudo.

Evaluación de Hipersensibilidad: Reacciones de hipersensibilidad requieren una exposición anterior seguida por un período de tiempo necesario para la producción de anticuerpos antes de que se puede evocar una reacción de hipersensibilidad verdadera; como consecuencia, los estudios de dosis único agudo son inadecuados para evaluar esta clase de riesgo de exposición aguda. Para productos actualmente comercializados sin evidencia de sensibilidades humanas resultando de su uso, no existiría la evidencia para sugerir que los estudios de hipersensibilidad oral en un modelo animal son exigidos. Para nuevos compuestos sin una historia de comercio y con posibilidad de sensibilización

desconocidas, deben realizarse los estudios clásicos de hipersensibilidad dérmica de conejillos Indios. Los resultados negativos sugerirían la falta de un posible problema y más trabajo en los modelos animales no serían necesarios. En este caso, un RfD no se establecería para la hipersensibilidad. Los resultados positivos en el estudio dérmico de conejillos Indios sugerirían la posibilidad de la ocurrencia de sensibilidades; sin embargo, se sabe que los dosis bastante grandes de un antígeno son requeridos para sensibilizar los seres humanos por vía oral. Se exigirían estudios específicos para dirigirse a la hipersensibilidad oral en los conejillos Indios si se sabe que los residuos en cantidades suficientes para evocar una respuesta alérgica tienen la posibilidad de presenciarse en el sitio de aplicación de la inyección después de un PA determinado clásicamente. Un nivel sin efectos podría ser determinado y el RfD podría ser calculado por medio de dividir ese nivel por un factor apropiado de inocuidad.

Los estudios expresados arriba exigirían cantidades adecuadas de animales sobre los cuales se podrían hacer evaluaciones. Los estudios se realizarían bajo las Buenas Prácticas de Laboratorio. El RfD usado en la práctica sería el más bajo de los RfDs calculados en las situaciones descritos arriba.
(Fin del Apéndice D Propuesto)

Cambios de Menor Importancia

Los cambios de menor importancia que sugerimos son:

- **CL1999/35 - RVDF (diciembre de 1999)** (Es la "Solicitud para Observaciones sobre el Anteproyecto de Directrices sobre Residuos en el Sitio de Aplicación de la Inyección en el Trámite 3"): El penúltimo párrafo debe leerse como sigue:
"A pesar de las medidas presentadas arriba, algunos medicamentos veterinarios inyectables superan el LMR del *músculo* en el sitio de aplicación de la inyección después de cumplimiento con el PA."
- **Título:** El título debe ser "Anteproyecto de Directrices sobre Residuos de *Medicamentos Veterinarios* en el Sitio de Aplicación de la Inyección"
- **Párrafo 2**, como se lee actualmente, se puede interpretar que este párrafo implique que niveles de residuos en músculo que no está en el sitio de aplicación de la inyección no se puede usar para monitorear o predecir los niveles de residuos en el sitio de aplicación de la inyección y *vice versa*. Pero, el párrafo 16 y los enfoques sugeridos de monitoreo (Sección 5) claramente depende de una correlación entre los niveles en el sitio de aplicación de la inyección y niveles en otros sitios, en particular en un músculo no en un sitio de aplicación de la inyección. Sugerimos que el párrafo 2 se modifique para leerse como sigue:
"Sitios de aplicación de la inyección pueden contener niveles elevados de residuos que pueden persistir después del período de abstinencia *establecido con base en los niveles de residuos en tejidos no en el sitio de aplicación de la inyección*. Los estudios han demostrado que los *residuos en el sitio de aplicación de la inyección muchas veces son mucho más altos que aquellos en otras regiones del canal*."

- **Párrafo 4:** El primer renglón debe leerse: "A pesar de los aspectos de incuidad pública de los residuos en el sitio de aplicación de la inyección de esas químicas con la posibilidad de efectos agudos, el tema de los residuos en el sitio de aplicación de la inyección ocurriendo en niveles más altos que el LMR para *músculo* tiene implicaciones"
- **Párrafo 9:** Sugerimos que este párrafo se lea como sigue:
"Actualmente, los LMRs se establecen basado en la suposición de que el consumidor puede estar expuesto a los residuos diariamente *y que la exposición a estos residuos es aceptable si la ingestión diaria es igual a o menos de la IDA*. Este método no acomoda la ocasión rara en que el consumidor *puede ser* expuesto a niveles de residuos de un sitio de aplicación de la inyección *el cual no se consumiría diariamente, entonces haciendo la IDA no pertinente en esta situación*."
- **Párrafo 15:** Debido a que los expertos empleados y contratados por el patrocinador son los más bien informados sobre el compuesto, sugerimos la siguiente adición:
Renglón 1: "Como parte del procedimiento de evaluación, JECFA debe *usar la información proporcionada por el patrocinador para* identificar los sub-grupos en riesgo..."
Puesto que está consistente con el precedente de JECFA, sugerimos la siguiente adición:
Renglón 4: "Se pueden decrementar solamente cuando se disponen los datos específicos para bajar la incertidumbre en la extrapolación, *o si se dispone la evidencia indicando que el modelo animal es lo suficientemente sensible*."
- **Párrafo 18:** "LMR" en el primero y segundo renglón debe modificarse a "LMRs" (entonces la palabra "hace" debe cambiarse a "hacen" en el segundo renglón) y la palabra "apropiados" en el segundo renglón debe cambiarse a "comestibles respectivos".
- **Párrafo 21:** El primer renglón debe leerse: "Los programas nacionales de residuos pueden muestrear el tejido de músculo de un sitio de aplicación de la inyección y *encontrar residuos no en conformidad*."
- **Párrafo 25:** Si se decide mantener las distinciones entre la CLASE A y CLASE B (sugerimos que no se empleen las distinciones), cada definición en este párrafo debe reemplazar la primera palabra ("residuos") con la palabra "químicas" y los renglones deben terminar con la frase adicional "en niveles posibles de residuos".
- **Párrafo 29:** El segundo punto debe dividirse en dos puntos. La separación debería ocurrir inmediatamente después del número indicando la nota al pie de la página.

- Sugerimos que la definición de "NSOE" según se proporciona en el **Apéndice C** se modifique para incluir el posible uso de datos humanos, los cuales, por supuesto, pueden resultar muy pertinentes si son disponibles. Entonces la definición se leería: "El nivel sin efectos observables es el dosis más alto de una sustancia en los estudios experimentales animales *o estudios humanos* que no causa ningunos efectos tóxicos detectables. El NSEO se expresa en miligramos de la sustancia por kilogramo de peso corporal por día (mg/kg/día)."
- La directriz, específica al uso animal, podría hacerse más comprensible si el **Apéndice C** contuviera definiciones que son específicas para esta situación. Estas definiciones podrían ser tomadas de las definiciones normativas de Codex (con referencia a las mismas), pero ser adaptadas para que hacen referencia clara al uso animal inherente en este documento. Por ejemplo, la definición del LMR debe eliminar la referencia a la "química agrícola" y la definición del PA debe eliminar la referencia a "residuos de plaguicidas". Toda referencia a los residuos puede incluir la frase "en el tejido comestible" para especificar con claridad los residuos pertinentes a este documento.

Agradecemos la oportunidad de formular observaciones sobre esta directriz, y esperamos que nuestras observaciones resulten ser provechosas y reciban la debida consideración.