

comisión del codex alimentarius



**ORGANIZACIÓN DE LAS NACIONES
UNIDAS PARA LA AGRICULTURA
Y LA ALIMENTACIÓN**

**ORGANIZACIÓN
MUNDIAL
DE LA SALUD**



OFICINA CONJUNTA: Viale delle Terme di Caracalla 00100 ROMA Tel: 39 06 57051 www.codexalimentarius.net Email: codex@fao.org Facsimile: 39 06 5705 4593

Tema 7 del Programa

CX/RVDF 1/7 – Add. 1

PROGRAMA CONJUNTO FAO/OMS SOBRE NORMAS ALIMENTARIAS

S

COMITÉ DEL CODEX SOBRE RESIDUOS DE MEDICAMENTOS VETERINARIOS EN LOS ALIMENTOS

Decimatercera Reunión

Charleston, Carolina del Sur, EE.UU., 4 - 7 de Diciembre de 2001

COMENTARIOS SOBRE EL ANTEPROYECTO DE LAS DIRECTRICES PROPUESTAS PARA RESIDUOS EN LOS PUNTOS DE INYECCIÓN

ARGENTINA

1. Sobre los aspectos técnicos de la determinación de la Dosis de Referencia Aguda no hay objeciones técnicas que realizar, debiendo tenerse en cuenta que en el momento de su implementación será necesario realizar una priorización para la fijación del valor correspondiente para los principios activos de uso en medicina veterinaria, para lo cual deberán fijarse criterios de priorización.
2. Sobre el Protocolo de Muestreo para Propósitos de Ejecución Reglamentaria se considera aceptable que la duplicación de muestras se realice en programas de inspección de puertos de entrada de países importadores, debe tenerse en cuenta que sería necesario modificar los procedimientos de muestreo, duplicándose las muestras correspondientes a músculo.
3. Es evidente que la duplicación de muestras de músculo para su análisis, implicará sin duda una mayor erogación a cargo de la industria cárnica.

BRASIL

4. Brasil apoya el documento.

CUBA

5. De acuerdo con el documento pues el cumplimiento de los fundamentos bases del mismo permitirá la protección de la salud pública, a la vez que permitirá la condena sólo de las canales que no cumplan con los criterios correspondientes del nivel aceptable de ingestión dietética aguda y de la ingestión dietética crónica.

REPUBLICA CHECA

6. Quisiéramos llamar su atención a la discrepancia en el enlistado de la vitamina A y de selenio en el Anexo II (reglamento del consejo 2377/90) y al requisito de la determinación de un WHP (periodo de retención) para tejidos después de la aplicación de inyecciones (con respecto a los puntos de inyección).

DINAMARCA

7. Dinamarca apoya el propósito del Anteproyecto de las Directrices Propuestas para Residuos en los Puntos de Inyección. Sin embargo, Dinamarca no puede apoyar los sugeridos LMRMV_s (Límites Máximos de Residuos para Medicamentos Veterinarios) para residuos de medicamentos veterinarios en los puntos de inyección como son descritos en el anteproyecto de las directrices propuestas. Desde el punto de vista danés, y tal como fue previamente comentado en las últimas directrices propuestas, la sugerencia de un segundo LMRMV para músculo llevará a un decaimiento en la seguridad del consumidor.

8. Algunas formulaciones inyectables contienen ingredientes que causan reacciones excesivas en tejidos las cuales pueden resultar en residuos no confirmados en los puntos de inyección, a pesar de que el WHP sea observado. La solución a este problema no es introducir un LMRMV_{PI} (Límites Máximos de Residuos para Medicamentos Veterinarios en los Puntos de Inyección) sino motivar a la industria a desarrollar formulaciones que no causen irritaciones en los tejidos. Esta sería la mejor solución tanto desde el punto de vista del consumidor como al respecto del bienestar animal.

9. Se menciona en el documento que los LMRMVs han reflejado tradicionalmente el nivel máximo de residuos en tejidos comestibles encontrado lejos del punto de inyección. Dinamarca sugiere un cambio en este enfoque. Un LMRMV para tejido de músculo que también cubra residuos en puntos de inyección acomodará, en nuestro punto de vista, la mejor protección al consumidor. Una muestra de residuo no confirmatorio puede entonces ser condenada como uso ilegal de un medicamento veterinario. Estudios de depleción en puntos de inyección deben ser requeridos del solicitante y el WHP puede ser establecido de acuerdo a estos estudios. En formulaciones de larga duración, los residuos en los puntos de inyección pueden persistir por semanas y esto resultará en WHPs largos. Este no es un problema de la seguridad del consumidor sino un problema económico para el granjero y por lo tanto, la duración del WHP se convertirá en un parámetro de competencia muy importante para productores medicinales veterinarios. Sin embargo, es verdad que los WHPs muy largos pueden llevar a incidentes donde animales son sacrificados antes del final del WHP, pero desde un punto de vista de ingestión, la RfD aguda no resolverá el problema, esta sólo legalizará al WHP más corto y a la ingestión más alta.

10. El uso sugerido del LMRMV_{PI} basado en la RfD Aguda implica que el consumo de un punto de inyección con niveles de residuos arriba del LMRMV de músculo es un evento de “una sola vez en la vida”. Esta suposición necesita ser documentada, también porque los puntos de inyección no son siempre visibles. La ocurrencia del daño de tejidos por medio de inyecciones de medicinas está altamente conectado con las habilidades de los productores cuando ellos inyectan

la medicina. En 1996, se encontró daño de tejidos causado por la inyección de una medicina en 15% de las marranas sacrificadas en Dinamarca, por medio de la educación de los productores de marranas en técnicas de inyección y por medio de concentrarse en el problema, este valor se ha reducido al 1-2% en el año 2000. Por lo tanto, la buena práctica en el uso de medicamentos veterinarios es una cuestión muy importante para evitar daño de tejidos y la encapsulación de medicinas.

11. El método de muestreo de tejidos en los puntos de inyección puede afectar la concentración aparente de residuos y por lo tanto es deseable que el método de muestreo sea estandarizado tanto como sea prácticamente razonable. Aunque los residuos en una muestra de 300 g de músculo que contenga un punto de inyección escondido hayan sido reducidos abajo del LMRMV, existe todavía un riesgo de condenar a la canal, si la muestra tomada para análisis es pequeña y contiene el centro del punto de inyección y por lo tanto la parte más concentrada. Este problema continúa sin resolverse. Los residuos en los puntos de inyección por lo tanto, presentan un problema potencial para la vigilancia de residuos, aun si el punto de inyección en el futuro es incluido en el LMRMV de músculo.

12. La sugerencia en el párrafo 23, que en caso de productos empacados la segunda muestra puede ser tomada de un cartón diferente, implica que un nivel más alto de residuos de medicamentos veterinarios será aceptado, porque la muestra no confirmada puede indicar el uso ilegal del medicamento. Esto implica una aceptación escondida del uso ilegal de medicamentos veterinarios.

13. El párrafo 24 declara que productos inyectables no deben ser suministrados en volúmenes más grandes a los 10 ml por punto de inyección. En el ganado vacuno, este enfoque no es posible. Una dosis típica es de 50 ml/ día y con un periodo de tratamiento de 3 días esto resultaría en un total de 15 inyecciones por ganado. Los puntos de inyección múltiples no deben ser usados como una forma de escapar de los problemas de residuos.

14. Si estas directrices resultan en una recomendación de utilizar una RfD aguda, debe notarse que la IDA microbiológica también debe ser usada cuando se establece la RfD aguda. Un enfoque de una RfD aguda no debe ser tomado en consideración si la RfD aguda calculada es más alta que la IDA farmacológica o microbiológica.

FINLANDIA

15. En general, Finlandia siente que este documento debe ser procesado para considerar más seguridad del consumidor. Más aun, el documento parece ser de alguna manera inconsistente con el principio de 'del establo a la mesa'. Adicionalmente a la exposición de corto plazo la importancia de la exposición aleatoria de largo plazo a residuos es ignorada. La exposición de largo plazo puede sensibilizar a los residuos también. La posibilidad de la combinación de varios medicamentos debe también ser tomada en consideración.

16. La evaluación del LMRMV en puntos de inyección puede parecer ser una buena idea a primera vista, pero esto es un trabajo masivo que tiene que ser financiado por alguien, aun para productos viejos. Nosotros sentimos que un estrés mayor debe ser depositado en la industria médica para poder motivar el desarrollo de tales productos que no permanezcan en los puntos de inyección.

17. El monitoreo de residuos en la UE es dirigido a objetivos en lugar de ser aleatorio. Los puntos de inyección no son muestras rutinariamente. Si el punto de inyección tiene cambios macroscópicos, este es removido en el matadero. En la inspección del puerto de entrada, no es posible tomar muestras de los puntos de inyección ya que la carne es normalmente importada en trozos. No vemos la diferencia con el control de importación normal en la sugerencia.

18. La idea de dos muestras en el protocolo de muestreo para propósitos de ejecución reglamentaria no es aceptable. El protocolo sería demasiado lento y caro para poder llegar a ser práctico y uno necesitaría saber qué sustancia buscar.

19. Párrafo 24: Nosotros apoyamos la idea de puntos específicos donde estaría permitido administrar las inyecciones. La regla propuesta de un volumen máximo de 10 ml por punto de inyección es impráctica y resultaría aun en cantidades mayores de puntos de inyección o sería ignorada por los médicos veterinarios practicantes. Las inyecciones múltiples no serían posibles desde el punto de vista del animal tratado. El área amplia y el número de inyecciones sólo ampliarían el área de residuos.

SUIZA

20. ¿Se tiene como objetivo llevar a cabo estudios particulares para aquellos residuos de medicamentos veterinarios que tienen que ser registrados? ¿Habrá alguna reconsideración de sustancias que ya han sido registradas? ¿Son únicamente incluidos los medicamentos veterinarios o también otras sustancias o preparaciones? (p.ej., vacunas). El borrador debe ser limitado a medicamentos veterinarios administrados únicamente por vías de inyección y no por la vía oral.

TAILANDIA

Programas de Inspección de los Puertos de Entrada

21. Párrafo 20: Nosotros proponemos que la última oración sea modificada como se presenta a continuación: “Todos los cargamentos de productos similares del mismo establecimiento exportador pueden ser evaluados más intensamente en la inspección del puerto de entrada hasta que un registro del cumplimiento con el LMRMV_{PI} sea reestablecido”.

Protocolo de Muestreo Propuesto para Propósitos de Ejecución Reglamentaria

22. Párrafo 23: En el caso de un segundo evento, si la primera muestra no cumple con respecto al LMRMV y al LMRMV_{PI}, la canal / consignación es rechazada, y no existe un requisito para analizar la segunda muestra para residuos. Estas medidas correctivas actuales para la detección de residuos que no cumplen con los requisitos son instituidas.

Nos gustaría proponer que la segunda muestra debe ser analizada para residuos, ya que el producto fue ya analizado por el país exportador. Por lo tanto, el resultado del análisis de la primera muestra que es diferente debe ser confirmado.

Medidas Adicionales para el Manejo de Riesgos

23. Párrafo 24: Nosotros proponemos modificar la segunda sangría a que lea como se presenta a continuación: “productos inyectables no deben ser administrados en volúmenes mayores a los 10 ml / una inyección (donde sea posible), y los animales tratados deben ser

claramente identificados en tal manera que ellos puedan ser seguidos por la duración del WHP. Referencia: Una recomendación de los Residuos de Medicamentos Veterinarios en los Puntos de Inyección, Implementación para la Salud Humana y el Comercio Internacional, COMISA, 1996.

Apéndice B – Glosario: WHP (PR) – Periodo de Retención

24. Nosotros quisiéramos proponer borrar el término “comestible” en la primera oración, ya que el significado de tejido cubre al tejido comestible. Referencia: Glosario de Términos y Definiciones, Volumen 3, Codex Alimentarius, 1995.

ESTADOS UNIDOS DE AMÉRICA

25. Los Estados Unidos aprecian el excelente trabajo llevado a cabo en estas directrices propuestas para residuos en los puntos de inyección. Nos complace ofrecer algunas sugerencias para ser tomadas en consideración para finalizar este documento para facilitar cumplimiento con las normas del Codex para alimentos en el comercio internacional.

Introducción

26. EE.UU. sugiere que el documento no debe limitar causas potenciales de la depleción lenta de residuos. Ofrecemos la siguiente alternativa para el párrafo 1: “Algunos medicamentos veterinarios exhiben un perfil de depleción de residuos lento de puntos de inyección intramusculares y subcutáneos. Esto puede ser atribuido, entre otras cosas, a su diseño de formulaciones de emisión lenta o de acción prolongada, o a la irritación de tejidos que puede llevar a reacciones excesivas en tejidos tales como fibrosis, encapsulación o necrosis”.

27. En el párrafo 3, EE.UU. sugiere que la primera oración debe hacer una referencia más específica para residuos de puntos de inyección para aquellos medicamentos veterinarios de mayor interés con respecto a efectos farmacológicos o toxicológicos agudos. Sugerimos que la segunda porción de la primera oración sea modificada para cubrir otros intereses toxicológicos. Por ejemplo, a continuación de “selenio” insertar, “aquellas con efectos toxicológicos de desarrollo y sustancias que puedan resultar en reacciones alérgicas o de hipersensibilidad en ciertos individuos (p.ej., penicilinas)”.

Campo de Aplicación

28. En el párrafo 5, EE.UU. sugiere que es más apropiado hacer referencia a las directrices propuestas como una evaluación de seguridad en lugar de una evaluación de riesgos específica para residuos en los puntos de inyección como es declarado en la primera sangría narrativa. Nosotros reconocemos que estas directrices están destinadas a evaluar el tema de los residuos en los puntos de inyección en una manera que es consistente con los principios de evaluación de seguridad. Nuestro segundo comentario en el párrafo 5 está relacionado con los procedimientos “cuando son aplicados” a programas nacionales de control de residuos. Directrices de control son aplicables para productos en el comercio internacional. Sin embargo, puede ser apropiado sugerir que las directrices del Codex para puntos de inyección “puedan ser aplicadas” por Estados Miembros individuales. Este texto modificado debe ser considerado a través del documento.

Propósito de las Directrices

29. En el párrafo 6, aunque completamente apoyando a la protección de la salud pública de los consumidores, EE.UU. sugiere que aquí y en el resto del documento nuestros comentarios sean tomados en consideración con respecto a la evaluación de seguridad en lugar del uso de la terminología de la evaluación de riesgos y que la idoneidad de la aplicabilidad del anteproyecto de las directrices del Codex a gobiernos nacionales en el párrafo 5 sea considerada.

Evaluación de Riesgos (Seguridad) de Residuos en los Puntos de Inyección

30. En el párrafo 7, EE.UU. está de acuerdo en que la mayoría de las evaluaciones de seguridad del JECFA se concentran en exposiciones a residuos en los alimentos de bajo nivel y de duración de toda la vida y que hay evaluaciones más limitadas que evalúan ocasionalmente exposiciones de corto plazo. Nosotros proponemos las siguientes modificaciones al párrafo 7. Reemplazar “evaluación de riesgos” con “evaluación de seguridad”, en medio del párrafo, insertar “ocasional” antes de “exposición de corto plazo” y revisar la oración en la línea 5 empezando con “Al respecto”, con “Con respecto al consumo de residuos en los puntos de inyección, sin embargo, las directrices publicadas del JECFA para la recomendación de LMRs no es consistente con los principios de la evaluación de seguridad aplicables a la exposición dietética que es de una naturaleza de corto plazo ocasional”. La tercera oración empezando con “El procedimiento”, debe poner en claro por qué el establecimiento de LMRMs para una exposición crónica es adecuado (supuestamente lo que es sugerido es que el modelo dietético es suficientemente conservativo).

Protocolo de Muestreo

31. EE.UU. sugiere que el párrafo 8 debe hacer referencia a “escenarios ocasionales de la exposición de corto plazo”. De nuevo cuestionamos la concentración aparente del párrafo en los protocolos de muestreo para programas nacionales de control de residuos, sin embargo, estamos de acuerdo en que los estados miembros puedan aplicar las directrices del Codex desarrolladas para productos en el comercio internacional. Respecto al protocolo de muestreo (comentarios presentados a continuación) EE.UU. está de acuerdo en que es de mayor importancia que un protocolo de muestreo diferencie entre músculo sin puntos de inyección y músculo con puntos de inyección. La condena de canales que cumplen con los reglamentos no es vista como medida aceptable para lograr la protección de la salud pública. Nosotros sugerimos una alternativa para la última oración: “Con este enfoque, el énfasis continúa estando en la seguridad del consumidor mientras que evita la innecesaria condena de canales”.

32. En el párrafo 12, nosotros sugerimos que sería útil incluir una referencia o dirección de un sitio web para entidades interesadas, (p.ej., <http://www.fda.gov/cvm/guidance/guideline3toc.html>).

33. El párrafo 13 sugiere o asume que el residuo indicador en el punto de inyección será siempre el medicamento madre y que será equivalente a los residuos totales de interés toxicológico. EE.UU. sugiere que la idoneidad del residuo indicador para el efecto de estimar la concentración de residuos en el punto de inyección debe ser confirmada. En general, los residuos en los puntos de inyección están constituidos por una proporción alta del compuesto administrado, ya que el metabolismo post absorción no ha ocurrido. De todas maneras, los residuos en los puntos de inyección necesitan estar relacionados a los residuos totales radiactivamente marcados (concepto de residuo indicador / residuo total) para efectos de la evaluación de seguridad.

34. Los párrafos del 14 al 16 reflejan los comentarios más importantes de EE.UU. Como fue mencionado anteriormente, EE.UU. sugiere insertar “ocasional” antes de “exposición de corto plazo” y en segundo lugar, que en el procedimiento de la evaluación de seguridad, los residuos deben tomar en cuenta a la relación entre los residuos de los puntos de inyección y los residuos totales. El lenguaje de los comentarios previos de EE.UU., modificados para corresponder al formato del documento actual, no es todavía exacto. El comentario previo de EE.UU. propone cambiar el LMRMV para el tejido objetivo utilizado para programas de control de residuos (como un mínimo) para que la depleción de residuos asegure que los residuos en los puntos de inyección estén por debajo del $LMRMV_{PI}$. Respetuosamente, sugerimos el lenguaje alternativo para los párrafos 14 al 16. En el párrafo 14, considérese usar “Ingestión Aguda Estimada (IAE)” como una alternativa a la Ingestión de Corto Plazo Estimada (ESTI). La ecuación en el párrafo 16 debe tomar en cuenta la relación de los residuos en los puntos de inyección con los residuos totales como es medida por estudios radiactivamente marcados (por favor, véanse las ecuaciones que se presentan más adelante).

35. EE.UU. propone que los párrafos incluidos en la sección 15 sean borrados. EE.UU. sugiere que el párrafo 15 sea modificado como se presenta a continuación: “La IAE es reconciliada con la RfD aguda. Si la IAE excede a la RfD, esta situación necesita ser reevaluada, como sea apropiado”.

36. En el párrafo 16, EE.UU. sugiere que la ecuación necesita ser revisada ya que, como está escrita, esta equipara a la IAE (ESTI) con la RfD aguda que es únicamente el caso si los residuos en los puntos de inyección son equivalentes a los residuos totales. Las ecuaciones serían como se presentan a continuación:

$$IAE = LMRMV_{PI} * LP \div MR/TR$$

$$\text{Transponiendo, } LMRMV_{PI} = IAE \div LP * MR/TR$$

(LP, Porción Grande)

37. EE.UU. llamaría la atención al valor propuesto para LP. El anteproyecto de las directrices hace referencia correctamente a la dieta modelo del JECFA del consumo del tejido de músculo de 0.3 kg. En la reunión 52ª del JECFA, los residuos en los puntos de inyección fueron evaluados para el doramectín (Ref.: FAO, Artículo de Alimentos y Nutrición 41/12, página 32). En este análisis el JECFA indicó que las concentraciones de residuos eran comparables para muestras de 0.3 kg y de 0.5 kg de tejido de puntos de inyección. Esto sugiere una base muy pequeña para la selección de un tamaño de muestras más grande para el análisis de residuos. No obstante, otras alternativas pueden ser apropiadas, por ejemplo, un enfoque de un intervalo de confianza estadístico, o el valor del 97.5º percentil para los consumidores de carne propuesto por Australia.

Monitoreo Nacional de Residuos

38. En los párrafos 17 y 18, como se indicó con anterioridad, EE.UU. sugiere que el debate con respecto al programa de control de residuos al nivel de gobiernos nacionales no se encuentra dentro de los términos de referencia del Codex.

39. En el párrafo 18, EE.UU. sugiere que se añada una oración concluyente tal como: “Es necesario determinar si tales residuos que no cumplen con los reglamentos presentan una preocupación de salud adversa a individuos que consumen el punto de inyección”.

Protocolo de Muestreo Propuesto

40. En los párrafos 22 y 23, EE.UU. sugiere que la guía sobre el muestreo para análisis debe estar en acuerdo con los requisitos actuales de los textos del Codex. Una referencia es hecha al *Volumen 3 del Codex Alimentarius, Residuos de Medicamentos Veterinarios en los Alimentos, Segunda edición, Sección 3, Tabla A*. Una guía es presentada para el tejido de músculo con respecto al producto enviado para la evaluación de residuos. En esos casos donde las instrucciones de muestreo no provean para la colecta de dos grupos de músculo diferentes, el Volumen 3 debe ser modificado.

Medidas Adicionales del Manejo de Riesgos

41. En el párrafo 24, EE.UU. sugiere que se haga una referencia a la evaluación de seguridad en lugar del manejo de riesgos y que la segunda nota subrayada sea dividida en tal manera que la nueva entrada hiciera una referencia separada a que “los animales tratados deben ser claramente identificados en tal manera que estos puedan ser seguidos por la duración del WHP.”

Apéndice B – Glosario

42. Las definiciones deben ser revisadas para contener lenguaje conformador al cuerpo del documento. Definiciones sugeridas para la RfD aguda y la IAE son proporcionadas a continuación.

43. RfD Aguda: Modificar la definición para indicar que este número se refiera a los residuos totales en la misma manera en que una IDA se refiere a los residuos totales.

44. IAE – Ingestión Aguda Estimada: Modificar la definición para conformar con la terminología en el documento, indicando que la IAE es un porcentaje de la RfD Aguda (el porcentaje debe ser corregido a residuos totales).

45. LMRMV_{PI}: Remplazar “de corto plazo” con “aguda” para tomar en cuenta la relevancia de los residuos totales como es mencionado con anterioridad.

Apéndice C – Métodos para el Establecimiento de Dosis de Referencia Agudas

46. Australia ha indicado claramente tres escenarios posibles. No obstante, esta sección aparece a poner énfasis en las pruebas específicas y, como resultado, puede aminorar el tema más grande de las dosis de referencia agudas. EE.UU. sugiere que se considere borrar las tres categorías específicas de evaluación y modificarlas como se presenta a continuación:

“Los tipos de datos necesarios para determinar la RfD aguda dependerían del producto de medicamento siendo evaluado y de los puntos límite toxicológicos manifestados. En cada caso, el objetivo es proporcionar información útil sobre la cual una estimación de la RfD aguda pueda ser realizada. Diferencias en los tipos de medicamentos, metabolismo *in situ* y perfiles de residuos, formulaciones y el potencial para la exposición humana excluyen *a priori* el establecimiento de una lista rígida de estudios que serían relevantes para cada situación”.

47. En general, el agente siendo evaluado debe ser suministrado oralmente en estudios de dosis agudas únicas para determinar una dosis sin efectos en un modelo validado de una especie animal adecuadamente sensible. Si están disponibles, los datos sobre los efectos de exposiciones orales agudas en humanos deben también ser evaluados.

48. Los estudios para determinar la RfD aguda requerirían de números adecuados de animales en los que se pudieran realizar evaluaciones científicas validas. Los estudios deben ser conducidos bajo Buenas Prácticas de Laboratorio. La RfD aguda adoptada en práctica estaría basada en una RfD calculada del modelo más apropiado de un sistema de respuesta”.

49. Finalmente, nosotros sugeriríamos un comentario general con respecto a la armonización con otros Comités del Codex evaluando temas de interés relacionados con dosis de referencia agudas (.ej., CCPR).

CONSUMIDORES INTERNACIONALES

50. Consumidores Internacionales apoya el desarrollo de las directrices para residuos en los puntos de inyección. Nosotros apoyamos fuertemente, como es expresado en el párrafo 6, que el primer y más importante objetivo de estas directrices es la protección de la salud pública. Estas directrices pueden ayudar a asegurar que los consumidores sean protegidos de efectos adversos asociados con el consumo de productos animales derivados del punto donde los medicamentos son inyectados.

51. El reporte de la Duodécima reunión del Comité (ALINORM 01/31, párr.118) declara: “El Observador de los Consumidores Internacionales expreso la vista que adicionalmente a los efectos agudos, el documento debe evaluar el potencial para efectos crónicos resultantes del consumo de un punto de inyección, incluyendo efectos crónicos sobre una mujer embarazada durante un periodo de desarrollo crítico”.

52. Nosotros continuamos creyendo que el documento debe evaluar esta preocupación. Específicamente, en el párrafo 3 del Anteproyecto de las Directrices Propuestas, los ejemplos de los medicamentos de interés debido a los efectos farmacológicos o toxicológicos agudos parecen, por la mayor parte, describir medicamentos por su acción farmacológica particular. Estamos preocupados sobre medicamentos que pueden resultar en defectos estructurales o funcionales de largo plazo en los niños o mujeres embarazadas o lactantes que consumen alimentos derivados de un punto de inyección durante un periodo de desarrollo crítico. El tiempo de la exposición puede ser crítico. También de interés son los medicamentos que no pueden provocar verdaderas reacciones alérgicas pero que pueden llevar a reacciones de hipersensibilidad. Sugerimos que el párrafo 3 sea rescrito como se presenta a continuación:

“Desde la perspectiva de la seguridad de un consumidor, los medicamentos veterinarios de mayor interés, con respecto a residuos en los puntos de inyección, son aquellos con efectos farmacológicos agudos (p.ej., bloqueadores-B, agonistas-B, tranquilizantes, vaso dilatadores, anestésicos), aquellos con efectos toxicológicos agudos (p.ej., preparaciones que contienen Vitamina A o selenio, otras neuro toxinas o toxinas contra el desarrollo), y sustancias que puedan llevar a reacciones alérgicas o de hipersensibilidad en ciertos individuos (p.ej., penicilinas, sulfas). Las manifestaciones adversas observadas están relacionadas con exposiciones dietéticas de corto plazo y son, principalmente, de una naturaleza aguda. No obstante, el tiempo de la exposición (p.ej., durante un estado crítico

del embarazo) puede también ser crítico, y en tales casos puede llevar a efectos adversos observados a largo plazo (p.ej., daño al sistema sexual o al desarrollo del sistema nervioso).”

53. Más aun, para asegurar que las subpoblaciones sensibles sean adecuadamente evaluadas, en el párrafo 14 sugerimos que la oración declare “BW = al promedio del peso del cuerpo para la población de interés (p.ej., mujeres embarazadas, niños)”.

54. En el párrafo 7, la segunda oración declara “El procedimiento para el establecimiento de LMRMV_s parece tratar adecuadamente con los residuos de medicamentos de compuestos de toxicidad aguda en los principales tejidos comestibles incluidos en la dieta modelo. “Sugerimos que la razón detrás de la declaración sea clarificada y confirmada”.

55. La última oración del párrafo 8 no es clara. Nosotros sugerimos borrarla o rescribirla como se presenta a continuación: “Con este enfoque, el énfasis continua estando en la seguridad del consumidor mientras que se evita la condena innecesaria de las canales”.

56. En el párrafo 12 debe de haber alguna indicación de cómo el documento de 1994 del FDA que es utilizado como referencia puede ser obtenido. Notamos que no es correcto (en muchos casos) que la ESTI = RfD Aguda.

57. En el párrafo 16, se debe reconocer que el 97.5° percentil es únicamente un ejemplo del valor de consumo que puede ser utilizado. Sugerimos que sea modificado como se presenta a continuación: “Alternativamente, las agencias nacionales pueden preferir el USO DE UN percentil ALTO del valor de consumo de carne (P.EJ., 97.5°) para los consumidores, derivado...”.

58. En el párrafo 18, sugerimos que la siguiente oración sea añadida al final del párrafo: “Es necesario determinar si tales residuos que no cumple con el reglamento presentan una amenaza a los consumidores que ingieren el punto de inyección”.

59. En el párrafo 24, sugerimos que la última oración sea modificada como se presenta a continuación: “Se recomienda que las siguientes medidas adicionales del manejo de riesgos sean tomadas con productos veterinarios inyectables para prevenir que los consumidores ingieran residuos en los puntos de inyección y para evitar disrupciones al comercio”.

COMUNIDAD EUROPEA

60. La Comunidad Europea quiere ofrecer los siguientes comentarios sobre el documento arriba citado “Anteproyecto de las Directrices Propuestas para Residuos en los Puntos de Inyección” basados en la evaluación científica realizada por el Comité para Productos Medicinales Veterinarios en la Agencia de Evaluación de Medicinas Europeas. *(La CE ha mandado la evaluación científica con estos comentarios y estos se presentan a continuación en cursiva).*

61. Desde el punto de vista del consumidor, atención particular debe prestarse a minimizar el riesgo de exposición al punto de inyección. Legislación actual de la Comunidad Europea se encuentra en conformidad con este objetivo.

62. El anteproyecto de las directrices del Codex sobre residuos en los puntos de inyección puede ser considerado como una base para debate pero algunos de los conceptos fundamentales requieren más consideración. Estos puntos son resumidos a continuación.
63. El concepto de $LMRMV_{PI}$ debe de evitarse ya que este resultaría en el establecimiento de dos LMRs diferentes para el tejido de músculo. Los problemas de preocupaciones entre los consumidores con respecto a qué nivel de residuos puede ser considerado seguro y disputas comerciales pueden ser esperados.
64. El concepto de la Dosis de Referencia Aguda a ser usado específicamente para la evaluación de residuos en el punto de inyección no es considerado factible. Sólo existe consenso en la comunidad científica con respecto a cómo establecer tales dosis de referencias para algunas clases de sustancias, principalmente basadas en puntos límite neurotoxicológicos. Otras clases de medicamentos utilizadas en la medicina veterinaria y todos los puntos límite toxicológicos no son cubiertos en la directriz (p.ej., efectos antimicrobianos en el intestino humano, teratogenicidad, aneugenicidad y efectos farmacodinámicos) ¹
65. El protocolo de muestreo propuesto no es apoyado ya que este puede resultar en un número de problemas prácticos y no proporciona garantías de que el punto de inyección pueda ser encontrado. Entre estos se encuentran dificultades con la identificación del punto de inyección, el costo de los análisis y la necesidad de validar los métodos analíticos sobre un rango de concentración más amplio o inclusive la necesidad de un método analítico nuevo cuando el residuo indicador no sea el mismo que el compuesto madre.
66. Las medidas adicionales propuestas del manejo de riesgos son imprácticas. La restricción del volumen de inyección a 10 ml no es apoyada y la inyección no puede ser realizada siempre en una área especificada, aunque una lista corta de posibles puntos de inyección puede ser útil en actividades de la vigilancia de residuos.
67. Aunque un procedimiento de evaluación de riesgos para la ingestión dietética aguda puede ser aplicable en algunos casos, la propuesta no está substanciada por datos y no puede ser apoyada por el momento ¹. Información confiable con respecto a la probabilidad de la exposición del consumidor a residuos de puntos de inyección debe ser obtenida. La Comunidad Europea apoya un mayor desarrollo de esta área con el objetivo de manejar riesgos agudos potenciales para el consumidor.
68. La industria farmacéutica debe ser motivada a desarrollar productos medicinales veterinarios comerciales con un potencial bajo para la persistencia de residuos en los puntos de inyección y la tolerancia local mejorada.
69. La Comunidad Europea ha armonizado el método de muestreo de los puntos de inyección a ser usado en estudios de depleción de residuos con aquel de los Estados Unidos de América desde 1994.

¹ La posición de la Comunidad Europea está basada en la siguiente decisión tomada en la 24ª reunión del Codex Alimentarius: «Cuando hay evidencia de que un riesgo a la salud humana existe pero datos científicos son insuficientes o incompletos, la Comisión no debe proceder a elaborar una norma...» (Alinorm 01/41 – párr. 70)

COMITÉ PARA PRODUCTOS MEDICINALES VETERINARIOS (CVMP)

1. *El CVMP quiere reconocer el trabajo de Australia y del Codex en el difícil tema de residuos en los puntos de inyección. Un debate científico del tema ha existido en el CVMP por varios años. El CVMP consideró que el anteproyecto de la directriz es una base para debate pero algunos de los conceptos fundamentales requieren una consideración mayor y refinamiento.*

2. *El anteproyecto de la directriz del Codex propone el establecimiento de un LMR para punto de inyección en músculo (LMRMV_{PI}). La implicación de esta propuesta es que pueden existir dos LMRs diferentes para músculo. Esto podría resultar en problemas de presentación con la ocurrencia de preocupación entre consumidores sobre qué nivel de residuos debe ser considerado como seguro y disputas de comercio internacional. El término LMRMV_{PI} debe ser evitado.*

3. *El anteproyecto de la directriz incluye una propuesta para el establecimiento de Dosis de Referencia Agudas (RfDs Agudas) para medicamentos veterinarios. Sin embargo, no existe un consenso dentro de la comunidad científica sobre cómo establecer RfDs agudas para algunas clases de sustancias. Muchos productos comerciales destinados a ser suministrados por inyección son antimicrobianos y el punto límite crítico es el efecto en la flora del intestino humano que puede ser de una naturaleza aguda o (sub)crónica. El Apéndice C no debate como tratar con tales puntos límite. Las RfDs agudas no deben ser establecidas para sustancias para las que el punto límite crítico es la teratogenicidad o la aneugenicidad. Faltan directrices internacionalmente acordadas para la conducción de estudios farmacodinámicos, los datos disponibles para medicinas veterinarias pueden variar en calidad y cantidad y la identificación del punto límite farmacológico más apropiado puede no ser simple.*

3. *El anteproyecto de la directriz está basado en un protocolo de muestreo que puede resultar en los siguientes problemas prácticos:*

3.1 *La identificación del punto de inyección puede ser imposible debido a que algunos productos comerciales no resultan en una mancha en el punto de inyección. El muestreo de tejidos puede resultar en el muestreo únicamente de parte de un punto de inyección llevando a resultados que pueden ser difíciles de interpretar.*

3.2 *En algunos casos, la propuesta requeriría una mayor validación del método analítico, a ser realizada sobre un rango de concentraciones más amplio.*

3.3 *A menos que la sustancia madre haya sido identificada como el residuo indicador, es probable que otro método tenga que ser desarrollado para monitorear el LMR del punto de inyección (algunos ejemplos incluyen metamizol (residuo indicador 4-metil amino anitipirina), penetamato (residuo indicador bencilpenicilina) y esteres de dexametasona (los cuales deben ser sometidos a una hidrólisis enzimática para liberar al residuo indicador dexametasona)). Por lo tanto, en tales circunstancias, el establecimiento de una RfD aguda no sería apropiado.*

4. *Las medidas adicionales propuestas del manejo de riesgos pueden ser impracticables. Las inyecciones no pueden ser siempre realizadas en el cuello y restringir el volumen de la inyección a 10 ml no es frecuentemente posible. Algunas*

preparaciones antimicrobianas que son destinadas a ser administradas a animales grandes como ganado necesitan ser administradas en volúmenes de hasta 50 ml por animal y el tratamiento puede ser continuado por varios días. La alternativa sería inyecciones repetidas de volúmenes pequeños resultando en numerosos puntos de inyección y problemas consiguientes del bienestar de los animales. Puntos de inyección múltiples por administración no deben ser usados como una manera de tratar con el problema de los residuos de los puntos de inyección. Las recomendaciones deben ser practicables para el médico veterinario de lo contrario existe el riesgo de que las instrucciones no puedan ser seguidas.

5. El anteproyecto de la directriz describe un procedimiento de la evaluación de riesgos que es aplicable a la ingestión dietética aguda de los residuos de los puntos de inyección. No se proporcionaron datos para substanciar este enfoque. Los productos de carne procesados tales como la carne molida y los embutidos pueden ser preparados de carne originada de las áreas de la canal donde inyecciones son frecuentemente administradas. Algunos sectores de la población (p.ej., niños) pueden tener un consumo más alto de productos de carne procesada. En estas circunstancias, puede existir una necesidad para considerar una exposición repetida del consumidor. Existe sólo información limitada al respecto del consumo de un punto de inyección como una porción única y la información que existe sugiere que esto es un “evento raro”. Existe una cantidad limitada de datos sobre la ocurrencia de manchas visibles en los puntos de inyección en mataderos y de la presencia de residuos de sustancias antimicrobianas en estas manchas. Información similar para otras clases de sustancias no está disponible. Para poder evaluar la probabilidad de la exposición del consumidor a residuos de puntos de inyección y subsiguientemente el riesgo a los consumidores, información confiable debe ser obtenida sobre la frecuencia con la que los consumidores son expuestos a residuos en los puntos de inyección.

6. La industria debe ser motivada a desarrollar productos comerciales con un potencial bajo para la irritación de tejidos así como productos que no resultan en residuos persistentes en el punto de inyección.

7. Para estudios de depleción, la UE ya se ha armonizado con el método para el muestreo de tejidos en los puntos de inyección que es descrito en los Principios Generales de la FDA para la Evaluación de la Seguridad de Compuestos Utilizados en Animales Destinados a la Producción de Alimentos, 1994 (CVMP, Documento de Trabajo: Residuos en Puntos de Inyección, III/5933-EN, Nov. 1994).

FEDERACIÓN INTERNACIONAL PARA LA SALUD ANIMAL (IFAH)

70. Los miembros de la IFAH quisieran ver la terminación temprana de estas directrices y quisieran felicitar a la delegación de Australia por su trabajo en estas directrices.

71. No existe una referencia al hecho de que el consumo de residuos en puntos de inyección es un evento raro. Bajo estas circunstancias, sería útil tener algún debate en el documento sobre la frecuencia de la ingestión de puntos de inyección.

72. La IFAH cree que es necesario declarar si los residuos en los puntos de inyección son un riesgo real o percibido y la probabilidad de que una persona ingiera un punto de inyección que tiene residuos de importancia toxicológica.
73. Párrafo 1: Aunque la formulación o irritación de tejido puede resultar en residuos “más altos” en los puntos de inyección, esto puede no tener consecuencias con relación al consumo de este punto. La última oración del párrafo debe ser borrada, ya que la frase “productos medicinales convencionales” es ambigua. Muchos productos medicinales convencionales pueden ser sistemas de emisión lenta o de acción prolongada.
74. En la línea 3 del párrafo 1 bórrese la palabra “excesiva” ya que esta sería reconocida como una reacción adversa y un componente de vigilancia farmacológica.
75. Párrafo 3: La IFAH cuestiona la inclusión de la “Vitamina A o Selenio” en la línea 3. No vemos una razón para subrayar estas dos sustancias en particular.
76. Párrafo 7: Sugerimos una modificación de la frase de la penúltima oración que dice: “ a menos que la necesidad para tal evaluación de riesgos sea decidida (o juzgada) a ser innecesaria con bases científicas”. El uso de la frase “...no puede ser justificado” no parece apropiado en este contexto. También la palabra “corto plazo” debe ser remplazada por “infrecuente” u “ocasional” en este párrafo y en el párrafo 8.
77. Párrafo 12: En la última oración, la IFAH cree que es apropiado declarar explícitamente que la directriz FDA/CVM requiere que se tome una muestra de 500 g. Adicionalmente, debe ser declarado que el valor $\mu\text{g}/\text{kg}$ del ensayo de esta muestra debe ser utilizado para evaluaciones de exposición sin más corrección.
78. Párrafos 13 – 16: Los miembros de la IFAH han comentado que los métodos para determinar la Ingestión de Corto Plazo Estimada (ESTI) no son claros. Se asume que el residuo indicador será el mismo que el residuo total pero esto necesita ser aclarado en el texto para que los factores de corrección apropiados puedan ser utilizados en situaciones donde esto no sea el caso.
79. El cálculo en el párrafo 14 para la ESTI está basado en el valor más alto del residuo observado en el periodo de retención. Ciertos miembros del CCRVDF pueden preferir utilizar un intervalo de confianza estadístico en la media de los residuos. También en el párrafo 14 puede ser valioso definir el promedio del peso del cuerpo para la población de interés. ¿Es de 60 kg o 70 kg?
80. En el párrafo 15, la IFAH no apoya la oración explícita “limitado a casos donde los LMRMs no han sido establecidos previamente”. Donde los LMRs son actualmente establecidos una revisión de los datos relativos a la nueva directriz puede resultar en una oportunidad para alterar al LMR y al Periodo de Retención (WHP). Donde la vigilancia farmacológica de un producto establecido ha fallado a demostrar cualquier evidencia de un peligro asociado con un residuo en un punto de inyección no debe existir ningún requisito para una reevaluación.
81. En el párrafo 16, existe una oportunidad para que las Agencias Nacionales substituyan valores de consumo alternativos en la ecuación. Una pregunta ha surgido con relación a la variabilidad que esto permitiría en el sistema. Esto es particularmente aplicable en términos del Comercio Internacional de productos de carne.

82. Párrafo 24: Los volúmenes mayores a los 10 ml son frecuentemente utilizados en ganado adulto. La IFAH sugiere que la declaración final "...animales tratados deben ser claramente identificados..." debe tener una viñeta separada.

83. Apéndice C – Página 10: No se hace ninguna mención sobre qué factores de seguridad serían "apropiados". La IFAH cree que un factor de 10x ha sido debatido previamente y estaría de acuerdo con este punto pero otro debate cuestiona si un factor de seguridad sería del todo necesario ya que el consumo de un punto de inyección es un evento raro.