

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 Em ail: codex@fao.org Facsimile: 39 06 5705 4593

Tema 4 del Programa

CX/RVDF 01/4
Noviembre de 2001

PROGRAMA CONJUNTO FAO/OMS SOBRE NORMAS ALIMENTARIAS

S

COMITÉ DEL CODEX SOBRE RESIDUOS DE MEDICAMENTOS VETERINARIOS EN LOS ALIMENTOS

Decimotercera Reunión

Charleston, Carolina del Sur, EE.UU., 3 - 7 de diciembre de 2001

CONSIDERACIÓN DEL ANTEPROYECTO DE LOS LÍMITES MÁXIMOS DE RESIDUOS DE MEDICAMENTOS VETERINARIOS EN EL TRÁMITE 7

PARTE 1: COMENTARIOS PRESENTADOS EN EL TRÁMITE 6 EN RESPUESTA AL CL 2000/28 – RVDF SOBRE EL ANTEPROYECTO DE LÍMITES MÁXIMOS DE RESIDUOS DE MEDICAMENTOS VETERINARIOS ENLISTADOS EN ALINORM 01/31, APÉNDICE V

BRASIL

Clembuterol

1. Brasil apoya el avance al trámite 6, haciendo la observación de que en Brasil no se permite el residuo de este compuesto.

Neomicina

2. Brasil apoya el avance al trámite 6, haciendo la observación de que en Brasil sólo está registrada la formulación de uso oral.

Foxim

3. Brasil apoya que este medicamento sea retenido en el trámite 5, en espera del resultado de la revisión de la Comunidad Europea para el subsiguiente posicionamiento.

Somatotropina Porcina

4. Brasil apoya el avance al trámite 6.

Tianfenicol

5. Brasil apoya el avance al trámite 6.

CANADÁ

6. Canadá no apoya la aprobación del propuesto LMR (Límite Máximo de Residuos) para Clembuterol ya que consideramos que no existen datos suficientes sobre el método analítico señalado. Aunque el JECFA (Comité Mixto FAO/OMS de Expertos en Aditivos Alimentarios, FAO Food and Nutrition, Documento N°. 41/9) proporcionó un método que declaró un límite de cuantificación (LOQ) de 0.05 µg/L (o 0.05 µg/kg utilizando la unidad del LMR revisado para la leche), no se proporcionaron datos en apoyo a esta declaración.

7. Canadá considera que este LMR debe ser retenido hasta que el JECFA o el Grupo de Trabajo del CCRVDF (Comité del Codex sobre Residuos de Medicamentos Veterinarios en los Alimentos) sobre Métodos de Análisis pueda revisar los datos que apoyen al LOQ declarado. El punto fundamental es que, actualmente, no existe un método validado para apoyar al LMR para clembuterol en la leche.

FINLANDIA**Clembuterol**

8. El anteproyecto del LMR del Codex para la leche puede ser apoyado.

Neomicina

9. Los LMRs del Codex para el hígado y riñón bovino son notablemente más altos que los LMRs de la UE. El método analítico disponible para el hígado y riñón no está completamente validado. Los LMRs propuestos para el hígado y riñón no pueden ser apoyados.

Foxim

10. Los LMRs propuestos pueden ser apoyados excepto para la leche.

Somatotropina Porcina

11. No tenemos comentarios.

Tianfenicol

12. Debido a la información inadecuada y a la falta de métodos analíticos validados, la propuesta del Codex no puede ser apoyada.

HAITÍ

13. No tenemos comentarios.

ESPAÑA

Clembuterol

14. Al estar de acuerdo con el LMR fijado por el Codex para la leche, no se formulan observaciones.

Neomicina

15. Se proponen los siguientes LMRs:

Especie	Tejido	LMR (µg/kg)
Vacuno	Hígado	500
Vacuno	Riñón	5000

Foxim

16. Se proponen los siguientes LMRs:

Especie	Tejido	LMR (µg/kg)
Porcinos	Músculo	20
Porcinos	Hígado	20
Porcinos	Riñón	20
Porcinos	Grasa	700

Tianfenicol

17. Se proponen los siguientes LMRs:

Especie	Tejido	LMR (µg/kg)
Porcinos	Hígado	50
Porcinos	Riñón	50

TURQUÍA

18. No tenemos comentarios.

ESTADOS UNIDOS

Clembuterol

19. EE.UU. apoya este LMR. EE.UU. está de acuerdo con la determinación del JECFA de que los residuos de clembuterol en la leche, resultantes del uso de esta sustancia como un agente tocolítico en el ganado lechero lactante, por medio de una inyección única de 0.8 µg/kg pc (**pc**, peso del cuerpo –**bw** en inglés), no presentarían un riesgo a la salud pública. Por lo tanto, se puede recomendar un LMR para la leche.

Neomicina

20. EE.UU. no apoya el anteproyecto de los LMRs para la neomicina y recomienda una reevaluación por parte del JECFA. Nueva información se ha hecho disponible a partir del establecimiento de la IDA (Ingestión Diaria Admisible) (1996) por el JECFA, la cual describe una susceptibilidad inherente a la ototoxicidad de aminoglicósidos resultando en una pérdida rápida e irreversible del sentido auditivo en individuos genéticamente susceptibles. Como un resultado, solicitamos al JECFA que reevalúe la seguridad de la neomicina particularmente, ya que la ototoxicidad de la neomicina afecta la función coclear en comparación a la función vestibular.

21. Nueva información podría apoyar una solicitud para que el JECFA reevalúe los efectos de la neomicina en la microflora intestinal humana. Los resultados preliminares de un estudio de neomicina en un sistema quimiostato, contratado por la FDA, indican un NOEL de 25 µg/kg /día para efectos en la microflora intestinal humana. Los efectos observados en dosis más altas (250 y 2500 µg/kg /día) incluyen un aumento en enterococci resistentes.

Foxim

22. EE.UU. apoya el avance de estos LMTRs (Límites Máximos Temporales de Residuos).

Somatotropina Porcina

23. EE.UU. apoya la decisión del JECFA para clasificar los LMRs para rpSTs (somatotropinas porcinas) como “no especificados” y avanzar esto al trámite 6. EE.UU. no tiene conocimiento de ninguna información científica que pudiera cuestionar la conclusión del JECFA de que el uso de somatotropina porcina no presenta un peligro a la salud humana.

Tianfenicol

24. EE.UU. apoya el avance de estos LMTRs. Las cuestiones sobre residuos que no han sido resueltas serán evaluadas en la 58ª reunión del JECFA (febrero de 2002).

COMUNIDAD EUROPEA

25. A petición de los servicios de la Comisión, la circular del Codex 2000/28 se sometió al examen del Comité de Medicamentos Veterinarios, que es el órgano competente para evaluar los límites máximos de residuos de las sustancias farmacológicamente activas que se emplean en esos medicamentos.

Clembuterol

26. Clembuterol (leche bovina): La Comunidad Europea puede aceptar el anteproyecto de los LMRs del Codex ya que el valor está en acuerdo con el Reglamento del Consejo Europeo (CEE) N°. 2377/90.

Neomicina y Foxim

27. Se recomienda que se acepte el siguiente anteproyecto de los LMRs del Codex ya que estos valores no difieren significativamente de aquellos adoptados por la Comunidad Europea en acuerdo con el Reglamento del Consejo (CEE) N°. 2377/90 y no presentan ningún riesgo con respecto a la seguridad del consumidor: neomicina y foxim.

Somatotropina Porcina

28. Para la siguiente sustancia se recomienda que la Comunidad Europea no otorgue su apoyo al anteproyecto de los LMRs del Codex: somatotropina porcina. No se ha realizado ninguna evaluación de seguridad y de residuos en la Comunidad Europea, ya que ninguna solicitud fue presentada.

Tianfenicol

29. La Comunidad Europea no otorga su apoyo al anteproyecto propuesto de los LMRs del Codex para tianfenicol debido a la severa falta de datos confiables para la determinación de una IDA y la relación del residuo indicador a los residuos totales. Deficiencias muy similares fueron encontradas en el expediente presentado por el JECFA y en el que fue entregado a la Comunidad Europea, y en cuyas bases no fue posible establecer LMRs definitivos.¹

Comparación de la UE (CVMP) / anteproyecto de LMRs del CCRVDF (JECFA):

	IDA	ESPECIE OBJETIVO	RESIDUO INDICADOR	LMRs (µg/kg)			
				Músculo	Grasa	Hígado	Riñón
EU (CVMP)	2.5 µg/kg pc	Porcinos	Tianfenicol	-	-	-	-
		Pescado	“	-			
Anteproyecto CCRVDF (JECFA)	0-5 µg/kg pc	Porcinos	Suma de tianfenicol y conjugados de tianfenicol, medida como tianfenicol.	50	50	100	500
		Pescado	“	50*			

* *Músculo + piel*

30. El CVMP (Comité de Medicamentos Veterinarios) estableció una IDA microbiológica de 2.5 µg/kg pc basada en la media de MIC₅₀ para *Fusobacterium* (0.50 µg/ml) y en una fracción bio disponible de 0.5. Esta IDA microbiológica, siendo más baja que la toxicológica (45 µg/kg pc basada en un NOEL de 9 mg/kg pc /día en un estudio de ratas con una duración de 13 semanas, y un factor de seguridad de 200), fue utilizada para el cálculo de los LMRs.

31. El JECFA estableció una IDA microbiológica de 4.58 µg/kg pc basada en la media de MIC₅₀ para *Fusobacterium* (0.50 µg/ml) y en una fracción bio disponible de 0.4. En este caso el JECFA consideró que el NOEL de 5 mg/kg pc /día en el estudio de carcinogenicidad de ratas fue el punto límite toxicológico más relevante. Aplicando un factor de seguridad de 100, el JECFA estableció una IDA toxicológica de 0 – 50 µg/kg pc/ día.

32. Aunque basadas en puntos límites diferentes, las IDAs toxicológicas establecidas por el JECFA (0 – 50 µg/kg pc /día) y por el CVMP (45 µg/kg pc /día) son muy similares.

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 existe un riesgo a la salud humana pero no hay suficientes datos científicos o los datos científicos están incompletos, la Comisión no debe proceder a elaborar una norma pero debe considerar la elaboración de un texto relacionado, tal como un código de prácticas, siempre y cuando tal texto fuera apoyado por la evidencia científica disponible» (ALINORM 01/41, párr. 81).

33. El JECFA estableció LMRs temporales para pescado y tejidos de cerdo. Debido a la falta de información sobre los metabolitos en los tejidos, el residuo indicador fue definido como la suma del tianfenicol y de los conjugados de tianfenicol, medidos como tianfenicol. El JECFA señaló que no había datos disponibles para determinar la relación del residuo indicador (MR) a los residuos microbiológicamente activos totales (RT) en cualquier especie. El JECFA reconoció que el tianfenicol glucurónico no es activo microbiológicamente, pero podría ser convertido, en humanos, a un medicamento madre microbiológicamente activo después de la ingestión. Faltaban datos cuantitativos sobre la presencia de tianfenicol glucurónico como una porción de los residuos totales. No había un método analítico validado disponible para medir al residuo indicador. Más aun, el JECFA consideró que más trabajo era necesario para establecer la distribución de los metabolitos en los tejidos comestibles.

34. En comparación al JECFA, el CVMP identificó al compuesto madre como un residuo indicador. De una manera muy similar al JECFA, el CVMP consideró la información sobre la relación, del residuo indicador a los residuos microbiológicamente activos totales, como inadecuada y la falta de un método analítico validado.

35. En vista de las deficiencias del expediente evaluado previamente por el CVMP, este organismo no pudo recomendar el establecimiento de LMRs finales para el tianfenicol para cerdos y pescados de aleta siguiendo el establecimiento previo de LMRs provisionales en la UE, los cuales expiraron en 1/1/2001. El CVMP notó deficiencias muy similares en el expediente presentado por el JECFA.

36. En la presente situación no es posible calcular LMRs, debido a una severa falta de datos confiables. No es posible tampoco, por lo tanto, verificar si los LMRs establecidos por el JECFA resultan en una infracción contra la IDA de 2.5 µg/kg pc /día (= 150 µg /persona /día).

37. Debido a la falta de información sobre la relación del residuo indicador a los residuos totales, no es posible apoyar al residuo indicador definido por el JECFA (es decir, la suma de tianfenicol y de los conjugados de tianfenicol, medidos como tianfenicol). De igual manera, puede inclusive no haber suficientes bases para el residuo indicador propuesto inicialmente por el CVMP (es decir, el compuesto madre).

38. El CVMP recomendó no apoyar el anteproyecto de los LMRs del CCRVDF.

FEDERACIÓN INTERNACIONAL PARA LA SALUD ANIMAL (IFAH)

Somatotropina Porcina

39. La IFAH apoya el hecho de que las evaluaciones y conclusiones del JECFA están basadas en una ciencia sólida y que son de naturaleza independiente. Con las crecientes presiones que se depositan en las delegaciones del Codex debido a las implicaciones de las decisiones del Codex en el comercio internacional, el contenido científico de las reuniones de comité del JECFA es frecuentemente subyugado por posiciones predeterminadas. Esto otorga aun más importancia a la naturaleza científica e independiente de las conclusiones del JECFA.

40. Se percibe que, el bloqueo del progreso de ciertos productos que no compaginan con la filosofía de algunos grupos, sobre la producción y el bienestar de los animales, se ha convertido en una práctica común en las reuniones del Comité Codex.. La IFAH desea subrayar que el establecimiento de normas de LMRs del Codex no significa necesariamente que un producto tiene que ser utilizado o registrado globalmente. Países individuales todavía tienen la opción de regular el uso de un producto internamente si éste no compagina con sus métodos de producción animal. Para aquellos países donde el uso de un

producto sí compagina con sus sistemas de producción animal, la IFAH considera que estos no deben ser penalizados por la falta de un LMR oficial cuando el producto ha sido evaluado por el JECFA y ellos han concluido que el producto presenta preocupaciones mínimas para la seguridad humana. La IFAH se preocupa de que la situación para la somatotropina porcina es especialmente problemática en cuanto a que el JECFA reportó un “margen de seguridad grande para el consumo de residuos en los alimentos” y que la presencia de residuos de medicamentos “no presenta una preocupación a la salud”. Si la somatotropina porcina, la cual no representa ninguna preocupación para la salud y que puede conferir salud y otros beneficios como el del puerco menos grasoso, falla en progresar en la próxima reunión del CCRVDF, entonces el Codex no logrará desempeñar su papel de establecer normas de seguridad alimentarias que protegen a la salud del consumidor y que no estorban innecesariamente al comercio de los productos animales.

41. En la duodécima reunión del CCRVDF en marzo de 2000, el anteproyecto de los LMRs propuestos para la somatotropina porcina fue avanzado al trámite 5 con el entendimiento de que su futuro avance estaría sujeto al resultado del debate sobre “otros factores legítimos” por el Comité del Codex sobre Principios Generales. Es nuestro entendimiento que el resultado de este debate no precluyó el uso de la somatotropina porcina bajo la definición de las Buenas Prácticas Veterinarias. Con el paso del cumplimiento de las condiciones de avance, la opinión de la IFAH es que no debe haber más retraso en el establecimiento de LMRs oficiales para la somatotropina porcina.

**PARTE 2: COMENTARIOS NO SOLICITADOS PRESENTADOS SOBRE EL
ANTEPROYECTO DE LOS LÍMITES MÁXIMOS DE RESIDUOS DE
MEDICAMENTOS VETERINARIOS RETENIDOS EN EL TRÁMITE 7
ENLISTADOS EN ALINORM 01/31, APÉNDICE IV**

CUBA

42. Estamos de acuerdo con lo establecido en el Apéndice IV del ALINORM 01/31.

ESTADOS UNIDOS

Abamectin

43. EE.UU. apoya el avance de estos LMRs. Apoyamos el uso de la IDA derivada para abamectin por la JMPR. Apoyamos la conclusión del JECFA de que la definición de residuo de medicamento veterinario no debe incluir al isómero de fotodegradación.

Carazolol

44. EE.UU. concurre con el JECFA en que el consumo de tejido con puntos de inyección, 2 horas después de tratamiento, resultaría en una exposición en exceso de la dosis de referencia aguda (RfD). EE.UU. reconoce que el anteproyecto propuesto de las “Directrices para Residuos en los Puntos de Inyección” proporcionará a países miembros con un asesoramiento sobre las medidas apropiadas para asegurar que los residuos en los puntos de inyección no excedan a la RfD aguda. EE.UU. apoyaría el avance de estos LMRs condicionalmente en la terminación de las Directrices para Residuos en los Puntos de Inyección.

Clortetraciclina / Oxitetraciclina / Tetraciclina

45. EE.UU. apoya el avance de estos LMRs para bovinos, cerdos, ovinos, aves de corral y leche, y el LMTR (Límite Máximo Temporal de Residuos) para pescado, basado en la decisión del Comité en la 12ª reunión. EE.UU. no tiene conocimiento de ninguna información científica que pondría en duda la evaluación de seguridad del JECFA sobre estos antibióticos de la tetraciclina.

Ciflutrín

46. EE.UU. apoya el avance de estos LMRs basado en la decisión del Comité en la 12ª reunión. EE.UU. está de acuerdo con la conclusión del JECFA de que los resultados de la prueba del plano inclinado no tienen la suficiente fuerza científica necesaria para formar la base de una IDA. La IDA del JECFA fue derivada de un estudio crónico y fue basada en la disminución del peso de cuerpo ganado. Esto debe proporcionar una protección adecuada a la salud pública de los efectos neurotóxicos potenciales de esta sustancia, los cuales ocurrieron en animales de experimentación a dosis más altas.

Eprinomectina

47. EE.UU. apoya el avance de estos LMRs basado en la decisión del Comité en la 12ª reunión. EE.UU. está de acuerdo con la determinación del JECFA de que el ratón CF-1 exhibe una sensibilidad única a los efectos tóxicos de este compuesto por un mecanismo que no es relevante a los humanos. Por lo tanto, no es un modelo apropiado para su uso en la evaluación de la seguridad de este compuesto en alimentos humanos.

Flumequina

48. EE.UU. apoya el avance de estos LMRs basado en la decisión del Comité en la 12ª reunión. EE.UU. acepta las bases para la decisión del JECFA para derivar la IDA de las propiedades toxicológicas del medicamento, en lugar de las microbiológicas.

COMUNIDAD EUROPEA

49. La 12ª reunión del CCRVDF en marzo de 2000, donde la Comunidad Europea objetó al anteproyecto de los LMRs para un número de sustancias, solicitó a la Comunidad Europea que proporcionara justificaciones científicas para apoyar sus posiciones. Estas justificaciones son ahora proporcionadas para ciflutrín, eprinomectina y flumequina.

Ciflutrín

50. El estudio de ratas elegido para la determinación de Niveles sin Efectos Observados (NOEL) no puede ser aceptado, ya que cambios en los parámetros hematológicos fueron vistos en todos los niveles de dosis. Más aun, datos recientes sobre los efectos farmacológicos y neurotoxicológicos de ciflutrín (tiempo de dormir con barbiturato en ratones y actividad locomotora) han revelado efectos en dosis más bajas que el NOEL propuesto por el JECFA. Sin embargo, ya que los LMRs propuestos por el Codex están en el trámite 4, la Comunidad Europea no se opone al avance a esta fase, pero presenta preocupaciones con respecto a la evaluación de esta sustancia y solicita una reevaluación. La Comunidad Europea objetaría al avance de los LMRs propuestos al trámite 8, a menos que sus comentarios hayan sido considerados y evaluados satisfactoriamente.

Comparación de la UE (CVMP) / anteproyecto de LMRs del CCRVDF (JECFA/JMPR)

	IDA	RESIDUO INDICADOR	ESPECIE OBJETIVO	LMRs (µg/kg)				
				Músculo	Grasa	Hígado	Riñón	Leche
UE (CVMP)	3 µg/kg pc	Ciflutrín	Bovinos	10	50	10	10	20
Anteproyecto CCRVDF (JECFA/JMPR)	20 µg/kg pc	Ciflutrín	Bovinos	20	200	20	20	40

51. Una IDA de 3 µg/kg pc fue establecida por el **CVMP** basado en el NOEL de 0.3 mg/kg pc para la prolongación del tiempo de dormir con barbiturato en ratones y en un factor de seguridad de 100. El residuo indicador ha sido establecido como la suma de los 4 diasterómeros de ciflutrín. La distribución de ciflutrín en tejidos ha sido tomada en cuenta, siendo la grasa el tejido objetivo principal.

52. Los LMRs propuestos del Codex están basados en la IDA establecida por la JMPR para el uso plaguicida de la sustancia. La IDA de 20 µg/kg pc está basada en el NOEL de 2 mg/kg pc /día derivado de un estudio, de 2 años de duración, de la toxicidad oral en ratas utilizando un factor de seguridad de 100.

53. El CVMP expresa su preocupación con respecto a la IDA y a los LMRs propuestos. Se recomienda que el JECFA/JMPR revise la IDA y los LMRs propuestos a raíz de los comentarios que se presentan a continuación.

54. El estudio elegido como estudio fundamental para la determinación de la IDA no parece apropiado.

- El NOEL derivado del estudio de las ratas no puede ser aceptado. En este estudio, las ratas fueron expuestas a 0, 50, 150 y 450 mg de ciflutrín /kg de alimento animal (igual a 0, 2, 8 y 25 mg/kg pc en hembras y 0, 2, 6, 19 mg/kg pc en machos). Los datos muestran que los 2 niveles de dosis altos resultaron en la retardación del incremento de peso dependiente de la dosis, pero en todos los niveles de dosis se cambiaron varios parámetros hematológicos (p.ej., niveles de glucosa en el suero y concentraciones de hemoglobina).
- Existe evidencia proporcionada por datos farmacológicos y por recientes investigaciones de neurotoxicidad aguda que muestran que los efectos específicos de ciflutrín o ciflutrín-β ocurren en dosis más bajas, especialmente cuando se utilizan vehículos que imitan emulsiones de grasa / agua. Por lo tanto, los efectos farmacodinámicos de ciflutrín (2% cremofor) incluyen la prolongación del tiempo de dormir con barbiturato en ratones (0.1/0.3/1.0 mg/kg pc) a una dosis de 1 mg/kg pc (NOEL 0.3 mg/kg pc). Investigaciones de neurotoxicidad revelaron efectos en la actividad locomotora en dosis individuales a través de gavage y cremofor (LOEL de 0.5 mg/kg pc).

55. No obstante, tomando en consideración que ciflutrín se encuentra actualmente en el trámite 4, se propone que, por el momento, la Comunidad Europea no se oponga al avance de los LMRs propuestos del Codex. En lugar de esto, se propone que las cuestiones de interés se presenten al Codex, y que se solicite al JECFA/JMPR la revisión de su evaluación y la generación de comentarios sobre las cuestiones y las preguntas presentadas. Se propone que la UE declare que ellos objetarían al avance al trámite 8 de los

LMRs propuestos del Codex, a menos que sus comentarios hayan sido tomados en consideración y hayan sido evaluados satisfactoriamente.

Eprinomectina

56. Habiendo considerado la evaluación realizada por el JECFA, puede ser concluido que los LMRs propuestos por el Codex no difieren significativamente de aquellos adoptados por la Comunidad Europea en acuerdo con el Reglamento del Consejo (CEE) N°. 2377/90 y no presentan ningún riesgo con respecto a la seguridad del consumidor. La Comunidad Europea puede aceptar el anteproyecto de los LMRs del Codex para la eprinomectina.

Comparación de la UE (CVMP) / anteproyecto de LMRs del CCRVDF (JECFA)

	IDA	RESIDUO INDICADOR	ESPECIE OBJETIVO	LMRs ($\mu\text{g}/\text{kg}$)				
				Músculo	Grasa	Hígado	Riñón	Leche
UE (CVMP)	5 $\mu\text{g}/\text{kg}$ pc	Eprinomectina B1a	Bovinos	50	250	1500	300	20
Anteproyecto CCRVDF (JECFA)	10 $\mu\text{g}/\text{kg}$ pc	Eprinomectina B1a	Bovinos	100	250	2000	300	20

57. Habiendo reconsiderado la evaluación del JECFA, se puede concluir que el anteproyecto de los LMRs del CCRVDF (JECFA) virtualmente sí proporciona el mismo grado de seguridad al consumidor que los LMRs de la UE/CVMP. Por lo tanto, el CVMP recomienda apoyar al anteproyecto de los LMRs del CCRVDF.

58. Explicaciones científicas detalladas pueden ser proporcionadas si son solicitadas.

Flumequina

59. La Comunidad Europea expresa sus preocupaciones relacionadas a la IDA y a los LMRs propuestos por el JECFA. La IDA toxicológica elegida es substancialmente más alta que la IDA microbiológica establecida en la Comunidad Europea, la cual está basada en datos en los microorganismos predominantes más sensibles (*E. coli*). Más aun, tomando en cuenta las diferentes relaciones del residuo indicador a los residuos totales, la IDA Europea sería excedida a grados variantes en especies diferentes. La única excepción respecto a esto es en la especie de la trucha. Por lo tanto, la Comunidad Europea continúa a no apoyar el anteproyecto de los LMRs del Codex para la flumequina, con la excepción de aquel propuesto para la trucha, el cual es aceptable.

Comparación de la UE (CVMP) / anteproyecto de LMRs del CCRVDF (JECFA)

	IDA	RESIDUO INDICADOR	ESPECIE OBJETIVO	LMRs (µg/kg)				
				Músculo	Grasa	Hígado	Riñón	Leche
UE (CVMP)	8.25 µg/kg pc (microbiológica)	Flumequina	Bovinos	200	300	500	1500	50
			Ovinos, porcinos	200	300	500	1500	Ninguno N/A
			Pollo	400	250	800	1000	N/A
			Pavo	400	250	800	1000	N/A
			Trucha	600 ¹				N/A
nteproyecto CCRVDF (JECFA)	0-30 µg/kg pc (toxicológica)	Flumequina	Bovinos, ovinos, porcinos, pollo	500	1000	500	3000	Ninguno
			Trucha	500 ¹				N/A

¹ músculo /piel en proporciones naturales

60. El CVMP estableció una IDA microbiológica de 8.25 µg/kg pc basada en el MIC₅₀ más bajo (0.33 µg/ml) para los microorganismos predominantes más sensibles (*E. coli*). Esta IDA microbiológica, siendo más baja que la IDA toxicológica, fue adoptada para el cálculo de los LMRs.

61. El JECFA estableció una IDA microbiológica para flumequina basada en el MIC₅₀ de la especie más predominante en la flora intestinal humana, es decir, *Fusobacterium*. En este caso, la IDA toxicológica (redondeada a 30 µg/kg pc) condujo a una IDA más baja y por lo tanto fue adoptada por el JECFA para el cálculo de LMRs. También se hace notar que los LMRs del JECFA no conforman con la distribución del residuo.

62. La IDA propuesta como base para el establecimiento de LMRs del CCRVDF es una IDA toxicológica, basada en el NOEL de 25 mg/kg pc /día para la hepatotoxicidad en un estudio de ratones, de una duración de 3 meses, y en un factor de seguridad de 1000. Este alto factor de seguridad fue elegido para reflejar la corta duración del estudio y la falta de la caracterización histo-química de las concentraciones de hepatocitos alterados. Sin embargo, para este compuesto, el parámetro más sensitivo a ser considerado debe ser el de los efectos microbiológicos. Utilizando el MIC₅₀ más bajo (0.33 µg/ml) para el microorganismo predominante más sensible (*E. coli*), se puede calcular una IDA microbiológica de 8.25 µg/kg pc. Esta IDA es más baja que la IDA toxicológica propuesta y debe, por lo tanto, ser retenida como la base para el establecimiento de los LMRs. La diferencia reportada para la IDA microbiológica establecida por el CVMP y el JECFA es el resultado de un MIC₅₀ diferente y del valor otorgado al bolo fecal diario (150 ml *versus* 220 ml) (véase párrafo 13, Reporte Sumario CVMP, EMEA/MRL/624/99-FINAL, julio de 1999).

63. Tomado en cuenta la relación del residuo indicador a los residuos totales, la cual difiere en las diferentes especies animales, y a los residuos en la leche, la IDA microbiológica sería excedida por cantidades diferentes en especies diferentes, lo cual no puede ser aceptado. Este comentario no es aplicable al LMR para la trucha.

64. Más aun, se debe señalar que el enfoque para el establecimiento de las IDAs microbiológicas está actualmente bajo revisión en la UE, lo cual probablemente influenciará la evaluación en otra revisión de

la sustancia en el futuro. Adicionalmente, las actividades continuas de armonización, particularmente dentro del proceso de VICH, influenciarán la evaluación de la seguridad microbiológica.

65. Las diferencias entre los LMRs del CVMP y los LMRs del JECFA son principalmente el resultado de la diferencia en la IDA establecida, particularmente siendo la diferencia en la evaluación de los efectos microbiológicos. El uso de LMRs del JECFA significaría que el 96% de la IDA de 8.25 µg/kg pc es utilizado en el caso de bovinos y pollo y ya no es posible establecer un LMR para la leche de vaca. Más aun, el uso de LMRs del JECFA para cerdos conduciría a exceder la IDA microbiológica por un 24%.

66. Por lo tanto, el CVMP recomendó a continuar a no apoyar el anteproyecto de los LMRs del CCRVDF (JECFA), con la excepción del LMR para la trucha. El anteproyecto del LMR del CCRVDF para la trucha es considerado aceptable.