

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 5 del Programa

**CX/RVDF 01/5
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., 4 - 7 de diciembre de 2001

CONSIDERACIÓN DEL ANTEPROYECTO PROPUESTO DE LOS LÍMITES MÁXIMOS DE RESIDUOS DE MEDICAMENTOS VETERINARIOS EN EL TRÁMITE 4

PARTE 1: COMENTARIOS PRESENTADOS EN EL TRÁMITE 3 EN RESPUESTA AL CL 2001/28 – RVDF SOBRE EL ANTEPROYECTO PROPUESTO DE LÍMITES MÁXIMOS DE RESIDUOS RECOMENDADO POR LA 54ª REUNIÓN DEL COMITÉ MIXTO FAO/OMS DE EXPERTOS EN ADITIVOS ALIMENTARIOS

BRASIL

1. Brasil apoya el mantenimiento en el paso 3 tomando en cuenta las consideraciones específicas de las siguientes medicinas: Cihalotrin, Diclolanil, Ivermectina, Lincomicina, Melengestrol Acetato y Triclorfón (Metrifonato).

FINLANDIA

Cihalotrin

2. Los LMRs para los tejidos bovinos y para la leche pueden ser apoyados. Los LMRs propuestos para los cerdos y ovejas no pueden ser apoyados porque el residuo indicador en estas especies es desconocido.

Diciclanil

3. La propuesta no puede ser apoyada porque la ingestión diaria máxima basada en la propuesta alcanzaría aproximadamente el 24% de la IDA (Ingestión Diaria Admisible).

Ivermectina

4. No se ha aplicado un LMR para la leche en la UE. No existe información disponible para calcular precisamente la ingestión de residuos de la leche. La propuesta no puede ser apoyada.

Lincomicina

5. El LMR propuesto puede ser apoyado.

Melengestrol Acetato

6. No presentamos comentarios.

Triclorfón

7. En la ausencia de suficiente información sobre el perfil toxicológico y de residuos de esta sustancia, la propuesta no puede ser apoyada.

HAITÍ

8. No presentamos comentarios.

ESPAÑA**Cihalotrin**

9. No se formulan observaciones.

Diciclanil

10. Se proponen los siguientes LMRs:

Especie	Tejido	LMR (µg/kg)
Ovinos	Grasa	50

Lincomicina

11. Se proponen los siguientes LMRs:

Especie	Tejido	LMR (µg/kg)
Bovinos	Grasa	50
Porcinos	Grasa	50
Ovinos	Grasa	50
Pollo	Grasa	50

Melengestrol Acetato

12. No se efectúan observaciones.

TURQUÍA

13. No presentamos comentarios.

ESTADOS UNIDOS**Cihalotrín**

14. EE.UU. apoya todos los LMTRs (Límites Máximos Temporales de Residuos). Las cuestiones toxicológicas y de residuos no resueltas serán evaluadas en la 58ª reunión del JECFA (Comité Mixto FAO/OMS de Expertos en Aditivos Alimentarios) en febrero de 2002.

Diciclanil

15. EE.UU. apoya los LMRs recomendados por el JECFA. EE.UU. apoya el avance de Diciclanil al trámite 5/8 del procedimiento, con omisión de los trámites 6 y 7, por las siguientes razones: Diciclanil es utilizado en todos los principales países productores de ovinos alrededor del mundo; los LMRs y la IDA son los definitivos; y, ningún país ha aprobado LMRs más altos que aquellos recomendados por el JECFA.

Ivermectina

16. EE.UU. apoya éste LMTR para la leche bovina. Las IDAs de EE.UU. y del JECFA son idénticas y la IDMT (Ingestión Diaria Máxima Teórica, TMDI en inglés) no excede a la IDA.

Lincomicina

17. EE.UU. apoya el avance de estos LMTRs para bovinos, ovinos y pollo y los LMRs para cerdos y leche bovina.

Melengestrol Acetato (MGA)

18. EE.UU. apoya el avance de estos LMTRs. EE.UU. ha determinado que cuando los residuos de MGA son utilizados de acuerdo a las buenas prácticas veterinarias, éstos son seguros para el consumo humano.

Triclorfón

19. EE.UU. apoya el avance de éste LMR para triclorfón en la leche. EE.UU. desconoce la existencia de cualquier información científica que pudiera poner en duda la evaluación de seguridad de triclorfón realizada por el JECFA.

COMUNIDAD EUROPEA

20. Se ha recomendado aceptar el proyecto de LMR del Codex para cihalotrín, para las especies bovina y ovina, dado que los valores que en él se contemplan apenas difieren de los adoptados por la

Comunidad Europea en el marco del Reglamento (CEE) N° 2377/90 del Consejo y no suponen riesgo alguno para la seguridad del consumidor.

21. La Comunidad Europea no presta su apoyo al anteproyecto de LMRs del Codex para cihalotrín para tejidos porcinos, por el momento, ya que la relación del residuo indicador a los residuos totales no puede ser determinada debido a la falta de estudios adecuados¹.

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

	IDA	ESPECIE OBJETIVO	RESIDUO INDICADOR	LMRs (µg/kg)				
				Músculo	Grasa	Hígado	Riñón	Leche
UE (CVMP)	5 µg/kg pc	Bovinos	Cihalotrín (suma de isómeros)	---	500	---	50	50
		Porcinos		---	---	---	---	---
		Ovinos		---	---	---	---	---
Anteproyecto del CCRVDF (JECFA)	0-2 µg/kg pc*	Bovinos	Cihalotrín	20	400	20	20	30
		Porcinos		20	400	20	20	N/A
		Ovinos		20	400	20**	20	---

* Resultados de estudios apropiados para establecer un NOEL (Nivel sin efectos observados) para efectos neurológicos y de comportamiento en animales de laboratorio son requeridos para evaluación en 2002.

** Resultados de la validación del método analítico para demostrar un límite de cuantificación de 0.01 mg/kg (hígado ovino) son requeridos para evaluación en 2002.

22. El CVMP (Comité de Medicamentos Veterinarios) estableció una IDA toxicológica de 5 µg/kg pc/ día basada en un NOEL de 0.5 mg/kg pc aplicando un factor de seguridad de 100. El NOEL está basado en un estudio oral de 52 semanas en perros sabuesos, con administración de cihalotrín en aceite de maíz por medio de cápsulas de gelatina; síntomas neurológicos: temblor muscular, desequilibrio y vómito. El factor de seguridad fue considerado justificado porque el estudio de toxicidad fue conducido con un vehículo lipofílico adecuado.

23. El JECFA estableció una IDA de 2 µg/kg pc/ día (120 µg por persona) basada en un LOEL (nivel de efecto observado más bajo) para la inducción de heces líquidas en un estudio de 26 semanas en perros. Un factor de seguridad de 500 fue utilizado debido a la falta de un NOEL para heces líquidas en perros y por la falta de un NOEL para efectos neurológicos y de comportamiento. La IDA del JECFA es temporal y se han solicitado nuevos estudios para establecer un NOEL para efectos neurológicos y de comportamiento en animales de laboratorio.

24. El CVMP identificó a cihalotrín como un residuo indicador en bovinos. Se estimó, de los resultados de los diferentes estudios radiométricos, que cihalotrín representa el 100% de los residuos totales en músculo y grasa, 20% en riñón y 90% en la leche. En ausencia de estudios marcados

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).

radiactivamente en ovinos y porcinos, no se pudo identificar un residuo indicador para las especies. No hubo un método disponible para monitorear residuos de cihalotrín en leche ovina y en tejidos porcinos.

25. Ningún estudio de depleción utilizando cihalotrín marcado radiactivamente fue reportado por el **JECFA** en ninguna especie. El **JECFA** declara tener métodos analíticos adecuados validados para los tejidos comestibles de las tres especies (bovinos, ovinos y porcinos), aunque el método para el hígado en ovinos tiene únicamente un estado de validación temporal. Las referencias para el método analítico validado en porcinos son escasas.

26. No es posible juzgar si la evaluación realizada por los expertos del **JECFA** fue basada en los mismos estudios que estuvieron disponibles al **CVMP**.

27. El **JECFA** propuso LMRs temporales para cihalotrín hasta 2002, hasta que más resultados toxicológicos y un método analítico validado para el hígado ovino sean presentados. Los mismos LMRs temporales son utilizados para tejidos comestibles de origen animal de bovinos, cerdos y ovinos y, con relación al método analítico se declara que: (A) un método analítico adecuado está disponible para el análisis de residuos de cihalotrín en tejidos comestibles y en la leche. (B) Los LMRs para el hígado, riñón, y músculo pueden ser armonizados a dos veces el valor del LOQ (Límite de cuantificación) del método analítico como es validado para tejidos de bovinos y porcinos. (C) Los LMRs para grasa están basados en las medias más altas de residuos, más 3 desviaciones estándares, como es determinado en estudios de depleción que utilizan tratamientos con la formulación de aspersión, consistente con las buenas prácticas en el uso de medicamentos veterinarios.

28. Basado en el consumo de la canasta internacional de alimento animal, y con la relación del residuo indicador a los residuos totales (hígado: 1/16 y riñón 1/5, con los otros como 1/1), la IDMT es de 108 µg. La porción restante de la IDA (12 µg) se ha destinado al uso plaguicida.

29. Con respecto a la distribución de la IDA a residuos de uso tanto de plaguicida como de medicamento veterinario, el **JECFA** propuso una IDMT de 108 µg (90%) para residuos de origen animal y 12 µg (10%) para residuos de origen vegetal.

30. Mientras que los LMRs de ovinos pueden en principio ser apoyados con la condición de que un método analítico validado pueda ser hecho disponible antes de que los LMRs propuestos sean avanzados al trámite 7, el **CVMP** recomendó no apoyar el anteproyecto propuesto de los LMRs del **CCRVDF** (Comité del Codex sobre Residuos de Medicamentos Veterinarios en los Alimentos) en las especies porcinas.

31. Las razones para esto son que no hay estudios de depleción marcados radiactivamente disponibles para porcinos, lo que no permite identificar el residuo marcador en porcinos, y el método analítico no parece estar completamente validado. Sin datos en estos dos puntos, no es posible apoyar la aprobación de valores de LMRs en porcinos.

32. Más aun, se debe notar que los LMRs para cihalotrín están todavía bajo revisión en la UE y más comentarios pueden surgir al respecto en el futuro.

Diciclanil

33. La Comunidad Europea no puede otorgar su apoyo al anteproyecto propuesto de LMRs del Codex para diciclanil, debido a que el uso de diciclanil como un agente indicador resulta en una ingestión diaria máxima total estimada mucho más alta que la IDA (330%).

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

	IDA	ESPECIE OBJETIVO	RESIDUO INDICADOR	LMRs (µg/kg)			
				Músculo	Grasa	Hígado	Riñón
UE (CVMP)	7 µg/kg pc	Ovinos	Suma de diciclanil y 2,4,6-triamino-pirimidina-5-carbonitril	200	150	400	400
Anteproyecto CCRVDF (JECFA)	0-7 µg/kg pc	Ovinos	Diciclanil	200	150	400	400

34. Las IDAs del JECFA y del CVMP son idénticas y están basadas en los mismos datos y enfoque. La IDA de 0.007 mg/kg pc (0.42 mg por persona) fue basada en un NOEL de 0.7 mg/kg pc/día, observado en un estudio de toxicidad dietética de 12 meses en perros y en un factor de seguridad de 100.

35. Los valores numéricos para los LMRs son idénticos. Sin embargo, los enfoques del JECFA y del CVMP difieren en la definición del residuo indicador: los LMRs del CVMP están relacionados a la suma de diciclanil y al metabolito principal 2,4,6-triamino-pirimidina-5-carbonitril, mientras que el JECFA ha propuesto al compuesto madre por sí mismo como el residuo indicador.

36. La distribución en el tejido de los dos componentes del residuo indicador del CVMP puede ser descrita como se presenta a continuación: El metabolito 2,4,6-triamino-pirimidina-5-carbonitril fue encontrado en todos los tejidos y representó la fracción de residuo dominante en el hígado y en el riñón, mientras que el compuesto madre predominó en la grasa. En músculo, tanto el compuesto madre como el 2,4,6-triamino-pirimidina-5-carbonitril fueron encontrados en cantidades comparables (véase CVMP, documento EMEA/MRL/739/00-Final, de Mayo de 2000).

37. Debido a la diferencia en el residuo indicador entre el JECFA y el CVMP, las relaciones de residuo indicador a residuos totales fueron también diferentes. La relación de diciclanil madre, a los residuos totales es más baja (igual, por lo mucho) que aquella para la suma de diciclanil madre más el metabolito principal. Esta diferencia en las relaciones fue más notable en el riñón, hígado y músculo. Por consiguiente, un factor de corrección mucho mayor fue necesario para estimar la ingestión diaria máxima teórica total de residuos (IDMT) resultante de los LMRs del JECFA. Consecuentemente, los LMRs del JECFA, aunque son numéricamente idénticos a los LMRs del CVMP, resultarían en una ingestión de residuos más alta.

38. La ingestión diaria máxima teórica total de residuos (IDMT) calculada en base al residuo indicador del CVMP “la suma de diciclanil y 2,4,6-triamino-pirimidina-5-carbonitril” ya representaba aproximadamente el 100% (>98%) de la IDA (véase el Reporte Sumario del CVMP, EMEA/MRL/739/00-Final de Mayo 2000). Una estimación de la IDMT a base del residuo indicador del JECFA y su relación a los residuos totales demostró que la ingestión total de residuos excedería la IDA por un factor de más de 3 (332.6% de la IDA, véase el Anexo 1).

39. En conclusión, el uso del residuo indicador del JECFA “diciclanil, compuesto madre” resultaría en un exceso inaceptable de la IDA de 0.42 mg/ persona por la ingestión teórica diaria máxima de residuos.

40. Por lo tanto, el CVMP recomendó no apoyar el anteproyecto propuesto de LMRs del CCRVDF.

Ingestión teórica diaria máxima de residuos (IDMT)

(estimada en base al residuo indicador "Suma de Diciclanil más 2,4,6-triamino-pirimidina-5-carbonitril" (CVMP) y para el residuo indicador "Diciclanil" (JECFA))

Tejido	Cf = factor de consumo (kg)	LMR (µg/kg)	Residuo indicador CVMP % relación indicador/ residuos totales ¹⁾	Residuo indicador JECFA % relación indicador/ residuos totales ²⁾
Hígado	0.1	400	15	4.5
Grasa	0.05	150	100	92.3
Riñón	0.05	400	25	6.25
Músculo	0.3	200	100	33.3
			IDMT = 414.2 µg (98.6 % de la IDA)	IDMT = 1397.2 µg (332.6 % de la IDA)
IDMT _{canasta de alimentos} = $\sum \text{MRL}_{\text{tejido}} \times 100 / (\% \text{ relación indicador/ total})_{\text{tejido}} \times \text{Cf}_{\text{tejido}}$				

¹⁾ Relaciones para la suma de diciclanil y 2,4,6-triamino-pirimidina-5-carbonitril como son descritas en el Reporte Sumario del CVMP, EMEA/MRL/739/00-Final.

²⁾ Estimada de las relaciones para la suma de diciclanil y 2,4,6-triamino-pirimidina-5-carbonitril como son descritas en el Reporte Sumario del CVMP, EMEA/MRL/739/00-Final y en resultados individuales para las determinaciones de diciclanil y de 2,4,6-triamino-pirimidina-5-carbonitril.

Ivermectina

41. La Comunidad Europea no puede otorgar su apoyo al anteproyecto propuesto de LMR del Codex para ivermectina para la leche por el momento, debido a la falta de información disponible sobre la relación del residuo indicador a los residuos totales, lo que resulta en una incertidumbre inaceptable para la estimación de la ingestión teórica diaria máxima ¹.

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

	IDA	ESPECIE OBJETIVO	RESIDUO INDICADOR	LMRs (µg/kg)				
				Músculo	Grasa	Hígado	Riñón	Músculo
UE (CVMP)	1 µg/kg pc	Bovinos	22,23-Dihidro-avermectina B1a	-	40	100	-	-
Anteproyecto CCRVDF (JECFA)	0-1 µg/kg pc	Bovinos*	22,23-Dihidroavermectina B1a (H2B1a)	-	40 [†]	100 [†]	-	10

* Datos de validación sobre el método analítico e información sobre otras vías de aplicación para bovinos para evaluar los residuos en la leche son requeridos para evaluación en 2002.

[†] Los LMRs para tejidos fueron previamente establecidos por el JECFA, el LMR para la leche es el LMR en discusión.

42. El CVMP y el JECFA establecieron la misma IDA y LMRs para tejidos bovinos incluyendo valores para la grasa y el hígado. Recientemente, el CVMP estableció LMRs para todos los tejidos comestibles de venado resultando en una ingestión diaria máxima del 87% de la IDA. No se ha establecido un LMR para la leche en la UE. El Codex propone ahora establecer un LMR de 10 µg/kg

para la leche. Por lo tanto, existe una preocupación de que la adición de un LMR para la leche resultará en una ingestión de residuos diaria que probablemente exceda la IDA.

43. No hay información disponible sobre la relación del residuo indicador a los residuos totales para calcular la ingestión del residuo de ivermectina de la leche. Sin embargo, considerando una relación de 1 o 0.5, las ingestiones diarias máximas de residuos corresponderán al 112% y al 137% de la IDA respectivamente (véase la tabla).

	Ingestión diaria de residuos [µg/ persona]	
Tejidos	52	52
Leche (relación 1)	15	
Leche (relación 0.5)		30
Total	67	82
% de IDA	112	137

44. El CVMP recomendó, por lo tanto, no otorgar su apoyo al LMR propuesto por el CCRVDF.

Lincomicina

45. Se recomienda aceptar el anteproyecto propuesto de los LMRs del Codex para lincomicina debido a que estos valores no difieren significativamente de aquellos aprobados por la Comunidad Europea en el marco del Reglamento (CEE) N° 2377/90 del Consejo y no suponen riesgo alguno para la seguridad del consumidor.

Melengestrol Acetato

46. La Comunidad Europea no puede otorgar su apoyo para el anteproyecto propuesto de los LMRs para melengestrol acetato debido a que ninguna evaluación de seguridad y residuos se ha realizado en la Comunidad Europea, ya que no se presentó la solicitud correspondiente.

Triclorfón

47. La Comunidad Europea no otorga su apoyo para el anteproyecto propuesto de LMRs del Codex para triclorfón (metrifonato) para tejidos porcinos por las siguientes razones: Se presentan grandes reservas sobre la seguridad en vista de que la sustancia es claramente fetotóxica, teratogénica y mutagénica. Existen también datos convincentes sobre efectos congénitos en humanos. La IDA propuesta está también basada en un estudio totalmente inapropiado sobre efectos agudos en una subpoblación enferma humana (pacientes con la enfermedad de Alzheimer) ¹.

48. El JECFA estableció una IDA de 0-20 µg/kg pc y recomendó un LMR para leche bovina de 50 µg/l. Los LMRs no fueron recomendados para músculo, riñón o grasa en bovinos, considerando que no se deberían detectar residuos presentes en tejidos de animales tratados con triclorfón cuando éste es utilizado de acuerdo a las buenas prácticas en el uso de medicamentos veterinarios. El límite de cuantificación puede ser utilizado como una directriz para la concentración máxima de residuos en músculo, hígado, riñón y grasa (50 µg/kg).

49. El CVMP evaluó al triclorfón (metrifonato) en 1999 pero concluyó que no era posible establecer LMRs.

50. En esta evaluación, el JECFA concluyó que la inhibición de la actividad de la acetilcolinesterasa fue el punto límite más relevante para el establecimiento de una IDA. El NOEL más apropiado fue de 0.2 mg/kg pc por día para la inhibición de la actividad de la acetilcolinesterasa de eritrocitos en humanos tratados por la vía oral. Un factor de seguridad de 10 fue aplicado a este valor, dando una IDA de 0 – 20 µg/kg pc.

51. El CVMP no pudo establecer una IDA debido a sus preocupaciones con respecto a la farmacocinética, teratogenicidad, mutagenicidad y neurotoxicidad de la sustancia, las cuales son descritas a continuación.

52. Las diferencias en la farmacocinética entre los animales de laboratorio y los humanos comprenden varios ordenes de magnitud. Generalmente, la farmacocinética del metrifonato en roedores y en otros animales de laboratorio parece diferir substancialmente de aquella observada en humanos. Por lo tanto, se pueden esperar efectos en humanos en dosis de triclorfón, que son más bajas por varios ordenes de magnitud, que en aquellas que inducen los efectos correspondientes en las especies de laboratorio.

53. Triclorfón es sin duda alguna fetotóxico y teratogénico en varias especies de laboratorio. Mientras que NOELs para la toxicidad de desarrollo pudieron ser identificados en el ratón (~300 mg/kg pc, p.o.), rata (50 mg/kg pc, p.o.), hámster (200 mg/kg pc, p.o.) y conejo (45 mg/kg pc, p.o.), efectos teratogénicos severos sin NOELs fueron observados en los conejillos de Indias y en los cerdos.

54. En los conejillos de Indias, dosis orales de 100 mg/kg pc por 6 días a media gestación causaron una reducción en el peso del cerebro con morfología y bioquímica alteradas resultando en alteraciones locomotoras en las crías. No se establecieron NOELs. En porcinos, en las crías de marranas tratadas con dosis diarias de 40 – 100 mg/kg pc por uno a tres días a media gestación, se observó temblor congénito con hipoplasia cerebral, predominantemente cerebelar, y pérdida de células de Purkinje. De nuevo, no se estableció un NOEL. No se otorgó una explicación sobre por qué el JECFA descartó los efectos observados en estas dos especies.

55. El JECFA concluyó que, dado a que las pruebas conducidas *in vivo* produjeron en su mayoría resultados negativos cuando triclorfón es administrado oralmente, el peso de la evidencia indica que es improbable que represente un riesgo genotóxico. Un enfoque de ‘peso de evidencia’ es frecuentemente muy subjetivo. En el caso de triclorfón, 20/33 estudios *in vitro* y 4/9 investigaciones *in vivo*, produjeron resultados positivos (véase el Anexo 2). Triclorfón es, sin duda alguna, genotóxico *in vitro*.

56. Adicionalmente a las 4 pruebas positivas *in vivo* reportadas por el JECFA, existen por lo menos otros 3 reportes de inducción de aneuploidía *in vitro* por triclorfón que no fueron incluidos en la evaluación del JECFA.

57. Czizel (1994), reportó aumentos, altamente significativos estadísticamente, de linfocitos periféricos en 5 humanos que intentaron suicidarse por medio de la ingestión de un plaguicida basado en triclorfón. Un aumento similar altamente significativo estaba todavía presente a los 180 días (después del incidente) en los 4 sobrevivientes.

58. Tian *et al.* (2000) reportaron altas frecuencias de micro núcleos, aneuploidías mosaicas y retardo de desarrollo en embriones de ratonas embarazadas expuestas a una dosis i.p. aguda de triclorfón, 6 horas después de la presumida concepción.

59. Sun *et al.* (2000) investigaron alteraciones del huso *in vivo* y los efectos en las células germinales masculinas *in vivo*. Triclorfón (40 – 120 µg/ml) fue un veneno potente para el huso en células V79in

vitro. Se encontró un aumento, relacionado a la dosis, en la mitosis con alteraciones del huso (>20 veces más alta que en los controles a 120 µg/ml). En un ensayo FISH (hibridación *in situ* fluorescente) *in vivo*, una dosis i.p. única de 200 – 405 mg de triclorfón/ kg pc causó un aumento, estrechamente relacionado con la dosis (dosis-dependiente), en esperma disómico.

60. Además, diclorvos, el producto de la transformación de triclorfón, es mutagénico en el sitio de contacto y no hay datos disponibles para investigar este aspecto de triclorfón. Ésta es una causa particular de preocupación debido a que triclorfón es utilizado tópicamente y los residuos ingeridos en la piel /grasa /músculo no son probablemente metabolizados a un grado mayor. Los estudios carcinogénicos sobre triclorfón fueron también ambiguos. También existe un reporte convincente sobre efectos congénitos en humanos. Un estudio de control de casos de un grupo de anomalías congénitas en un pueblo pequeño Húngaro encontró una asociación entre la ingestión de pescado contaminado con triclorfón y un aumento de casos del síndrome de Down, de otras malformaciones y de gemelos. Los casos de Down sugirieron un vínculo entre los efectos observados en las especies de laboratorio.

61. En la evaluación del **CVMP**, una neurotoxicidad retrasada fue observada en gallinas y primates en dosis tóxicas. La neurotoxicidad retrasada es considerada como un efecto sin umbral por el CVMP. De nuevo, no hay información del por qué el JECFA descartó estos datos.

62. El **CVMP** no fue capaz de establecer una IDA debido a todas las preocupaciones enlistadas anteriormente. El **JECFA** estableció una IDA basada en un NOEL de una prueba clínica prospectiva, aleatoria, doblemente ciega, de triclorfón en pacientes de Alzheimer. Cuatro grupos de pacientes recibieron dosis orales diarias con una dosis de carga inicial de 0, 0.5, 0.9 o 2.0 mg/kg pc por dos semanas para poder alcanzar una inhibición de estado estacionario de colinesterasa rápidamente. Esto fue seguido por ocho semanas de dosis diarias de 0, 0.2, 0.3 o 0.65 mg/kg pc. Las dosis intermedia y alta mejoraron la función cognitiva; la dosis baja tuvo efectos ambiguos. Los efectos secundarios fueron más severos en la dosis alta. La dosis baja inicial de 0.5 mg/kg pc inhibió a la acetilcolinesterasa de eritrocitos por 29% y la administración ulterior de 0.2 mg/kg pc mantuvo la inhibición del 30 al 37%. El JECFA consideró que debido a que en esta dosis aumentó la inhibición por sólo un 8%, un cambio insignificante, la concentración de 0.2 mg/kg pc fue el NOEL para la inhibición de acetilcolinesterasa (AChE).

63. La dosis baja no fue considerada un NOEL. Sin consideración de los efectos en colinesterasa, se encontraron efectos clínicos ambiguos (y efectos secundarios) en esta dosis. Por lo mucho, ésta puede ser considerada como un LOEL, lo que requeriría de un factor de incertidumbre adicional para determinar una IDA.

64. La derivación de un NOEL de 0.2 mg de triclorfón /kg pc en pacientes humanos de un pequeño aumento en la inhibición de AChE después de la reducción de una dosis de carga de 0.5 mg /kg pc a una dosis de mantenimiento de 0.2 mg/ kg pc, parece no estar basada en consideraciones científicas sólidas. Es completamente inapropiado basar una IDA sobre un LOEL de datos de una prueba clínica que comprende un subgrupo de individuos enfermos que a la vez es un subgrupo de individuos de edad mayor de la población humana.

65. Considerando las severas preocupaciones de seguridad delineadas anteriormente, el CVMP recomendó firmemente no apoyar el establecimiento de los LMRs para triclorfón.

Resumen de los datos de mutagenicidad (JECFA)

Estudio	Punto Límite	Dosis	Resultado	Referencia
Interacción <i>In vitro</i> con ADN	7-metilguanina en orina de ratón	160 mg/ kg i.p.	Positivo	Dedek <i>et al.</i> (1976)
	7-metilguanina en hígado y riñón de ratón	120 mg/ kg i.p.	Positivo	Dedek (1971)
Mutación en un gen (<i>rec</i>)	<i>B. subtilis</i> NIG17, 45	0.3 mg/ disco-S9	Negativo	Inukai e Iyatomi (1977)
	<i>P. mirabilis</i> PG273, 713	10 mg/ mancha-S9	Positivo	Alder <i>et al.</i> (1976)
	<i>B. subtilis</i> H17, M45	NR-S9	Negativo	Shirasu <i>et al.</i> (1976)
	<i>B. subtilis</i> H17, M45	2 mg/ disco-S9	Positivo	Shirasu <i>et al.</i> (1979)
	<i>S. typhimurium</i>	10 mg/ disco	Positivo	Jones <i>et al.</i> (1984)
Mutación inversa	<i>S. typhimurium</i> TA100, 98, 1535, 1538	5 mg/ plato ± S9	Positivo (TA 100 únicamente)	Byeon <i>et al.</i> (1976)
	TA98, 100, 1535, 1537	0.5 mg/ plato ± S9	Negativo	Inukai e Iyatomi (1977)
	TA98, 100	~8.5 mg/ plato ± S9	Positivo	Batzinger y Bueding (1977)
	TA100, 1535	10 mg/ plato ± S9	Negativo	Zeiger <i>et al.</i> (1987)
	TA98, 100	2 mg/ plato ± S9	Negativo	Diril <i>et al.</i> (1990)
	TA1535, 1536, 1537, 1538 <i>E. coli</i> WP2/WP2 <i>hcr</i>	NR-S9	Negativo	Shirasu <i>et al.</i> (1976)
	TA1535, 1536, 1537, 1538	2 mg/ disco -S9	Negativo	Carere <i>et al.</i> (1978a/b)
	TA98, 100, 1535, 1537, 1538 <i>E. coli</i> WP2 <i>hcr</i>	20 mg/plato ± S9	Positivo (TA100, <i>E.coli</i>)	Shirasu <i>et al.</i> (1979) Moriya <i>et al.</i> (1983)
	TA97, 98, 100, 104, 1535	25 mg/plato ± S9	Positivo (TA100, 104)	Barrueco <i>et al.</i> (1991)
	TA98, 100, 1535, 1537 <i>E. coli</i> WP2 <i>uvrA</i>	5 mg/plato ± S9	Positivo (excepto TA98, 1537)	Watabe (1997)
	<i>S. cerevisiae</i> 632/4, 632/1b, 814/18b	NR-S9	Negativo	Guerzoni <i>et al.</i> (1976)
	<i>S. cerevisiae</i> S138, S211a	10 mg/ml ± S9	Negativo	Hoorn (1983)
	<i>S. cerevisiae</i> D7	40 mg/ml ± S9	Positivo	Jones <i>et al.</i> (1984)
Cruzamient o mitótico, conversión de genes	<i>S. cerevisiae</i> D7	40 mg/ml ± S9	Positivo	Jones <i>et al.</i> (1984)
Mutación posterior	<i>S. coelicolor</i>	2 mg/ disco -S9	Positivo	Carere <i>et al.</i> (1978a/b)
	<i>S. pombe</i> SP-198	30 mg/ml ± S9	Positivo	Gilot-Delhalle <i>et al.</i> (1983)
	Células V79	200 mg/ml -S9	Negativo	Aquilina <i>et al.</i> (1984)

	Células L5178Y	200 µg/ml -S9 600 µg/ml +S9	Positivo	Witterland (1984) Jones <i>et al.</i> (1984)
Daño al ADN	<i>E. coli</i> pol ⁺ / ⁻	10 mg/plato ± S9	Negativo	Herbold (1984)
	<i>E. coli</i> SOS	NR ± S9	Negativo	Xu y Schurr (1990)
UDS	Células EUE	1000 mg/ml -S9	Positivo	Aquilina <i>et al.</i> (1984)
	1º hepatocitos de ratas	50 µg/ml -S9	Negativo	Myhr (1983)
SCE	Células V79	80 µg/ml -S9 60 µg/ml +S9	Positivo	Chen <i>et al.</i> (1981, 1982)
	Células CHO	100 µg/ml -S9 2 mg/ml -S9	Positivo	Jones <i>et al.</i> (1984) Putman (1987)
Daño a cromosomas	Células Don-6	250 mg/ml -S9	Positivo	Sasaki <i>et al.</i> (1980)
	Linfocitos humanos	30 mg/ml -S9 3000 mg/ml +S9	Positivo	Herbold (1986)
<i>In vivo</i>				
Mutación Reversa	Ensayo de Mediación por Huésped en ratones TA98, 100	200 mg/kg p.o.	Positivo (TA100)	Batzinger y Bueding (1977)
Recesivo letal	<i>Drosophila</i>	4.5 mg/kg	Negativo	Benes y Sram (1969) Brzheskiy (1973) Lamb (1977)
SCE	Médula ósea de hámster chino	300 mg/kg p.o.	Negativo	Volkner (1987)
Daño a cromosomas	Micro núcleos de médula ósea de ratón	2 x 312 mg/kg i.p. 2 x 250 mg/kg p.o. 2 x 400 mg/kg p.o. 400 mg/kg p.o. 400 mg/kg p.o. (+) en 600 mg/kg p.o. (-) en	Positivo (-) enantiómero únicamente	Paik y Lee (1987) Herbold (1979a) Jones <i>et al.</i> (1984) Herbold (1997)
	Análisis de metafase en médula ósea de ratón	400 mg/kg p.o. 10 mg/kg i.p.	Positivo	Kurinyi (1975) Moutschen-Dahmen <i>et al.</i> (1975) Degraeve <i>et al.</i> (1982, 1984) Nehes <i>et al.</i> (1982)
		100 mg/kg i.p. 0.5 mg/ml agua (5 días /semana, 7 semanas) 405 mg/kg i.p.	Negativo	
	Análisis de metafase en médula ósea de hámster	250 mg/kg i.p.	Negativo	Dzwonkowska y Hubner (1986)
	Análisis de metafase en médula ósea de rata	250 mg/kg p.o.	Negativo	Bootman y Hobson-Walker (1987)
	Análisis de metafase en espermatogonia / espermatocitos de ratón	1.5 mg/ml en agua 50-100 días	Positivo	Bulsiewicz <i>et al.</i> (1976) Moutschen-Dahmen <i>et al.</i> (1981) Degraeve <i>et al.</i> (1982, 1984) Herbold (1992)
100 mg/kg pc i.p. 0.5 mg/ml agua (5 días /semana, 7 semanas) 100 mg/kg i.p.		Negativo		

Mutación letal dominante en ratones	100 mg/kg i.p. 0.5 mg/ml agua (5días /semana, 7 semanas) 280 mg/kg i.p. 405 mg/kg i.p. 250 mg/kg p.o. NR	Negativo	Estein <i>et al.</i> (1972) Dedek <i>et al.</i> (1975) Fischer <i>et al.</i> (1977) Herbold (1979b,c) Becker y Schoneich (1980) Moutschen-Dahmen <i>et al.</i> (1981) Degraeve <i>et al.</i> (1982, 1984) OMS (1992)
	405 mg/kg i.p. 405 mg/kg i.p. 54 mg/kg i.p. 3 semanas	Positivo	

PARTE 2: COMENTARIOS NO SOLICITADOS PRESENTADOS SOBRE EL ANTEPROYECTO DE LOS LÍMITES MÁXIMOS DE RESIDUOS DE MEDICAMENTOS VETERINARIOS RETENIDOS EN EL TRÁMITE 4 ENLISTADOS EN EL ALINORM 01/31, APÉNDICE VI

CUBA

66. Estamos de acuerdo con lo establecido en el Apéndice VI del ALINORM 01/31.

ESTADOS UNIDOS

Clembuterol (tejidos bovinos)

67. EE.UU. se preocupa respecto al abuso potencial asociado con este medicamento y del riesgo documentado a la salud pública de su uso como un agente promotor de crecimiento. EE.UU. podría apoyar los LMRs del Codex para clembuterol en tejidos bovinos como una manera de distinguir entre los residuos causados por medio del uso terapéutico (p.ej., como un agente tocolítico) y los residuos causados por el uso ilegal /inapropiado de este medicamento como un agente promotor de crecimiento.

Deltametrin

68. EE.UU. apoya estos LMRs basados en la decisión del Comité en la 12ª reunión. EE.UU. no tiene conocimiento de ninguna información científica que pudiera poner en duda la evaluación de seguridad del JECFA para deltametrin.

COMUNIDAD EUROPEA

Deltametrin

69. La Comunidad Europea se preocupa con respecto a que la ingestión diaria estimada de residuos de medicamentos veterinarios y de residuos de plaguicidas, resultaría en un exceso del 114% de la IDA por los LMRs propuestos por el Codex. No obstante, la Comunidad Europea no se opone al avance del proceso a esta fase, pero expresa sus inquietudes con respecto a la evaluación de esta sustancia y solicita una reevaluación y una reducción de los LMRs propuestos. 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	ESPECIE OBJETIVO	RESIDUO INDICADOR	LMRs (µg/kg)					
				Músculo	Grasa	Hígado	Riñón	Leche	Huevos
UE (CVMP)	10 µg/kg pc	Bovinos	Deltametrin	10*	50*	10*	10*	20*	N/A
		Ovinos	“	10*	50*	10*	10*	ninguno	N/A
		Pescado	“	10*	50*	10*	10*	N/A	50*
		Pescado de Aleta	“	10*					
Anteproyecto CCRVDF (JECFA / JMPR)	10 µg/kg pc	Bovinos	Deltametrin	30#	500	50	50	30#	N/A
		Ovinos	“	30#	500	50	50	ninguno	N/A
		Pollo	“	30#	500	50	50	N/A	30#
		Salmón	“	30#					

* Los LMRs son provisionales debido a las preguntas sobre el método analítico.

Los valores de guía son dobles al valor del límite de cuantificación; no se midieron residuos.

70. Mientras que ambos, el **CVMP** y el **JECFA**, adoptaron una IDA de 10 µg/ kg pc basada en un NOEL de 1 mg/ kg pc de estudios a largo plazo en ratas, ratones y perros, los dos comités llegaron a diferentes conclusiones sobre el establecimiento de LMRs para deltametrin. Estos parecen haber sido complicados en ambos casos, por el requisito de ambos de tomar en cuenta las determinaciones pre-existentes por sus respectivas contrapartes, participantes en la evaluación de productos para la protección de plantas, en lugar de tomar en cuenta argumentos científicos fundamentales.

71. En 1990 la **JMPR** estableció LMRs para deltametrin en su uso como plaguicida, tomando en cuenta su uso como un medicamento veterinario, 500 µg /kg en la carne (grasa), 50 µg /kg en menudencias y 20 µg /kg en la leche. Las especies objetivos no fueron especificadas. El **JECFA** tomó en cuenta estos LMRs y recomendó los mismos LMRs para el hígado, riñón y grasa. El JECFA señaló que las concentraciones de residuos en músculo, leche y huevos eran menores al doble del límite de cuantificación de los métodos analíticos utilizados y por lo tanto recomendó LMRs basados en la sensibilidad de los métodos. Estos ‘LMRs de guía’, expresados como el medicamento madre, fueron 30 µg /kg para músculo en bovinos, ovinos, pollos y salmón y para la leche de vaca y los huevos de pollo. Estos ‘LMRs de guía’ no deben ser utilizados en la determinación de la IDMT.

72. En 1999 el **CVMP** estableció LMRs para deltametrin en tejidos animales tomando en cuenta aquellos ya establecidos para uso plaguicida por la Directiva del Consejo 98/82/CE de 50 µg/kg para grasa y huevos (el límite de determinación más bajo). Los LMRs provisionales de 10 µg /kg para músculo, hígado y riñón, y de 20 µg /kg para leche bovina, fueron determinados basados en el LOQ actual de 5 µg /kg.

73. Los valores de los LMRs del CVMP representan una IDMT de aproximadamente el 8% de la IDA, en comparación al 72% del uso plaguicida.

74. Como fue declarado anteriormente, el problema principal con las diferencias entre los LMRs establecidos por el JECFA y por el CVMP es el resultado de un requisito del procedimiento de ambos para tomar en cuenta evaluaciones previas del uso plaguicida.

75. Un punto de confusión señalado fue que los LMRs de la JMPR fueron basados en la suma de 3 isómeros, cis-deltametrin, trans-deltametrin y alfa-3-deltametrin, utilizada como el residuo indicador. Este enfoque fue también originalmente utilizado por el JECFA pero no fue seguido por el CVMP, debido a que deltametrin (cis-deltametrin) es la única sustancia presente en tejidos comestibles. El JECFA posteriormente decidió utilizar a deltametrin como el residuo indicador, pero no parece haber alterado los LMRs para tomar en cuenta este cambio.

76. Basado en la estimación del CVMP para la ingestión de la sustancia usada como plaguicida, e indicador: los datos de residuos totales de la JMPR, la IDMT de los equivalentes de deltametrin utilizando los LMRs para el hígado, riñón y grasa corresponderán al 80% utilizando los LMRs de la EU y al 114% utilizando los valores del JECFA (véase la Tabla que se presenta a continuación).

Tejido	Ingestión (kg)	Indicador: Relación Total	CVMP		JECFA	
			LMR	Residuo	LMR	Residuo
Hígado	0.1	0.04	10	25	50	125
Grasa	0.05	0.6	50	4.2	500	42
Riñón	0.05	0.03	10	17	50	83
Ingestión Veterinaria Total				46.2		250
Ingestión Plaguicida (72% IDA)				432		432
IDMT (% IDA)				478.2 (80%)		682 (114%)

77. El CVMP está preocupado con respecto a la ingestión diaria estimada para los residuos de deltametrin, que resultaría en el exceso de la IDA. Sin embargo, considerando que deltametrin se encuentra actualmente en el trámite 4, se propone que, por el momento, la UE no se oponga al avance de los LMRs propuestos por el Codex. Se propone que las inquietudes al respecto se presenten al Codex, y que se solicite al JECFA/ JMPR que revisen su evaluación y que generen comentarios respecto a las inquietudes expresadas y las preguntas realizadas. Se propone que la Comunidad Europea deba declarar que ellos objetarían al avance de los LMRs propuestos del Codex al trámite 8, a menos que sus comentarios hayan sido considerados y evaluados satisfactoriamente.