

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 Telex: 625825-625853 FAO I Email: codex@fao.org Facsimile: 39.06.5705.4593

Tema 7 del programa

**CX/RVDF 01/7
Junio de 2001**

PROGRAMA CONJUNTO FAO/OMS SOBRE NORMAS ALIMENTARIAS

COMITÉ DEL CODEX SOBRE RESIDUOS DE MEDICAMENTOS VETERINARIOS EN LOS ALIMENTOS

13ª Sesión

Charleston, Carolina del Sur, Estados Unidos de América, 4 - 7 de Diciembre de 2001

ANTEPROYECTO DE LAS DIRECTRICES PROPUESTAS SOBRE RESIDUOS EN LOS PUNTOS DE INYECCIÓN

Los gobiernos y los organismos internacionales que desean mandar comentarios sobre la materia que se presenta a continuación están invitados a hacerlo **a más tardar el 1º de Septiembre de 2001** a: Oficina del Codex de los Estados Unidos de América, Seguridad de Alimentos y Servicio de Inspección, Departamento de Agricultura de los Estados Unidos de América, Room 4861, South Building, 14th and Independence Avenue S.W., Washington DC, 20250 USA (Fax #: +1.202.720.3157; correo electrónico: uscodex@usda.gov), con una copia al Secretario, Comisión del Codex Alimentarius, Programa Conjunto FAO/OMS Sobre Normas Alimentarias, FAO, Viale delle Terme di Caracalla, 00100 Roma, Italia (Telefax: +39.06.5705.4593; Correo electrónico: Codex@fao.org).

ANTECEDENTES

1. La 12ª Sesión del Comité del Codex sobre los Residuos de Medicamentos Veterinarios en los Alimentos (CCRVDf, por sus siglas en inglés) tomó en consideración el Anteproyecto de las Directrices Propuestas sobre Residuos en los Puntos de Inyección y acordó devolver el texto para ser redactado nuevamente por la Delegación de Australia en luz de los comentarios recibidos y de los debates del Comité para su circulación y consideración en el 13º CCRVDf (ALINORM 01/31, párrafos 110-120).

2. El anteproyecto adjunto de las directrices propuestas fue preparado por la Delegación de Australia. El título de las Directrices ha sido modificado a *Directrices sobre Residuos de Medicamentos Veterinarios en Puntos de Inyección* de acuerdo con los comentarios recibidos en la 12ª Sesión del CCRVDf.

RAZONAMIENTO PARA EL DESARROLLO DE LAS DIRECTRICES

3. Las autoridades reguladoras nacionales buscan el asegurar que los alimentos de origen animal no contengan residuos de medicamentos veterinarios que puedan representar riesgos de salud a los consumidores. Los Límites Máximos de Residuos para Medicamentos Veterinarios (LMRMVs) han reflejado tradicionalmente el nivel máximo de un residuo en tejidos comestibles, alejado del punto de inyección, lo cual es legalmente permitido o reconocido como aceptable cuando el medicamento es usado de acuerdo a las direcciones aprobadas. Para asegurar que el LMRMV no sea excedido, un período de retención (WPH, por sus siglas en inglés) puede ser establecido por las autoridades nacionales.

4. Los LMRMVs son recomendados después de tomar en consideración varios factores importantes incluyendo la Ingestión Diaria Admisible (IDA), las buenas prácticas en el uso de medicamentos veterinarios (BPMV), otras fuentes de residuos que se presentan en los alimentos, el metabolismo del agente químico, y el grado en el que métodos analíticos prácticos estén disponibles. Sin embargo, el uso de algunas formulaciones inyectables deja residuos en el punto de inyección en concentraciones arriba del LMRMV para músculo. Esto puede ocurrir a pesar del cumplimiento del WPH.

5. Como fue indicado anteriormente, los gobiernos y los organismos internacionales están invitados a formular comentarios sobre el anteproyecto adjunto de las Directrices Propuestas sobre Residuos de Medicamentos Veterinarios en los Puntos de Inyección.

**ANTEPROYECTO DE LAS DIRECTRICES PROPUESTAS SOBRE RESIDUOS DE
MEDICAMENTOS VETERINARIOS EN LOS PUNTOS DE INYECCIÓN
(En el Trámite 3 del Procedimiento del Codex)**

INTRODUCCIÓN

1. Algunos Medicamentos veterinarios muestran un perfil de reducción de residuos lento en puntos de inyección intramusculares y subcutáneos. Esto puede ser atribuido a su diseño como formulaciones de emisión lenta o de acción prolongada. Irritación del tejido, el cual puede dar resultado a reacciones excesivas del tejido tales como fibrosis, encapsulación o necrosis, es otra causa potencial de la reducción lenta de residuos en los puntos de inyección. En contraste, el uso de productos medicinales convencionales rara vez resulta en residuos en los puntos de inyección en el sacrificio de animales.
2. Los residuos en los puntos de inyección pueden presentarse en concentraciones más altas y en una naturaleza más persistente en comparación con los residuos encontrados en músculo sin puntos de inyección. Una consecuencia es que los residuos en los puntos de inyección pueden estar fuera de cumplimiento con el LMRMV de músculo en el PR. Es difícil el atribuir incumplimiento a un residuo en un punto de inyección porque este último no siempre es obvio durante un examen visual.
3. Desde una perspectiva de seguridad del consumidor, los medicamentos veterinarios de mayor interés son aquellos que poseen efectos farmacológicos o toxicológicos agudos (p.ej., bloqueadores- β , agonistas- β , tranquilizadores, vaso dilatadores, anestésicos, corticosteroides y preparaciones que contengan vitamina A o selenio) y sustancias que puedan resultar en reacciones alérgicas en individuos hipersensibles (p.ej., penicilinas). Las manifestaciones adversas observadas están relacionadas con una exposición dietética de corto plazo y son, en principio, de una naturaleza aguda.
4. Los residuos en los puntos de inyección tienen implicaciones para los programas de monitoreo de residuos y de vigilancia. Actualmente, los residuos en los puntos de inyección que se presentan en niveles más altos que el LMRMV de músculo son generalmente considerados como fuera de cumplimiento y se interpretan como que niveles de residuos fuera de cumplimiento están presentes en todos los tejidos. En este caso, el producto es identificado legalmente como contaminado, lo que resulta en la condena del canal y posiblemente de la consignación entera. Esto puede resultar en interrupciones al comercio de carnes doméstico e internacional.

ÁMBITO DE APLICACIÓN

5. Estas directrices tienen como objeto el estudiar el tema de residuos de medicamentos veterinarios en puntos de inyección en una manera que sea consistente con los principios de análisis de riesgos. El criterio elegido es el describir:
 - Un procedimiento de evaluación de riesgos que sea aplicable a la ingestión dietética aguda de residuos en puntos de inyección. El procedimiento es suplementario al procedimiento existente del JECFA para el establecimiento de los LMRMVs. Este último parece tratar adecuadamente con los residuos de medicamentos de compuestos agudamente tóxicos en los tejidos comestibles incluidos en la dieta modelo; y
 - Procedimientos que, cuando sean aplicados a programas nacionales de monitoreo de residuos y vigilancia, y a programas de inspección de puertos de entrada, reflejen el propósito de las evaluaciones de riesgo conducidas en ambas, tanto en la ingestión dietética aguda como en la ingestión dietética crónica de residuos de medicamentos

veterinarios en puntos de inyección. En esencia, este criterio asegura la seguridad de los consumidores mientras que, al mismo tiempo, condena únicamente a esos canales / consignaciones que no cumplan con los criterios correspondientes del nivel aceptable de ingestión dietética aguda y de ingestión dietética crónica.

ABREVIACIONES

DR Aguda (Acute RfD)	Dosis de Referencia Aguda
IDA (ADI)	Ingestión Diaria Admisible
ICPE (ESTI)	Ingestión a Corto Plazo Estimada
FAO	Organización de las Naciones Unidas para la Agricultura y la Alimentación
FDA	Administración de Alimentos y Medicamentos de los Estados Unidos
BPMV (GPVD)	Buenas Prácticas en el Uso de Medicamentos Veterinarios
RM (HR)	Residuo Mayor
JECFA	Comité Mixto FAO/OMS de Expertos en Aditivos Alimentarios
PG (LP)	Tamaño de porción grande para el artículo a ser consumido
LMRMV (MRLVD)	Límite Máximo para Residuos de Medicamentos Veterinarios
LMRMV _{PI} (MRLVD _{IS})	LMRMV para punto de inyección en músculo
NOEL	Nivel sin Efectos Observados
IDMT (TMDI)	Ingestión Diaria Máxima Teórica
PR (WHP)	Período de Retención
OMS	Organización Mundial de la Salud

PROPÓSITO DE LAS DIRECTRICES SOBRE RESIDUOS DE MEDICAMENTOS VETERINARIOS EN LOS PUNTOS DE INYECCIÓN

6. Estas directrices sobre residuos de medicamentos veterinarios en los puntos de inyección tienen dos objetivos discretos pero relacionados. El primero y principal es el de la protección de la salud pública. El segundo objetivo es el de diseñar un procedimiento de muestreo para programas nacionales de monitoreo y vigilancia, y para programas de inspección de puertos de entrada, el cual refleje el propósito del proceso de evaluación de riesgos que apoya a las normas de la salud pública. El criterio en general debe ser consecuente con los principios de análisis de riesgos.

Los objetivos establecidos pueden ser logrados adoptando los procedimientos que se describen a continuación. Un factor adicional que necesita ser tomado en consideración al formular el procedimiento propuesto para el establecimiento de normas, el cual complementa al procedimiento existente del JECFA, es que los MRVLDs existentes no sean comprometidos.

EVALUACIÓN DE RIESGOS DE RESIDUOS DE MEDICAMENTOS VETERINARIOS EN PUNTOS DE INYECCIÓN

7. El procedimiento vigente del JECFA para calcular los LMRMVs incluye una evaluación de riesgos de residuos de medicamentos veterinarios en alimentos, de ese modo asegura la seguridad de los consumidores. La IDA, la cual es aplicable a la exposición dietética a los residuos a lo largo de la vida, es fundamental para este criterio. El procedimiento para establecer los LMRMVs parece tratar adecuadamente con los residuos de los medicamentos de compuestos agudamente tóxicos en los principales tejidos comestibles incluidos en la dieta modelo. Con respecto a la ingestión de residuos en puntos de inyección, sin embargo, el procedimiento no es consecuente con los principios de análisis de riesgos aplicables a la exposición dietética a corto

plazo. La inclusión de una evaluación de exposición dietética a corto plazo en el procedimiento proporcionaría una guía relacionada con lo que es aceptable, o de otra manera, con manifestaciones adversas agudas potenciales que puedan resultar de la ingestión de residuos en los puntos de inyección. Una evaluación de riesgos de una exposición dietética de corto plazo debe ser obligatoria para todas las formulaciones inyectables, a menos que la necesidad para tal evaluación de riesgos no pueda ser justificada desde un punto de vista científico. El procedimiento está basado en el concepto de la Dosis de Referencia aguda, DR (descrito en otra parte de estas directrices).

PROTOCOLO DE MUESTREO PARA PROPÓSITOS DE EJECUCIÓN REGLAMENTARIA

8. Los protocolos de muestreo para los programas nacionales de monitoreo de residuos y vigilancia y para los programas de inspección de los puertos de entrada, deben reflejar el propósito del proceso del establecimiento de normas. La introducción de una evaluación de riesgos de la ingestión dietética a corto plazo (basada en el concepto de la DR aguda) permite el cálculo de un LMRMV para el punto de inyección en músculo (LMRMV_{PI}). Cuando dos normas son establecidas para el tejido muscular, en este caso el LMRMV de músculo y el LMRMV_{PI}, es imprescindible que un protocolo de muestreo sea desarrollado que pueda diferenciar entre músculo sin punto de inyección y músculo de punto de inyección. Tal procedimiento de muestreo se describe a continuación. Con este criterio, el énfasis continúa en la seguridad del consumidor. Sin embargo, la condena de canales que cumplen con los requerimientos establecidos no está considerada como una medida aceptable para lograr este objetivo.

PROCEDIMIENTO PARA EL ESTABLECIMIENTO DE NORMAS PARA RESIDUOS EN LOS PUNTOS DE INYECCIÓN

9. Actualmente, el JECFA recomienda a los MRVLDs en el contexto de las BPMV conjuntamente con una consideración de la IDA. La evaluación de la exposición dietética utiliza un criterio basado en la dieta modelo. Si el cálculo de la Ingestión Diaria Máxima Teórica (IDMT) revela que la exposición dietética estimada a un residuo de un medicamento veterinario excede la IDA, entonces el uso del medicamento veterinario es limitado a usos que implementan tiempos de retención prácticos, de esta manera se asegura que la ingestión dietética no exceda la IDA. Esta evaluación de la exposición dietética es apropiada cuando el riesgo es a largo plazo. Es apropiado que para todas las formulaciones inyectables, la evaluación vigente de riesgos del JECFA continúe siendo el paso inicial en el procedimiento del establecimiento de los LMRMVs.

10. Un debate sobre el procedimiento para la evaluación de la exposición dietética a corto plazo a residuos de medicamentos veterinarios en puntos de inyección sigue a continuación.

11. Datos toxicológicos son evaluados con el propósito de establecer una DR aguda para el medicamento veterinario. La selección de puntos extremos de límites toxicológicos agudos apropiados para determinar el Nivel sin Efectos Observados (NOEL, por sus siglas en inglés) es fundamental para este proceso. Los métodos usados para establecer las DRs agudas son descritos en detalle en el Apéndice C de estas directrices.

12. Los datos de residuos en los puntos de inyección que se relacionan con el PR bajo consideración son requeridos para conducir la evaluación de una exposición dietética aguda. El método de muestreo de tejido en el punto de inyección puede afectar la concentración aparente de los residuos, así que es deseable que tales métodos sean normalizados tanto como sea razonablemente factible. Se propone que los Principios Generales de la FDA para la Evaluación

de la Seguridad de compuestos usados en los animales utilizados en la producción de alimentos, de 1994, sean considerados como la base para estas directrices.

13. La idoneidad del residuo del marcador usado con el propósito de estimar la concentración de los residuos en el punto de inyección debe ser confirmada. En general, los residuos en los puntos de inyección están formados por una proporción alta del compuesto madre, ya que el metabolismo de la pos-absorción no ha ocurrido.

14. La toxicidad aguda del medicamento veterinario es estimada basándose en la Ingestión a Corto Plazo Estimada (ICPE), la cual es calculada con la siguiente ecuación:

$$ICPE = PG \times RM \div PC$$

donde PG = el tamaño de la porción grande del artículo a ser consumido (en este caso, 0.3 kg de músculo de punto de inyección) durante una comida o un día
RM = el residuo más alto reportado en el músculo de punto de inyección en el PR bajo consideración
PC = el peso de cuerpo promedio de la población en cuestión.

Utilizando los datos de los residuos del punto de inyección que han sido proporcionados, cálculos separados de la ICPE son realizados para cada uno de los tiempos de muestreo estudiados. En este aspecto, el PR más corto que necesita ser tomado en consideración es el PR que se aplica para obtener el cumplimiento de los residuos en todos los tejidos sin puntos de inyección con los respectivos LMRMVs.

15. La ICPE es reconciliada con la DR aguda del medicamento veterinario. Dos resultados posibles de esta reconciliación necesitan ser tomados en consideración como se muestra a continuación:

En primer lugar, si la ICPE excede a la DR aguda para el medicamento veterinario, el PR no puede ser apoyado y el patrocinador es notificado que la exposición dietética aguda es inaceptablemente alta. El patrocinador puede desear considerar las opciones disponibles para enfrentar la situación, tal como el modificar el patrón de uso o la reformulación del producto. Una opción podría ser aumentar el PR para acomodar los residuos del punto de inyección dentro de la DR aguda, pero está limitada a casos donde los LMRMVs no han sido establecidos previamente. Esta limitación es necesaria, ya que previene que los LMRMVs existentes sean comprometidos y que necesiten ser revisados.

En segundo lugar, si la ICPE es igual o menor que la DR aguda para el medicamento veterinario, el PR puede ser apoyado y el $LMRMV_{PI}$ es calculado.

16. El $LMRMV_{PI}$ es calculado con la siguiente ecuación:

$$ICPE = DR \text{ Aguda} = LMRMV_{PI} * PG$$

Transponiendo,

$$LMRMV_{PI} = DR \text{ Aguda} / PG$$

El $LMRMV_{PI}$ es la concentración del residuo en el tejido del punto de inyección que, si es excedido, resultará en la ICPE excediendo el 100% de la DR aguda. El $LMRMV_{PI}$ es usado en los programas nacionales de monitoreo de residuos y vigilancia, y en los programas de inspección de los puertos de entrada (este aspecto se describe a continuación). En la ecuación anterior, el

valor de PG es 0.3 kg (es decir, el valor de consumo de la carne en el modelo dietético del JECFA). Alternativamente, las agencias nacionales pueden preferir el sustituir el 97.5° percentil del valor del consumo de la carne para los consumidores, derivado de datos relevantes de encuestas dietéticas nacionales.

PROTOCOLO DE MUESTREO PARA PROPÓSITOS DE EJECUCIÓN REGLAMENTARIA

PROGRAMAS NACIONALES DE MONITOREO DE RESIDUOS Y VIGILANCIA

17. Los programas nacionales de monitoreo de residuos y vigilancia proporcionan ambas, pruebas de residuos al azar (monitoreo) y pruebas de objetivos específicos (vigilancia). Cuando los datos indican que un problema existe, medidas correctivas, incluyendo actividades de investigación, reglamentarias y de extensión, pueden ser instituidas para prevenir ocurrencias ulteriores.

18. Los programas nacionales de residuos pueden potencialmente tomar una muestra de tejido de músculo de un punto de inyección e identificar residuos que no cumplan con los requerimientos establecidos. En estos casos, procedimientos de investigación pueden establecer que un medicamento veterinario inyectable fue usado en el animal y que el PR correcto fue cumplido.

PROGRAMAS DE INSPECCIÓN DE PUERTOS DE ENTRADA

19. La inspección de puertos de entrada y los muestreos de productos son procedimientos normales usados por muchos países importadores para asegurar que los artículos de carne importados sean producidos de acuerdo a normas equivalentes a esas del país importador. Estas normas aseguran la seguridad y la integridad del producto y la precisión del etiquetado del producto.

20. El muestreo de inspección del puerto de entrada puede potencialmente tomar muestras de tejido de un punto de inyección. Las Directrices del Codex para el establecimiento de un programa de reglamentación para el control de residuos de medicamentos veterinarios en los alimentos (CAC/GL 16-1993) indican que cuando niveles de residuos que no cumplen con los requerimientos establecidos son detectados, subsiguientes envíos del mismo grupo de productos del mismo establecimiento exportador tienen que ser retenidos en el puerto de entrada hasta que los resultados de laboratorio muestren cumplimiento con los LMRMVs del país importador. Todos los envíos del país exportador pueden ser colocados en un programa aumentativo de pruebas de inspección de puertos de entrada hasta que un registro de cumplimiento con los LMRMVs sea reestablecido.

21. Estas medidas, es decir, los muestreos realizados basados en un criterio de 'prueba y retención' y los programas de inspección aumentativos, pueden presentar impuestos económicos significativos para el matadero exportador y/o el país involucrado, y una carga de monitoreo aumentada para el país importador. Como consecuencia, estas interrupciones a los programas normales de inspección pueden entorpecer severamente al comercio.

PROTOCOLO DE MUESTREO PROPUESTO PARA PROPÓSITOS DE EJECUCIÓN REGLAMENTARIA

22. El protocolo de muestreo intensificado para propósitos de ejecución reglamentaria es aplicable a ambos, los programas nacionales de monitoreo y vigilancia y a los programas de inspección de puertos de entrada.

23. El muestreo del tejido de músculo para análisis es realizado de acuerdo a los requerimientos vigentes, con la excepción de que dos muestras son recolectadas durante el muestreo en lugar de

una. En el caso de artículos de consumo empacados, las dos muestras son recolectadas de diferentes envases. En el caso de canales, las dos muestras deben originarse de diferentes grupos de músculos en el mismo canal.

Si la primera muestra conforma con el respectivo LMRMV de músculo, el canal / la consignación es aprobada y no hay requerimiento de analizar la segunda muestra para residuos.

Si la primera muestra no conforma con ambos, el LMRMV de músculo y el LMRMV_{PI}, el canal / la consignación no es aprobada y no hay requerimiento de analizar la segunda muestra para residuos. Las medidas correctivas vigentes para detecciones de residuos fuera de cumplimiento son instituidas.

Si la primera muestra no conforma con respecto al LMRMV de músculo pero conforma con respecto al LMRMV_{PI}, evidencia debe ser buscada para determinar la probabilidad de que la muestra se origine de un punto de inyección. En esta situación, la segunda muestra es sometida a un análisis de residuos. Si la segunda muestra conforma con respecto al LMRMV de músculo, entonces se concluye que la primera muestra probablemente provenía de un punto de inyección, y el canal / la consignación es aprobada. En contraste, si la segunda muestra no conforma con respecto al LMRMV de músculo, es probable que la primera muestra provenía de tejido sin punto de inyección. El canal / la consignación es rechazada, y las medidas correctivas vigentes para detecciones de residuos fuera de cumplimiento son instituidas.

MEDIDAS ADICIONALES DE MANEJO DE RIESGOS

24. Se recomienda que las siguientes medidas adicionales de manejo de riesgos sean tomadas con respecto a inyectables veterinarios:

- Las inyecciones deben ser dadas en un punto específico, tal como el cuello anterior, el cual puede ser objeto de inspecciones rutinarias en los mataderos, y puede ser detectado, cortado y desechado durante el proceso de deshueso; y
- los inyectables no deben ser dados en volúmenes mayores a los 10 ml por punto de inyección¹ (donde sea factible), y los animales tratados deben ser claramente identificados de tal manera que puedan ser seguidos por la duración del PR.

¹ Residuos de medicamentos veterinarios en los puntos de inyección, implicaciones para la salud humana y el comercio internacional: COMISA, 1996.

APÉNDICE A - BIBLIOGRAFÍA

“Evaluación de ciertos residuos de medicamentos veterinarios en los alimentos: 38° Reporte del Programa Conjunto FAO/OMS del Comité de Expertos en Aditivos Alimentarios”. Evaluation of certain veterinary drug residues in food: Thirty-eighth report of the Joint FAO/WHO Expert Committee on Food Additives, 1991.

“Evaluación de ciertos residuos de medicamentos veterinarios en los alimentos: 40° Reporte del Programa Conjunto FAO/OMS del Comité de Expertos en Aditivos Alimentarios”. Evaluation of certain veterinary drug residues in food: Fortieth report of the Joint FAO/WHO Expert Committee on Food Additives, 1993.

“Consumo de alimentos y evaluación de exposición a químicos: Reporte de una Consulta FAO/OMS”. Food consumption and exposure assessment of chemicals: Report of a FAO/WHO Consultation, 1997.

“Principios Generales para la Evaluación de la Seguridad de Compuestos Usados en los Animales Utilizados en la Producción de Alimentos: Departamento de Salud y de Servicios Humanos de los Estados Unidos, Administración de Alimentos y Medicamentos.” General Principles for Evaluating the Safety of Compounds Used in Food Producing Animals: US Department of Health and Human Services Food and Drug Administration, 1994.

“Residuos en puntos de inyección: Reunión de Trabajo del CVMP sobre la Seguridad de Residuos”. Injection site residues CVMP: Working Party on the Safety of Residues, 1993.

“Residuos en los puntos de inyección: no representan una amenaza para los consumidores o el libre comercio”. Jones PGH, Injection site residues: not a threat to consumers or free trade. Proceedings of the 6th International Congress of the European Association for Veterinary Pharmacology and Toxicology, 1994.

“Recomendaciones para la revisión de las directrices para predecir la ingestión dietética de residuos de pesticidas: Reporte de una Consulta FAO/OMS”. Recommendations for the revision of the guidelines for predicting dietary intake of pesticides residues: Report of a FAO/WHO Consultation, 1995.

“Residuos de medicamentos veterinarios en puntos de inyección, implicaciones para la salud humana y el comercio internacional”. Residues of Veterinary Drugs at Injections Sites, Implications for Human Health and International Trade: COMISA, 1996.

APÉNDICE B - GLOSARIO

DR Aguda – Dosis de Referencia Aguda

La dosis de referencia aguda de un químico es la cantidad estimada de una sustancia en un alimento o en agua potable que puede ser ingerida en un período de tiempo corto, por lo general durante una comida o durante un día, sin algún riesgo apreciable para la salud del consumidor basada en todos los factores conocidos en el momento de la evaluación. Esta por lo general se expresa en miligramos del químico por kilogramo del peso del cuerpo (mg/kg del peso del cuerpo).

IDA – Ingestión Diaria Admisible²

La ingestión diaria admisible es una estimación del JECFA de la cantidad de un medicamento veterinario, expresada en un criterio basado en el peso del cuerpo, que puede ser ingerida diariamente en el transcurso de una vida sin algún riesgo apreciable para la salud (persona estándar = 60 kg). Se expresa en miligramos del químico por kilogramo del peso del cuerpo (mg/kg del peso del cuerpo).

ICPE – Ingestión a Corto Plazo Estimada

La ingestión a corto plazo estimada es una predicción del consumo máximo de un residuo de un medicamento veterinario durante una comida o durante un día, asumiendo que los residuos estén presentes en los niveles más altos reportados en pruebas de residuos, tales como son presentados en los puntos de inyección. Esta se calcula como miligramos del químico por kilogramo del peso del cuerpo (mg/kg del peso del cuerpo), y se expresa como un porcentaje de la DR aguda.

BPMV – Buenas Prácticas en el Uso de Medicamentos Veterinarios³

Las buenas prácticas en el uso de medicamentos veterinarios constituyen el uso oficial recomendado o autorizado incluyendo períodos de retención, aprobados por autoridades nacionales, de medicamentos veterinarios bajo condiciones prácticas.

LMRMV – Límite Máximo de Residuos para Medicamentos Veterinarios⁴

El límite máximo de residuos para medicamentos veterinarios es definido como la concentración máxima de residuos (expresada en mg/kg o en µg/kg, basada en un criterio de peso fresco) que resulta de un uso seguro autorizado de un medicamento veterinario que es recomendado por la Comisión del Codex Alimentarius o por autoridades nacionales para ser permitido o reconocido legalmente como aceptable en alimentos o sobre los mismos.

Está basado en el tipo y cantidad del residuo, el cual no es considerado a presentar un riesgo toxicológico para la salud humana como lo expresa la Ingestión Diaria Admisible (IDA), o basándose en una IDA temporal que utiliza un factor de seguridad adicional. También toma en consideración otros riesgos relevantes para la salud pública, así como aspectos tecnológicos de los alimentos y las ingestiones de alimentos estimadas.

Cuando se establece un LMRMV, también se toman en consideración a los residuos que se presentan en los alimentos de origen vegetal y/o en el ambiente. Más aún, el LMRMV puede ser

² La definición está en la Sección 4 del Codex Alimentarius, Residuos de Medicamentos Veterinarios en los Alimentos, Volumen 3.

³ La definición está en la Sección 4 del Codex Alimentarius, Residuos de Medicamentos Veterinarios en los Alimentos, Volumen 3.

⁴ La definición está en el Manual de Procedimientos de la Comisión del Codex Alimentarius y en la Sección 4 del Codex Alimentarius, Residuos de Medicamentos Veterinarios en los Alimentos, Volumen 3.

reducido para que sea consistente con las BPMV y al grado tal en el que métodos analíticos prácticos estén disponibles.

LMRMV_{PI} – Límite Máximo de Residuos para Medicamentos Veterinarios en Puntos de Inyección

El límite máximo de residuos para medicamentos veterinarios en los puntos de inyección es propuesto como un concepto nuevo en estas directrices. Es la concentración máxima de residuos de medicamentos veterinarios en tejido de puntos de inyección que es legalmente permitida y reconocida como aceptable cuando la exposición dietética es a corto plazo. Este es aplicable a todos los medicamentos veterinarios inyectables, incluyendo aquellos que pueden causar potencialmente manifestaciones farmacológicas, toxicológicas o de hipersensibilidad agudas cuando son ingeridos en la dieta humana. Se calcula como la concentración que resulta en la ingestión dietética a corto plazo estimada que equivale al 100% de la DR aguda. Se expresa en mg/kg o en µg/kg, basada en un criterio de peso fresco.

NOEL – Nivel sin Efectos Observables

El nivel sin efectos observables es la dosis más alta de una sustancia en estudios de animales experimentales o en estudios humanos que no causa efectos tóxicos perceptibles. El NOEL es expresado en miligramos de la sustancia por kilogramo del peso del cuerpo por día (mg/kg del peso del cuerpo/día).

Nivel de Residuo fuera de Cumplimiento

Un nivel de residuo fuera de cumplimiento es cualquier nivel de residuo de un químico en el tejido comestible que excede el LMRMV de ese químico.

IDMT – Ingestión Diaria Máxima Teórica⁵

La ingestión diaria máxima teórica es una predicción de la ingestión diaria máxima del residuo de un medicamento veterinario, asumiendo que los residuos están presentes en los LMRMVs y que el consumo diario promedio de los alimentos por persona es representado por la dieta modelo del JECFA. Esta es calculada como miligramos del químico por kilogramo del peso del cuerpo (mg/kg del peso del cuerpo) y se expresa como un porcentaje de la IDA.

PR – Período de Retención⁶

El período de retención es el período de tiempo que debe pasar entre la última administración de un medicamento veterinario, incluyendo alimento animal tratado, y la colecta de tejido comestible o de productos de un animal tratado, que asegure que los niveles de residuos en los alimentos para consumo humano cumplan con los requerimientos de los límites máximos de residuos. El PR es un requerimiento estatutario. El período de retención también es conocido como el período de suspensión o el tiempo de suspensión.

⁵ La definición es una versión modificada de la definición en el Consumo de alimentos y la evaluación de la exposición a químicos, Reporte de una Consulta FAO/OMS, 1997.

⁶ La definición del término “tiempo de retiro y tiempo de retención” está incluida en la Sección 4 del Codex Alimentarius, Residuos de Medicamentos Veterinarios en los Alimentos, Volumen 3.

APÉNDICE C – MÉTODOS PARA EL ESTABLECIMIENTO DE DOSIS DE REFERENCIA AGUDAS

Se han identificado tres tipos de reacciones de huésped como riesgos potenciales para la salud humana asociados con el consumo de residuos en puntos de inyección del medicamento de un animal en tejidos comestibles. Estos son: 1) farmacológicos, 2) toxicológicos y 3) de hipersensibilidad. Los tipos de datos necesarios para determinar la DR aguda para cada una de estas reacciones potenciales serán debatidos individualmente a continuación. En cada caso, el objetivo es proporcionar información beneficiosa que pueda ser usada para calcular una estimación de una DR aguda. Las diferencias en los tipos de medicamentos, el metabolismo *in situ* y los perfiles de los residuos, las formulaciones y el potencial para la exposición humana excluyen el establecimiento de una lista rígida de estudios que serían relevantes para cada situación. Por ejemplo, un compuesto medicinal proteínico que requiere de una administración parenteral para tener eficacia sería incapaz de provocar una reacción farmacológica en un humano siguiendo una exposición oral, y un producto comercializado con veinte años de ventas y sin un historial de causar reacciones alérgicas, probablemente no sería requerido a ser sometido a estudios nuevos para demostrar una falta de potencial alérgico.

Evaluación de Reacciones Farmacológicas: Agentes activos farmacológicamente (agonistas- β , bloqueadores- β , etc.) pueden ser muy potentes; sin embargo, estas actividades son usualmente descubiertas muy temprano en el desarrollo de un producto nuevo de salud animal por medio de técnicas de selección de eficacia, toxicidad o seguridad. Los compuestos que han sido demostrados ser agentes terapéuticos activos farmacológicamente deben ser administrados oralmente en estudios de dosis individuales agudas para determinar una dosis sin efecto en una especie de animal sensible apropiada. La dosis sin efecto más alta que se pruebe, dividida por un factor de seguridad apropiado, daría resultado la DR aguda.

Evaluación de Reacciones Toxicológicas: Estudios de toxicidad oral aguda son conducidos en candidatos a medicamentos nuevos de salud animal. Investigaciones de toxicidad oral son conducidas como un medio para seleccionar dosis para estudios a largo plazo de roedores y no-roedores, como parte de las evaluaciones de la seguridad de alimentos humanos. Estas exposiciones orales agudas algunas veces aumentan hasta dosis de varios miles de mg/kg para identificar una dosis. Tal dosis sería inaceptablemente alta para estudios de dosis múltiples. En el curso de estos estudios, las dosis que causan reacciones tóxicas agudas tales como emesis, ptialismo, diarrea, letargia, ataxia, disnea, postración, convulsiones, estado de coma y muerte pueden ser diferenciadas de una dosis sin efecto. La dosis más alta sin efecto probada en estas exposiciones orales agudas, dividida por un factor de seguridad apropiado, daría resultado a la DR aguda.

Evaluación de Reacciones de Hipersensibilidad: Las reacciones de hipersensibilidad requieren de una exposición previa seguida por un período de tiempo necesario para la producción de anticuerpos antes de que una verdadera reacción de hipersensibilidad pueda ser provocada; subsiguientemente, estudios de dosis individuales agudas son inadecuados para evaluar este tipo de riesgo de exposición aguda. Para productos comercializados actualmente, sin evidencia alguna de sensibilizaciones humanas que resulten de su uso, no habría evidencia para sugerir que estudios de hipersensibilidad oral en un modelo animal son requeridos. Para compuestos nuevos sin un historial de comercialización y con un potencial de sensibilización desconocido, estudios dermales clásicos de hipersensibilidad en conejillos de Indias deben ser conducidos. Resultados negativos sugerirían la falta de un problema potencial y trabajo ulterior en modelos animales sería innecesario. En ese caso, una DR aguda no sería establecida para hipersensibilidad. Resultados positivos en el estudio dermal del conejillo de Indias sugerirían el potencial para la ocurrencia de

sensibilizaciones; sin embargo, se sabe que dosis razonablemente altas de un antígeno son requeridas para sensibilizar oralmente a humanos. Estudios específicos para evaluar a la hipersensibilidad oral en el conejillo de Indias serían requeridos si se demostrara que suficientes residuos para provocar una respuesta alérgica permanecen potencialmente en el punto de inyección mas allá del determinado PR. Un nivel sin efecto podría ser determinado y la DR aguda podría ser calculada al dividir ese nivel por un factor de seguridad apropiado.

Los estudios mencionados requerirían números adecuados de animales con los que se pudieran llevar a cabo evaluaciones sensatas. Los estudios deben ser conducidos bajo Buenas Prácticas de Laboratorio. La DR aguda adoptada en la práctica sería la más baja de las DR agudas calculadas en la situación previamente descrita, es decir, está basada en la respuesta más sensible.