

# 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 9 del Programa

CX/RVDF 01/9

Julio de 2001

## S

### PROGRAMA CONJUNTO FAO/OMS SOBRE NORMAS ALIMENTARIAS

#### COMITÉ DEL CODEX SOBRE RESIDUOS DE MEDICAMENTOS VETERINARIOS EN LOS ALIMENTOS

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

#### DOCUMENTO DE DEBATE SOBRE LOS PRINCIPIOS Y LAS METODOLOGÍAS DEL ANÁLISIS DE RIESGOS EN EL COMITÉ DEL CODEX SOBRE RESIDUOS DE MEDICAMENTOS VETERINARIOS EN LOS ALIMENTOS (Preparado por Francia)

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 Octubre de 2001** a la Oficina del Codex de los Estados Unidos de América dirigido a: U.S. Codex Office, Food Safety and Inspection Service, US Department of Agriculture, Room 4861, South Building, 14th and Independence Avenue S.W., Washington DC, 20250 USA (Fax #: +1.202.720.3157; correo electrónico: [uscodex@usda.gov](mailto: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](mailto:Codex@fao.org)).

#### ANTECEDENTES

1. En su Novena Sesión, sostenida en 1995, el Comité del Codex sobre Residuos de Medicamentos Veterinarios en los Alimentos (CCRVDF) aprobó la integración de un análisis de riesgos científico a su trabajo y acordó que un documento sobre este tema sería preparado por Francia con la asistencia de Australia, Canadá, los Estados Unidos, Noruega, Nueva Zelanda y los Países Bajos para ser evaluado en su 10ª Sesión (ALINORM 97/31, párr. 14). Francia preparó este documento con la asistencia del Reino Unido, la FAO y la OMS. Los comentarios realizados

durante la 10ª Sesión del CCRVDF en 1996 y las dos consultas expertas organizadas desde entonces por la FAO y la OMS sobre el manejo de riesgos y la comunicación de riesgos fueron tomados en consideración, lo que resultó en una versión nueva presentada durante la 11ª Sesión del CCRVDF en 1998 en Washington. Ya que este texto no ocasionó ninguna objeción particular durante esta sesión, se solicitó a la Delegación Francesa que realizara propuestas destinadas a la 12ª Sesión del CCRVDF sobre las acciones de prioridad de la participación de este comité en el manejo de riesgos.

2. La 12ª Sesión del CCRVDF acordó que un grupo de redacción (Australia, Brasil, Canadá, Chile, Japón, México, los Países Bajos, Nueva Zelanda, las Filipinas, Suecia, Suiza, Tailandia, los Estados Unidos, la Secretaría del JECFA, la Comunidad Europea, la OIE, la OMS, Consumidores Internacionales y la IFAH), dirigido por Francia y Polonia, prepararía un documento de debate para obtener comentarios gubernamentales mucho antes de la próxima Sesión del Comité (ALINORM 01/31, párrafos 15-20).
3. Un primer borrador del reporte ha sido enviado a todos los miembros de este grupo de redacción en marzo de 2001 para un periodo de 4 meses de consulta. Se han recibido comentarios de Japón, Tailandia, los Estados Unidos, la OIE, Consumidores Internacionales y la IFAH (Federación Internacional para la Salud Animal).
4. Este reporte sobre el análisis de riesgos incluye dos anexos:
  - Anexo 1: La creación por parte del CCRVDF de una política de evaluación de riesgos para el establecimiento de límites máximos de residuos (LMRs) para medicamentos veterinarios en los alimentos.
  - Anexo 2: El manejo de riesgos y los procedimientos del Codex para el establecimiento de LMRs de medicamentos veterinarios: recomendaciones al CCRVDF.

## INTRODUCCIÓN

5. El análisis de riesgos es descrito en numerosos documentos del Codex, CL 1995/40-CAC, ALINORM 93/37, ALINORM 95/9, CX/RVDF 94/5 y CX/EXEC 96/43/6, así como en los reportes de las consultas mixtas de la FAO/OMS sostenidas en marzo de 1995 (evaluación de riesgos), enero de 1997 (manejo de riesgos), febrero de 1997 (consumo de alimentos y evaluación de la exposición a sustancias químicas) y febrero de 1998 (comunicación de riesgos). El análisis de riesgos consta de tres componentes: la evaluación de riesgos, el manejo de riesgos y la comunicación de riesgos. El objetivo de este reporte es determinar el grado al que estos tres diferentes componentes son tomados en consideración en el procedimiento del Codex para el establecimiento de Límites Máximos de Residuos para productos médicos veterinarios en los alimentos. En el marco del análisis de riesgos, el reporte se dirige a determinar los papeles respectivos del Comité Mixto FAO/OMS de Expertos en Aditivos Alimentarios (JECFA) y del CCRVDF. Después, el reporte continúa hacia la realización de unas cuantas propuestas para integrar más aún al procedimiento del análisis de riesgos con el establecimiento de los LMRs y con el funcionamiento del JECFA y del CCRVDF.
6. Las definiciones de los diferentes componentes del análisis de riesgos que son mencionadas en este reporte son aquellas que fueron provisionalmente adoptadas por la Comisión del Codex Alimentarius en julio de 1997 y que son mencionadas en la sección de “definiciones” del *Manual de Procedimientos*.

7. La Comisión del Codex Alimentarius tiene como objetivo global el establecimiento de normas destinadas a asegurar la seguridad de los alimentos. El uso veterinario de sustancias químicas como productos medicinales veterinarios puede afectar la seguridad de los alimentos y por consiguiente tener un efecto adverso en la salud del consumidor. La evaluación de riesgos es una parte del marco general aplicable a todas las sustancias peligrosas susceptibles a contaminar alimentos independientemente de su origen. Esta evaluación debe resultar en la estimación, tan globalmente como sea posible, de la relación de riesgo / beneficio para la salud pública para las sustancias utilizadas como productos medicinales veterinarios. Esta estimación debe resultar en la definición de valores aceptables de la Ingestión Diaria Admisible (IDA), en el establecimiento de límites máximos de residuos en alimentos de animales destinados a la producción de alimentos y en la propuesta de métodos analíticos apropiados para el control del cumplimiento de estas normas alimentarias.

### **MANDATOS DEL CCRVDF Y DEL JECFA**

8. En su 16ª Sesión, sostenida en 1985, la Comisión del Codex Alimentarius tomó en consideración la recomendación de la Consulta Mixta FAO/OMS de Expertos en Residuos de Medicamentos Veterinarios en los Alimentos, sostenida en 1984, y decidió crear un Comité del Codex sobre Residuos de Medicamentos Veterinarios en los Alimentos (CCRVDF). Los Términos de Referencia del CCRVDF son:
- Determinar prioridades para la evaluación de residuos de medicamentos veterinarios en los alimentos
  - Recomendar los niveles máximos de tales sustancias
  - Desarrollar códigos de práctica según sean requeridos
  - Evaluar métodos de muestreo y de análisis para la determinación de residuos de medicamentos veterinarios en los alimentos.
9. Durante su Primera Sesión en 1986, el CCRVDF llegó a un acuerdo sobre la siguiente definición de medicamentos veterinarios: “Un medicamento veterinario significa cualquier sustancia aplicada o administrada a cualquier animal destinado a la producción de alimentos, tales como los animales utilizados en la producción de carne o leche, aves de corral, pescado o abejas, ya sean utilizados para propósitos terapéuticos, profilácticos o de diagnóstico, o para la modificación de funciones fisiológicas o de comportamiento.
10. El JECFA, que es una entidad separada e independiente de la Comisión del Codex Alimentarius, proporciona asesoramiento científico a la Comisión del Codex Alimentarius, a los países miembros de la FAO y la OMS y a cualquier otra entidad interesada. El JECFA también asiste al CCRVDF a lograr su misión por medio de la evaluación de datos científicos disponibles con respecto al metabolismo, la farmacocinética y la toxicidad de las sustancias utilizadas en la medicina veterinaria y de sus residuos. Cuando el resultado de esta evaluación científica del JECFA llega a estar disponible, este se pondrá a la disposición de la sesión del CCRVDF planeada para después de la reunión relevante del JECFA y la Secretaría del Codex distribuye los LMRs propuestos en el Paso 3 del proceso para recibir comentarios.

### **ANÁLISIS DE RIESGOS**

#### **Evaluación de Riesgos**

11. La evaluación de riesgos es un proceso con bases científicas el cual incluye cuatro pasos:

- identificación de peligros
  - caracterización de peligros
  - evaluación de la exposición
  - caracterización de riesgos
12. El propósito de este proceso es evaluar la probabilidad y severidad de los efectos de salud adversos conocidos o potenciales, resultantes de la exposición humana a peligros de transmisión alimentaria, en este caso de la exposición humana a residuos de medicamentos veterinarios en los alimentos de origen animal.

### Identificación de Peligros

13. El propósito de este paso es identificar a los residuos de medicamentos presentes en los alimentos de origen animal que son capaces de causar efectos adversos a la salud.
14. La definición para un residuo de medicamento veterinario adoptada por la Comisión del Codex Alimentarius incluye a ambos, la sustancia madre administrada a un animal y todos los compuestos químicos resultantes de los cambios metabólicos de esta sustancia. Los cambios metabólicos, los cuales son ordinariamente seguidos utilizando medicamentos marcados radiactivamente, pueden variar en magnitud dependiendo de las sustancias y, en algunos casos, ser intensos y rápidos. En este caso, es técnicamente y, por consiguiente, económicamente difícil identificar todos los residuos que resultan de la sustancia madre. Por lo tanto, en el caso de un metabolismo intenso de la sustancia estudiada, la identificación de peligros está principalmente limitada en práctica a la sustancia madre y a los residuos principales que resultan de su metabolismo mientras que, para efectos del manejo de riesgos, la mayoría del tiempo, el residuo total es considerado un peligro. Por consiguiente, mientras que los valores de LMRs son usualmente expresados en equivalencia de la sustancia estudiada por razones prácticas, los cálculos siguientes de la exposición del consumidor toman en consideración al rango completo de los residuos de importancia toxicológica derivados del metabolismo de la sustancia.
15. Existen sin embargo dos excepciones a esta regla general:
- Cuando la sustancia estudiada, asociada con un efecto adverso que no esté relacionado con el aparato digestivo, genera residuos ligados, estudios de bio-disponibilidad hacen posible descartar a los compuestos no bio-disponibles de los residuos cubiertos por el LMR.
  - Cuando la evaluación de riesgos de una sustancia en particular está basada en un efecto farmacológico adverso claramente definido (y este es el caso particularmente si la sustancia estudiada es también utilizada en la medicina humana) y cuando estudios que comparan la actividad farmacológica de una sustancia madre con aquella de sus metabolitos principales en un modelo adecuado están disponibles, el LMR establecido se relacionará únicamente a los compuestos que expresen esta actividad farmacológica.
16. Una vez que los efectos adversos de los residuos de medicamentos hayan sido evaluados cuantitativamente en el siguiente paso de la caracterización de peligros, los efectos tóxicos observados en el animal de laboratorio tienen que ser extrapolados a los humanos. La pregunta de interés es si los residuos de medicamentos presentes en los alimentos de animales tratados son candidatos probables para tener los mismos efectos tóxicos en el consumidor como aquellos observados en el animal de laboratorio al que se le administró el medicamento estudiado. Esta

pregunta sólo puede ser contestada al comparar los perfiles metabólicos de la sustancia en el animal de laboratorio, donde el efecto adverso fue identificado, y en el animal destinado a la producción de alimentos que, cuando sea tratado, será la fuente de exposición del consumidor a los residuos de medicamentos. La comparación de estos perfiles metabólicos proporciona las bases científicas adecuadas para la extrapolación de los resultados de la evaluación toxicológica del animal de laboratorio a los humanos. Tal información metabólica está, sin embargo, incompleta para medicamentos más antiguos y, en este caso, muy frecuentemente, la extrapolación de animales a humanos es entonces basada en suposiciones en lugar de en la analogía de perfiles metabólicos.

### Caracterización de Peligros

17. En este paso, la naturaleza de los efectos de salud adversos asociados con residuos de medicamentos veterinarios que puedan estar presentes en los alimentos es evaluada cualitativamente y/o cuantitativamente. Para completar esta tarea difícil se requiere de una metodología para evaluar los resultados de las diferentes pruebas toxicológicas y farmacológicas requeridas. En 1987 la OMS publicó un compendio titulado “Criterios de la Salud Ambiental 70: Principios para la Evaluación de la Seguridad de Aditivos Alimentarios y Contaminantes en los Alimentos”, describiendo la metodología utilizada para evaluar la seguridad de los contaminantes presentes en los alimentos y la lista de pruebas toxicológicas a ser realizadas.
18. La caracterización de peligros puede algunas veces estar basada en observaciones en humanos. Sin embargo, esta caracterización está basada en su mayoría en estudios toxicológicos realizados en animales de laboratorio. Los experimentos *in vitro* pueden también contribuir a esta caracterización.
19. Si los experimentos epidemiológicos pudieran ser realizados en humanos, entonces sería posible caracterizar directamente a un efecto adverso causado en humanos siguiendo la ingestión de los residuos tóxicos de medicamentos, sin la extrapolación de un experimento animal. Desgraciadamente la dificultad encontrada en la implementación de estos estudios hace improbable que estos se puedan utilizar para identificar los efectos adversos en niveles bajos de residuos con la eficacia requerida. La revelación de efectos alérgicos en humanos resultantes de residuos de penicilina es una excepción afortunada. Más frecuentemente, información útil puede ser obtenida para clases de medicamentos que también son utilizados en la medicina humana. En este caso es posible observar los efectos adversos causados por dosis altas utilizadas en el tratamiento de humanos, pero es todavía necesario el extrapolar a los riesgos asociados con la ingestión continua de dosis pequeñas de residuos. Las pruebas realizadas en humanos utilizando medicamentos que también son empleados en la medicina veterinaria pueden proporcionar indicaciones sobre las dosis asociadas con efectos farmacológicos. La dificultad, sin embargo, yace en el hecho de que el propósito de estas pruebas, peculiar a la medicina humana, es la determinación de una dosis eficaz óptima y no una dosis sin efecto o los efectos de dosis bajas para periodos largos de tiempo, incluyendo toda una vida, lo cual es el punto completo de la evaluación de la seguridad de los residuos de medicamentos veterinarios.
20. Con la opinión pública moviéndose cada vez más en contra de los experimentos animales, la investigación científica ha buscado por algunos años el desarrollar pruebas *in vitro* las cuales podrán reemplazar a los experimentos animales. Sin embargo, a pesar del progreso logrado, los resultados son, en la mayoría de los casos, raramente comparables a aquellos que corresponden a las pruebas *in vivo* debido a la simplificación de sus protocolos y a la falta de interacción de muchos sistemas complejos al paso del tiempo. Sin embargo, estas proporcionan información valiosa complementaria para mejorar la caracterización cualitativa de los peligros.

21. Por consiguiente, las deficiencias de los estudios conducidos *in vitro* y en humanos hacen de los experimentos animales la mejor fuente de información toxicológica y farmacológica necesitada para evaluar la seguridad de los residuos de medicamentos veterinarios. El JECFA utiliza una serie muy completa de pruebas toxicológicas, la mayoría de las cuales está codificada por protocolos de OECD, para detectar efectos tóxicos generales o específicos. Esta serie combina pruebas de toxicidad aguda, sub-aguda o crónica y la detección de efectos tóxicos en la reproducción y efectos teratogénicos, mutagénicos, carcinogénicos e inmunotóxicos. Los efectos indeseados buscados también incluyen a los efectos farmacológicos que puedan ayudar en la caracterización de peligros para residuos de ciertas sustancias tales como por ejemplo, los antibióticos, hormonas, agonistas  $\beta$ , tranquilizantes y sustancias ante-inflamatorias.
22. Por razones económicas y éticas (para dispensar a la vida animal), esta serie compleja de pruebas toxicológicas está restringida más frecuentemente a la sustancia madre y no es utilizada para evaluar la toxicidad de los residuos resultantes del metabolismo de esta sustancia. Por lo tanto, la falta de conocimiento del potencial tóxico específico de los metabolitos resulta en la suposición de que la sustancia madre y todos sus metabolitos son conjuntamente responsables de los efectos tóxicos observados en los animales y que la toxicidad de cada metabolito es idéntica a aquella de la sustancia madre, excepto en el caso de que exista evidencia de lo contrario.
23. En cada prueba toxicológica, los animales de laboratorio son expuestos a dosis progresivas de la sustancia estudiada, calculadas para causar la emergencia de efectos adversos, si existiera alguno. La identificación de la correlación entre las dosis administradas y los efectos observados es un componente importante de la caracterización de peligros. El objetivo es determinar la relación que existe entre la magnitud de la exposición al agente químico y la severidad y/o frecuencia del efecto de salud adverso asociado en los animales experimentales. Esta relación es definida como la relación respuesta-a-dosis. La consulta mixta FAO/OMS de expertos sostenida en marzo de 1995 estimó que el establecimiento de la IDA, la cantidad de residuos que pueden ser ingeridos diariamente a lo largo de toda una vida por el consumidor sin riesgos de salud apreciables, era la etapa final de este paso de la caracterización de peligros. Se debe inferir por lo tanto que, tanto como concierna a los residuos de medicamentos veterinarios, este paso concierna a ambas:
  - La relación respuesta-a-dosis que debe ser establecida para el animal de laboratorio que es sujeto a las pruebas toxicológicas y que ayuda a determinar el nivel sin efectos observados (NOEL) en el animal.
  - La extrapolación a humanos de las conclusiones de esta prueba toxicológica en el animal de laboratorio para establecer una IDA.
24. En su evaluación de respuesta-a-dosis para determinar una dosis que es libre de riesgos para la salud humana, el JECFA nunca ha utilizado modelos matemáticos para extrapolar riesgos a dosis bajas y determinar lo que es conocido como una dosis “virtualmente segura”, con bases en que estos no han sido validados todavía y pueden llevar a conclusiones muy diferentes con origen en datos experimentales idénticos. Sin embargo, el JECFA podría evaluar útilmente este tema en sus deliberaciones. Cuando el progreso realizado en esta área haga posible el elegir entre varios modelos validados, este ejercicio no será asociado más únicamente con la evaluación de riesgos sino que también incorporará a un componente del manejo de riesgos. Aunque el enfoque científico del manejo de riesgos es el que está mejor preparado para determinar la elección de la herramienta matemática adaptada al mecanismo que conduce al efecto tóxico a ser modelado, cualquier decisión con respecto a la dosis segura virtual asociada con el concepto del nivel de

riesgos socialmente aceptable para la frecuencia de efectos adversos en la salud del consumidor, la cual puede ser 1/10 000, 1/100 000, 1/1 000 000 o 1/10 000 000, se debe encontrar claramente bajo las responsabilidades de los administradores de riesgos.

25. El procedimiento del factor de seguridad utilizado por el JECFA es más pragmático que el procedimiento de la extrapolación de dosis baja explicado anteriormente. Este procedimiento está basado en la determinación de un NOEL para el animal de laboratorio y de una IDA ulterior para humanos resultante de este NOEL al aplicar un factor de seguridad. Un NOEL es, por definición, la dosis más alta en una prueba toxicológica que no causó ningún efecto adverso en el animal de laboratorio.
26. El valor del factor de seguridad utilizado para calcular una IDA de un NOEL es normalmente 100. Este comprende dos factores de 10:
  - El primero está diseñado para:
    - Compensar la incertidumbre del valor del NOEL que surge del número, necesariamente restringido, de animales utilizados en el estudio toxicológico
    - Tomar en cuenta la posibilidad de que los seres humanos puedan ser más sensibles a los efectos tóxicos que el animal de laboratorio más sensible. Este concepto no está basado en ninguna evidencia científica pero es usado como una conservación para las incertidumbres inherentes en el proceso de la evaluación de riesgos.
    - Si el NOEL ha sido determinado con bases en los efectos indeseados en los humanos, este factor no es utilizado.
  - El segundo factor está diseñado para tomar en cuenta a la variabilidad genética de los consumidores susceptibles a comer estos residuos de medicamentos, la cual es más amplia que la variedad genética de los animales de laboratorio utilizados en el estudio toxicológico. Con respecto al segundo factor, no debe omitirse que algunas sub poblaciones humanas (personas muy jóvenes, muy viejas, mujeres embarazadas, personas con enfermedades o con condiciones metabólicas únicas) pueden ser más de 10 veces más sensibles que el adulto promedio en buena salud. Por otro lado, existen otros factores de seguridad asociados con la evaluación de la exposición (cf párr. 413) que proporcionan una protección adicional para la salud pública.
27. Este factor de seguridad de 100 puede ser aumentado para tomar en consideración a la severidad del efecto tóxico observado, o para compensar las deficiencias en el estudio toxicológico evaluado o en el expediente toxicológico proporcionado. Un NOEL es por lo tanto calculado para cada estudio toxicológico y la IDA con el valor más bajo será finalmente adoptada para la sustancia estudiada siempre y cuando el punto límite sea considerado toxicológicamente válido para los humanos y no sea contradicho por otra información sobre el mecanismo de toxicidad.
28. Cuando el JECFA no ha sido proporcionado con toda la información necesaria, puede de todas formas proponer una IDA temporal si no es probable que la información faltante cambie significativamente el resultado de la evaluación del riesgo. En este caso, como una precaución, un factor de seguridad adicional de 2 es utilizado para calcular esta IDA temporal.
29. Este procedimiento para determinar la IDA está basado en la suposición de que los humanos son al menos tan sensibles como el animal de laboratorio más sensible expuesto a la prueba más sensible. Este concepto, que no está basado en una evidencia científica, existe para compensar,

como una forma de precaución, las incertidumbres asociadas con este enfoque de la evaluación de riesgos.

30. Este enfoque tiene, sin embargo, dos desventajas: una está relacionada a la necesidad de tener un NOEL; y la otra está relacionada a la característica estándar del factor de seguridad.
31. Si por cualquier razón no es posible determinar un NOEL para un animal, entonces no es posible establecer una IDA. No obstante, si es posible establecer LMRs para una sustancia (p.ej., Carbadox) con bases en la disponibilidad de estudios metabólicos y de la depleción de residuos, en tal caso, el enfoque elegido, que está relacionado con el manejo de riesgos, será pragmático y prudente.
32. El valor del factor de seguridad de 100, el cual es frecuentemente utilizado no toma en consideración la forma de la vertiente de la curva toxicológica de la respuesta-a-dosis. La extrapolación de animales a humanos, por lo tanto, no siempre garantiza el mismo margen de seguridad.

### Evaluación de la Exposición

33. La exposición del consumidor a los residuos resulta principalmente de la ingestión de estos contaminantes a través de los alimentos.
34. La estimación de la exposición del consumidor está basada en el consumo diario de los alimentos combinado con la cantidad de los residuos de medicamentos veterinarios en los alimentos.
35. En vista de la dificultad en evaluar tal exposición desde un enfoque riguroso, el JECFA prefirió, para efectos de simplificación, no gastar tiempo y dinero para realizar encuestas caras sobre residuos ingeridos sino reducir el riesgo del consumidor al mínimo absoluto por medio de la deliberada sobrestimación de la exposición. Esta sobrestimación resulta de la combinación del peor caso posible y la preocupación de utilizar únicamente una representación y para estandarizar globalmente la ingestión de alimentos por parte del consumidor.
36. El peor caso posible está basado en la suposición de que todos los alimentos que se originan de animales que tienen probabilidades de ser tratados con un medicamento están siempre contaminados con el residuo marcador determinado para este medicamento a un nivel igual al valor de los LMRs establecidos en estos alimentos.
37. El caso ilustrado anteriormente no es una reflexión precisa de la realidad, al menos por las siguientes razones:
  - Por definición, los productos medicinales veterinarios tienen como fin curar animales enfermos y por lo tanto sólo algunos animales requieren una terapia veterinaria
  - Si un animal o un grupo de animales requiere de una terapia veterinaria, se usará un producto medicinal o una combinación de unos cuantos productos medicinales veterinarios. El uso de un producto medicinal en un tiempo dado por consiguiente excluye el uso de otros productos y el consumidor será expuesto únicamente a los residuos de la sustancia o a un número limitado de sustancias utilizadas y no a los residuos de todas las otras sustancias activas farmacológicamente disponibles en la colección terapéutica veterinaria.
  - Un número de enfermedades afecta a animales jóvenes y, en este caso, la administración de productos medicinales veterinarios a un tiempo mucho antes del sacrificio de estos animales, no produce residuos susceptibles que presenten un problema a la salud pública.

- Muchos productos medicinales veterinarios son utilizados para propósitos curativos para el tratamiento de animales individuales. La probabilidad de que un consumidor sea expuesto a los residuos de este tipo de tratamiento es por lo tanto limitado.
  - El uso de ciertos productos, en particular de sustancias antiparasitarias, es realizado según la estación y el potencial de la exposición del consumidor a los residuos de estas sustancias no es continua.
38. Por último, los métodos estadísticos para establecer tiempos de retiro utilizados por las autoridades nacionales responsables del licenciamiento de medicamentos veterinarios fortalecen el alto carácter protectivo de este caso con relación a la salud pública.
39. El esfuerzo para estandarizar la ingestión diaria de alimentos a un nivel internacional llevó a la adopción de las siguientes ingestiones: 300 g músculo, 100 g hígado, 50 g riñón, 50 g grasa, 100 g huevos, 1.5 l leche y 20 g miel. El valor establecido para la leche parece ser particularmente alto pero se estimó que este valor era apropiado para asegurar que los infantes y niños pequeños no tomaran residuos de medicamentos veterinarios en dosis más altas que las ingestiones diarias admisibles establecidas. Esta ingestión diaria representa obviamente una estimación excesiva del consumo real pero el JECFA estimó que el error potencial resultante del uso de estos valores de ingestión representó únicamente a una parte menor de la incertidumbre inherente en el procedimiento de la evaluación de riesgos y constituyó un factor de seguridad complementario para la protección de la salud pública.

#### Caracterización de Riesgos

40. El último paso del enfoque de la evaluación general de riesgos tiene como objeto proporcionar una estimación cualitativa y/o cuantitativa, incluyendo incertidumbres intrínsecas, de la probabilidad de ocurrencia y severidad de los efectos de salud adversos conocidos o potenciales en una población dada con bases en la identificación de peligros, la caracterización de peligros y la evaluación de exposición.
41. La caracterización de riesgos para el público expuesto a residuos de medicamentos presentes en los alimentos representa un caso particular ya que:
- La administración de productos medicinales veterinarios a animales está sujeta a condiciones bien controladas definidas por autorizaciones del mercado.
  - Los valores de los LMRs para un medicamento veterinario son establecidos para que la ingestión diaria máxima teórica de sus residuos sea más baja que la correspondiente ingestión diaria admisible.
  - El cumplimiento con estos LMRs está garantizado por el cumplimiento con los periodos de retiro prescritos por cada producto medicinal veterinario.
  - Los métodos analíticos se hacen disponibles para efectos de vigilancia y monitoreo.
42. Como fue estimado en 1995 por la consulta mixta FAO/OMS de expertos en un estudio sobre la implementación del concepto del análisis de riesgos en la evaluación de residuos de medicamentos, el paso de la caracterización de riesgos debe conducir al establecimiento de LMRs.
43. Por lo tanto, ya que

- La IDA establecida determina los valores máximos aceptables para las ingestiones diarias teóricas de los residuos
  - Los LMRs corresponden a los niveles máximos de residuos aceptables en las variedades de alimentos de origen animal que hacen posible el cumplir con estas IDAs dado el consumo estandarizado de alimentos establecido; este paso de la caracterización de riesgos más bien corresponde a un establecimiento de normas alimentarias, p. ej., LMRs, lo que hace posible el garantizar que el riesgo insignificante para la salud pública, que fue aceptado cuando las ingestiones diarias admisibles fueron establecidas, será mantenido a un nivel muy bajo, en lugar de a una estimación del riesgo para la salud pública.
44. El JECFA no utiliza modelos matemáticos rigurosos para derivar a los LMRs de una IDA. Los LMRs son establecidos, utilizando datos metabólicos y farmacológicos disponibles, al final de un procedimiento donde el pragmatismo es de la mayor importancia y el manejo de riesgos tiene una gran influencia. Los ejemplos presentados a continuación ilustran la interacción cercana entre la evaluación de riesgos y el manejo de riesgos en el establecimiento de los LMRs.
- Los LMRs expresan un umbral máximo que no debe ser excedido por el residuo marcador de un medicamento que probablemente presente un riesgo a la salud del consumidor. Ya que, como parte de los planes de monitoreo, es imposible medir analíticamente una serie de residuos con estructuras químicas muy variadas, los requisitos de control indican que los valores de LMRs se expresen en términos de una entidad química única, conocida como el residuo marcador. Para que una sustancia sea elegible para ser un residuo marcador, es importante que la información se haga disponible sobre la concentración del residuo marcador en los diferentes tejidos de los animales tratados junto con el total de los residuos, ya que este tiene que reflejarlos. En práctica, estos estudios que requieren la utilización de sustancias marcadas son difíciles y caros. Los datos disponibles en este tema son por lo tanto frecuentemente limitados; los valores de las relaciones de las concentraciones entre los residuos marcadores y todos los residuos a ser evaluados no son muy precisos y no son necesariamente establecidos para todos los tejidos. Más aún, por razones prácticas obvias, este residuo marcador debe también satisfacer dos requisitos: debe permitir el desarrollo de una prueba de dosis práctica y de un estándar químico para efectos de los controles oficiales. La sustancia madre es por consiguiente frecuentemente elegida para ser el residuo marcador.
  - Los valores del LMR para los diferentes tejidos (músculo, hígado, riñón, grasa) son establecidos en proporciones que reflejan a la distribución de los residuos en los tejidos. Sin embargo, para evitar el producir un conjunto de figuras altamente complejas para los diferentes tejidos y para las diferentes especies animales, el JECFA trata de armonizar los valores del LMR entre las especies animales lo más lejos posible para mantener sus números bajos. Este enfoque es de lo más legítimo ya que no es fácil explicar a la opinión pública que los LMRs para el mismo tejido, por ejemplo músculo, pueden ser diferentes entre ganado vacuno, cerdos, cabras y aves de corral y que un consumidor ingerirá diferentes cantidades de residuos de medicamentos, al menos teóricamente, cuando la misma cantidad de carne de estas diferentes especies animales sea consumida. Adicionalmente, el JECFA ha establecido LMRs idénticos para 31 de las 41 sustancias destinadas para varias especies animales. Por lo tanto, parece necesario verificar si fue apropiado establecer para las otras 10 sustancias valores diferentes de LMRs para las diferentes especies animales, y si es realmente útil para la protección de la salud pública el continuar a establecer LMRs para especies animales identificadas, lo que requiere obtener información sobre el metabolismo y la cinética de los residuos de tejidos para cada una de estas especies animales. Más aún, este enfoque actual, que limita las propuestas de LMRs a la especie animal para la que hay datos disponibles, no hace posible el establecer LMRs para las llamadas

especies menores que representan un mercado económico muy limitado para la industria farmacéutica veterinaria. la cual no quiere financiar los estudios necesarios.

- Cuando parece probable que el contenido de residuos en un tejido dado sea demasiado pequeño para un control viable después de que el tiempo de retiro recomendado, determinado por los contenidos de residuos en otros tejidos, haya terminado, el JECFA puede considerar útil el no proponer un LMR para ese tejido particular. Sin embargo, para un tejido tal como músculo o hígado, que pueda encontrarse en un comercio internacional, un LMR puede ser necesitado para demostrar seguridad a las autoridades de los países importadores.
  - Cuando un medicamento veterinario es destinado para animales utilizados en la producción de carne, leche y huevos, la asignación de las ingestiones diarias admisibles de residuos establecidos de la IDA entre estos alimentos variados es obtenida con un enfoque pragmático.
  - Cuando una sustancia es utilizada tanto como un producto medicinal veterinario como un plaguicida, la cantidad de residuos ingeridos, originados del consumo de plantas tratadas, es deducida de la IDA para poder determinar la cantidad máxima de residuos originados de alimentos de origen animal que pueden ser ingeridos diariamente por el consumidor sin riesgo alguno para su salud.
  - Aunque el JECFA no está involucrado en el establecimiento de tiempos de retiro, el JECFA tiene que hacer referencia a un tiempo de retiro práctico para poder establecer un conjunto consistente de valores de LMRs. Si parece que el cumplimiento de los LMRs requiere de tiempos de retiro irrealmente largos, no se recomendará un LMR. Esta situación puede surgir en particular para la leche y huevos.
  - El interés de recomendar tiempos de retiro compatibles con buenas prácticas del manejo de animales puede también conducir al “uso” de un porcentaje variable de IDAs establecidas, dependiendo de la velocidad de depleción de residuos. Por lo tanto, cuando una sustancia desaparece rápidamente del cuerpo de animales tratados, un tiempo de retiro practicable que garantiza la protección de la salud pública puede conducir a una ingestión diaria teórica del 10% de la IDA, mientras que el mismo enfoque conducirá a una ingestión teórica que puede corresponder a la IDA total cuando la sustancia desaparece más lentamente.
  - Los valores del LMR pueden ser reducidos para tomar en cuenta a las condiciones normales bajo las cuales un medicamento veterinario particular es utilizado en el manejo de animales si estos valores más bajos del LMR pueden ser controlados por un método analítico práctico.
45. El enfoque pragmático completo utilizado para establecer los LMRs indica una interconexión fuerte entre la evaluación de riesgos y el manejo de riesgos en esta área. La relevancia particular de los datos científicos de la farmacocinética, el metabolismo y la estadística sugiere que el JECFA debe retener su papel con respecto a las propuestas de LMRs al CCRVDF. Sin embargo, el CCRVDF está básicamente involucrado en el manejo de riesgos y, por lo tanto, debe también asumir una responsabilidad más grande en esta conexión cuando es invitado a evaluar los LMRs propuestos por el JECFA, que han sido basados en las elecciones hechas por este comité de expertos en términos del manejo de riesgos.

### **Manejo de Riesgos**

46. El manejo de riesgos es entendido como el proceso, distinto de la evaluación de riesgos, de la evaluación de políticas alternativas considerando la evaluación de riesgos y otros factores relevantes para la protección de la salud de los consumidores y para la promoción de las prácticas justas de comercio y, si es necesario, para seleccionar opciones apropiadas de prevención y control.

47. La consulta mixta FA/OMS de expertos que debatió este tema en enero de 1997 trató de estructurar el contenido de este concepto del manejo de riesgos, pero sus conclusiones fueron algo imprecisas y se necesita trabajar más para definir los componentes del manejo de riesgos. La consulta dividió al manejo de riesgos en cuatro componentes: la evaluación de riesgos, la evaluación de las opciones de manejo, la implementación de las opciones de manejo y el monitoreo y revisión. Este reporte está limitado a los dos primeros componentes de la etapa del manejo de riesgos ya que las otras dos se encuentran más particularmente bajo la responsabilidad de los estados miembros, aunque el CCRVDF adoptó un texto haciendo propuestas en el área de la vigilancia de residuos (Directriz para el establecimiento de un programa reglamentario para el control de residuos de medicamentos veterinarios en los alimentos) y está considerando otro texto concentrándose en el control de residuos de medicamentos veterinarios en la leche y en los productos lácteos.

### Evaluación de Riesgos

48. Esta primera etapa del manejo de riesgos incluye:
- Identificación de un problema de seguridad de alimentos
  - Establecimiento de un perfil de riesgos
  - Establecimiento de rangos para peligros para la evaluación de riesgos y el manejo de prioridades
  - Establecimiento de una política de evaluación de riesgos para conducir la evaluación de riesgos
  - Comisión de las tareas para la evaluación de riesgos
  - Consideración del resultado de la evaluación de riesgos
49. Los tres primeros componentes de este manejo de riesgos corresponden al trabajo actualmente realizado por el CCRVDF con la ayuda de estados miembros durante el primer paso del procedimiento del establecimiento de LMRs del Codex. En esa ocasión, el CCRVDF establece listas de sustancias de prioridad que tienen la probabilidad de presentar un problema a la salud pública y las transmite a la secretaría del JECFA para que los expertos de la OMS y la FAO del JECFA lleven a cabo una evaluación de riesgos relacionada a estas sustancias (paso 2 del procedimiento del Codex). Parece deseable que el CCRVDF considere este procedimiento para el establecimiento de estas listas de sustancias de prioridad que serán evaluadas por el JECFA porque los criterios generales adoptados en 1986 que hacen posible su establecimiento son menos transparentes que antes. Sería necesario verificar si las modificaciones adoptadas en 1994 son aplicables o no.
50. El establecimiento de una política de evaluación de riesgos es un elemento central del manejo de riesgos que merecería una reflexión mayor. La consulta FAO/OMS de 1997 estimó que esta política debe ser destinada a proteger la integridad científica, la coherencia y la transparencia de la evaluación de riesgos.
51. Los requisitos de la protección de la integridad científica, la coherencia y la transparencia de la evaluación de riesgos realizada por el JECFA deben ser absolutamente cumplidos para que la confianza en el trabajo y en las propuestas de los LMRs realizadas por el JECFA sea total. Ya que el JECFA es una estructura administrada por la FAO y la OMS, un debate debe ser iniciado entre el CCRVDF y estas dos organizaciones internacionales para alcanzar este objetivo del manejo de riesgos. Este debate debe enfocarse particularmente en el manejo de las reuniones del JECFA por la FAO y la OMS.

52. La determinación de los factores de seguridad debe ser un tema de prioridad porque es particularmente importante para la protección de la salud pública. El establecimiento de LMRs está en realidad basado en una serie de suposiciones conservadoras que constituyen factores de seguridad tales como:
- La suposición de que los humanos son al menos tan sensibles como el animal de laboratorio más sensible a un residuo tóxico potencial, lo que explica el uso de un factor de seguridad para inferir una IDA de un NOEL, que es usualmente 100. Este puede incluir un factor de seguridad complementario, usualmente de 2, para establecer una IDA provisional hasta que los datos complementarios necesarios para convertirlo en una IDA final sean obtenidos.
  - La sobrestimación de la exposición del consumidor a los residuos de medicamentos;
  - La suposición de que los residuos totales, cubiertos por los LMRs, son considerados a ser tan tóxicos como la sustancia madre (cuando un metabolito es comprobado a ser más tóxico que una sustancia madre, el LMR es expresado como una función de este metabolito).
  - La suposición de la bio-disponibilidad total de los llamados residuos libres del aparato gastrointestinal humano.
53. Establecer el valor de estos factores de seguridad diferentes parece ser uno de los componentes básicos de las políticas de salud pública. Este riesgo necesita ser evaluado en la luz de la naturaleza de los efectos tóxicos observados, la calidad de los datos proporcionados sobre la toxicidad de los residuos y los contenidos, la relación de beneficio-riesgo y la evaluación que depende del propósito terapéutico o zootécnico de la sustancia estudiada. Esto es un aspecto central del manejo de riesgos que debería ser tratado por las entidades encargadas. Es raro que el CCRVDF nunca haya evaluado este tema importante y que no haya proporcionado la guía necesaria para el JECFA.
54. Otro ejemplo puede ser tomado del área de las directrices técnicas. El JECFA tuvo que establecer tales directrices para guiar sus evaluaciones y asegurar la coherencia de estas evaluaciones. Es necesario utilizar las aptitudes científicas del JECFA para proporcionar recomendaciones apoyadas consistente y científicamente al CCRVDF. También sería deseable que el CCRVDF evalúe estas directrices más críticamente de lo que actualmente es realizado para poder adoptarlas antes de que sean usadas como referencias por el JECFA.

#### Evaluación de las Opciones de Manejo

55. La consulta mixta FAO/OMS de expertos dividió a este paso en tres partes: la identificación de opciones de manejo disponibles, la selección de una opción de preferencia, incluyendo la consideración de un estándar de seguridad apropiado, y la decisión final. Hasta ahora, el CCRVDF se ha esforzado muy poco en esta área, tanto que el JECFA sugiere únicamente un LMR para cada sustancia y cada tejido o alimento. Cuando se inicia un debate en este tema sobre la iniciativa de una delegación, este casi se interesa completamente en la diferencia entre los valores del LMR sugerido por el JECFA y aquellos adoptados en el país o región de la delegación de interés. El CCRVDF casi nunca toma en consideración varias opciones posibles, tales como la distribución de las IDAs entre varios tejidos, leche y huevos o entre alimentos de origen vegetal y animal cuando la sustancia puede ser utilizada tanto como un producto medicinal veterinario y como un plaguicida. El JECFA ya ha rechazado recomendaciones sobre el uso de ciertos productos medicinales veterinarios para vacas lecheras y gallinas ponedoras así como para cerdos (tranquilizantes) cuando los tiempos de retiro necesarios para cumplir con los LMRs establecidos parecieron demasiado irreales dadas las condiciones usuales del uso de los

productos medicinales veterinarios. El CCRVDF sólo en raras ocasiones toma este tema en consideración bajo su propia iniciativa.

56. La consulta mixta FAO/OMS sobre el manejo de riesgos ha insistido en que las decisiones sobre niveles de riesgo aceptables deben ser basadas en consideraciones sobre la salud pública. Esta también ha aceptado que otras consideraciones deben ser tomadas en cuenta donde éstas puedan ser determinadas objetivamente. La 12ª reunión del CCRVDF acordó que la siguiente lista de los otros factores legítimos ha sido tomada en cuenta en el marco del análisis de riesgos para el establecimiento de LMRs para productos medicinales veterinarios: Buenas Prácticas en el Uso de Medicamentos Veterinarios, Buenas Prácticas de Manufactura para Medicamentos Veterinarios, factibilidad técnica, cambios substanciales en la composición de alimentos y en las características de calidad, la necesidad de aminorar la exposición a residuos, el concepto de ALARA (Tan Bajo como Sea Razonablemente Logrado), las estimaciones del consumo de alimentos y los residuos de otras fuentes que nos sean productos animales. El CCRVDF, en conexión con el trabajo continuo del Comité del Codex sobre Principios Generales, tomará en consideración, más aún, el tema sobre qué otros factores legítimos podrían también ser tomados en consideración para el establecimiento de LMRs para medicamentos veterinarios.

#### Implementación del Manejo y Monitoreo de Opciones

57. Estos dos últimos componentes del manejo de riesgos se encuentran básicamente bajo la responsabilidad del Estado Miembro. Sin embargo, el CCRVDF asesora a los Estados sobre el grado de validación realizado por medio de los métodos analíticos a ser utilizados para controlar el cumplimiento con los LMRs.

#### **Comunicación de Riesgos**

58. Una consulta mixta FAO/OMS más reciente, en febrero de 1998, buscó definir a este tercer componente del análisis de riesgos que fue descrito en 1995 como un intercambio interactivo de información y opinión sobre riesgos entre oficiales responsables de la evaluación y manejo de riesgos, los consumidores y otras entidades interesadas. Aunque el examen de este muy complejo tema es reciente y necesita más reflexión, parecería haber muchas entidades potencialmente involucradas en tal comunicación y las estructuras responsables de la evaluación y manejo de riesgos tienen el deber de reportar sobre sus respectivas áreas de competencia. Este reporte se limitará a la participación del JECFA y del CCRVDF en esta área.

#### Papel del JECFA

59. El JECFA proporciona una comunicación técnica satisfactoria a través de:
- Reportes sumarios sobre las reuniones, los cuales están disponibles rápidamente
  - Reportes detallados de las reuniones, los cuales son publicados más tarde
  - Monogramas de la OMS y la FAO que tratan con la evaluación de datos toxicológicos y estudios de residuos, respectivamente
  - La publicación de los datos científicos a ser proporcionados para evaluar la seguridad de los residuos de medicamentos veterinarios.
60. De todas formas sería útil si el JECFA pudiera informar mejor al CCRVDF a través de indicar claramente en los reportes de evaluación de cada sustancia:

- Las selecciones realizadas durante el proceso de la evaluación de riesgos que se relacionan con el manejo de riesgos
  - Las incertidumbres científicas encontradas, el grado de confianza en los datos proporcionados y como fueron tomadas en consideración en la evaluación de riesgos
61. La publicación oficial de estos textos técnicos por la FAO y la OMS es obviamente una tarea difícil y que requiere de mucho tiempo dados los limitados recursos humanos. Las fechas límite para la publicación de los reportes detallados de las reuniones del JECFA y los monogramas de la OMS y la FAO son demasiado largos. Estos estorban al buen funcionamiento del CCRVDF porque las delegaciones no reciben a tiempo la información y/o datos necesarios para conducir una evaluación crítica de las propuestas de las IDAs y LMRs realizadas por el JECFA. Estas, por consiguiente, adoptan propuestas del JECFA sin debate alguno, lo que no representa ningún valor añadido al trabajo ya realizado o, al contrario, estas expresan su desacuerdo y llevan al procedimiento a un alto total. Esta situación debe ser mejorada rápidamente.

#### Papel del CCRVDF

62. La participación del CCRVDF en la comunicación sobre el manejo de riesgos es extremadamente restringida. Esta está limitada a los reportes de las reuniones, los cuales, por razones financieras, son cada vez más cortos, de tal manera que ya no constituyen un medio de comunicación eficiente. Más aún, debe notarse que el procedimiento del Codex para el establecimiento de LMRs sólo toma en consideración a sustancias para las que el JECFA puede proponer ya sea IDAs o LMRs numéricos o no específicos. Las otras sustancias son retiradas del procedimiento, por cualquier razón del por qué no las IDAs y los LMRs fueron propuestos (alta toxicidad, calidad insuficiente de los expedientes) y no se ofrece ninguna información pertinente sobre las razones que llevaron a retirarlas del procedimiento del Codex. Esto también debe ser mejorado.

#### **CONCLUSIONES**

63. Este reporte demuestra que el procedimiento para establecer los LMRs de medicamentos veterinarios incorpora el concepto del análisis de riesgos. La separación de responsabilidades en términos de la evaluación de riesgos y el manejo de riesgos es una realidad, ya que la evaluación de riesgos es confiada al JECFA y el manejo de riesgos es confiado al CCRVDF. No obstante, tiene que reconocerse que falta mucho para que esta separación sea completa. De hecho, es obvio que la prioridad del manejo del Codex del establecimiento de LMRs de medicamentos veterinarios es la de limitar, tanto como sea posible, la presencia de residuos de medicamentos en los alimentos de origen animal para que el riesgo resultante para la salud pública pueda ser considerado como insignificante. Por consiguiente, las áreas cubiertas por la evaluación y el manejo de riesgos no son totalmente separadas y varios criterios relacionados con el manejo de riesgos tienen una fuerte influencia sobre el enfoque científico del JECFA en su evaluación de riesgos, conduciendo al establecimiento de los LMRs.
64. Los expertos científicos del JECFA, por lo tanto, tuvieron que establecer una política de la evaluación de riesgos que hizo posible el asegurar la consistencia de las evaluaciones realizadas por este comité en una manera transparente sin la participación del CCRVDF, aunque este es el comité encargado del manejo de riesgos en el procedimiento del Codex, en la consideración crítica de esta estrategia.
65. Es esencial que el CCRVDF inicie algún análisis para aumentar rápidamente la participación de este comité, que está constituido por delegaciones nacionales, en el componente del manejo de riesgos de este enfoque del análisis de riesgos. Entre las acciones a considerar para el

establecimiento de una política de la evaluación de riesgos, que define el concepto de riesgos socialmente aceptables, la elección de los factores de seguridad para compensar por las incertidumbres inherentes a esta evaluación y de los enfoques metodológicos a ser utilizados en la evaluación de riesgos, debe ser una iniciativa de prioridad.

## **ESTABLECIMIENTO POR EL CCRVDF DE UNA POLÍTICA DE EVALUACIÓN DE RIESGOS PARA EL ESTABLECIMIENTO DE LÍMITES MÁXIMOS DE RESIDUOS PARA MEDICAMENTOS VETERINARIOS EN LOS ALIMENTOS**

### **1. INTRODUCCIÓN**

1. El establecimiento de una política de evaluación de riesgos es uno de los componentes de la evaluación de riesgos, lo que es enteramente parte de un manejo de riesgos de acuerdo a la estructura del enfoque del análisis de riesgos como es definido por la Comisión del Codex Alimentarius. El establecimiento de tal política es la responsabilidad de los administradores de riesgos, aunque es deseable que este trabajo se beneficie de la competencia de los científicos en cargo de realizar la evaluación de riesgos.
2. Una política de evaluación de riesgos tienen como objetivo proporcionar un marco y unas directrices claras destinadas para los expertos quienes tienen que realizar una evaluación de riesgos para garantizar la objetividad, la consistencia y la transparencia de su evaluación. Esta política también tiene como objetivo describir los principios generales lo que hace posible asegurar la mejor protección de la salud pública contra los residuos de medicamentos que tienen la probabilidad de estar presentes en los alimentos de origen animal.
3. Este texto, aunque proporciona un marco para la evaluación de riesgos, actualmente incluye una lista de preguntas destinadas al JECFA para clarificar una variedad de temas. Tiene que ser considerado como el principio de una dinámica. Más aún, aunque no tiene como objetivo el tratar con los métodos detallados de la evaluación de riesgos, el contenido de este texto tendrá que evolucionar para tomar en cuenta a los nuevos conocimientos científicos y a la experiencia obtenida a través del trabajo realizado.

#### **Información solicitada del JECFA**

4. Debido a las semejanzas existentes entre los propósitos que justifican el establecimiento de LMRs para medicamentos veterinarios y plaguicidas, se solicita al JECFA que tome en consideración al procedimiento seguido para establecer LMRs para plaguicidas para poder evitar diferencias innecesarias entre los dos enfoques.

### **2. EVALUACIÓN DE RIESGOS**

5. La Comisión del Codex Alimentarius ha definido a la evaluación de riesgos como un proceso con bases científicas que incluye cuatro pasos:
  - Identificación de peligros
  - Caracterización de peligros
  - Evaluación de exposición
  - Caracterización de riesgos
6. El propósito de este proceso en esta área particular de la salud pública es el evaluar los efectos de salud adversos conocidos o potenciales en los consumidores como resultado de la exposición a residuos de medicamentos veterinarios.

#### **2.1. Identificación de Peligros**

7. El propósito de este paso es identificar a los residuos de medicamentos presentes en alimentos de origen animal y capaces de causar efectos adversos en la salud del consumidor.

### **2.1.1. Residuos a ser identificados**

8. Los residuos originados del metabolismo de una sustancia de un medicamento tienen que ser identificados en todas las especies animales que tengan la probabilidad de ser tratadas con esta sustancia. Aunque estudios de metabolitos, que tienen que ser realizados utilizando sustancias marcadas radiactivamente, llevados a cabo en orina y heces, pueden proporcionar información útil, estos deben ser realizados en todos los tejidos (músculo, grasa, hígado, riñón) y productos comestibles (leche, huevos, miel) originados de especies animales tratadas con la sustancia estudiada.

### **Información solicitada del JECFA**

9. Se solicita al JECFA que indique al CCRVDF:

- Sus requisitos con respecto a la identificación y caracterización de los residuos originados de una sustancia madre metabolizada. Más allá de la identificación de la sustancia madre, ¿puede este estudio ser limitado a metabolitos mayores?, en particular cuando la sustancia madre está altamente metabolizada o, ¿debe este incluir también a los metabolitos que están presentes en cantidades menores? ¿Se puede aceptar el concepto de un umbral mínimo, que conduciría a requerir la identificación de un metabolito únicamente cuando su nivel sea más alto que un porcentaje dado (5 o 10%) del total de la radioactividad? ¿Puede el estudio estar limitado a residuos libres o se deben incluir residuos acoplados?
- Si es posible extrapolar datos metabólicos establecidos para una especie de animales destinada a la producción de alimentos a otra especie o no y, si es afirmativo, las condiciones requeridas para realizar esta extrapolación así como para establecer los límites para esta tarea.

### **2.1.2. Comparación de metabolismos entre animales de laboratorio y animales destinados a la producción de alimentos**

10. En el área de residuos de medicamentos, la protección de la salud pública es asegurada con el establecimiento de ingestiones diarias admisibles (IDA) que son derivadas de dosis (niveles) sin efectos tóxicos observados (NOEL) establecidas de los resultados de las pruebas de toxicidad realizadas en animales. Para justificar la validez de esta extrapolación de animales a humanos, es necesario asegurar que los residuos / metabolitos producidos en el cuerpo de los animales sujetos a pruebas de toxicidad y que son responsables de los efectos tóxicos observados sean los mismos que aquellos presentes en los alimentos originados de animales tratados, a los que el consumidor es expuesto. Los estudios tienen que establecer, necesariamente, que el metabolismo de las sustancias estudiadas es similar entre las especies animales sujetas a pruebas de laboratorio, que es la base para el establecimiento de IDAs, y todas las especies animales destinadas al consumo humano.

### **Información solicitada del JECFA**

11. Por las razones mencionadas en el párrafo 1, el CCRVDF solicita que el JECFA indique, basado en su experiencia, si los perfiles metabólicos proporcionados en los expedientes entregados para su evaluación conciernen a:

- Todos los animales de laboratorio sujetos a pruebas de toxicidad o únicamente a algunos de ellos (por ejemplo, roedores)

- Sólo las especies de animales de donde las IDAs y los NOELs son establecidos
- Todas las especies animales destinadas a la producción de alimentos, que pueden ser una fuente potencial de exposición del consumidor a residuos de medicamentos
- Sólo todos los metabolitos mayores (aquellos que contribuyen a más del 10% de los residuos totales en los animales destinados a la producción de alimentos)
- La determinación de la presencia de residuos acoplados.

12. El CCRVDF solicita también que el JECFA indique cuál debe ser la estrategia a considerar cuando un metabolito mayor en los tejidos comestibles de un animal destinado a la producción de alimentos no sea representado adecuadamente en la especie del animal de laboratorio que es la base para la IDA.

13. Si las respuestas a las tres preguntas anteriores no son claramente afirmativas, se solicita al JECFA que especifique los requisitos mínimos a ser seguidos ya sean actualmente los suyos o aquellos que recomendaría para validar la extrapolación de conclusiones derivadas de pruebas de toxicidad realizadas de animales de laboratorio a humanos.

## **2.2. Caracterización de Peligros**

14. La caracterización de peligros es un paso de la evaluación de riesgos que tiene como objetivo la evaluación cualitativa y/o cuantitativa de la naturaleza de los efectos de salud adversos asociados con los residuos de medicamentos veterinarios. Este paso concierne a ambas:

- La relación respuesta-a-dosis que, cuando es establecida para el animal de laboratorio sujeto a las pruebas de toxicidad, ayuda a determinar al NOEL en el animal y
- La extrapolación a humanos de las conclusiones de esta prueba de toxicidad realizada en el animal de laboratorio para establecer una IDA.

### **2.2.1. Pruebas de toxicidad y farmacología**

15. Ya que el establecimiento de IDAs y LMRs tiene como objetivo proteger a la salud pública contra cualquier nivel de residuos susceptible a dañar la salud del consumidor, es necesario que los expedientes mandados al JECFA contengan los resultados de las pruebas de farmacología y toxicidad, en particular en el compendio “Criterios de la Salud del Ambiente 70: Principios para la Evaluación de Seguridad de Aditivos Alimentarios y Contaminantes en los Alimentos” publicado por la OMS en 1987. Ya que la confiabilidad de los resultados depende directamente de la confiabilidad de los protocolos experimentales utilizados, es esencial que estas pruebas farmacológicas y de toxicidad sean realizadas de acuerdo con las buenas prácticas de laboratorio.

### **Información solicitada del JECFA**

16. Se solicita al JECFA que:

- Indique al CCRVDF si la lista de pruebas farmacológicas y de toxicidad publicadas en el compendio “Salud Ambiental 70”, publicado en 1987, es todavía completamente válida o si sería útil actualizarla.
- Sugiera al CCRVDF una metodología apropiada para evaluar la seguridad de residuos de sustancias de medicamentos que han estado en el mercado por varios años y para los que todos los datos de toxicidad y farmacología requeridos no están siempre disponibles

- Especifique los protocolos experimentales a ser implementados para evaluar, cuando sea aplicable, el potencial alergénico de una sustancia así como el enfoque a ser seguido para establecer un NOEL
- Presente un reporte al CCRVDF sobre la metodología elegida para evaluar la posible selección de las bacterias resistentes en la flora intestinal humana por los residuos antimicrobianos, lo que garantiza la legitimidad del enfoque seguido y la validez de las pruebas experimentales utilizadas
- Presente una estrategia para evaluar la seguridad de los residuos de sustancias que tienen la probabilidad de causar efectos tóxicos agudos
- Presente un reporte al CCRVDF sobre las posibilidades actuales, o aquellas que puedan ser contempladas a corto o medio plazo, de utilizar protocolos de toxicidad o pruebas de farmacología *in vitro*, que pudieran ser una alternativa válida a los experimentos animales para cumplir con las expectativas de la sociedad moderna, ansiosa de reducir el uso de experimentos animales.

### 2.2.2. Residuos a evaluar

17. Si los estudios de toxicidad muestran que la administración de una sustancia a un animal de laboratorio conduce a efectos de salud adversos, sería óptimo saber si estos efectos son producidos por la sustancia madre administrada o por uno o varios de sus metabolitos. El CCRVDF ha reconocido que el estudio de los efectos de toxicidad está, en la mayoría del tiempo, limitado a la sustancia madre por razones técnicas y económicas. El enfoque actualmente seguido por el JECFA por consiguiente significa que:

- Los efectos adversos observados en los animales de laboratorio son considerados como el resultado de los efectos potenciales producidos por la sustancia madre administrada y sus metabolitos
- Los metabolitos tienen la misma toxicidad potencial que la sustancia madre de donde provienen
- Los residuos que han sido demostrados, por medio de estudios de toxicidad y farmacología, a ser incapaces de producir efectos de salud adversos y a no tener un potencial tóxico debido a su baja disponibilidad, pueden ser eliminados de este conjunto de residuos totales considerados a priori como riesgos para la salud pública.

### Información solicitada del JECFA

18. Se solicita que el JECFA indique al CCRVDF:

- Si los requisitos técnicos actuales para evaluar la seguridad de los residuos limitan a los estudios de toxicidad requeridos a la sustancia madre únicamente.
- De no ser este el caso, las condiciones que hacen a los estudios de toxicidad complementarios necesarios para los metabolitos que se originan de la transformación de la sustancia madre.
- El interés de los estudios sobre la relación entre la estructura y la toxicidad potencial de los metabolitos de una sustancia dada para poder especificar qué residuos totales deben estar asociados con los efectos adversos observados en los animales después de la administración de la sustancia madre.
- El grado de armonización entre los métodos seguidos en esta área por el JECFA y la Reunión Conjunta FAO/OMS sobre Residuos de Plaguicidas (JMPR), que está encargada de la evaluación de residuos de plaguicidas.

### 2.2.3. Establecimiento de un NOEL

19. Cada prueba de toxicidad o farmacología debe conducir a la determinación de un NOEL, que es definido como la dosis más alta que no tiene efectos adversos observados en el animal de laboratorio estudiado.

20. La determinación adecuada de un NOEL requiere que se preste una atención particular a los mecanismos biológicos que conducen a la aparición de efectos toxicológicos o farmacológicos en los animales de laboratorio para poder asegurar que la sustancia que causó este efecto observado en los animales es también un peligro para los humanos y, por consiguiente, que el NOEL establecido de este efecto constituye una base apropiada para calcular una IDA para los humanos.

#### **2.2.4. Establecimiento de una IDA**

21. La IDA establecida para una sustancia es aquella con el valor más bajo y, por lo tanto, la que ofrece la mayor protección a la salud pública; esta es deducida de un NOEL al cual se aplica un factor de seguridad.

El valor del factor de seguridad que hace posible deducir una IDA de un NOEL es usualmente 100. Este valor es dividido en dos factores con un valor de 10 cada uno.

22. El primer factor está destinado a:

- Compensar por una incertidumbre del valor del NOEL que resulta del número necesariamente limitado de los animales que participan en el estudio de toxicidad evaluado.
- Tomar en cuenta una sensibilidad posiblemente más alta de los humanos al efecto tóxico observado que la del animal de laboratorio más sensible. Si el NOEL es establecido de los efectos adversos observados en humanos, este primer factor de seguridad no es utilizado.

23. El segundo factor está destinado para tomar en cuenta a una serie de factores de variabilidad de intra-especies (variabilidad genética, edad, sexo, estado de salud, etc.) de los consumidores que tienen la probabilidad de ingerir residuos de medicamentos, la cual es más alta que la variabilidad de los animales de laboratorio que participan en el estudio de toxicidad evaluado.

24. Este valor de 100 puede ser aumentado, si es necesario, para tomar en cuenta a la seriedad del efecto tóxico observado, del cual el NOEL fue establecido. También puede ser aumentado para compensar por deficiencias en el estudio de toxicidad evaluado o en el expediente completo de toxicidad proporcionado.

25. Se recomienda que un factor de seguridad complementario de 2 sea tomado en cuenta cuando los datos disponibles no hagan posible el establecimiento de una IDA definitiva. La propuesta para tal IDA temporal incluye la solicitud simultánea de información complementaria a ser proporcionada dentro de un tiempo límite dado para completar la evaluación de la seguridad de los residuos de la sustancia de interés. Si la información complementaria no está disponible para la fecha límite o si no hace posible la finalización de la evaluación, la IDA temporal adoptada es eliminada.

#### **Información solicitada del JECFA**

26. Ya que el valor del factor de seguridad elegido para calcular una IDA de un NOEL es un componente mayor del enfoque destinado a asegurar la protección de la salud pública en contra de los residuos de medicamentos veterinarios, se solicita al JECFA que informe al CCRVDF sobre:

- Los criterios utilizados para determinar los valores de los factores de seguridad elegidos para establecer IDAs.

- La posibilidad de utilizar modelos matemáticos para extrapolar efectos en niveles bajos para determinar dosis seguras virtuales para la salud del consumidor dentro de un rango posible de 1/10 000 a 1/10 000 000 dependiendo de la cuestión del punto límite toxicológico y farmacológico y, si es necesario, las ventajas y límites de este enfoque comparado al sistema actualmente implementado que utiliza factores de seguridad. Las definiciones de dosis de seguridad virtual y de riesgo insignificante deben ser elaboradas.
- Los métodos utilizados para redondear los valores de una IDA cuando los cálculos de esta IDA de un NOEL y el factor de seguridad elegido lo hagan necesario.

### **2.3. Evaluación de la exposición**

27. Esta parte de la evaluación de riesgos tiene como objetivo la evaluación cuantitativa de la ingestión probable de residuos de medicamentos veterinarios por el consumidor a través de alimentos de origen animal que consisten de músculo, hígado, riñón, grasa, huevos, leche y miel.

28. La estimación de esta exposición del consumidor resulta de la asociación del consumo diario de alimentos y el nivel de residuos en estos alimentos.

#### **2.3.1. Estimación del consumo diario de alimentos**

29. El objetivo del JECFA y del Codex Alimentarius con respecto a los residuos de medicamentos veterinarios en los alimentos es el de:

- Garantizar, en esta área, una protección a la salud pública equivalente en los diferentes países del mundo, por medio del establecimiento de una IDA única para cada sustancia
- Favorecer al comercio internacional de alimentos de origen animal por medio del establecimiento de un LMR único y de un residuo marcador para monitorear los residuos de medicamentos para cada producto de medicamentos en los principales tejidos comestibles.

30. Es por lo tanto necesario tomar en consideración a las ingestiones diarias armonizadas de los alimentos de origen animal para poder calcular los valores de los LMRs de aquellos de las IDAs. Los valores actualmente elegidos son los siguientes: 300 g para músculo, 100 g para hígado, 50 g para riñón, 50 g para grasa, 100 g para huevos, 1.51 para leche y 20 g para miel.

31. El CCRVDF reconoce que estos valores representan una sobrestimación mayor comparada a las ingestiones diarias de alimentos en los diferentes países. Esta sobrestimación, que es aceptada para poder permitir en una manera práctica y económica una armonización internacional en esta área, es por consiguiente, un factor de seguridad complementario mayor.

32. Para sustancias utilizadas tanto como productos medicinales veterinarios y como plaguicidas, es esencial tomar en cuenta a la exposición del consumidor a residuos que también resultan de la ingestión de alimentos de origen vegetal que tienen la probabilidad de contener tales contaminantes.

33. La evaluación de la exposición de consumidores a los residuos originados del tratamiento de animales con una sustancia endógena, tales como hormonas, trae consigo un problema específico. Siendo naturalmente producidas por los animales destinados a la producción de alimentos, estas sustancias endógenas están presentes como residuos en los alimentos de origen animal, aún en la ausencia de cualquier tratamiento. Adicionalmente, estas sustancias también son producidas por el organismo humano. Al evaluar la seguridad de los residuos de tales sustancias durante dos reuniones

diferentes (32ª y 52ª), el JECFA ha seguido dos enfoques, aunque el resultado de las dos evaluaciones fue el mismo. Sería apropiado que una estrategia de la evaluación de riesgos fuera definida en este campo.

34. Ya que el CCRVDF ha identificado un problema específico con los residuos que tienen la probabilidad de ser encontrados en los puntos de inyección, este ha debatido ya en varias ocasiones el anteproyecto de una directriz con el objetivo de proponer una estrategia para estudiar este tema.

### **Información solicitada del JECFA**

Se ha solicitado del JECFA que:

- Compare los modelos dietéticos considerados por el JECFA y la JMPR para establecer LMRs
- Transmita los resultados de este estudio al CCRVDF
- Indique al CCRVDF, basado en este estudio, si es necesario modificar el enfoque actualmente seguido para calcular la exposición del consumidor a los residuos de medicamentos veterinarios
- Presente al CCRVDF un estudio sobre la probabilidad de la ingestión por un consumidor de carne de origen bovina, ovina o porcina, que contenga un punto de inyección y por lo tanto sea susceptible a estar contaminada por un nivel de residuos más alto que el del LMR establecido. En sus comentarios, el JECFA debe también debatir los efectos de salud potenciales de esta exposición poco frecuente y la necesidad de tener NOELs, RFDs e IDAs agudos.
- Presente al CCRVDF una estrategia para evaluar la exposición del consumidor a residuos originados del tratamiento de un animal con una sustancia endógena.

### **2.3.2. Estimación del nivel de residuos de un medicamento en alimentos de origen animal ingeridos por el consumidor**

35. El cálculo de la exposición del consumidor a los residuos de medicamentos por el JECFA está basado en la suposición de que cualquier alimento de origen animal puede contener por mucho, por cada sustancia de medicamento, los niveles de residuos totales determinados por el valor del LMR establecido.

36. El CCRVDF reconoce que estas suposiciones conducen a una sobrestimación mayor de la exposición dietética del consumidor y por lo tanto al establecimiento de un factor de seguridad complementario para el establecimiento de LMRs tanto como:

- Los productos medicinales veterinarios están destinados a curar a los animales enfermos. Por lo tanto, sólo algunos animales requieren del uso de terapia veterinaria.
- Cuando un animal, o un grupo de animales, requiere del uso de una terapia veterinaria; un producto medicinal o una combinación de unos cuantos productos medicinales veterinarios serán utilizados. Por consiguiente, el uso de un número muy limitado de productos en un momento dado excluye el uso de todos los otros productos y el consumidor está potencialmente expuesto únicamente a los residuos de estas sustancias usadas y no a los residuos de todas las otras sustancias farmacológicamente activas que tienen la probabilidad de ser utilizadas en la medicina veterinaria.
- Un número de enfermedades afecta a animales jóvenes y, en este caso, la administración de productos medicinales veterinarios a un tiempo mucho antes de su sacrificio no genera residuos que tienen la probabilidad de ocasionar un problema de salud pública.
- Muchos productos medicinales veterinarios son utilizados para efectos de saneamiento para tratamientos individuales. La probabilidad de que un consumidor vaya a ser expuesto a residuos de este tipo de tratamiento es limitada.

- El uso de ciertos medicamentos, en particular de productos antiparasitarios, es realizado dependiendo de la estación. El potencial de la exposición del consumidor a residuos de estas sustancias no es por lo tanto continuo.
- Los tiempos de retiro establecidos basados en un enfoque estadístico para el uso de medicamentos para efectos terapéuticos y de producción son muy conservativos.

### **Información solicitada del JECFA**

37. Se solicita que el JECFA:

- Evalúe la sobrestimación de la exposición dietética del consumidor a residuos de medicamentos que resulten de la consideración de la suposición utilizada para este tema, correspondiente al peor caso que pueda ocurrir, tomando en cuenta a las condiciones normales de uso de productos medicinales veterinarios y a una estimación del porcentaje de la manada nacional que tiene la probabilidad de ser tratada en cualquier momento y de patrones de consumo del consumidor
- Realice una evaluación de la exposición infantil a residuos de medicamentos que tengan la probabilidad de estar presentes en la leche y, basados en este estudio, que identifique si un problema de salud puede originarse de éstos.

### **2.4. Caracterización de riesgos**

38. Dadas las incertidumbres inherentes a la evaluación de riesgos, el último paso del enfoque general de esta evaluación tiene como objetivo estimar cualitativa y/o cuantitativamente la probabilidad de la ocurrencia y la severidad de los efectos de salud adversos en una población dada con bases en la identificación de peligros, la caracterización de peligros y la evaluación de la exposición.

39. De acuerdo al análisis realizado en este tema por la consulta mixta FAO/OMS en 1995, el paso de la caracterización de riesgos pertinente a los residuos de medicamentos veterinarios conduce al establecimiento de LMRs.

40. Siempre y cuando

- La administración de productos medicinales veterinarios a animales esté sujeta a condiciones bien controladas definidas por las autorizaciones del mercado
- La IDA determine las cantidades máximas de residuos que puedan ser ingeridas diariamente por la duración de toda una vida del consumidor sin riesgos apreciables para su salud
- Los valores del LMR sean establecidos para que la ingestión diaria teórica máxima de los residuos totales sea igual o más baja que el nivel determinado por la IDA correspondiente.

41. El objetivo de este paso de la caracterización de riesgos es asegurar que el cumplimiento con las normas de seguridad de alimentos, tales como los LMRs, garanticen un riesgo insignificante para la salud del consumidor susceptible a ingerir residuos de medicamentos presentes en alimentos de origen animal.

42. Los valores de los LMRs son establecidos de acuerdo a un enfoque que integra tanto a los datos científicos que se originan de la evaluación de riesgos como a los criterios relacionados al manejo de riesgos. Es por lo tanto esencial que los expertos científicos del JECFA participen en el establecimiento de los valores de los LMRs de datos proporcionados por estudios de metabolismo y de la cinética de la depleción de tejidos tomando en cuenta a los criterios pertinentes al manejo de riesgos y descritos en una política de la evaluación de riesgos. El CCRVDF, que está más interesado particularmente en el manejo

de riesgos, debe examinar cuidadosamente a los LMRs sugeridos por el JECFA para asegurar, entre otras cosas, que estos criterios de manejo sean implementados apropiadamente.

43. Si la información disponible no hace posible el establecimiento definitivo de LMRs, se pueden proponer LMRs temporales. La información complementaria necesaria para establecer LMRs definitivos debe ser proporcionada dentro del tiempo límite sugerido por el JECFA. Si la información complementaria no está disponible para la fecha límite o si no hace posible el establecimiento de LMRs definitivos, los LMRs temporales son eliminados. El CCRVDF debe llegar a una decisión con respecto a estas solicitudes de información complementaria, los retrasos de tiempo sugeridos y la posible revocación o eliminación de los LMRs temporales sugeridos.

#### **2.4.1. Criterios científicos**

44. El establecimiento de los LMRs debe estar basado en los resultados proporcionados por los estudios de metabolismo y de la cinética de la depleción de tejidos. Estos estudios científicos deben ser realizados de acuerdo con las directrices establecidas por el JECFA en esta área.

#### **Información solicitada del JECFA**

45. Se solicita al JECFA que indique al CCRVDF:

- Los datos necesarios para el establecimiento de LMRs
- Los protocolos a seguir para los estudios de metabolismo y de la cinética de la depleción de residuos en tejidos para proporcionar al JECFA con la información requerida.

46. Los protocolos pertinentes a la cinética de la depleción de residuos en tejidos deben concentrarse en la necesidad de validar a los métodos analíticos utilizados para medir los niveles de residuos. Los datos técnicos proporcionados deben hacer posible el verificar que los métodos utilizados cumplan con los requisitos de la validación dentro de un laboratorio.

#### **2.4.1.1. Residuos marcadores**

47. Ya que los métodos analíticos modernos para residuos en alimentos son cada vez más efectivos, en particular con respecto a la especificidad hacia las sustancias a ser analizadas, es necesario identificar a un residuo, llamado residuo marcador, para cada sustancia para la que un LMR sea establecido.

48. La justificación de un residuo marcador es esencial ya que

- El LMR es expresado en relación a a este residuo
- Este es la base para los controles analíticos

49. El principio de tal justificación está basado en la posibilidad de estimar el nivel de residuos totales para un tejido dado en un momento dado del nivel del residuo marcador. Es por lo tanto esencial que los datos originados de los estudios de metabolismo y cinética de residuos, que tienen que ser realizados con medicamentos marcados radiactivamente, hagan posible establecer una constante y una relación conocida entre los niveles de este residuo marcador y aquellos de los residuos totales para los tejidos comestibles sobre un periodo suficientemente largo que tiene que ser relevante con respecto a los periodos de retiro probables.

### Información solicitada del JECFA

50. Se solicita que el JECFA indique al CCRVDF:

- Si la información relevante necesaria le es proporcionada para que éste pueda justificar la elección del residuo marcador para cada tejido / alimento originado de cada especie animal de interés.
- De lo contrario, de acuerdo a la experiencia adquirida, saber si sería posible definir un residuo marcador para otros alimentos y especies animales para las que no hay información disponible por medio de la extrapolación de datos proporcionados para ciertos alimentos y especies animales y, si este es el caso, en qué condiciones
- Si el enfoque seguido en esta área por la JMPR es equivalente al enfoque utilizado actualmente por el JECFA y, de lo contrario, comparar las ventajas y desventajas de estos dos sistemas.

#### 2.4.1.2. Valores de los LMRs

51. Los valores de los LMRs establecidos para una sustancia dada para los varios alimentos / tejidos originados de un animal tratado deben ser definidos de los niveles de residuos medidos en estos alimentos / tejidos en un momento dado después del tratamiento. Si los niveles de los residuos en los varios tejidos comestibles son diferentes, estas diferencias deben conducir a los diferentes valores de los LMRs para estos diferentes tejidos.

52. Más aún, aunque el JECFA no tenga que determinar los periodos de retiro que dependen de las varias especificaciones que caracterizan cada producto medicinal veterinario, es esencial que los valores de los LMRs sean, no obstante, establecidos con bases en tiempos de retiro viables, justificados por estudios estadísticos y que aseguren la protección de la salud pública.

### Información solicitada del JECFA

53. Se solicita que el JECFA indique al CCRVDF:

- Las relaciones entre las bases estadísticas elegidas para definir a los valores de los LMRs que aseguran la protección de la salud del consumidor y aquellas utilizadas para establecer los tiempos de retiro, que tienen el mismo objetivo, para evitar una posible redundancia en el uso de estas estadísticas
- Las ventajas y desventajas de expresar los LMRs en  $\mu\text{g}/\text{kg}$  o en  $\text{mg}/\text{kg}$  tomando en cuenta en particular el impacto de las unidades escogidas para expresar los LMRs en ciertas especificaciones de los métodos analíticos (precisión y exactitud)
- Las ventajas y desventajas de expresar los LMRs establecidos para sustancias lipofílicas con relación al contenido de grasa de los alimentos de origen animal, como es realizado por la JMPR.

#### 2.4.2. Criterios de Manejo

##### 2.4.2.1. Residuo marcador

54. Ya que un LMR representa una norma que puede ser utilizada efectivamente para controlar los residuos de medicamentos veterinarios en los alimentos por laboratorios oficiales equipados para el control de residuos de medicamentos en los alimentos, es esencial que:

- Los residuos marcadores estén disponibles en el mercado

- Los métodos elegidos para el análisis de residuos marcadores puedan ser implementados fácilmente.

### **Información solicitada del JECFA**

55. Se solicita que el JECFA aconseje al CCRVDF sobre el hecho de si es apropiado o no el recomendar, tan frecuentemente como sea posible, que la sustancia madre sea elegida como el residuo marcador.

#### **2.4.2.2. Porcentaje de la IDA utilizado**

56. La IDA representa la cantidad máxima de residuos que un consumidor puede ingerir diariamente durante toda su vida sin riesgos apreciables para su salud. No obstante, aunque es posible o deseable establecer LMRs más bajos que conduzcan a una ingestión de residuos teórica más baja que la IDA establecida, esta opción debe ser escogida siempre que mejore la seguridad de los alimentos y la protección de la salud pública. Entre las razones que justifican el uso de esta opción, se pueden mencionar las siguientes:

- La consideración de las buenas prácticas para el uso de productos medicinales veterinarios, que pueden incluir el cumplimiento con el periodo de retiro conduciendo a LMRs más bajos que aquellos que fueron calculados de la IDA correspondiente
- La armonización de los LMRs establecidos entre las diferentes especies animales a las que se puede administrar la sustancia en la práctica de la medicina veterinaria.

57. Este enfoque ya ha sido seguido por el JECFA porque, por ejemplo, los LMRs establecidos para la azaperona conducen a la ingestión dietética teórica diaria de sus residuos que representan sólo el 10% de la IDA correspondiente, mientras que los LMRs establecidos para el imidocarbo conducen a una ingestión dietética equivalente a casi la IDA completa.

58. Sin embargo, la implementación de esta opción debe ser razonada para evitar que:

- Esta penalice injustamente a ciertas sustancias evaluadas en comparación con otras
- Esta estorbe al uso de sustancias en la práctica de la medicina veterinaria que cumplan con las buenas prácticas vigentes actualmente
- Esta conduzca al establecimiento de LMRs que no puedan ser controlados con métodos analíticos viables que hubieran podido ser usados si esta opción no hubiera sido implementada.

### **Información solicitada del JECFA**

59. Se solicita que el JECFA indique al CCRVDF en el reporte de evaluación, cuando este sea el caso, el justificar la propuesta de los valores de los LMRs más bajos que aquellos que hubieran podido ser considerados para cumplir con la IDA establecida.

#### **2.4.2.3. Distribución de la IDA entre alimentos**

60. Cuando una sustancia de un medicamento es destinada para ser administrada a animales destinados a la producción de carne, leche y huevos, la distribución de la ingestión diaria teórica del residuo permitida entre estos diferentes alimentos, basada en la IDA establecida, es realizada pragmáticamente para poder mejorar las condiciones de uso de esta sustancia en la medicina veterinaria.

### **Información solicitada del JECFA**

61. Se solicita del JECFA que identifique claramente, en los reportes transmitidos al CCRVDF, las elecciones realizadas para la distribución de IDAs entre los diferentes alimentos de origen animal para que estos puedan ser debatidos por este comité. Si fuera necesario, varias opciones pueden ser sugeridas por el JECFA.

#### ***2.4.2.4. Armonización de los valores de LMRs entre varias especies animales***

62. Aunque es necesario que los valores de los LMRs sean establecidos para los diferentes tejidos (músculo, grasa, hígado, riñón) en proporciones que reflejen la distribución de los residuos entre estos tejidos, también es importante no olvidar los problemas originados por el establecimiento de LMRs para una sustancia de un medicamento destinado a ser administrado a varias especies animales ya que estos pueden variar de una especie a otra.

63. Aunque el establecimiento de los LMRs tiene como objetivo garantizar la seguridad de los alimentos, es esencial no hacer creer al público que la seguridad de los alimentos de varias especies animales no es equivalente porque los valores de los LMRs establecidos para la misma sustancia y los mismos alimentos son diferentes de una especie animal a otra.

64. Más aún, el establecimiento de diferentes valores de LMRs para el mismo tejido entre las especies animales de interés hace significativamente más difícil establecer, validar e implementar métodos analíticos utilizados en la vigilancia de residuos de medicamentos veterinarios en los alimentos.

65. El hecho de que los valores de los LMRs establecidos para una sustancia dada puedan diferir de una especie animal a otra para el mismo alimento hace necesario realizar estudios de metabolismo de residuos y de depleción de tejidos en todas las especies animales susceptibles a ser tratadas con esta sustancia. Con el costo de estos estudios conduciendo a la industria farmacéutica veterinaria a limitar a estos únicamente a las especies animales que representan un mercado económico mayor, parece que

- Los LMRs no son establecidos para todas las especies animales para las que el uso de una sustancia es destinado, principalmente para las llamadas especies animales menores
- El procedimiento del Codex pierde su eficacia con respecto a
  - La protección de la salud del consumidor en contra de alimentos para los que no existen normas internacionales de alimentos que garanticen su seguridad con respecto a residuos
  - La facilitación del comercio internacional de alimentos de origen animal para los que la falta de LMRs representa una fuente potencial de conflictos
- Las autoridades nacionales encargadas del registro de productos medicinales veterinarios, que se basan en los LMRs establecidos por el Codex cuando estas no tienen un sistema propio para el establecimiento de LMRs, tienen que limitar a las especies animales de interés por estas autorizaciones de mercado a aquellas para las que LMRs fueron establecidos. Esto conduce a un aumento en el uso de productos medicinales veterinarios genéricos, lo que no es un mejoramiento en el uso prudente de productos medicinales veterinarios y la protección de la salud pública.

### **Información solicitada del JECFA**

66. Después de la 54ª sesión del JECFA,

- El comité de expertos ha establecido LMRs idénticos para 31 de las 41 sustancias destinadas a varias especies animales

- Estas 31 sustancias corresponden a varios grupos terapéuticos usualmente utilizados en la medicina veterinaria.

Se solicita al JECFA que considere los diferentes LMRs establecidos para las otras 10 sustancias y la importancia de estas diferencias en términos de la protección de la salud del consumidor para indicar al CCRVDF, con bases en el análisis de riesgos para la salud pública y la experiencia adquirida en 12 años de trabajo, si es realmente necesario mantener estas diferencias entre estos LMRs.

67. Para llevar esto a cabo, el CCRVDF recomienda que el JECFA tome en cuenta:

- La semejanza de los metabolismos de estas 10 sustancias que llevó a escoger siempre al mismo residuo marcador
- El establecimiento, para algunas de estas 10 sustancias, de un LMR idéntico para un tejido y no para otros o para cierta especie animal y no para otras
- La exactitud relativa necesaria de los niveles de residuos debida al número limitado y a la variabilidad de los datos disponibles
- La flexibilidad ofrecida por el ajuste del porcentaje de IDAs viables y la duración de los periodos de retiro
- La importancia limitada de estas diferencias entre los LMRs en términos de la protección de la salud del consumidor comparada con el impacto de varias suposiciones y factores de seguridad usados para este fin durante la identificación de peligros, la caracterización de peligros y la evaluación de la exposición, todas estas, pasos del procedimiento de la evaluación de riesgos
- Adicionalmente, se solicita que el JECFA proponga y substancie una definición para las especies animales mayores y menores.

#### **2.4.2.5. Alimentos de interés para LMRs**

68. LMRs tienen que ser establecidos para todos los alimentos de origen animal para los que se destine una sustancia de un medicamento evaluada por el JECFA.

#### **Recomendaciones para el JECFA**

69. Si los niveles de residuos en varios tejidos (músculo, grasa, hígado y riñón) pueden ser muy diferentes, se solicita que el JECFA recomiende en sus reportes de evaluación qué tejidos deben ser elegidos como tejidos objetivo para participar en el muestreo de los programas de vigilancia de residuos.

70. Es importante establecer LMRs para músculo o grasa para permitir el control de la seguridad de canales que transitan en el comercio internacional.

71. Cuando los niveles de residuos en un tejido al final de un tiempo de retiro apropiado son demasiado bajos para establecer tanto un LMR como un control viable a través de métodos analíticos disponibles, se recomienda al JECFA que indique en su reporte de evaluación esta sustancia para la que no es posible establecer un LMR para este tejido basado en la metodología usual y que especifique las razones.

72. No obstante, para poder ayudar a los estados miembros que pudieran ocasionalmente desear el control de residuos de una sustancia dada en un tejido comestible, se recomienda al JECFA que indique en su reporte de evaluación un valor indicativo deducido del límite de cuantificación del método analítico que puede ser utilizado, mientras que insiste en el hecho de que este tejido no representa una base de muestreo adecuada para un programa de vigilancia para residuos en alimentos.

73. Otra dificultad se origina cuando el cálculo de LMRs que debe estar de acuerdo con la IDA conduce al establecimiento de un periodo de retiro que es demasiado largo para las buenas prácticas de producción. En este caso, se solicita que el JECFA especifique esta dificultad al CCRVDF por medio de la aclaración de la descripción de la situación en su reporte de evaluación.

#### **2.4.2.6. Control de LMRs**

74. El deseo de garantizar la seguridad de los alimentos de origen animal condujo a estados miembros a implementar programas de vigilancia de residuos de medicamentos destinados a verificar el cumplimiento con LMRs establecidos.

75. Para aumentar la eficacia de estos controles y para reducir su costo, el recurso de los llamados métodos de residuos múltiples, intensificado por el uso de detectores más efectivos, tales como los detectores de masa, es utilizados regularmente. Para tener consistencia en la determinación del cumplimiento con los LMRs, sería importante que criterios uniformes para la realización de tal método de residuos múltiples se desarrollara y fuera aceptable para todos los grupos interesados.

76. En este contexto, los métodos analíticos utilizados en los estudios de la depleción de residuos en tejidos, los cuales tienen que ser validados, representan un apoyo técnico mayor para los estados miembros que pueden ser integrados, de una forma u otra, en sus estrategias de control de acuerdo al equipo que estos tengan y al muestreo que han determinado como una función de la producción animal nacional.

## MANEJO DE RIESGOS Y PROCEDIMIENTO DEL CODEX PARA EL ESTABLECIMIENTO DE LMRs PARA PRODUCTOS MEDICINALES VETERINARIOS

### RECOMENDACIONES PARA EL CCRVDF

#### INTRODUCCIÓN

1. Mientras su trabajo es seguido por las delegaciones de los estados miembros, constituido principalmente por autoridades encargadas del manejo de productos medicinales veterinarios, el CCRVDF tiene por consiguiente autoridad para tomar en consideración los criterios pertinentes al manejo de riesgos en su participación en el establecimiento de LMRs para productos medicinales veterinarios. Su participación debe preferentemente concernir los pasos de la evaluación de riesgos y del manejo de opciones, ya que la implementación de las opciones de manejo y el seguimiento de esta implementación son en su mayoría la responsabilidad de los estados miembros únicamente.

#### 1. EVALUACIÓN DE RIESGOS

2. En este paso del manejo de riesgos, dos componentes merecen atención particular con relación a las misiones del CCRVDF: el establecimiento de rangos para los peligros, para la determinación de las prioridades de la evaluación de riesgos y del manejo de riesgos, y la consideración del resultado de la evaluación de riesgos.

##### *1.1. Establecimiento de rangos para los peligros*

##### *1.1.1. Criterios de inclusión para las listas de prioridad*

3. El CCRVDF tiene que establecer listas de prioridad de sustancias de medicamentos para las que LMRs necesitan ser establecidos y que tienen que ser sometidos a la evaluación del JECFA. En su primera reunión en 1986, el CCRVDF adoptó los criterios a ser tomados en consideración para realizar esta tarea. Más tarde, en su octava reunión sostenida en 1994, el CCRVDF decidió que era útil modificar la redacción de estos criterios pero la Comisión del Codex parece no haber validado esta propuesta o modificación.

#### Recomendación No. 1

4. Se recomienda al CCRVDF que clarifique la incertidumbre de si la sustancia a ser evaluada debe ser comercializada o no. La declaración de 1986 indica de un modo inequívoco que el producto medicinal veterinario debe ser comercializado ya que indica que el producto está presente en forma de residuos en productos alimentarios y que esto afecta en gran parte al comercio mundial. Los criterios de 1994 son menos precisos porque sólo indican que el medicamento está disponible como un producto comercial y que es susceptible a causar dificultades comerciales, lo que ocasiona que la inclusión de una sustancia no comercializada pueda causar problemas en una lista de prioridad.

##### *1.1.2. Presentación de sustancias candidatas*

5. Mientras uno de los criterios de selección para sustancias candidatas sea que la información necesaria para la evaluación del JECFA esté disponible, es un hecho que sólo la industria farmacéutica veterinaria actualmente propone sustancias para su inclusión en las listas de prioridad a través de los

respectivos países Miembros del Codex porque esta es la única entidad que tiene expedientes que contienen la información técnica requerida.

### **Recomendación No. 2**

6. Se recomienda al CCRVDF que considere incluir en la lista de prioridad a sustancias candidatas propuestas por países miembros del Codex, con bases en expedientes técnicos proporcionados por la industria farmacéutica veterinaria durante un procedimiento del establecimiento de LMRs o de autorización de mercado. Esta iniciativa, situada bajo la responsabilidad de los países miembros del Codex, debe ser tomada en unión con la compañía farmacéutica veterinaria responsable de la sustancia de interés. Esta opción alternativa presentaría la ventaja de equilibrar mejor el contenido de las listas de prioridad que asociarían a las sustancias de importancia para estrategias comerciales de la industria farmacéutica veterinaria con las sustancias de prioridad con respecto a los intereses de la salud pública de los estados miembros.

### **1.2. Consideración de los resultados de la evaluación de riesgos**

7. Con respecto a:

- La evaluación de riesgos debe ser realizada de acuerdo a la política de la evaluación de riesgos establecida por el CCRVDF con la ayuda de los expertos del JECFA
- El establecimiento de LMRs por el JECFA incluye el uso de varios criterios pertinentes al manejo de riesgos
- El CCRVDF puede tomar en cuenta otros criterios del manejo de riesgos que aquellos descritos en la política de la evaluación de riesgos para la evaluación de propuestas de IDAs y LMRs realizadas por el JECFA

Es esencial que el CCRVDF se esfuerce más en la evaluación crítica de las propuestas del JECFA.

### **Recomendación No. 3**

8. Se recomienda a los países Miembros del Codex que reciban de la secretaría del JECFA los reportes de evaluación relacionados a las sustancias de interés, inclusive como borradores de los reportes antes de la reunión del CCRVDF. Un periodo mínimo de dos meses<sup>1</sup> antes de la reunión del CCRVDF debe ser suficiente para permitir un examen detallado.

## **2. EVALUACIÓN DEL MANEJO DE OPCIONES**

9. El objetivo final de este componente del manejo de riesgos es escoger la opción de manejo apropiada, por ejemplo en este caso, aceptar o no aceptar las propuestas del JECFA para los LMRs.

10. Adicionalmente a la evaluación crítica de las propuestas del JECFA realizada durante el paso previo, el CCRVDF podría también considerar criterios de manejo, que están actualmente bajo debate dentro del Comité del Codex sobre Principios Generales, siendo diferentes de aquellos indicados en la política de la evaluación de riesgos y que ya han sido tomados en consideración por el JECFA.

---

<sup>1</sup> De acuerdo con la Regla V.7 (disponibilidad de documentos) de las Reglas del Procedimiento de la Comisión del Codex Alimentarius.

11. Esto incluye particularmente la aceptación global de las normas alimentarias en general y de los LMRs en particular por los estados miembros, ansiosos de evitar el rechazo de un alimento de origen animal por un público preocupado cada vez más por:

- La calidad organoléptica y nutricional de los alimentos
- La protección de la salud y el bienestar de los animales
- El respeto por el ambiente

#### **Recomendación No. 4**

12. Se recomienda al CCRVDF que, a la luz del trabajo realizado dentro del Comité del Codex sobre Principios Generales, haga un análisis más profundo sobre los criterios del manejo de riesgos así como sobre la transparencia de la evaluación de la relación beneficio / riesgo para varios tipos de sustancias utilizadas en el manejo animal para facilitar la adopción consensual de las IDAs y los LMRs sugeridos por el JECFA.