

**PROGRAMA CONJUNTO FAO/OMS SOBRE NORMAS ALIMENTARIAS****COMITÉ DEL CODEX SOBRE RESIDUOS DE MEDICAMENTOS VETERINARIOS EN LOS ALIMENTOS****Vigésimo primer periodo de sesiones***Mineápolis Minesota, Estados Unidos de América, del 26 al 30 de agosto de 2013.***CUESTIONES PRESENTADAS POR LA FAO/OMS Y EL COMITÉ MIXTO FAO/OMS DE EXPERTOS EN ADITIVOS ALIMENTARIOS (JECFA).****RESPUESTA A LAS PREGUNTAS FORMULADAS AL COMITÉ MIXTO FAO/OMS DE EXPERTOS EN ADITIVOS ALIMENTARIOS (JECFA) DURANTE EL 20º PERIODO DE SESIONES DEL CCRVDF, RELATIVAS A LA EXTRAPOLACIÓN DE LMRs.****INTRODUCCIÓN**

1. El 20º periodo de sesiones del Comité del Codex sobre residuos de medicamentos veterinarios en los alimentos (CCRVDF) realizado en la ciudad de San Juan, Puerto Rico (del 7 al 11 de mayo de 2012) revisó un documento de debate sobre la extrapolación de los límites máximos de residuos (LMRs) para especies y tejidos adicionales (CX/RVDF 12/20/15). Luego del debate, el CCRVDF le formuló al JECFA una serie de preguntas para poder determinar con mayor precisión si la EHC 240 proporciona una guía suficiente para que el JECFA desarrolle el marco científico necesario para extrapolar los LMRs entre especies y tejidos. La Secretaría del JECFA respondió que convocaría a un grupo de trabajo electrónico (GTe) del JECFA para "desarrollar los criterios mínimos respecto a la información necesaria en la que se basaría la extrapolación entre animales productores de alimentos y productos".

PROCEDIMIENTO SEGUIDO PARA LA PREPARACIÓN DE ESTE DOCUMENTO

2. La Secretaría del JECFA contrató a un consultor para preparara un documento de trabajo preliminar en el que se revisara los antecedentes y describieran las prácticas actuales del JECFA relativas a la extrapolación de LMRs de especies principales a especies de importancia secundaria, para que el JECFA revisara las directrices disponibles provenientes de otras fuentes y preparara las respuestas a cada una de las preguntas enviadas por el 20º periodo de sesiones del CCRVDF. Dicho documento de trabajo fue circulado entre los expertos en residuos del GTe del JECFA para su revisión y debate. Las nueve preguntas ¹ enviadas al JECFA por el 20º periodo de sesiones del CCRVDF se listan a continuación, junto con la respuesta para cada una de éstas, tal y como fuera acordado por el GTe.

3. La Secretaría del JECFA también ha proporcionado comentarios, generados con la ayuda de un GTe, en respuesta a la solicitud ² del JECFA para recibir consejo sobre el anteproyecto de la Política de análisis de riesgos sobre la extrapolación de los LMRs de los medicamentos veterinarios para especies y tejidos adicionales; así como en respuesta a su otra solicitud de consejo ³ sobre el *Documento de debate sobre la política para el establecimiento de LMRs u otros límites para la miel* (CX/RVDF 12/20/14).

4. Durante el 78º periodo de sesiones del JECFA, en noviembre de 2013, se desarrollará una guía detallada sobre la extrapolación, incluyendo los criterios mínimos para la información en la que se base la extrapolación entre los animales productores de alimentos y los productos.

¹ Párrafo 156 del REP12/RVDF.

² Párrafo 157 del REP12/RVDF.

³ Párrafo 146 del REP12/RVDF.

RESPUESTAS A LAS NUEVE PREGUNTAS "EN EL PÁRRAFO 156".

Pregunta i: La EHC 240 no define el significado de "perfil metabólicamente comparable entre especies". El CCRVDF podría solicitar la elaboración de los criterios descritos en la EHC 240 (tales como una definición precisa de "metabólicamente comparable");

5. Un "perfil metabólico comparable entre especies" implica que en ambas especies están presentes los mismos metabolitos importantes, en una proporción parecida. Al comparar cualitativamente los perfiles metabólicos, deben aparecer los mismos compuestos importantes. Esto pudiera incluir tanto al compuesto original (si estuviera disponible) y uno o más metabolitos, incluyendo los residuos ligados. Cuantitativamente, los compuestos deben estar presentes en proporciones parecidas, dentro de un límite razonable que refleje tanto la incertidumbre de la medición, como la variabilidad biológica. A este respecto, el JECFA no ha establecido límites numéricos precisos para una comparación cuantitativa de los perfiles metabólicos. Lo anterior, está todavía sujeto a una interpretación caso por caso, con base en la información proporcionada.

Pregunta ii: Una guía sobre los criterios y/o suposiciones a ser usados en la extrapolación entre especies, incluyendo la cantidad mínima de datos para apoyar tal extrapolación entre especies relacionadas fisiológicamente, y la extrapolación de otras especies (no relacionadas);

6. Cuando se le solicite revisar la extrapolación de LMRs a otras especies, el JECFA debe abordar ciertos asuntos relativos a la aprobación del uso del medicamento, la toxicología de los residuos del mismo y los cálculos de la ingesta en la dieta, todos ellos basados en los LMRs que son usados para garantizar la seguridad de los consumidores. Los asuntos considerados por el JECFA incluyen:

- El JECFA basa sus recomendaciones de LMRs en el uso autorizado de medicamentos (BPV). Si no está aprobado el uso de un medicamento en especies de importancia secundaria en un estado miembro, ni se cuenta con la etiqueta o información equivalente que documente el uso aprobado, entonces el JECFA no recomienda LMRs para el medicamento en cuestión en dichas especies.
- No obstante, el JECFA revisará una solicitud de extrapolación de LMRs a partir de una especie principal, y que durante su 52^o periodo de sesiones definió como: vacuno, ovejas, cerdos y pollos /gallinas, para los que se han recomendado LMRs completos para una o más especies principales. En general, cuando sólo se han recomendado LMRs temporales para la especie principal, no revisa una extrapolación de LMRs de una especie principal a una especie de importancia secundaria.
- No debe haber ningún metabolito o residuo ligado con una toxicidad desconocida en la especie de importancia secundaria que no esté presente en la especie principal. Pudiera demostrarse un metabolismo comparable entre la especie principal y la de importancia secundaria a través de literatura científica, a través de un experimento limitado con una cantidad mínima de animales de prueba o a través de métodos *in vitro*, como se describe en la directriz del VICH.
- Cuando el residuo marcador es el único residuo toxicológico preocupante, no es necesario tomar en consideración los residuos totales en la estimación de la ingesta diaria, eliminando con ello una de las cuestiones que deben abordarse al revisar la extrapolación de los LMRs. No obstante, cuando el residuo total está considerado como toxicológicamente preocupante, entonces debe tomarse en cuenta la tasa entre el residuo marcador y el total (tasa M/T).
- Si las condiciones de uso son iguales o equivalentes en ambas especies, entonces pudieran deducirse perfiles de agotamiento parecidos, a partir de información limitada farmacocinética, del metabolismo y/o agotamiento. Si se observaran diferencias farmacocinéticas en ambas especies y se contara con muy poca información derivada de experimentos de agotamiento, o si las condiciones de uso difieren significativamente, entonces pudiera considerarse que la información disponible es insuficiente para ameritar la extrapolación, por lo que se necesitaría presentar información adicional que proporcione las bases para recomendar LMRs para la especie de importancia secundaria.
- Si se proporciona información de un estudio completo de residuo en una especie de importancia secundaria, podrán derivarse LMRs usando ésta, y bien pudiera resultar en la extensión de los LMRs ya establecidos para la especie principal a la especie de importancia secundaria. Este proceso no involucra la extrapolación.
- En la actualidad las cantidades relativas de los alimentos de la canasta básica usados en el cálculo de la ingesta se consideran como adecuados para representar a la mayoría de los consumidores y deben, de echo, proporcionar un estimado inflado del alimento consumido diariamente por la mayoría de los consumidores típicos. El JECFA está considerando otras alternativas para los cálculos actuales de la ingesta diaria, sin embargo hoy en día, aplica los mismos alimentos de la canasta básica de los

alimentos a todas las especies, utilizando LMRs para cada alimento de la canasta básica que produzca el estimado más alto de ingesta.

- Se debe disponer de una metodología analítica para vigilar los residuos de medicamentos en las especies de importancia secundaria. De preferencia, debe existir un método que ha sido validado para los productos de la canasta básica de las especies de importancia secundaria, aún cuando pudieran darse situaciones en las que los expertos del JECFA estén satisfechos con un método validado para los alimentos de la canasta básica provenientes de las especies principales, que debe ser aplicable a los mismos productos de las especies de importancia secundaria.

7. Al JECFA revisar la solicitud para la extrapolación de LMRs de una especie principal a una de importancia secundaria, la cantidad y calidad de la información a su disposición varía mucho, por lo que normalmente requiere un debate considerable, así como la aplicación de un juicio experto caso por caso, sobre si la información disponible de todas fuentes es suficiente para apoyar la extrapolación. Por ello es importante que se le proporcione al JECFA toda la información disponible relacionada con la aprobación del uso y residuos asociados en una especie de importancia secundaria.

Pregunta iii: La posibilidad de que el JECFA extienda la extrapolación, de forma parecida a lo que se permite bajo las directrices actuales de la UE.

- a) La EHC 240 no permite la extrapolación de LMRs del músculo de salmónidos hacia otras especies, pero las directrices de la UE si lo permiten. El JECFA debería considerar la extrapolación de LMRs entre distintas especies de peces. Si no se dispone de los datos necesarios para apoyar la extrapolación de los LMRs, ¿qué otros trabajos podrían requerirse?**

Primero el JECFA debe recibir información para confirmar que en un estado miembro existe la aprobación del uso de un medicamento en las especies de peces para los que se está solicitando la extrapolación de LMRs, incluyendo la etiqueta o declaración de las condiciones de uso aprobadas (BPV). Las condiciones de uso aprobadas (BPV) pudieran diferir, dependiendo de la especie de pez y la región de que se trate. Sin embargo, la temperatura del agua en la que el producto es usado para tratar a los peces y bajo la cual se han realizado los estudios de residuos, son las consideraciones más importantes en la recomendación de los LMRs para los peces. Esto pudiera dar como resultado en que se recomienden distintos LMRs para distintas especies, con base en las BPV establecidas para el uso del medicamento en una o más especies de peces, en uno o varios estados miembros.

- b) Si los LMRs pueden ser extrapolados para todas las especies productoras de alimentos, cuando ya se han establecido LMRs parecidos en tres "clases" distintas de especies de importancia principal (ruminantes, cerdos y pollos / gallinas).**

Para cualquiera de las especies productoras de alimentos para los que se está solicitando la extrapolación de LMRs, debe proporcionarse al JECFA evidencia del uso aprobado de un medicamento en un estado miembro. Ya que la información disponible para revisar, difiere para cada compuesto y especie nominada para la extrapolación, el JECFA considera que es más apropiada una revisión caso por caso, en lugar de aplicar una política general que abarque a todos ellos.

Pregunta iv: Si fuera posible que el JECFA también considerara los datos de metabolismo y farmacocinética de los animales que no están destinados a la alimentación (tales como: animales de laboratorio o humanos) además de los datos proporcionados para las especies de importancia principal, productoras de alimentos. Lo anterior, podría proporcionar más evidencia de la ruta común del metabolismo en todos los mamíferos para un compuesto dado, y podría usarse para justificar la extrapolación de los LMRs para ese compuesto a todas las especies de mamíferos. El JECFA también pudiera considerar el uso de modelos metabólicos *in vitro* para ciertos compuestos.

En la evaluación del medicamento, típicamente el JECFA incluye cualquier información metabólica y farmacocinética disponible para animales de laboratorio y humanos. Los requisitos para que el JECFA realice la evaluación toxicológica, incluyen específicamente: experimentos de toxicidad tanto aguda como crónica realizados en animales de laboratorio. En la revisión de varios compuestos, realizada por el JECFA, los datos generados utilizando experimentos *in vitro*, también han sido una fuente de información respecto a un metabolismo comparable. El predominio de información, incluyendo los estudios sobre metabolismo y farmacocinética en animales de laboratorio, así como los datos generados por su utilización en los humanos, también ha sido usado para recomendar LMRs en una o más especies para algunos compuestos, en especial para aquellos que cuentan con un largo historial de utilización tanto en la medicina veterinaria como en la humana.

Pregunta v: Se da por sentado, que la extrapolación de LMRs debería basarse en los principios sobre la evaluación de riesgos. Debe considerarse detenidamente si el riesgo asociado con la incertidumbre de la extrapolación de los LMRs a una nueva especie, podría ser adecuadamente abordado por la posibilidad de una exposición menor de residuos en los tejidos de las especies extrapoladas. (por ej., los tejidos de especies de importancia secundaria se consumen con menos frecuencia y en menor cantidad), así como la idoneidad de los factores de seguridad inherentes al establecimiento de los LMRs.

Siempre ha sido una práctica constante del JECFA el tomar un enfoque conservador para estimar la exposición crónica, basada en la ingesta de alimentos, usando los factores de consumo adoptados por el 34º periodo de sesiones del Comité y confirmados, luego de la revisión de información proporcionada por los gobiernos miembros del Codex Alimentarius durante el 40º periodo de sesiones del JECFA. Durante el 75º periodo de sesiones del JECFA se revisó el proyecto de informe de la consulta FAO/OMS de expertos sobre metodologías para la evaluación de la exposición y modelos alimentarios para los residuos de medicamentos veterinarios publicado en respuesta a la solicitud ante la FAO y la OMS de los periodos de sesiones 18º y 19º del CCRVDF. Se decidió que los modelos de exposición de la dieta propuestos en dicho informe, deberían ser revisados en las próximas reuniones del JECFA, junto con los ejemplos generados usando los nuevos modelos.

Una de las preocupaciones principales es que los factores de consumo utilizados para la estimación de la exposición deben reflejar el consumo de alimentos por aquellos consumidores a los que se han denominado como consumidores "de alto nivel", que típicamente son aquellos que caen en el percentil 97,5 del consumo del alimento en cuestión. Además, la consulta de expertos señaló que actualmente "no existe información suficiente proveniente de distintas regiones del mundo para apoyar el enfoque de una dieta regional". Hoy en día, cuando se recomiendan distintos LMRs para distintas especies, el JECFA toma un enfoque conservador y basa los cálculos de ingesta en los residuos relacionados con el consumo potencial más elevado del residuo asociado con un LMR recomendado para cualquier tejido, independientemente de la especie de la que se trate. En este momento, tal vez sea prematuro declarar cómo los principios de evaluación del riesgo pudieran aplicarse a la extrapolación de LMRs usando los nuevos modelos de dieta. No obstante, la cuestión planteada forma parte de las revisiones en curso, que serán abordadas en cualquiera de los cambios en el enfoque para estimar la exposición en la dieta, y que en el futuro, pudieran ser adoptados por el JECFA.

CCRVDF Pregunta vi: Si la extrapolación debiera considerar un grupo de LMRs para compuestos relacionados terapéutica y/o químicamente. Podría necesitarse desarrollar enfoques más sofisticados (por ej., enfoques de predicción usando estudios de la relación estructura - actividad de los compuestos o herramientas *in silico* para predecir propiedades ADME) para usarlas rutinariamente.

En el pasado, y cuando proceda, el JECFA ha revisado y recomendado agrupar LMRs para compuestos relacionados terapéutica y/o químicamente. Por ejemplo: los compuestos relacionados: febantel, fenbendazol y oxfendazol, quienes producen metabolitos comunes, cuentan con un LMR de grupo y comparten un residuo marcador común. El 58º periodo de sesiones del JECFA recomendó LMRs comunes para los residuos de estreptomina y dihidroestreptomina, así como LMRs de grupo para los residuos de: clortetraciclina, oxitetraciclina y tetraciclina. En cada uno de los casos, se asignó una IDA de grupo. El JECFA continuará revisando y recomendando IDAs y LMRs de grupo para las sustancias químicas que están relacionadas terapéutica y/o químicamente, y que cuentan con un perfil toxicológico parecido, además armonizará las recomendaciones de LMRs en varias especies cuando la información indique que tal acción es apropiada.

También continua evaluando los enfoques desarrollados, tales como el uso *in silico* e *in vitro* para la investigación de la adsorción, metabolismo, excreción y distribución (ADME) y el uso de los datos de tales estudios, cuando éstos estén disponibles. Por ejemplo: para la evaluación toxicológica del derquantel, el 75º periodo de sesiones del JECFA incluyó datos de estudios *in silico*. Sin embargo, es necesario ser cautelosos en la interpretación, ya que los estudios *in vitro* pudieran proporcionar perfiles metabólicos muy distintos generados por experimentos *in vivo*, ya que las condiciones experimentales son distintas y esto pudiera provocar influencias notables en el metabolismo observado.

CCRVDF Pregunta vii: Si se debiera considera la extrapolación de LMRs de especies terrestres a las de peces.

El JECFA ha recomendado LMRs en peces sin recibir datos de metabolismo salvo de los provenientes de especies terrestres, aún cuando normalmente están basados en la disponibilidad de información del agotamiento del residuo. Por ello, estas situaciones se ubican más en extender los LMRs de manera natural para incluir a las especies de peces, que en una extrapolación por sí misma. El JECFA revisará la

extensión o extrapolación de LMRs de especies terrestres a los peces, cuando se disponga de información adecuada que apoye tales recomendaciones, como lo sería un nivel común para una respuesta alérgica al residuo o la disponibilidad de suficiente información del residuo en una especie de pez. Tal extrapolación o extensión de los LMRs es revisada caso por caso, y primero requiere la evidencia de un uso aprobado del medicamento en una o más especies de peces en un estado miembro, junto con alguna información respecto a la naturaleza de los residuos encontrados en la especie representativa del pez para el que fue aprobado dicho uso.

CCRVDV Pregunta viii: Si se usaran los LMRs más conservadores tomados de tejidos de animales terrestres y se aplicaran los factores correspondientes para tomar en cuenta la incertidumbre (tasa RM/TR, la probabilidad insustancial del agotamiento de residuo, distinto a la degradación en la miel, etc.) para extrapolar los LMRs en la miel, y ajustarlos con los valores del consumo de alimentos.

En la normativa EHC 240 se declara que "no es apropiado considerar a la miel como candidata para la extensión de LMRs de una especie a otra, debido a la dificultad en la extrapolación proveniente de mamíferos, aves o peces hacia las abejas, ya que no se pueden comparar las modalidades de su tratamiento". Durante el 70º periodo de sesiones del JECFA se debatieron los procedimientos para el establecimiento de LMRs a usarse en los medicamentos veterinarios en la producción de miel, y se hicieron varias recomendaciones relativas a los posibles enfoques para el establecimiento de tales LMRs. Las cuestiones a revisar incluyeron: si el residuo marcador identificado para la vigilancia de los residuos de un medicamento usado en el tratamiento de los animales, también es apropiado para vigilar los residuos en la miel, así como la naturaleza de los residuos encontrados en dicho producto. Aún cuando de manera típica no existe una vía metabólica en la miel, pudiera existir una degradación o dilución de los residuos.

El JECFA basa las recomendaciones de sus LMRs en los datos de residuos generados bajo condiciones BPV de uso en uno o más de los estados miembros. Una consideración crítica en el establecimiento de LMRs para la miel, es que éstos deben ser consistentes con las buenas prácticas de apicultura, por ej., el LMR debe ser lo suficientemente elevado para evitar residuos no conformes provenientes del uso de la sustancia, de acuerdo con las instrucciones de la etiqueta y bajo condiciones de campo (uso de BPV), pero no tan elevado que permita el uso del medicamento sin seguir el periodo de abstinencia requerido bajo las condiciones de uso aprobadas (BPV). En ausencia de datos de agotamiento del residuo para la miel, el establecimiento de LMRs para dicho producto, a través de algún tipo de extrapolación proveniente de LMRs establecidos previamente para tejidos, leche o huevos, presenta el riesgo de que los LMRs establecidos fueran inconsistentes con el uso aprobado siguiendo las BPV, lo que no es práctico.

Por ello, pudiera ser prudente esperar el resultado de la revisión futura por parte del JECFA de la solicitud para establecer un LMR para un medicamento veterinario utilizado en la miel, pues en ese momento puede evaluarse la aplicación práctica de los principios debatidos durante el 70º periodo de sesiones del JECF y el grupo de trabajo del CCRVDV.

CCRVDV Pregunta ix: si el JECFA podría evaluar la posibilidad de realizar extrapolaciones entre tejidos de la misma especie. Sin embargo, debido a la experiencia tan limitada en esta área, esto podría ser todo un reto científico.

En la actualidad no existen bases científicas que justifiquen la extrapolación de LMRs entre tejidos distintos provenientes de una especie, debido a la ausencia de información que demuestre las concentraciones relativas del residuo en distintos tejidos. Por ende, existen situaciones muy limitadas en las que se puede contemplar la extrapolación entre tejidos dentro de la misma especie, como cuando existe un umbral común en la respuesta alérgica o una dosis aguda de referencia. El ejemplo más obvio donde el JECFA recomienda LMRs comunes para distintos tejidos provenientes de la misma especie, es cuando no se detectan residuos de un medicamento en dos o más tejidos. En tales situaciones, el JECFA ha basado la recomendación de LMRs en el límite de cuantificación (LC) del método analítico (2xLC), siempre y cuando se considere que el método cuenta con un LC lo suficientemente bajo para asegurar que cualquiera de los residuos presentes se encuentren en concentraciones verdaderamente bajas. Entonces pudiera asignarse el mismo LMR a varios tejidos. Aún cuando algunos de los artículos publicados en revistas científicas de renombre y sometidas a arbitraje, exploran enfoques para modelar la distribución de residuos en distintos tejidos o fluidos con base en información limitada, estos modelos todavía no han sido validados al punto en que pudieran ser aplicados rutinariamente por las autoridades regulatorias (o el JECFA) para la extrapolación de LMRs a otros tejidos dentro de la misma especie.