



## PROGRAMA CONJUNTO FAO/OMS SOBRE NORMAS ALIMENTARIAS

### COMITÉ COORDINADOR FAO/OMS PARA EUROPA

#### 30.ª reunión

Astana (Kazajstán) 3-7 de octubre de 2016

### LABOR DEL CODEX PERTINENTE PARA LA REGIÓN

(Elaborado por el Coordinador)

### Debate sobre el clorhidrato de zilpaterol en el Codex

#### Introducción

- La cuestión de los promotores del crecimiento (y otros estimuladores de la producción) en el Codex ha resultado ser un asunto muy controvertido durante los últimos años. En especial, la región de Europa manifestó una gran inquietud en relación con la adopción de normas relativas a los promotores de crecimiento (y otros estimuladores de la producción) en el Codex. Es lo mismo que ha venido ocurriendo en los últimos años con respecto a la ractopamina y, más recientemente, a la somatotropina recombinante.
- Está previsto que la cuestión del clorhidrato de zilpaterol se examine en el trámite 3 en el marco del tema 6.2 del programa de la 23.ª reunión del Comité del Codex sobre Residuos de Medicamentos Veterinarios en los Alimentos (CCRVDF). Al tratarse de un promotor del crecimiento, como la ractopamina, ya se sabe por la experiencia anterior que el tema suscitará controversias en el CCRVDF.
- Como en ocasiones los debates sobre estos asuntos han resultado entorpecedores y perjudiciales para el proceso del Codex en general, es preciso ser muy críticos con las aportaciones a este tipo de debates. Asimismo, es importante reconsiderar algunas estrategias en vista de lo que se ha aprendido en el pasado.
- Por otro lado, es importante adoptar las nuevas posturas con gran cautela y ser capaces de explicarlas al público más amplio del Codex.
- En consecuencia, un intercambio de puntos de vista sobre el zilpaterol en el Comité Coordinador FAO/OMS para Europa (CCEURO) puede ayudar a replantear la cuestión de los promotores del crecimiento, a adoptar posturas cuidadosamente y a preparar estrategias.

#### ANTECEDENTES

##### Descripción del clorhidrato de zilpaterol

- El clorhidrato de zilpaterol es un agonista de los receptores adrenérgicos- $\beta$ 2 que se emplea como promotor del crecimiento en especies de ganado bovino. Merck Animal Health lo comercializa como Zilmax®, un complemento alimenticio que aumenta la capacidad natural del ganado de convertir el pienso en carne magra. Se administra por vía oral al ganado durante un breve período —los últimos 20 días—, cuando aquel pierde eficiencia en metabolizar el pienso, y generalmente aumenta la grasa en exceso. Antes de enviar los animales al matadero, se dispone un período de espera de tres días. El ganado tratado puede enviarse al matadero hasta siete días después del período de espera de tres días y mantener los beneficios relativos al rendimiento. El uso de este compuesto no está indicado para animales destinados al mejoramiento, terneros de engorde ni caballos u otros equinos ([www.merck.com](http://www.merck.com)).

### Historia del CCRVDF y el Comité Mixto FAO/OMS de Expertos en Aditivos Alimentarios (JECFA)

- En la 20.<sup>a</sup> reunión del CCRVDF, los Estados Unidos de América propusieron que se incluyera el clorhidrato de zilpaterol en la lista de prioridades con objeto de que el JECFA, que es el Comité del Codex encargado de la evaluación de riesgos, lo evaluara (CX/RVDF 12/20/11 Add.1).
- Sin embargo, el CCRVDF no pudo llegar en esa misma reunión a un consenso sobre la inclusión de este compuesto en la lista de prioridades y, por consiguiente, decidió pedir asesoramiento y orientación a la Comisión sobre cuáles eran los pasos adecuados para decidir si incluir o no un medicamento veterinario en la lista de prioridades (REP12/RVDF, párrs. 110-114 y 118).
- En su 20.<sup>a</sup> reunión, el CCRVDF remitió a la Comisión, para que la aprobara como nuevo trabajo, una lista de prioridades que figura en la Parte A del Apéndice IX del informe correspondiente; el clorhidrato de zilpaterol se había incluido en la Parte B del mismo apéndice a la espera de la conclusión del debate de la Comisión.
- En su 35.<sup>o</sup> período de sesiones, la Comisión del Codex Alimentarius concluyó que el clorhidrato de zilpaterol debería incluirse en la lista de prioridades para su evaluación por el JECFA, que no se requería más orientación para el CCRVDF, que las decisiones sobre gestión de riesgos debían seguir la evaluación de riesgos y que la Comisión aprobaba la lista de prioridades añadiendo el clorhidrato de zilpaterol. Partiendo de esta premisa, el CCRVDF debería iniciar su labor sobre la base de las recomendaciones de la evaluación del JECFA. Las delegaciones de China, Croacia, Egipto, Noruega, Suiza y la Unión Europea expresaron sus reservas ante esta decisión (REP12/CAC, párrs. 177 y 178).
- El JECFA, en su 78.<sup>a</sup> reunión, evaluó el clorhidrato de zilpaterol. El comité consideró que los temblores, observados en seres humanos y coherentes con la actividad agonista de los receptores adrenérgicos- $\beta$ 2 del compuesto, son el efecto adverso más importante y sensible a partir del cual calcular una ingesta diaria admisible (IDA). El Comité estableció una IDA toxicológica de entre 0 y 0,04  $\mu$ g/kg de peso corporal, pero los datos fueron insuficientes para recomendar límites máximos de residuos (LMR). Se facilitaron más aclaraciones al patrocinador sobre cuál era la información necesaria, y la Secretaría del JECFA recibió datos adicionales que se analizarían en la 81.<sup>a</sup> reunión de dicho comité con objeto de terminar la evaluación (informe de la 78.<sup>a</sup> reunión del JECFA, REP15/RVDF, párr. 41).
- En esta reunión, se reafirmó la IDA de 0-0,04  $\mu$ g/kg de peso corporal y se estableció una dosis de referencia aguda (DRA) de 0,04  $\mu$ g/kg de peso corporal basada en los efectos farmacológicos agudos observados en un estudio en seres humanos con una única dosis.
- En su 81.<sup>a</sup> reunión, el JECFA recomendó el siguiente proyecto de LMR para el zilpaterol (de base libre).

Especie	Riñón ( $\mu$ g/kg)	Hígado ( $\mu$ g/kg)	Músculo ( $\mu$ g/kg)
Ganado bovino	3,3 $\mu$ g/kg	3,5 $\mu$ g/kg	0,5 $\mu$ g/kg

Los datos relativos a los residuos de zilpaterol fueron insuficientes para analizar debidamente la exposición a los mismos en los pulmones y otros despojos comestibles de vacuno, fuera del hígado y el riñón.

- Se programa ahora examinar los proyectos de LMR en el trámite 3 en el marco del tema 6.2 del programa de la 23.<sup>a</sup> reunión del CCRVDF.

### Situación en la Unión Europea

- La Directiva del Consejo 96/22/CE<sup>1</sup> prohíbe el uso de agonistas de los receptores adrenérgicos- $\beta$ 2 en la Unión Europea, a excepción del uso terapéutico, que en el caso de los agonistas- $\beta$  es para inducir la tocólisis (inhibición de las contracciones uterinas) en las vacas durante el parto, así como para tratar problemas respiratorios, la enfermedad navicular y la laminitis (trastornos del pie), e inducir tocólisis en équidos.
- No se han establecido LMR para el clorhidrato de zilpaterol en la Unión Europea y ni el CVMP ni la Autoridad Europea de Seguridad Alimentaria (EFSA) lo han evaluado. Sin embargo, la EFSA ha examinado la evaluación del JECFA.

<sup>1</sup> DIRECTIVA 96/22/CE DEL CONSEJO, de 29 de abril de 1996, por la que se prohíbe utilizar determinadas sustancias de efecto hormonal y tireostático y sustancias  $\beta$ -agonistas en la cría de ganado y por la que se derogan las Directivas 81/602/CEE, 88/146/CEE y 88/299/CEE (DO n.º L 125 de 23/05/1996, pág. 3).

### Situación en otras regiones

- El registro de Zilmax se ha aprobado en el Brasil, el Canadá, Colombia, la República de Corea, Costa Rica, Ecuador, los Estados Unidos de América, Guatemala, Honduras, Kazajstán, México, Nicaragua, Panamá, el Perú, la República Dominicana y Sudáfrica. El registro de Zilmax está en proceso en otros ocho países, a saber: Argentina, Australia, Chile, Indonesia, Nueva Zelandia, Pakistán, Taiwán y el Uruguay ([www.zilmax.com](http://www.zilmax.com), último acceso el 27 de julio de 2016).
- Los principales embaladores y elaboradores de carne en los EE.UU. prohíben el empleo de ganado tratado con Zilmax (FeedNavigator, 2015).

### Temas de debate

- Efectos en seres humanos. Los efectos indeseados del clorhidrato de zilpaterol en seres humanos consisten en temblores, que se emplean como base para determinar la IDA, y efectos farmacológicos agudos, empleados como base para calcular la DRA. Cabría señalar que no han sido recomendados por el JECFA LMR para otros tejidos además del renal, el hepático y el muscular.
- Bienestar de los animales. En el sitio web de la Asociación Estadounidense de Médicos Veterinarios puede encontrarse una perspectiva general reciente de los problemas para el bienestar animal relacionados con los agonistas- $\beta$  (AVMA, 2014).

Se han elaborado varios informes sobre el hecho de que en condiciones de estrés intenso por altas temperaturas, se produce desprendimiento de las pezuñas en el ganado vacuno tratado con clorhidrato de zilpaterol. La causa efectiva de la pérdida de la pezuña aún no se ha establecido, pero los investigadores concluyeron que probablemente sea multifactorial (Thomson *et al.*, 2015). Merck reaccionó ante los informes sobre la pérdida de las pezuñas deteniendo temporalmente las ventas de Zilmax; asimismo, ha publicado en su sitio web una nota en la que se informa de que en las esporádicas ocasiones en que se han producido estos informes, Merck Animal Health ha colaborado estrechamente con los encargados de alimentar a los animales a fin de resolver los problemas mediante varias prácticas y protocolos de gestión agrícola que garantizaban el uso adecuado del producto. Se añade que es una responsabilidad que se toma muy en serio. En un estudio observacional se indicó que, muy probablemente, los agonistas de los receptores adrenérgicos- $\beta$  guarden una relación causal con el aumento de la incidencia acumulativa, el índice de incidencia y el peligro de muerte si se administran de conformidad con las instrucciones indicadas en la etiqueta, aprobadas por la Administración de Medicamentos y Alimentos de los Estados Unidos de América (Loneragan, Thomson y Scott, 2014). Merck rechazó el estudio (FeedNavigator, 2014).

El empleo de clorhidrato de zilpaterol está contraindicado en especies equinas, ya que la administración oral de zilpaterol a caballos a la dosis indicada para los vacunos puede causar efectos adversos prolongados, como taquicardia, temblor muscular y lesiones renales (Wagner *et al.*, 2008).

- Utilización de recursos. El clorhidrato de zilpaterol induce artificialmente el crecimiento de animales sanos. El tratamiento con Zilmax proporciona entre 24 y 33 libras (unos 11 a 13 kilogramos) más de peso de la canal en caliente y un aumento del peso vivo de entre 11 y 19 libras (unos 5 a 9 kilogramos). El productor de clorhidrato de zilpaterol argumenta que, puesto que Zilmax ayuda a mejorar la capacidad natural del ganado de convertir el pienso en más carne magra en lugar de grasa en exceso, con su uso se requiere menos ganado y, por ende, menos recursos naturales y se mantiene la carne a precios asequibles ([www.zilmax.com](http://www.zilmax.com)).
- Percepción de los consumidores. En la región europea, la mayoría de los consumidores preferiría poder elegir el producto según su producción y no consumir sin saberlo productos de origen animal obtenidos con tratamientos para la mejora del crecimiento. En ciertos estudios se pone de manifiesto que los consumidores están dispuestos a pagar más por productos sin tratar (encuesta sobre la demanda de alimentos en los EE.UU., mayo de 2016, Lusk *et al.*, 2003).
- Conflictos comerciales. Hasta este momento, no se han establecido LMR internacionales para el clorhidrato de zilpaterol, de forma que los países pueden rechazar los productos que contengan este compuesto sobre la base de su propia legislación. Una vez establecidos los LMR del Codex, no será posible rechazar tales productos sin crear un conflicto comercial.

## Referencias

- AVMA, 2014. *Literature Review on the Welfare Implications of the Use of  $\beta$ -Adrenoreceptor Agonists* (Examen de las publicaciones sobre las consecuencias para el bienestar de la utilización de agonistas de los receptores adrenérgicos- $\beta$ ). 9 de mayo de 2014. <https://www.avma.org/KB/Resources/LiteratureReviews/Documents/Welfare%20Implications%20of%20the%20Use%20of%20B-Adrenoreceptor%20Agonists.pdf>
- Encuesta sobre la demanda de alimentos, mayo de 2016. <http://agecon.okstate.edu/faculty/publications/5345.pdf>
- FeedNavigator, 2014. <http://www.feednavigator.com/Regulation/Merck-rejects-study-linking-Zilmax-to-thousands-of-cattle-deaths>
- FeedNavigator, 2015. <http://www.feednavigator.com/Manufacturers/Despite-new-research-into-beta-agonists-Zilmax-still-out-of-US-market>.
- Loneragan, Thomson y Scott, 2014. *Increased Mortality in Groups of Cattle Administered the  $\beta$ -Adrenergic Agonists Ractopamine Hydrochloride and Zilpaterol Hydrochloride* (Aumento de la mortalidad en grupos de ganado bovino a los que se administraron agonistas de los receptores adrenérgicos- $\beta$  clorhidrato de ractopamina y clorhidrato de zilpaterol). Plos One, 2014 9(3), e91177.
- Lusk, Roosen y Fox, 2003. *Demand for Beef from Cattle Administered Growth Hormones or Fed Genetically Modified Corn: A Comparison of Consumers in France, Germany, the United Kingdom, and the United States* (Demanda de carne de vacunos a los que se administraron hormonas del crecimiento, o alimentados con maíz modificado genéticamente: comparación entre los consumidores en Alemania, Estados Unidos de América, Francia y el Reino Unido). *American Journal of Agricultural Economics*, febrero de 2003.
- Thomson, Loneragan, Henningson, Ensley y Bawa. *Description of a novel fatigue syndrome of finished feedlot cattle following transportation* (Descripción de un nuevo síndrome de fatiga del ganado vacuno alimentado en corral de engorde después del transporte). JAVMA, vol. 247, n.º 1, 1 de julio de 2015, 66 págs.
- Wagner et al., 2008 *Journal of Equine Veterinary Science*, vol. 28, n.º 4 (2008).