



PROGRAMA CONJUNTO FAO/OMS SOBRE NORMAS ALIMENTARIAS

COMITÉ DEL CODEX SOBRE RESIDUOS DE MEDICAMENTOS VETERINARIOS EN LOS ALIMENTOS

24.ª reunión

CUESTIONES DE INTERÉS PLANTEADAS POR LA FAO/OMS Y POR LA 85.ª REUNIÓN DEL COMITÉ MIXTO FAO/OMS DE EXPERTOS EN ADITIVOS ALIMENTARIOS (JECFA)

Información procedente del Comité Mixto FAO/OMS de Expertos en Aditivos Alimentarios (JECFA)

1. Desde la última reunión del Comité del Codex sobre Residuos de Medicamentos Veterinarios en los Alimentos (CCRVDF), el JECFA ha celebrado tres reuniones (a saber, la 83.ª, 84.ª y la 85.ª reunión). En estas reuniones se abordaron los temas de los contaminantes (83.ª reunión del JECFA), los aditivos alimentarios (84.ª reunión del JECFA) y los residuos de medicamentos veterinarios (85.ª reunión del JECFA). Los informes y las monografías detalladas de estas reuniones pueden consultarse en las páginas Web correspondientes de la FAO y de la OMS.

- FAO: <http://www.fao.org/food/food-safety-quality/scientific-advice/jecfa/jecfa-publications/es/>
- OMS: www.who.int/foodsafety/publications/jecfa/en/

2. La 85.ª reunión del JECFA se celebró en Ginebra (Suiza), del 17 al 26 de octubre de 2017, con el objetivo de evaluar los residuos de determinados medicamentos veterinarios en los alimentos. El informe completo de la reunión se publicó en la Serie de Informes Técnicos de la OMS, n.º 1008. El 7 de diciembre de 2017, a través de la lista de distribución del Codex, se distribuyó el borrador del informe revisado. Las monografías toxicológicas con la síntesis de los datos examinados en la 85.ª reunión del JECFA se publicarán en el n.º 76 de la Serie sobre Aditivos Alimentarios de la OMS¹; las monografías sobre residuos que resumen los datos examinados en dicha reunión del comité se publicarán en la Monografía FAO JECFA n.º 21².

3. En la 85.ª reunión del JECFA se recomendaron límites máximos de residuos (LMR) para los siguientes medicamentos veterinarios: amoxicilina (filete y músculo de pez de aleta), ampicilina (filete y músculo de pez de aleta), flumetrina (miel), lufenurón (filete de salmón y trucha) y monepantel (grasa, riñón, hígado y músculo de bovino) (CX/RVDF 18/24/6).

4. Asimismo, en la 85.ª reunión del JECFA se observó lo siguiente:

Etión

5. No fue posible determinar un residuo marcador adecuado ni establecer la proporción entre el residuo marcador y los residuos radiactivos totales (RM:RRT). En la 85.ª reunión del JECFA se consideró que entre los residuos de interés están los residuos totales de etión (es decir, la molécula original y todos sus metabolitos), ya que el parámetro toxicológico con el que se estableció la IDA se basaba en los efectos sobre el desarrollo, que no se pudieron relacionar de forma concluyente con la inhibición de la acetilcolinesterasa y, por lo tanto, no se pudo asociarlos a la acción conocida del etión-monooxón. Los metabolitos aún no se han caracterizado en el ganado bovino. Dado que los datos disponibles eran incompletos y que los que faltaban resultan esenciales para establecer LMR, el JECFA no pudo recomendar LMR para el etión en su 85.ª reunión.

¹ <http://www.who.int/foodsafety/publications/monographs/en/>

² <http://www.fao.org/food/food-safety-quality/scientific-advice/jecfa/jecfa-publications/es/>

6. Entre los datos necesarios para completar la evaluación se incluyen los siguientes:

- a) *Farmacocinética y metabolismo y eliminación de los residuos en el ganado bovino*: A los efectos de determinar uno o más residuos marcadores adecuados, es necesario un estudio metabólico en el ganado bovino, con etión marcado radiactivamente. Los datos deberían ser suficientes para determinar las proporciones del compuesto original y los metabolitos (es decir, posibles residuos marcadores) respecto de los residuos totales durante el período de eliminación en los tejidos comestibles (por ejemplo, hígado, riñón, músculo y grasa) y para identificar los metabolitos producidos. Estos datos también aportarían información sobre la distribución relativa de los compuestos objetivo (etiión original o metabolitos activos) en los diversos tejidos comestibles del ganado bovino.

Los metabolitos del ganado bovino deberían compararse con los hallados en las especies de laboratorio, para tener la seguridad de que todos los residuos producidos en el ganado que son motivo de preocupación toxicológica hayan sido cubiertos por los estudios toxicológicos disponibles.

- b) *Métodos analíticos*: El método o métodos analíticos que puedan medir los residuos marcadores adecuados en todos los tejidos comestibles (por ejemplo, grasa, riñón, hígado, músculo) se deberían desarrollar y validar de conformidad con las pautas establecidas (CXG 71 2009).

Flumetrina

7. En los alimentos puede estar presente cera de abeja procedente de diversas fuentes, por lo que, teniendo en cuenta, además, que la flumetrina se acumula en la cera, se podrían aplicar las medidas de gestión de riesgos relativas al uso de cera de abeja que pudiera contener residuos de flumetrina. Por ejemplo, los apicultores reutilizan los panales de cera durante varias temporadas consecutivas para maximizar la producción de miel. Esta práctica es común, ya que para las abejas supone un gran esfuerzo hacer los panales de cera. Por lo tanto, podría ser prudente recomendar a los apicultores que limiten la reutilización de los panales, cuando en sus colmenas utilicen productos que contengan flumetrina. Otra posible medida sería recomendar que se evite el uso del mismo principio activo en años sucesivos y se rote el uso de los productos disponibles de un año a otro. Esto también podría reducir la probabilidad de que los parásitos objetivo desarrollen resistencia a la flumetrina. No se han evaluado datos sobre los residuos de flumetrina en otros productos derivados de colmenas (por ejemplo, propóleos, jalea real, etc.). Por lo tanto, en la 85.ª reunión del JECFA no fue posible formular propuestas relativas a la gestión del riesgo para estos productos.

Halquinol

8. En la 85.ª reunión del JECFA se llegó a la conclusión de que no es posible establecer una IDA toxicológica debido a la falta de información necesaria para evaluar in vivo el potencial de mutagenicidad y carcinogenicidad del halquinol. No fue posible recomendar LMR para el halquinol debido a la falta de un valor de referencia basado en la salud humana (HBGV), a la caracterización incompleta de los residuos en los tejidos (sobre todo hígado y riñón) y a la falta de los datos necesarios para establecer ratios fiables de RM:RRT a lo largo del tiempo para calcular los residuos totales en los tejidos.

9. Algunos de los datos necesarios para completar la evaluación son los siguientes:

- Información que permita la evaluación de la mutagenicidad y la carcinogenicidad del halquinol in vivo.
- El estudio con marcado radiactivo en cerdos presentaba una caracterización incompleta de metabolitos específicos del halquinol, sobre todo en lo referente a las muestras de hígado y riñón. Es necesario caracterizar tanto los residuos no extraíbles marcados radiactivamente presentes en los tejidos, como los residuos extraíbles (pero no definidos).
- En cuanto a la derivación de las proporciones RM:RRT a lo largo del tiempo, en la 85.ª reunión del JECFA se consideró que la propuesta de un método de regresión que combinase los datos provenientes de los estudios con marcado radiactivo y sin él no era adecuada. Los motivos fueron varios, entre ellos:
 - Una diferencia de más del triple en las dosis utilizadas en cada estudio (habida cuenta de que si bien, en otras especies, la farmacocinética del halquinol puede ser lineal para este rango de dosis, no se ha demostrado en forma concluyente que ocurra lo mismo en los cerdos);
 - La discordancia entre los valores de RM:RRT determinados a partir del estudio con marcado radiactivo, considerado en forma aislada, y los obtenidos con el método de regresión combinando los datos marcados y no marcados radiactivamente; y

- La radiactividad generalmente baja observada en los tejidos porcinos podría dar lugar a recuentos de RM y RRT con un grado de incertidumbre inaceptable.

10. En la 85.^a reunión del JECFA se reconoció la propuesta del patrocinador de utilizar el límite inferior (planteamiento más conservador) de las proporciones estimadas de RM:RRT. Sin embargo, se prevé que los residuos totales sean los que constituyen el motivo de preocupación. En la 85.^a reunión del JECFA se consideró inadecuado anticipar los residuos totales en función de estimaciones de RM:RRT posiblemente defectuosas, sobre todo ante la falta de una caracterización del perfil de metabolitos totales en los tejidos de cerdo, mencionada anteriormente.

11. Se debería determinar una proporción RM:RRT exacta, durante un tiempo adecuado, en los tejidos comestibles de cerdo tras la administración de halquinol.

12. En la 85.^a reunión del JECFA se observó que podría ser necesario realizar nuevos estudios a efectos de resolver estas cuestiones.

Sisapronil

13. El JECFA evaluó el sisapronil en su 81.^a reunión, pero no fue posible establecer una IDA debido a una posible preocupación por los efectos observados en un estudio de toxicidad oral con dosis repetidas a lo largo de tres meses realizado en perros. No se remitieron datos a la 85.^a reunión del JECFA, pero el patrocinador solicitó más aclaraciones sobre las alternativas para remediar la falta de datos.

14. Existen diferencias notables entre las ratas y los perros, en lo que se refiere tanto a la toxicocinética como a los efectos toxicológicos del sisapronil. Si bien la vida media del sisapronil no se ha determinado con exactitud en ninguna de las dos especies, resulta claro que en el perro la eliminación es mucho más lenta que en la rata; sin embargo, es probable que en la rata se haya alcanzado el nivel estable en el estudio disponible de toxicidad crónica oral con dosis repetidas a lo largo de un año no ocurrió lo mismo con los perros en el estudio de tres meses del que se dispone. En esta especie, llevaría mucho más de tres meses alcanzar el estado de equilibrio. Si bien se acepta, en general, que en los perros es posible caracterizar la toxicidad oral con dosis repetidas de sustancias químicas como los plaguicidas mediante un estudio de solo tres meses sin que sea necesario un estudio de un año, no ocurre lo mismo con compuestos como el sisapronil, que requieren más de tres meses para alcanzar un nivel estable.

15. Tras la administración oral con dosis repetidas de sisapronil, los órganos objetivo tanto en la rata como en el perro, fueron el hígado y la tiroides. Aunque se ha establecido un modo de acción para los efectos en el hígado (y la tiroides) en las ratas, no ocurre lo mismo con los perros. En las ratas, los efectos en la tiroides se deben a la inducción de la conjugación hepática de hormonas tiroideas, que causa la disminución de los niveles hormonales en la circulación, la desrepresión de la síntesis de la hormona estimulante de la tiroides y la estimulación de la glándula tiroidea. En los perros, pese a los cambios histopatológicos en la glándula tiroidea, no hubo alteraciones en los niveles en la circulación de las hormonas tiroideas ni de la hormona estimulante de la tiroides. No se disponía de ninguna información sobre los efectos del sisapronil en la conjugación hepática de las hormonas tiroideas. Por lo tanto, no fue posible desestimar la significación toxicológica de los efectos en la tiroides en los perros. No se pudo caracterizar la potencia del sisapronil a largo plazo a estos efectos, dada la falta de un estudio en que se hayan alcanzado niveles estables de esta sustancia.

16. No se cuenta con información sobre la farmacocinética comparada en ratas, perros y seres humanos. A la falta de esta información, el JECFA, en aras de la protección de la salud, supuso que la toxicocinética del sisapronil en seres humanos podría ser similar a la de los perros. El JECFA no pudo interpretar la significación toxicológica de los resultados en los perros, dada la falta de información adicional procedente de estudios adecuados. Por lo tanto, el JECFA concluyó que los resultados observados en los perros deberían constituir la base del NOAEL crítico en la base de datos disponible para el sisapronil, si bien este peligro no se ha caracterizado adecuadamente.

17. La información que contribuiría a una mejor evaluación del sisapronil incluye lo siguiente:

- Datos comparados de toxicocinética en ratas, perros y seres humanos;
- Efectos del sisapronil a nivel estable tras la administración oral de dosis repetidas en perros, y
- Determinación de la pertinencia de los efectos en la tiroides observados en perros.

Si bien no sería necesario generar todos los datos sobre toxicocinética in vivo, el método utilizado debería contar estar validado de forma adecuada (por ejemplo, un modelo toxicocinético con base fisiológica verificado in vivo en ratas y perros).

Clorhidrato de zilpaterol

18. Durante la evaluación anterior del zilpaterol, el JECFA tuvo en cuenta en su 81.^a reunión la biodisponibilidad oral limitada solo de los residuos de zilpaterol no extraíbles (ligados) en los tejidos de ganado bovino. Se consideró que la biodisponibilidad del resto de los residuos de zilpaterol (extraíbles) era completa. Los nuevos datos sobre biodisponibilidad presentados en la 85.^a reunión del JECFA respaldan el enfoque utilizado en la evaluación anterior. Tras la evaluación de estos datos, los LMR recomendados por el JECFA en su 81.^a reunión permanecen inalterados.

Consideraciones generales de la 85.^a reunión del JECFA

Evaluación de la exposición alimentaria crónica a compuestos utilizados como medicamentos veterinarios y plaguicidas

19. Tras las recomendaciones del JECFA, en su 78.^a reunión, y de la Reunión Conjunta FAO/OMS sobre Residuos de Plaguicidas (JMPR), en la reunión de 2015, se creó un grupo de trabajo constituido por expertos para que trabajase sobre la metodología utilizada por el JECFA y la JMPR para estimar la exposición alimentaria crónica. El grupo de trabajo se formó para abordar la cuestión de cómo estimar la exposición alimentaria y una exposición por un período que no abarcarse toda la vida a residuos de sustancias utilizadas como medicamentos veterinarios y también como plaguicidas. Para la evaluación de la exposición a las sustancias de doble uso, el grupo de trabajo examinó dos modelos:

- La estimación global de exposición alimentaria crónica (GECDE), utilizada por el JECFA para evaluar la exposición alimentaria procedente de medicamentos veterinarios;
- La ingesta diaria estimada internacional (IEDI), utilizada por la JMPR para evaluar la exposición alimentaria procedente de residuos de plaguicidas.

20. El objetivo era elaborar un modelo armonizado, práctico y con sólido fundamento científico que permitiese estimar la exposición total a los residuos de las sustancias químicas de doble uso.

21. El grupo de trabajo abordó ocho compuestos que se utilizan como plaguicidas y como medicamentos veterinarios, ya evaluados tanto por el JECFA como por la JMPR: abamectina, ciflutrina, cihalotrina, cipermetrina, deltametrina, benzoato de emamectina, teflubenzurón y tiabendazol. El grupo de trabajo no examinó el perfil toxicológico de los compuestos para armonizarlos con el modelo de exposición para este ejercicio; se dio por sentado que la exposición durante un tiempo que no abarcase toda la vida era una posible preocupación.

22. Se compararon metodologías para determinar la exposición alimentaria a fin de evaluar lo siguiente:

- Si el doble uso de los ocho compuestos daba lugar una exposición alimentaria estimada dentro de las IDA pertinentes;
- Si las metodologías de exposición alimentaria actuales de la JMPR y el JECFA, ofrecieron estimaciones comparables al aplicarlas a compuestos de doble uso; y
- Si las metodologías de exposición alimentaria actuales de la JMPR y el JECFA ofrecieron estimaciones con un nivel de protección adecuado en comparación con estimaciones de la exposición alimentaria realizadas a escala nacional.

23. A partir de las medianas de residuos estimadas por la JMPR y por el JECFA se generaron tres conjuntos diferentes de estimaciones de exposición alimentaria. Estos valores de exposición alimentaria estimada son los siguientes:

- IEDI (modelo de la JMPR), en función de los grupos de dietas del Sistema Mundial de Vigilancia del Medio Ambiente – Programa de Vigilancia y Evaluación de la Contaminación de los Alimentos (SIMUVIMA/Alimentos);
- La GECDE (el modelo del JECFA para medicamentos veterinarios), ampliado para abarcar los productos vegetales, utilizando la Base de datos del Consumo de Alimentos Individual Crónico de la FAO/OMS - Estadísticas resumidas del conjunto de datos sobre el consumo individual de alimentos para evaluar la exposición crónica (CIFOcOss); y
- Evaluaciones de exposición alimentaria crónica a escala nacional basadas en los datos del consumo de alimentos y las metodologías nacionales de Australia, Brasil, Estados Unidos de América, la República de China, la República de Corea, Países Bajos y Nueva Zelanda, así como de 11 estados miembros de la Unión Europea, realizadas por la Autoridad Europea de Seguridad Alimentaria (EFSA).

24. Las estimaciones se realizaron utilizando dos enfoques distintos de la mediana de los residuos en los productos de origen animal: el valor más alto de la mediana de residuos del JECFA y la JMPR y los valores de mediana de residuos combinados, la suma de las medianas del JECFA y de la JMPR.
25. En función de la información disponible, se estimó la exposición en niños, adultos y en la población en general considerando los consumidores ubicados en los percentiles medios y altos, a fin de cubrir una exposición que no abarcase la vida entera, siempre que fuera posible. El grupo de trabajo observó que no era posible estimar la exposición en los niños ni en los consumidores de percentiles altos utilizando el enfoque de la JMPR.
26. Los productos de origen animal pueden contener residuos de compuestos de doble uso procedentes de su empleo como plaguicidas y como medicamentos veterinarios. En este caso, el grupo de trabajo asumió que los residuos estarán presentes en el 100% de los productos de origen animal para ambos usos. Esta suposición es coherente con los enfoques utilizados en la actualidad para evaluar por separado los medicamentos veterinarios y los plaguicidas.
27. Los resultados indican que no existen diferencias marcadas entre la exposición alimentaria estimada según la mediana de residuos más alta o según las sumas de las medianas de residuos para los compuestos evaluados.
28. En principio, la GECDE es un modelo adecuado para la evaluación de la exposición alimentaria, tanto para toda la vida como para un período menor. Sin embargo, es necesario ajustar la metodología para reflejar la mejora de la calidad de los datos. En consecuencia, se espera que las estimaciones ajustadas de exposición alimentaria basadas en la GECDE disminuyan con respecto a las estimaciones actuales.
29. La IEDI es adecuada para estimar la exposición crónica (durante toda la vida) a partir de productos básicos de consumo frecuente y difundido. Sin embargo, la IEDI no es un modelo adecuado para evaluar la exposición alimentaria durante un período que no abarque toda la vida.
30. En el caso de la población adulta, la IEDI cubre satisfactoriamente los percentiles altos obtenidos por las estimaciones nacionales para seis de los ocho compuestos evaluados. La GECDE cubre adecuadamente los percentiles altos obtenidos por las estimaciones nacionales para todos los compuestos. Cabe notar que, en comparación con la IEDI, la GECDE es más conservadora para todos los compuestos (hasta cuatro veces).
31. La IEDI no aborda específicamente la exposición de los niños. Las actuales estimaciones de la IEDI están hasta cuatro veces por debajo de las de los países (percentiles altos) para siete de los ocho compuestos evaluados. La GECDE cubre adecuadamente las estimaciones de los países (percentiles altos) para todos los compuestos y sus valores son hasta cuatro veces más conservadores para el grupo situado en los percentiles altos.
32. El grupo de trabajo llegó a la conclusión de que, para asociar correctamente la evaluación de la exposición con la evaluación del peligro, es necesario identificar con claridad las poblaciones vulnerables y la duración de la exposición correspondiente, en función del perfil toxicológico de cada compuesto en cuestión.
33. El grupo de trabajo formuló las siguientes recomendaciones:
- Respecto de los compuestos de doble uso:*
- Se insta al JECFA y a la JMPR a tener siempre en cuenta la exposición por doble uso.
 - En el futuro inmediato, deberían sumarse las concentraciones de residuos en un mismo producto de origen animal, motivadas por el uso de una sustancia como plaguicida y como medicamento veterinario, a fin de obtener un dato de residuos que permita evaluar la exposición alimentaria.
 - Se insta al JECFA y a la JMPR a que armonicen sus definiciones de residuos para facilitar la evaluación de la exposición a los compuestos de doble uso (y, posteriormente, facilitar la armonización de las estrategias de aplicación de las normativas).
 - El modelo de la GECDE debería ajustarse para que refleje con más exactitud las estimaciones de exposición alimentaria a escala nacional.

Respecto de la exposición durante un período que no abarque toda la vida:

- a. Con objeto de asociar correctamente la evaluación de la exposición con la evaluación del peligro, el JECFA y la JMPR deberían identificar con claridad las poblaciones susceptibles y la duración de la exposición en cuestión, en función del perfil toxicológico de cada compuesto considerado.
- b. El JECFA debería poner en práctica estas pautas en futuras evaluaciones de sustancias químicas en los alimentos, cuando proceda, y tras cierta experiencia, revisarla según corresponda.
- c. La JMPR debería considerar el uso de datos relativos al consumo individual de alimentos cuando los parámetros toxicológicos así lo indiquen.

Respecto de la metodología para la evaluación de la exposición alimentaria:

- a. La GECDE, con los ajustes necesarios, debería utilizarse para evaluar la exposición durante un período que no abarque toda la vida.
- b. La exposición a los compuestos considerados debería evaluarse a partir de cada estudio de consumo individual de alimentos que pueda consultarse en CIFOCOss.
- c. Para todos los casos, debería utilizarse el percentil fiable más alto, en lugar del percentil 97,5.

Respecto de la recopilación de datos sobre el consumo de los alimentos:

- a. La FAO y la OMS deberían continuar actualizando la base de datos CIFOCOss a fin dar una cobertura más completa a una gama más amplia de países y grupos de población.
- b. Siempre que sea posible, la FAO y la OMS deberían recabar datos según el sistema de la EFSA de clasificación y descripción de los alimentos para la evaluación de la exposición, revisión 2 (clasificación FoodEx2). La clasificación FoodEx2 es más detallada que las del Codex, y ya se han establecido las correspondencias con estas últimas.
- c. Debería confeccionarse una tabla de conversión para establecer correspondencias aproximadas entre los alimentos de origen animal y vegetal para los que se han recogido estadísticas de consumo en CIFOCOss y los productos básicos agrícolas.

34. El JECFA, en su 85.^a reunión, estuvo de acuerdo con las conclusiones y recomendaciones del grupo de trabajo y realizó una prueba piloto del método de exposición combinada con los dos compuestos de doble uso que formaban parte del programa de dicha reunión (lufenurón y flumetrina). Los detalles y resultados de la evaluación de la exposición combinada de cada compuesto se incluirán en un anexo a la monografía pertinente del JECFA (que se publicará en 2018).

35. En función de las recomendaciones del grupo de trabajo, el JECFA, en su 85.^a reunión, también consideró que la naturaleza del efecto toxicológico y la duración de la exposición hasta el inicio del efecto deben abordarse de la siguiente manera:

- Cuando la IDA se base en un efecto sobre el desarrollo, las mujeres embarazadas correrán un riesgo potencial y el período de exposición crítica puede ser de solo unos días o semanas. En estos casos, será necesario considerar la exposición de las consumidoras embarazadas situadas en percentiles altos o una población sustituta adecuada.
- Cuando el punto de partida (POD, por ejemplo, el nivel sin efecto adverso observado [NOAEL]) en el que se basa la IDA no sea un efecto en el desarrollo pero sea ≤ 3 veces más bajo que el POD del desarrollo, las mujeres embarazadas correrán un riesgo potencial y el período de exposición crítica puede ser de solo unos días o semanas. En estos casos, será necesario considerar la exposición de las consumidoras embarazadas situadas en percentiles altos o una población sustituta adecuada.
- Cuando la IDA se base en la toxicidad en la descendencia, pero el POD en que se base sea ≤ 3 veces más bajo que el POD para la toxicidad de largo plazo (por ejemplo, estudio de dos años en ratas), los lactantes y niños pequeños correrán un riesgo potencial. En estos casos, será necesario considerar la exposición de los lactantes y niños pequeños que sean consumidores típicos (promedio).
- Cuando el POD en que se base la IDA sea ≤ 3 veces más bajo que el POD para la toxicidad en la descendencia, los lactantes y niños pequeños correrán un riesgo potencial. En estos casos, será necesario considerar la exposición de los lactantes y niños pequeños que sean consumidores típicos (promedio).

- Cuando la IDA se base en la toxicidad en la descendencia, y el POD en que se base sea >3 veces más bajo que el POD para la toxicidad de largo plazo (por ejemplo, estudio de dos años en ratas), será motivo de especial preocupación el riesgo potencial para los lactantes y niños pequeños. En estos casos, será necesario considerar la exposición de los lactantes y niños pequeños que sean consumidores ubicados en percentiles altos.
- Cuando la IDA se base en los efectos observados en estudios de largo plazo (por ejemplo, estudio de dos años de toxicidad en ratas) y el POD determinado en un estudio (o estudios) de menor duración (por ejemplo, estudio de 90 días de toxicidad en ratas, o de 90 días en perros) sea ≤ 3 veces mayor que el POD crítico (el POD en el que se basa la IDA), será motivo de especial preocupación la exposición de la población en general por un período que no abarque toda la vida. En estos casos, será necesario considerar la exposición en consumidores adultos o de la población en general situados en percentiles altos.
- Cuando el POD en el que se base una dosis de referencia aguda (DRA) sea igual al POD en el que se base la IDA, si las exposiciones a largo plazo (niños y población en general) no generan preocupación, no será motivo de especial preocupación la exposición durante un período que no abarque toda la vida.
- En todas las demás situaciones, la exposición durante un período que no abarque toda la vida no será motivo de especial preocupación. En estos casos, será suficiente considerar la exposición de los consumidores promedio adultos o de la población en general.

Evaluación de la biodisponibilidad relativa o actividad farmacológica de residuos acumulados de medicamentos en tejidos animales

36. En las evaluaciones y publicaciones recientes del JECFA, se ha considerado la posibilidad de que la biodisponibilidad oral o la actividad farmacológica de los residuos acumulados de medicamentos tenga un carácter limitado.

37. A solicitud del CCRVDF en su 21.^a reunión, el JECFA, en su 78.^a reunión, tuvo en cuenta la biodisponibilidad oral limitada del zilpaterol al realizar la evaluación general de este compuesto y de la exposición al mismo. Si bien se consideró que en esa oportunidad no era posible establecer LMR debido a la falta de datos específicos sobre la eliminación de los residuos, el JECFA estableció una IDA de 0–0,04 $\mu\text{g}/\text{kg pc}$ (0–0,00004 $\text{mg}/\text{kg pc}$) para el zilpaterol. El JECFA, en su 81.^a reunión, consideró la necesidad de establecer una DRA y llegó a la conclusión de que esta última debería basarse en el mismo parámetro que la IDA con el mismo valor numérico. Tras la evaluación del JECFA en su 78.^a reunión, se presentaron al JECFA nuevos datos para que volviese a evaluar la biodisponibilidad de los residuos acumulados de zilpaterol. Si la biodisponibilidad de los residuos acumulados disminuía en relación con la administración oral por otras vías (por ejemplo, administración con ampolla con agua en los seres humanos en ayunas, la vía utilizada en el estudio toxicológico con el que se determinó la IDA/DRA), se podrían refinar las evaluaciones de la exposición del ser humano.

38. El JECFA evalúa la biodisponibilidad de los residuos no extraíbles (es decir, ligados) sobre la base de estudios con la aplicación del método Gallo-Torres. Sin embargo, para las evaluaciones de exposición, el JECFA no suele tener en cuenta la biodisponibilidad de los residuos acumulados totales (incluidos los libres o extraíbles).

39. El JECFA continúa asumiendo, dada la falta de pruebas en sentido contrario, que todos los residuos acumulados no ligados tienen la misma biodisponibilidad que la que corresponde a otros regímenes de dosificación oral, ya que esta es la postura más conservadora por defecto. Sin embargo, en la evaluación de riesgo, el JECFA podría considerar que los residuos acumulados tengan una biodisponibilidad menor, dependiendo de la solidez de las pruebas existentes. En la actualidad, no hay orientaciones sobre el diseño experimental más adecuado para los estudios sobre la biodisponibilidad de los residuos encontrados. Otras consideraciones del JECFA en su 85.^a reunión sobre los datos que podrían resultar útiles para una evaluación de este tipo figuran en el Apéndice I. Las orientaciones se limitan a tener en cuenta las implicaciones toxicológicas de los residuos de medicamentos con disponibilidad sistémica.

Dosis de referencia aguda (DRA) para residuos de medicamentos veterinarios

40. Siguiendo una recomendación formulada por el JECFA en su 75.^a reunión, la OMS estableció un grupo de trabajo a fin de que elaborase principios para el establecimiento de DRA para los residuos de medicamentos veterinarios. Tras una consulta pública, en mayo de 2017 se publicó el documento "*Guidance document for the establishment of Acute Reference Dose (ARfD) for veterinary drug residues in food*" ("Documento de orientación para el establecimiento de dosis de referencia aguda (DRA) para residuos de medicamentos veterinarios en los alimentos"), que la OMS adoptó en la presente reunión³. Las orientaciones se aplicaron por primera vez en las evaluaciones de la 85.^a reunión del JECFA. El comité consideró si era necesario establecer una dosis de referencia microbiológica y toxicológica aguda oral para los residuos de todos los medicamentos veterinarios evaluados en la reunión, así como la forma de hacerlo. El JECFA estableció DRA para la amoxicilina, la ampicilina, el etión, la flumetrina y el halquinol.

Enfoques metodológicos y tipos de datos para la evaluación de los residuos de antimicrobianos en los alimentos.

Lista de la OMS de los antimicrobianos de importancia crítica para la medicina humana

41. En su 85.^a reunión, el JECFA señaló las actividades en curso de la OMS sobre la resistencia a los antimicrobianos y la futura publicación de directrices sobre las implicaciones de la lista de la OMS de los antimicrobianos de importancia crítica para la medicina humana⁴ (lista OMS de AIC) a efectos de reducir al mínimo la aparición y la propagación de la resistencia a los antimicrobianos en la cadena alimentaria. El JECFA se refiere a la lista OMS de AIC en la sección titulada "Explicación" de los informes de evaluación sobre los compuestos que el comité evalúa en sus reuniones.

42. El JECFA evalúa los medicamentos veterinarios que presentan actividad microbiológica para determinar el posible riesgo de que la ingesta de residuos altere la microbiota intestinal humana y promueva la aparición y selección de bacterias resistentes a los antimicrobianos en el tracto gastrointestinal. Los valores recomendados de ingesta diaria admisible microbiológica (IDAm) establecidos por el JECFA garantizan que los niveles de residuos presentes en los alimentos de origen animal sean lo bastante bajos para reducir al mínimo la posibilidad de selección de bacterias resistentes a los antimicrobianos en los seres humanos. El 7 de noviembre de 2017, la OMS publicó las directrices sobre resistencia a los antimicrobianos⁵. El JECFA examinará este documento y evaluará la manera en que podría modificar sus procesos para garantizar que la cuestión de la resistencia a los antimicrobianos se afronte en la medida de lo posible en el marco de sus competencias.

DRA microbiológica

43. En su 85.^a reunión, el JECFA adoptó el documento orientativo para el establecimiento de dosis de referencia aguda (DRA) para residuos de medicamentos veterinarios en los alimentos, de reciente publicación.⁶ El documento proporciona orientaciones respecto de cuándo y cómo establecer tanto una DRA toxicológica como una microbiológica. En las directrices se hace notar la clara diferencia en la exposición a microorganismos presentes en el tracto gastrointestinal tras la ingesta aguda de residuos de medicamentos microbiológicamente activos, en comparación con la que sigue a la ingesta diaria crónica. Esta diferencia se tiene en cuenta utilizando un factor de dilución de 3 en la fórmula para calcular la DRA microbiológica. Por lo demás, la fórmula es igual a la utilizada para calcular la IDAm.

44. La fórmula contiene un valor para el volumen del colon, que a la fecha se había asumido que era de 220 ml (en función de una masa de contenido del colon de 220 g por día). Este valor se basó en datos de la necropsia de 17 víctimas de accidentes. En la elaboración del documento de orientación sobre el establecimiento de DRA, el grupo de trabajo de expertos de la OMS examinó estudios más recientes en los que se utiliza la tecnología de imágenes actual. Estos estudios mostraron que el colon hidratado de individuos sanos tiene un tamaño mayor a los 220 g estimados.

45. Pritchard *et al.* comprobaron, utilizando tecnología de imágenes tridimensionales de resonancia magnética abdominal, que la estimación de 220 g representa, aproximadamente, el percentil 95 inferior de volúmenes del colon entre 75 voluntarios humanos en ayunas. Una estimación más sólida es el valor medio de volumen del colon de 561 ml, basada en la combinación del volumen del colon ascendente, el colon transverso y el colon descendente. El grupo de trabajo de expertos de la OMS observó que esta estimación sigue siendo baja: las mediciones no tuvieron en cuenta el volumen del colon sigmoide inferior, ya que las observaciones se realizaron en individuos en ayunas.

³ <http://www.who.int/entity/foodsafety/chem/jecfa/Guidance-document-ARfD-2017.pdf>

⁴ <http://www.who.int/entity/foodsafety/publications/antimicrobials-fifth/en/index.html>

⁵ http://www.who.int/entity/foodsafety/publications/cia_guidelines/en/index.html

⁶ <http://www.who.int/entity/foodsafety/chem/jecfa/Guidance-document-ARfD-2017.pdf>

46. En función de esta información, el grupo de trabajo de expertos arribó a la conclusión de que el valor más apropiado para el volumen del colon es de 500 ml. Por lo tanto, se ha adoptado este valor en las fórmulas para calcular la IDAm y la DRA microbiológica a fin de evaluar los efectos en la microbiota intestinal de los residuos de los antimicrobianos en los alimentos. En su 85.^a reunión, el JECFA aplicó el nuevo valor de volumen del colon, de 500 ml, en las evaluaciones microbiológicas de la amoxicilina, la ampicilina y el halquinol.

Enfoques para la evaluación de la actividad microbiológica de los residuos de medicamentos veterinarios en los alimentos

47. En su 85.^a reunión, el JECFA examinó los enfoques metodológicos y los tipos de datos que recibe para las evaluaciones de los residuos de medicamentos veterinarios en los alimentos en lo que se refiere a sus efectos en la microbiota intestinal humana (alteración de la barrera de colonización, aparición y selección de bacterias resistentes a los antimicrobianos) con el fin de mejorar la evaluación de seguridad. A la hora de determinar las IDAm, y ahora también las DRA, el JECFA suele proceder como sigue:

- Evalúa los datos sobre la concentración mínima inhibitoria (CMI) y otros conjuntos de datos in vitro presentados por el patrocinador; y
- Revisa la bibliografía científica publicada sobre la susceptibilidad de las bacterias intestinales humanas seleccionadas a los agentes antimicrobianos, considerando el parámetro de alteración de la barrera de colonización.

48. Los datos de CMI relativos a la susceptibilidad de la microbiota intestinal a los agentes antimicrobianos pueden ser muy difíciles de evaluar, debido a que los diversos laboratorios utilizan diferentes procedimientos y métodos de evaluación de la CMI y algunos de ellos no se aplican de acuerdo con las normas reconocidas a escala internacional, como las del *Clinical and Laboratory Standards Institute*. Además, en muchos casos, las pruebas se realizan con una cantidad de cepas reducida ($n < 10$) y falta información sobre la distribución de la CMI para estas cepas. En algunos casos, las concentraciones requeridas para inhibir la proliferación del 50% de los organismos (CMI50) se basan en cepas fecales humanas que proceden de infecciones clínicas, no de individuos sanos.

49. El JECFA recomienda que los datos de CMI utilizados para establecer las IDAm o las DRA microbiológicas provengan de estudios que utilicen métodos normalizados y reconocidos a escala internacional, con al menos 10 cepas de los géneros pertinentes de bacterias intestinales obtenidas de muestras fecales de donantes sanos, como se establece en el paso 1 del documento VICH GL36(R). La microbiota intestinal para las pruebas de CMI se debería seleccionar teniendo en cuenta los últimos conocimientos científicos en materia de estudios moleculares y metagenómicos sobre la composición de la comunidad microbiana intestinal.

50. Además, el JECFA evalúa datos de estudios in vitro (quimiosatos de cultivo en flujo continuo) y de modelos in vivo (voluntarios humanos, modelos animales y animales asociados con la microbiota humana) para ambos parámetros microbiológicos. Sin embargo, los datos de estos estudios pueden resultar problemáticos para determinar una IDAm o DRA microbiológica. Ello se debe al reducido tamaño de la muestra en los estudios realizados en animales, a la falta de datos y la escasa fuerza de los estudios en voluntarios humanos (por la escasa cantidad de sujetos), a concentraciones del agente antimicrobiano que suelen no ser adecuadas para determinar una dosis crónica o aguda sin efectos y a la falta de validación de los modelos de ensayo in vitro e in vivo. Asimismo, para el parámetro de resistencia a los antimicrobianos, numerosos estudios que evalúa el JECFA determinan la susceptibilidad a la resistencia y su aparición solo para la *Escherichia coli* y no para los otros microorganismos predominantes que habitan en el tracto gastrointestinal.

51. Por lo tanto, el JECFA, en su 85.^a reunión, recomendó que los estudios in vitro o in vivo se realicen utilizando diversas concentraciones del agente antimicrobiano, que vayan desde niveles de residuos hasta niveles terapéuticos. Estos estudios deberían abordar las cepas bacterianas predominantes que habitan en el tracto gastrointestinal, a la hora de determinar si los niveles de residuos de antimicrobianos en los alimentos de origen animal, tras la ingesta por el consumidor, pueden incrementar la población de bacterias intestinales resistentes a los antimicrobianos en el tracto gastrointestinal.

Caracterización de los riesgos para la salud crónicos y agudos planteados por los residuos de medicamentos veterinarios en los alimentos: últimos desarrollos metodológicos del JECFA

52. La evaluación del riesgo que plantean los residuos de medicamentos veterinarios en los alimentos es un campo en constante evolución. Los parámetros toxicológicos que deben tenerse en cuenta son cada vez más sutiles y, a la luz de la creciente preocupación por el desarrollo de la resistencia a los antimicrobianos, en la evaluación se incluye, cada vez en mayor medida, el análisis detallado de la actividad antimicrobiana de los residuos de los medicamentos veterinarios en los alimentos. En los últimos años, el JECFA ha perfeccionado sus enfoques para ofrecer una evaluación de riesgo más completa y adecuada a sus fines. Un análisis titulado "*Characterizing chronic and acute health risks of residues of veterinary drugs in food: latest methodological developments by the joint FAO/WHO expert committee on food additives*" ("Caracterización de los riesgos para la salud crónicos y agudos planteados por los residuos de medicamentos veterinarios en los alimentos: últimos desarrollos metodológicos del Comité Mixto FAO/OMS de Expertos en Aditivos Alimentarios") se publicó recientemente en *Critical Review in Toxicology (Crit Rev Toxicol. 2017 jul 10:1-15)*⁷, describe en detalle la consideración de los efectos agudos y crónicos, la estimación de la exposición alimentaria aguda y crónica, los métodos actuales para incluir los parámetros microbiológicos en la evaluación de riesgo y las consideraciones del JECFA en cuanto a los efectos que puede tener la elaboración de alimentos en los residuos de los medicamentos veterinarios. Hoy el JECFA aplica estos enfoques en el establecimiento de valores de referencia basados en la salud humana (es decir, niveles de exposición seguros) para los residuos de medicamentos veterinarios. Así, el JECFA aborda de forma exhaustiva los riesgos agudos y crónicos utilizando las estimaciones correspondientes a la exposición aguda y crónica, y corrige adecuadamente los valores en el caso de la biodisponibilidad limitada de los residuos ligados por medio del modelo Gallo-Torres. Asimismo, el JECFA también examina caso por caso los productos de la degradación que provienen de la elaboración normal de los alimentos que contienen residuos de medicamentos veterinarios. Se continuará perfeccionando estos métodos a fin de garantizar la más sólida base científica a la hora de establecer valores de referencia basados en la salud humana para los residuos de medicamentos veterinarios.

Bases de datos sobre el consumo mundial de alimentos y actividades en curso para apoyar a los países en la creación y el uso de datos destinados al análisis de riesgos

53. Para estimar la exposición alimentaria de la población en general y de los grupos de población vulnerables a las sustancias químicas y a los agentes biológicos es necesario disponer de información fiable sobre el consumo de alimentos, obtenida a nivel individual. Con objeto de abordar la cuestión del acceso insuficiente a este tipo de datos, la FAO y la OMS han continuado el trabajo, iniciado en 2014, sobre las dos herramientas siguientes, para elaborar bases de datos sobre el consumo mundial de alimentos.

- Se ha continuado aplicando las CIFOCCO con datos provenientes de más países y los resúmenes estadísticos se han publicado en <http://www.who.int/foodsafety/databases/en/>
- GIFT FAO/OMS (herramienta de la FAO/OMS de datos relativos al consumo individual de alimentos en el mundo) es el nombre con el que se conoce la base de datos integral que recopila datos cuantitativos sobre el consumo individual de alimentos, para la elaboración de indicadores alimentarios en el ámbito de la nutrición, la exposición alimentaria y el impacto ambiental. La plataforma de difusión se elaboró a partir de cuatro conjuntos de datos. El sistema de categorización de alimentos es el FoodEx2, que fue elaborado por la Autoridad Europea de Seguridad Alimentaria (EFSA) y se aplicó para su uso a escala mundial. GIFT FAO/OMS también proporciona un inventario actualizado de encuestas cuantitativas sobre consumo individual de alimentos, realizadas y en curso, en países de ingresos bajos y medios, con información detallada sobre los estudios identificados. Esta plataforma puede consultarse en <http://www.fao.org/gift-individual-food-consumption/es/>

54. Entre las iniciativas actuales para fomentar la capacidad en ámbito nacional y alimentar estas bases de datos, se llevará a cabo un estudio de dos años, a partir de mayo de 2016, con objeto de mejorar y armonizar los datos de consumo de alimentos en los países de la ASEAN. El proyecto, financiado por la UE a través del Fondo Fiduciario del Codex y con respaldo técnico de la FAO y la OMS, consistirá en i) Llevar a cabo una encuesta de consumo individual de alimentos en la República Democrática Popular Lao y ii) armonizar los datos existentes sobre el consumo individual de alimentos en otros países de la ASEAN utilizando un formato uniforme. Esta actividad de armonización consistirá en lo siguiente:

- Capacitar a equipos nacionales para que lleven a cabo una categorización preliminar basada en la clasificación de los alimentos del sistema de categorización mundial (FoodEx2) elaborado por la Autoridad Europea de Seguridad Alimentaria (EFSA);

⁷ El texto es de acceso libre y puede consultarse en el siguiente enlace:
<http://www.tandfonline.com/doi/full/10.1080/10408444.2017.1340259>

- Preparar los datos con el formato necesario (tipos de variables, codificaciones estándar, etc.) y
- El fin último es mejorar la evaluación de la ingesta de nutrientes y de la exposición alimentaria a los agentes químicos y biológicos en los alimentos (para respaldar la actividad normativa del Codex, tanto a escala nacional como internacional).

Actividades de la FAO y de la OMS sobre la resistencia a los antimicrobianos (RAM)

FAO

55. En sintonía con la resolución de la FAO sobre la RAM y para apoyar la puesta en práctica del Plan de Acción Mundial sobre la Resistencia a los Antimicrobianos, la FAO actualmente brinda su apoyo a los sectores de la alimentación y la agricultura para que desempeñen el papel que les corresponde a la hora de afrontar la amenaza planteada por la RAM. En la actualidad, la FAO se propone trabajar directamente con los sectores de la alimentación y la agricultura en países de África, Asia, América Latina y Europa Oriental y Asia Central para hacer frente a la RAM. La falta de conciencia y de entendimiento entre todas las partes interesadas en los sectores de la alimentación y la agricultura continúa siendo un obstáculo crítico para un enfoque "Una sola salud" plenamente coordinado y efectivo contra la RAM. La FAO aborda este problema a través de la colaboración con grupos regionales y la elaboración de una gama de productos de comunicación e información. En noviembre de 2017, la FAO se asoció con la OMS y la OIE para destacar el papel de todas las partes interesadas en la lucha contra la RAM⁸. El respaldo a la elaboración de planes de acción "Una sola salud" a nivel nacional continúa siendo una prioridad.

56. A efectos de ayudar a los sectores de la alimentación y la agricultura a comprender cuáles es su capacidades en relación con las pruebas de susceptibilidad a la RAM y su vigilancia, la FAO ha elaborado y está aplicando una herramienta para la evaluación de la vigilancia y la capacidad de los laboratorios en relación con la RAM (ATLASS), cuyos resultados se utilizan como base para mantener conversaciones a escala nacional sobre el establecimiento de programas de vigilancia de la RAM en el sector de la alimentación y la agricultura. Esta estrategia se complementa con el apoyo a la elaboración de estrategias regionales de vigilancia.

57. La FAO respalda los procesos de revisión de la legislación y la elaboración o revisión de la legislación vigente a nivel nacional, a fin de garantizar que existan los instrumentos legales pertinentes que faciliten la toma de medidas. La legislación nacional necesaria para afrontar la RAM y el uso de los antimicrobianos se están marcando actualmente en FAOLEX, el mayor compendio de instrumentos legislativos pertinentes en materia agrícola.

58. En sus actividades contra la RAM, la FAO se centra especialmente en que se reconozca que no habrá avances en el combate contra este problema si no se modifican las prácticas. La labor de la FAO en esta área se centra en las buenas prácticas en la alimentación animal para reducir al mínimo la necesidad de los antimicrobianos, la gestión responsable de las enfermedades bacterianas en la acuicultura y las buenas prácticas de horticultura para reducir al mínimo la necesidad de antimicrobianos y biocidas en la elaboración de alimentos. En la actualidad, se brinda apoyo para adaptar las orientaciones existentes sobre la prudencia en el uso y las buenas prácticas de ganadería a los contextos locales. Asimismo, se está trabajando para examinar el papel de la agricultura en la contaminación del medioambiente con residuos de antimicrobianos (AM) y bacterias resistentes a los antimicrobianos.

59. Puede consultarse más información sobre la labor de la FAO en materia de RAM en <http://www.fao.org/antimicrobial-resistance/en/>, y es posible ver un resumen de actividades en un artículo presentado en la 5.ª reunión del Grupo de Acción Intergubernamental Especial del Codex sobre la Resistencia a los Antimicrobianos (TFAMR5)⁹.

OMS

60. La OMS publicó la lista de antimicrobianos de importancia crítica para la medicina humana (lista OMS de AIC) y las directrices de la OMS sobre el uso de antimicrobianos de importancia médica en animales destinados a la producción de alimentos.

- La lista OMS de AIC proporciona una clasificación de antimicrobianos de importancia médica para contribuir a establecer prioridades entre las opciones para la gestión del riesgo a la hora de utilizarlos en contextos no humanos.

⁸ <http://www.fao.org/antimicrobial-resistance/world-antibiotic-awareness-week/es/>

⁹ http://www.fao.org/fao-who-codexalimentarius/sh-proxy/en/?lnk=1&url=https%253A%252F%252Fworkspace.fao.org%252Fsites%252Fcodex%252FMeetings%252FCX-804-05%252FWD%252Fam05_04s.pdf

- La lista se actualizó recientemente, en 2016, y la modificación más importante de esta 5.^a revisión es la nueva clasificación de las polimixinas como “antimicrobianos de importancia crítica de máxima prioridad”, debido a la identificación de resistencia a la colistina mediada por plásmidos y su posible transmisión a través de la cadena alimentaria.
- La lista actual y los procesos o criterios utilizados para establecerla se publicaron en abril de 2017 y se pueden consultar en línea, así como su folleto de promoción.¹⁰
- En noviembre de 2017, la OMS publicó el documento “Directrices de la OMS sobre el uso de antimicrobianos de importancia médica en animales destinados a la producción de alimentos”¹¹ Basadas en dos décadas de labor de la OMS sobre la contención de la resistencia a los antimicrobianos (RAM) en la cadena alimentaria, estas directrices se proponen contribuir a preservar la eficacia de los antimicrobianos de importancia médica, sobre todo de los que se consideran de importancia crítica para la medicina humana, como una forma de brindar respaldo directo al Plan de acción mundial sobre la resistencia a los antimicrobianos.¹²
- Pueden consultarse en línea los informes completos de dos revisiones sistemáticas y la revisión suplementaria, así como tres análisis bibliográficos, en el anexo A de las directrices en línea.¹³

¹⁰ <http://www.who.int/foodsafety/publications/antimicrobials-fifth/en/>

¹¹ http://www.who.int/foodsafety/publications/cia_guidelines/es/

¹² <http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/259246/1/WHO-NMH-FOS-FZD-17.4-spa.pdf?ua=1>

¹³ <http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/259241/1/WHO-NMH-FOS-FZD-17.2-eng.pdf?ua=1>

CONSIDERACIONES DEL JECFA EN SU 85.^a REUNIÓN SOBRE EL DISEÑO DE ESTUDIOS DE BIODISPONIBILIDAD Y ACTIVIDAD FARMACOLÓGICA DE RESIDUOS ACUMULADOS

1. Selección de modelos adecuados de ensayos en animales

1. No existe ningún modelo establecido para evaluar la biodisponibilidad oral de los residuos acumulados, ni siquiera en las especies animales más adecuadas para los ensayos (es decir, los animales en los que se evaluará la biodisponibilidad de los residuos acumulados). La especie en que se acumulan los residuos (es decir, el animal objetivo) debería ser la especie animal destinada a la producción de alimentos para la que el medicamento veterinario se encuentra aprobado (por ejemplo, ganado bovino, cerdos, aves de corral, pescado).

2. Idealmente, debería elegirse una especie de ensayo cuya biodisponibilidad sea comparable a la de los seres humanos. Si fuera posible demostrar que la biodisponibilidad del compuesto en la especie de ensayo es comparable con la de los seres humanos (por ejemplo, mediante pastilla, cápsula o solución oral), sería fiable extrapolar a estos últimos los resultados obtenidos con los residuos acumulados en la especie de ensayo.

3. La especie animal de ensayo en la que se realice la evaluación de biodisponibilidad debería tener una anatomía y fisiología gastrointestinal (sobre todo del tracto gastrointestinal proximal) similar a la del ser humano. Ello incluiría un pH y un tiempo de tránsito gastrointestinal comparables. En general, se considera que el cerdo constituye un modelo animal adecuado para evaluar la biodisponibilidad en los seres humanos. Sin embargo, el JECFA observó que otros modelos animales también pueden servir para generar datos pertinentes. Por ejemplo, aunque haya una mayor diferencia en la anatomía gastrointestinal proximal y en el tiempo de tránsito entre los perros y los seres humanos que entre estos y los cerdos (como se observa en la evaluación del zilpaterol en la 81.^a reunión del JECFA), la anatomía y la fisiología gastrointestinal de los perros y los seres humanos presenta una similitud sustancial. Por lo tanto, los datos de biodisponibilidad de residuos acumulados generados a partir de un sistema de ensayo en perros podrían considerarse válidos para los fines del JECFA, siempre que el patrocinador aporte una justificación adecuada. Una posible razón para utilizar perros (en lugar de cerdos) podría ser la mayor disposición de estos animales a ingerir la cantidad de tejidos necesaria para lograr la dosis deseada a partir de los residuos acumulados.

2. Estrategias de dosificación para alcanzar concentraciones cuantificables en tejido y plasma

4. En el caso de algunos medicamentos veterinarios, puede ser difícil alcanzar concentraciones altas de residuos acumulados en los tejidos de la especie objetivo (por ejemplo, ganado bovino). En estos casos, a fin de que el animal del ensayo (por ejemplo, cerdo o perro) ingiera una dosis suficiente para lograr concentraciones cuantificables en plasma, puede ser necesario darle de comer grandes cantidades de tejido con residuos acumulados.

5. El JECFA considera que podría ser necesario administrar el compuesto que se desea evaluar a la especie objetivo en dosis significativamente mayores que la indicada en la etiqueta y sacrificar a los animales tras la última dosis. El sacrificio de la especie objetivo inmediatamente después de la última dosis podría dar lugar a concentraciones elevadas del medicamento en el plasma, mientras que las concentraciones reales en el plasma probablemente sean insignificantes si se cumple con el período de suspensión indicado en la etiqueta. De esta forma, la evaluación de biodisponibilidad podría verse distorsionada, ya que se presume que los residuos en el plasma podrían tener una biodisponibilidad mayor o menor que los residuos acumulados en tejidos.

6. Si la especie del ensayo ingiere una gran cantidad de tejido de una sola vez, podrían ocurrir alteraciones, por ejemplo, en la motilidad gastrointestinal, en comparación con los animales en ayunas que reciben el medicamento por medio de otros regímenes orales (por ejemplo, vía oral forzada o cápsula). Las diferencias en la motilidad gastrointestinal pueden alterar el tiempo de absorción de los residuos y, así, su máxima concentración (C_{max}).

7. Las desviaciones en la dosificación del medicamento y los períodos de suspensión en la especie objetivo, así como la ingesta de un exceso de tejidos por el animal del ensayo, pueden dar como resultado una exposición menos realista a los residuos acumulados, con la consiguiente sobreestimación o subestimación de la biodisponibilidad. Sin embargo, estas estimaciones de biodisponibilidad proporcionarían un provechoso punto de partida para un posterior perfeccionamiento de la evaluación de la exposición por parte del JECFA.

3. Actividad farmacológica de los residuos acumulados (farmacología de sustitución)

8. Los estudios para evaluar la potencia farmacológica de los residuos acumulados (denominados a veces como estudios de “farmacología de sustitución”) evalúan las diferencias en los parámetros fisiológicos o farmacológicos en los animales de ensayo tras la administración del medicamento a través de los residuos acumulados, en comparación con otros métodos de administración oral (por ejemplo, alimentación forzada, cápsula o mezcla alimentaria) Los estudios para determinar la biodisponibilidad relativa de los residuos acumulados (estudios de “biodisponibilidad”) miden las concentraciones en plasma tras la ingesta del medicamento a través de los residuos acumulados y otros métodos de administración oral, y obtienen los parámetros farmacocinéticos pertinentes (C_{max} y el área bajo la curva de concentración en función del tiempo [ABC]) a partir de esos datos. En los estudios del primer tipo, todas las sustancias presentes farmacológicamente activas contribuyen a la respuesta medida; en los del segundo, por lo general, solo se evalúa el compuesto original.

9. Obviamente, existe una relación entre la biodisponibilidad y la farmacología de sustitución. De hecho, con un solo estudio se podría evaluar tanto la biodisponibilidad relativa (farmacocinética) de los residuos acumulados en comparación con otros métodos de administración oral, y la actividad farmacológica (farmacodinamia) observada tras la administración de las diversas dosis orales. Un estudio combinado de este tipo podría no ser viable en todos los casos debido a dificultades técnicas (por ejemplo, la que plantea recoger muestras de sangre sin sesgar, al mismo tiempo, los parámetros clínicos determinados). Sin embargo, la capacidad de integrar los datos farmacocinéticos y farmacodinámicos (modelo FC/FD) permitiría establecer una relación clara entre los residuos del medicamento en el plasma y su efecto real.

10. Por ejemplo, si bien el parámetro farmacocinético ABC suele utilizarse para evaluar la biodisponibilidad (exposición al medicamento), el comité considera que para algunos compuestos que presentan interacciones medicamento-receptor breves y reversibles, la magnitud del efecto pertinente podría estar más estrechamente correlacionada con el parámetro C_{max} que con el ABC.

4. Otras cuestiones referidas a la evaluación de la biodisponibilidad relativa y la farmacología de sustitución

11. Al igual que en cualquier estudio clínico, el tamaño de la muestra necesario para un estudio de biodisponibilidad relativa o farmacología de sustitución dependerá de la magnitud de las diferencias que se espera hallar entre los grupos, así como del grado de variación. Para los estudios de biodisponibilidad relativa o farmacología de sustitución, podría utilizarse un diseño cruzado que contemplase un período de eliminación adecuado (similar a los estudios de bioequivalencia), a fin de incrementar la potencia del estudio y reducir al mínimo el tamaño de muestra requerido. Se remite a los patrocinadores a la Directriz 52 del programa de Cooperación Internacional para la Armonización de los Requisitos Técnicos relativos al Registro de Medicamentos Veterinarios (VICH GL52), donde encontrarán más detalles sobre los tamaños de muestra apropiados y el tiempo para recoger el plasma.

12. Los estudios de biodisponibilidad oral relativa podrían no ser viables en el caso de residuos de medicamentos acumulados formados por múltiples componentes (por ejemplo, compuesto original más metabolitos). A fin de determinar la biodisponibilidad relativa de cada componente del residuo acumulado, deben cuantificarse las concentraciones de cada componente, tanto en los residuos acumulados en tejido como en el plasma del animal del ensayo.

13. Las dosis utilizadas en un estudio de farmacología de sustitución deberían ser coherentes con las que causan, según se sabe, una respuesta farmacológica predecible en la especie animal del ensayo. Los resultados primarios medidos deberían ser el resultado de la actividad farmacológica discreta. Estos resultados también deberían ser cuantificables, sencillos de medir y no persistir durante un tiempo prolongado. Algunos ejemplos de mediciones de resultados adecuadas son los cambios en la frecuencia cardíaca, la presión arterial, la respiración o la actividad motriz.

14. Si se afirma la existencia de actividades diferentes en materia de biodisponibilidad oral o farmacología para los residuos acumulados, pueden aportarse datos de respaldo para todos los tejidos obtenidos de animales que tengan efectos significativos en la evaluación de la exposición de seres humanos. Si para un tejido no se dispone de datos sobre la biodisponibilidad o farmacología de sustitución de los residuos acumulados, el JECFA supondrá que la biodisponibilidad o actividad farmacológica es la misma que en el caso de la exposición oral directa.