

## COMISIÓN DEL CODEX ALIMENTARIUS



Organización de las Naciones  
Unidas para la Agricultura  
y la Alimentación



Organización  
Mundial de la Salud

Viale delle Terme di Caracalla, 00153 Rome, Italy - Tel: (+39) 06 57051 - Fax: (+39) 06 5705 4593 - E-mail: [codex@fao.org](mailto:codex@fao.org) - [www.codexalimentarius.net](http://www.codexalimentarius.net)

Tema 4 del programa

CAC/33 CRD/02

PROGRAMA CONJUNTO FAO/OMS SOBRE NORMAS ALIMENTARIAS  
COMISIÓN DEL CODEX ALIMENTARIUS

*33.º período de sesiones*

*Ginebra (Suiza), 5-9 de julio de 2010*

**FRAGMENTO DE LA MONOGRAFÍA DEL JECFA Y LA FAO N.º 9 (VERSIÓN INÉDITA)  
ADDENDUM DE LA MONOGRAFÍA SOBRE RESIDUOS RELATIVA AL CLORHIDRATO DE  
RACTOPAMINA**

**Antecedentes**

En el anexo de este documento se presentan el resumen y la valoración —con la conclusión y las recomendaciones— de la evaluación de los estudios sobre eliminación de residuos de la ractopamina en los tejidos del cerdo efectuados por la República Popular China realizada por el Comité Mixto FAO/OMS de Expertos en Aditivos Alimentarios (JECFA). El anexo es un fragmento del addendum (relativo al clorhidrato de ractopamina) de la versión inédita del n.º 9 de la serie *Monografías del JECFA y de la FAO sobre evaluación de los residuos de determinados medicamentos veterinarios*.

La evaluación es un addendum a las monografías elaboradas en las reuniones 40.<sup>a</sup>, 62.<sup>a</sup> y 66.<sup>a</sup> del JECFA y publicadas en los *Estudios de la FAO sobre Alimentación y Nutrición* n.º 41/5 y n.º 41/16 y en el n.º 2 de la serie *Monografías del JECFA y de la FAO sobre evaluación de los residuos de determinados medicamentos veterinarios*, respectivamente. La versión inédita (en inglés únicamente) del n.º 9 de la citada serie está disponible en línea en el sitio web del JECFA en la dirección siguiente: <http://www.fao.org/ag/agn/agns/jecfa/JECFAMonographs9.pdf>.

**Anexo****FRAGMENTO DE LA MONOGRAFÍA DEL JECFA Y LA FAO N.º 9 (VERSIÓN INÉDITA)  
ADDENDUM DE LA MONOGRAFÍA SOBRE RESIDUOS RELATIVA AL CLORHIDRATO DE RACTOPAMINA****Resumen y valoración****Antecedentes**

En el addendum de la monografía sobre residuos relativa al clorhidrato de ractopamina presentada en este volumen de las monografías del JECFA y la FAO figura la evaluación de los estudios presentados acerca de los residuos de la ractopamina en los tejidos del cerdo, y de la exposición a los mismos, elaborada por los expertos invitados a esta reunión electrónica del Comité Mixto FAO/OMS de Expertos en Aditivos Alimentarios (JECFA) durante el período comprendido entre enero y mayo de 2010, así como sus declaraciones al respecto. Las tareas encomendadas al Comité eran las siguientes: evaluar tres estudios elaborados por la República Popular China sobre la eliminación de los residuos de la ractopamina en los tejidos del cerdo, considerar cualquier otro estudio pertinente evaluado anteriormente por el Comité en este contexto, formular recomendaciones en el caso de que la información contenida en los tres nuevos estudios repercutiera en los límites máximos de residuos (LMR) recomendados respecto de la ractopamina y, por último, considerar cualquier otra cuestión científica derivada de la evaluación de los mencionados estudios. El estudio adicional recibido en mayo de 2010 se ha examinado por separado, debido al retraso en su envío.

Esta solicitud se originó en el 32.º período de sesiones de la Comisión del Codex Alimentarius, en el cual se pidió a la FAO y la OMS la revisión de tres estudios elaborados por el Gobierno de la República Popular China sobre residuos en cerdos a los que se administró pienso medicado con clorhidrato de ractopamina. En dichos estudios sobre la eliminación de los residuos de la ractopamina se emplearon tres razas distintas de cerdo. Además, los estudios se llevaron a cabo en tres laboratorios nacionales diferentes: Wuhan, Guangzhou y Beijing. La Delegación de la República Popular China expresó en el 32.º período de sesiones de la Comisión del Codex Alimentarius preocupación por los niveles de residuos de ractopamina en pulmón, estómago, corazón, intestino delgado y grueso así como en los tejidos respecto de los cuales se propusieron LMR (músculo, hígado, riñón y grasa), en particular cuando ha pasado poco tiempo desde que se ha interrumpido la administración del pienso medicado (tiempo de suspensión).

**Descripción de los tres nuevos estudios de residuos en el cerdo**

En el estudio de Wuhan se utilizaron 40 ejemplares de cerdo *Hubei White* (blanco de Hubei). Todos los cerdos recibieron una dosis de aproximadamente 20 mg diarios de clorhidrato de ractopamina por kg de pienso medicado durante 30 días. El consumo medio de pienso fue de 2,0 kg/animal/día. Los animales se sacrificaron 6 y 12 horas y 1, 2, 3, 5, 7 y 9 días después de que se interrumpiera la administración del pienso medicado. Se recogieron y analizaron muestras de músculo, hígado, riñón, corazón, pulmón, estómago e intestino delgado y grueso. Las concentraciones de los residuos de ractopamina en hígado, riñón, pulmón e intestino delgado eran superiores a las de los demás tejidos. Las concentraciones de los residuos en el pulmón eran superiores a las de hígado y riñón y se detectaron hasta nueve días después de que se interrumpiera la administración del pienso medicado.

En el estudio de Beijing se empleó un cruce de dos razas de cerdos: una raza local y *Large Yorkshire* (grande de Yorkshire). Los animales recibieron clorhidrato de ractopamina en pienso medicado a una dosis por unidad de tiempo de aproximadamente 20 mg diarios por kg durante 30 días. El consumo medio de pienso fue de 2,18 kg/animal/día. Se recogieron muestras de músculo, hígado, riñón, corazón, pulmón, estómago e intestino delgado y grueso de todos los animales tratados y de control después de 12 horas y de 1, 2, 3, 5, 7 y 11 días. Las concentraciones de residuos de ractopamina se hallaban por encima del límite de cuantificación ( $0,5 \text{ } \mu\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}$ ) en todos los tejidos recogidos 11 días después del tratamiento a excepción del músculo.

Para el estudio de Guangzhou se usaron 30 ejemplares de cerdo *Spotted Small-ear* (moteados de orejas pequeñas). Todos los cerdos recibieron una dosis por unidad de tiempo de aproximadamente 20 mg de clorhidrato de ractopamina por kg de pienso medicado durante 30 días. El consumo medio de pienso fue de 1,63 kg/animal/día. Los animales se sacrificaron 6 y 12 horas y 1, 2, 3 y 5 días tras la interrupción del tratamiento. Se recogieron muestras de músculo, hígado, riñón, corazón, pulmón, estómago e intestino

delgado y grueso de todos los animales tratados y de control. La distribución de la ractopamina demostró la selectividad del tejido del cerdo, con las concentraciones de residuos más elevadas a las 12 horas en el riñón y la segunda concentración más alta en el pulmón, seguido de estómago, hígado, intestino delgado, intestino grueso y músculo. Los residuos de ractopamina en el pulmón se eliminaban lentamente.

### **Estudio sobre residuos adicional presentado en mayo de 2010**

En el estudio adicional se emplearon 25 cerdos Duroc × *Large White* (blanco grande) × raza local. Todos los cerdos recibieron una dosis diaria de clorhidrato de ractopamina de aproximadamente 20 mg/kg durante 30 días. El consumo medio de pienso fue de 2,61 kg/animal/día, superior al de los otros tres estudios. Los animales se sacrificaron 6, 24, 48 y 72 horas después del tratamiento. Se analizaron muestras de tejido de músculo, hígado, riñón, grasa, pulmón, corazón, estómago e intestino delgado y grueso. El análisis se realizó con y sin digestión enzimática de las muestras de tejido antes de la extracción y la purificación. Las concentraciones de residuos halladas tras la digestión enzimática eran todas superiores a las halladas sin ellas, excepto en el tejido pulmonar, donde la proporción era aproximadamente de 1, es decir, los residuos en el tejido pulmonar consistían fundamentalmente en ractopamina libre. Respecto a los tejidos de estómago e intestino delgado y grueso, las proporciones eran de entre 1,09 y 1,20. Los elevados coeficientes de variación de los resultados en el mismo laboratorio y entre laboratorios distintos resultan preocupantes en relación con la fase enzimática, respecto a la reproducibilidad en grasa y tejidos renales y hepáticos, de acuerdo con las observaciones formuladas en los otros tres estudios sobre los datos relativos a los residuos en estos tejidos. Los niveles de residuos en todas las muestras de tejido analizadas utilizando la hidrólisis enzimática eran del mismo orden de magnitud que en los otros estudios. No se efectuaron comparaciones directas con las evaluaciones de la exposición dietética en los otros tres estudios, puesto que en este último estudio no se tomaron muestras tras un tiempo de suspensión de 12 horas.

### **Comparación de los datos nuevos con los datos evaluados con anterioridad**

Se analizaron de forma detallada los tres nuevos estudios en comparación con los estudios examinados con anterioridad y usados para recomendar LMR. Se apreciaron diferencias entre los protocolos y la metodología empleados en los estudios para determinar los residuos de ractopamina así como para la determinación de dichos residuos en tejidos de órganos distintos de hígado y riñón. Se realizó un análisis exhaustivo para calcular la relación entre los residuos de ractopamina de acuerdo con los análisis de los nuevos estudios, mediante la hidrólisis enzimática, y los residuos de ractopamina determinados en los estudios en que se basó la evaluación anterior realizada por el Comité. Para dicha evaluación se empleó la relación entre el residuo indicador y los residuos totales determinados sin hidrólisis enzimática. A tal fin se utilizó la información sobre los metabolitos de la ractopamina (A, B, C y D, que representaban los conjugados conocidos de la ractopamina) presentada en los estudios sobre la ractopamina examinados anteriormente.

En ese análisis, la relación entre los residuos de ractopamina libre en riñón e hígado y los residuos totales era de 0,318 y 0,153, respectivamente, según estimaciones basadas en los datos de los estudios evaluados con anterioridad por el Comité. Los valores más comparables del residuo indicador y los residuos totales respecto de los datos de los tres nuevos estudios se estimaron en 0,76 y 0,565, respectivamente, de acuerdo con los datos relativos a los residuos tras un tiempo de suspensión de 12 horas. Dichos valores estimados se obtuvieron con la ayuda de datos sobre el metabolismo del residuo procedentes de las evaluaciones anteriores. Se utilizó el plazo de 12 horas porque sólo pueden compararse, con confianza de que los resultados obtenidos sean fiables, los resultados de estudios proyectados de forma similar. Esto excluye *a priori* una comparación de los resultados de los estudios usados en la evaluación original con los resultados de los nuevos estudios con tiempos de suspensión distintos de 12 horas. Estas proporciones se aplicaron en la estimación de la exposición dietética.

Se analizaron de forma detallada los datos cinéticos de los estudios de eliminación de residuos. En su 66.<sup>a</sup> reunión, el Comité concluyó que podía agrupar los datos de los estudios presentados por el patrocinador en las reuniones 62.<sup>a</sup> y 66.<sup>a</sup> del Comité. Los gráficos de escala semilogarítmica sobre la eliminación del residuo indicador en hígado y riñón se muestran en las figuras 7 y 8. A partir de este análisis, se derivaron una línea de regresión lineal y el límite superior del intervalo de confianza del 95 % unilateral sobre el 95.<sup>o</sup> percentil ("límite de tolerancia 95/95"). Dicho límite es el valor elegido habitualmente para los LMR recomendados por el Comité. Los datos se compararon con los resultados de los tres nuevos estudios. El análisis muestra que en ocasiones se aprecian grandes diferencias en los resultados de los tres estudios,

especialmente en cuanto a: concentraciones máximas alcanzadas tras un período de suspensión breve, curva de eliminación, variabilidad de los datos relativos a cada animal y número de fases de eliminación. Aunque pudieron elaborarse gráficos comparables de eliminación de residuos, la variabilidad, medida como coeficientes de variación en análisis duplicados, mostró diferencias notables entre los tres nuevos estudios. Los coeficientes de variación más bajos en los análisis duplicados se registraron en el estudio de Beijing y los más elevados, en el estudio de Wuhan.

Los valores de concentración —transformados mediante logaritmos— indicados en los tres nuevos estudios se utilizaron para el análisis de regresión lineal. Este modelo aportó una correspondencia aceptable del modelo lineal con la mayoría de conjuntos de datos excepto en el caso de los datos sobre la cinética del tejido pulmonar. Los parámetros de la regresión lineal se emplearon para calcular los “límites de tolerancia 95/95”. La relación entre el límite de tolerancia y las concentraciones medias de residuos sirvió como indicador de la variabilidad de los resultados obtenidos sobre los grupos de animales empleados en los estudios.

La variabilidad más elevada de los resultados se registró en el estudio de Guangzhou. Un factor que podría explicar parcialmente la mencionada variabilidad es el peso corporal inicial, puesto que era significativamente superior en este estudio (sin embargo, no se facilitó el peso corporal al final del tratamiento en el estudio de Guangzhou y no se proporcionó información de ingesta de pienso sobre un grupo tratado). La variabilidad del incremento de peso corporal registrada en este estudio también fue la más elevada. La relación más baja entre pienso e incremento del peso corporal se registró en el estudio de Guangzhou. Este resultado correspondería al hecho de que habitualmente las concentraciones de residuos halladas en el estudio de Guangzhou fueron las más bajas de los tres.

Se intentó volver a calcular determinados resultados de los tres nuevos estudios en equivalentes del residuo indicador a partir de las evaluaciones realizadas en las reuniones 62.<sup>a</sup> y 66.<sup>a</sup> del Comité (véase el Cuadro 4). El Comité reconoció que existían incertidumbres inherentes desconocidas y posiblemente significativas respecto a este enfoque. Sin embargo, los cálculos permiten destacar algunas de las principales diferencias entre los tres nuevos estudios y los estudios originales evaluados por el Comité. Los cálculos únicamente pudieron realizarse en relación con hígado y riñón debido a la falta de datos comparables sobre los demás tejidos. El análisis sugiere que las concentraciones de residuos en el hígado, expresadas como residuo indicador, según lo definió el Comité en su 66.<sup>a</sup> reunión, eran similares en todos los estudios por lo que hacía a la media y a los “límites de tolerancia 95/95”. Por el contrario, las concentraciones de residuos en el riñón eran muy superiores en los tres nuevos estudios. También se detectó una variabilidad considerable en estos datos, tal como indica la distancia entre la media y los límites de tolerancia.

### **Estimaciones de la exposición dietética**

Con el fin de realizar cálculos sobre la ingestión dietética, el estudio de Wuhan fue el único que aportó datos cinéticos sobre los residuos en todos los tejidos del modelo de dieta empleado por el Comité. Además, las concentraciones de residuos halladas en músculo, hígado y riñón eran las más elevadas de los tres nuevos estudios. Por lo tanto, el uso de los datos del estudio de Wuhan generaría las estimaciones de ingesta más elevadas. Se emplearon las concentraciones previstas tras un tiempo de suspensión de 12 horas, puesto que este plazo es el único sobre el que se dispone de datos comparables respecto de la relación entre (compuesto originario + conjugados)/residuo total conocido a partir de los estudios usados para la evaluación original. Se dispone de información suficiente para interpolar todos los datos sobre concentración o las relaciones indicador/total obtenidos tras este tiempo de suspensión. Por lo tanto, el tiempo de suspensión de 12 horas representa el único plazo con el que pueden compararse todos los conjuntos de datos.

El análisis exhaustivo de todos los datos sugiere que las concentraciones totales de residuos en músculo y grasa son de la misma magnitud aproximada que las concentraciones del compuesto originario y del residuo indicador observadas en el estudio de Wuhan. Por lo tanto, en tiempos de suspensión breves el único residuo destacado en músculo y grasa es la ractopamina original. El factor propuesto para la relación entre el residuo indicador y el residuo total se establece como consecuencia en 1. En cuanto a la piel, prácticamente no existen datos que permitan calcular la relación entre residuo indicador y residuo total. No obstante, la contribución de los residuos en la piel a la ingesta total es muy baja y, por lo tanto, la selección del factor que se utilizará, dentro de lo razonable, no es significativa. Para esta estimación, el Comité utilizó un factor de 1.

Respecto de hígado y riñón, la base de datos pertinente sobre información del metabolito del residuo de la ractopamina es el estudio ABC-0369 evaluado en las reuniones 62.<sup>a</sup> y 66.<sup>a</sup> del Comité. El Comité supuso que únicamente los metabolitos A, B, C y D (conjugados de ractopamina) se someterían a hidrólisis enzimática para producir ractopamina y que todos los demás residuos endógenos tienen una importancia toxicológica equivalente. Aplicando este enfoque, prudente, la relación entre el residuo indicador equivalente y el residuo total con arreglo a los nuevos estudios sería de 0,565 respecto del hígado y 0,760 respecto del riñón (véase el Cuadro 4), lo que corresponde a factores de conversión de 1,770 respecto del hígado y 1,316 respecto del riñón.

Usando los factores anteriores, la ingesta diaria estimada (considerando las concentraciones medias de residuos) se calculó sobre la base del nuevo estudio que presentaba las concentraciones de residuo indicador más elevadas, es decir, el de Wuhan, y de los factores de conversión más prudentes derivados de los estudios usados para la evaluación original. Con estos factores de conversión, la ingesta diaria estimada con músculo, hígado, riñón y grasa es de 30,8 µg; con músculo, hígado, riñón y piel, el valor asciende a 31,2 µg. Ambos valores se hallan muy por debajo del límite superior de la ingesta diaria admisible (IDA), que asciende a 60 µg al día.

Se realizó una simulación, mediante un modelo, para estimar la solidez de los cálculos usando el modelo de dieta y una dieta con un mayor consumo de hígado y riñón. Se simularon las ingestas modelo durante un período de 80 años (es decir, 29 220 días en 80 años), suponiendo un consumo diario de 300 g de músculo, 100 g de hígado, 50 g de riñón y 50 g de grasa. En relación con cada tejido se generaron valores aleatorios distribuidos log-normalmente tras un tiempo de suspensión de 12 horas y comprendidos numéricamente entre el valor previsto por la línea de regresión de las concentraciones tisulares *más o menos cuatro veces* la varianza residual y la misma varianza residual prevista. Utilizando los datos del estudio de Wuhan y el modelo de dieta normal, habitualmente entre el 1,2 y el 1,8 % de los resultados superarían la IDA y los resultados más elevados oscilarían alrededor de 1,5 veces el límite superior de la IDA. Si los 100 g de hígado y 50 g de riñón de la dieta modelo se sustituyeran con 250 g de hígado, de acuerdo con los datos de consumo facilitados en el estudio chino de 2002 sobre nutrición, dieta y estado de salud presentado por el Centro para la Prevención y el Control de Enfermedades de China, la distribución se incrementaría ligeramente con valores de ingesta más elevados, entre 8,3 y 8,8 % por encima del límite superior de la IDA. Si los 100 g de hígado y los 50 g de riñón se sustituyeran con 200 g de riñón, la distribución se incrementaría todavía más: del 50,6 al 51,7 % superaría el límite superior de la IDA.

El Comité reconoce que el consumo de tejido pulmonar es una cuestión concreta que no se ha tratado en otras evaluaciones de residuos. No existe un valor de consenso internacional para calcular un consumo apropiado de tejido pulmonar. Además, no se dispone de datos para derivar factores de conversión de la concentración de indicador en concentración de residuo total de la ractopamina en el tejido pulmonar. Se observó que en el conjunto de la evaluación de los tres nuevos estudios, existe una variabilidad significativa con relación a los residuos en el tejido pulmonar (en el estudio de Guangzhou se registra la mayor variabilidad de los 27 conjuntos de datos sobre tejidos individuales facilitados en los tres estudios). Por lo tanto, en simulaciones mediante modelos como las que se han descrito anteriormente, sustituyendo hígado y riñón por 300 g de pulmón y usando un factor de conversión del residuo indicador en residuo total equivalente a 1, la ingesta diaria estimada sobrepasa el límite superior de la IDA en los estudios de Wuhan y Beijing. La ingesta diaria estimada con arreglo al estudio de Guangzhou seguiría siendo considerablemente inferior al límite superior de la IDA.

### **Métodos de análisis**

El método de análisis empleado en los tres nuevos estudios incluye un paso en que las muestras de tejido se hidrolizaron con  $\alpha$ -glucuronidasa/arilsulfatasa. La muestra hidrolizada se extrajo a continuación con hidróxido de amonio (95-5) acetato de etilo-25 %, purificado con extracción en fase sólida y analizado con LC/MS/MS mediante clorhidrato de ractopamina marcado con deuterio (D6) o ractopamina marcada con tritio (D3) como estándar interno. El límite de cuantificación indicado para este método ascendía a 0,5  $\mu\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}$ ; el límite de detección, a 0,2  $\mu\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}$ . Este procedimiento de análisis para la cuantificación de los residuos de ractopamina difiere de los métodos considerados por el Comité en evaluaciones anteriores, cuando no se utilizó la hidrólisis enzimática para la determinación analítica de los residuos de ractopamina.

El método de análisis aplicado en los estudios chinos se considera adecuado para el objetivo: se basa en el uso de una dilución isotópica (estándares internos deuteriados) y LC-MS/MS (separación de fase inversa, ionización por electrospray y adquisición de las señales en el modo de supervisión de la reacción seleccionado en un instrumento triple cuadrúpolo) para la caracterización de los analitos. Sin embargo, surgen incertidumbres en los primeros pasos del método, en particular en el proceso de desconjugación del metabolito fase II con diferentes orígenes enzimáticos y en el primer paso de extracción empleado para recuperar metabolitos hidrolizados. No se facilitaron datos acerca de la validación de la hidrólisis enzimática y se concluyó que este paso del análisis no estaba validado. Además, las condiciones empleadas para la desconjugación difieren considerablemente. La desconjugación es quizás la etapa más decisiva de los métodos y puede generar diferencias en los resultados. Por otra parte, es frecuente realizar la hidrólisis tras una primera extracción de la matriz sólida. Asimismo, la muestra de tejido original suele ser digerida (por ejemplo mediante una proteasa) o liofilizada y molida. En estos estudios, la desconjugación se efectuó directamente en tejido homogeneizado. La accesibilidad de la enzima al sustrato puede resultar comprometida y es posible que se hidrolizaran cantidades inferiores de conjugados de ractopamina; sin embargo, no se disponía de datos suficientes para verificar dicha hipótesis.

En resumen, aunque se señalaron algunas deficiencias de los diferentes métodos de análisis empleados en los tres nuevos estudios para detectar los residuos, se observó que los datos analíticos facilitados son de calidad aceptable y, aunque las estrategias empleadas por los tres laboratorios difieren ligeramente y los resultados obtenidos son algo distintos, en definitiva se concluye que todos los datos son válidos para su uso en el análisis realizado en la presente monografía.

### **Conclusión y recomendaciones**

El Comité concluyó que, según los datos proporcionados, incluidos los relativos a las tres razas de cerdo usadas en los estudios efectuados por la República Popular China, y la correspondiente información alimentaria, los LMR recomendados se ajustan a la IDA por lo que se refiere al consumo de tejidos de cerdo procedentes de músculo, hígado, riñón y grasa. La ingesta estimada diaria es aproximadamente el 50 % del límite superior de la IDA en una persona de 60 kg. La sustitución de los datos sobre el tejido de un órgano concreto en la dieta modelo utilizada por el Comité respecto a hígado y riñón daría lugar a ingestas dietéticas todavía por debajo del límite superior de la IDA, a excepción del tejido pulmonar, respecto del cual quizá deban considerarse medidas específicas de gestión de riesgos. Los datos internacionales sobre consumo de despojos y tejidos de otros órganos como los pulmones son escasos y deberían emprenderse ulteriores estudios para abordar esta cuestión.