



Tema 10 del Programa

CX/RVDF 12/20/13

Diciembre 2011

## PROGRAMA CONJUNTO FAO/OMS SOBRE NORMAS ALIMENTARIAS

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

#### Vigésima Sesión

*San Juan, Puerto Rico, 7 al 11 de mayo 2012*

### RECOMENDACIONES DE GESTIÓN DE RIESGOS PARA LOS MEDICAMENTOS VETERINARIOS PARA LOS CUALES NO EXISTAN RECOMENDACIONES DE IDA Y/O LMR POR EL JECFA DEBIDO A PELIGROS ESPECÍFICOS PARA LA SALUD HUMANA

(Informe del Grupo de Trabajo Electrónico, dirigido por la Unión Europea con la asistencia de Argentina, Australia, Brasil, Canadá, China, Dinamarca, Finlandia, Francia, Alemania, Japón, México, los Países Bajos, Noruega, Serbia, Suecia, Tailandia, el Reino Unido, Estados Unidos de América, la secretaría del JECFA, Consumidor Internacional, IACFO, IFAH)

#### Antecedentes

1. En la última sesión (decimonovena) del Comité del Codex sobre Residuos de Medicamentos Veterinarios en los Alimentos (CCRVDF), que se realizó en Burlington, EEUU, del 30 de agosto al 3 de septiembre del 2010, el Comité acordó establecer un grupo de trabajo electrónico dirigido por la Unión Europea que trabajara sólo en inglés y que estaría abierto a todos los miembros y observadores del Codex con los siguientes términos de referencia:

- (i) Desarrollar recomendaciones de gestión de riesgos para los siguientes medicamentos veterinarios para los cuales no hay recomendaciones de IDA y/o LMR del JECFA debido a la existencia de peligros específicos para la salud humana: carbadox, cloranfenicol, clorpromazina, malaquita verde, nitrofurán, nitroimidazoles, olaquinox, estilbenos (dietilestilbestrol);
- (ii) Las recomendaciones de gestión de riesgos deberían basarse en la evaluación de la información disponible a través de los informes del JECFA, las monografías, y a través del diálogo con la secretaría del JECFA; y
- (iii) Las recomendaciones de gestión de riesgos deberían incluir las decisiones de la decimoctava Sesión del CCRVDF: que el cloranfenicol y la malaquita verde no deberían usarse en animales para la producción de alimentos.

#### Recomendaciones/consideraciones

2. Para cada sustancia enlistada en los términos de referencia, el Grupo de Trabajo electrónico elaboró una breve descripción de la sustancia, un sumario de las conclusiones<sup>1</sup> y recomendaciones del JECFA al CCRVDF en cuanto a las medidas apropiadas de gestión de riesgos. El resultado de este trabajo se presenta en el Anexo.
3. Los peligros específicos para la salud humana identificados por el JECFA se relacionan, en la mayoría de los casos, con la genotoxicidad y la carcinogenicidad. Al desarrollar recomendaciones de gestión de riesgos, el Grupo de Trabajo electrónico consideró el principio de que las sustancias que son genotóxicas y cancerígenas en general no se consideran aceptables para su uso como medicamentos veterinarios. Esto es porque para tales sustancias puede no haber una dosis para la que no se esperen efectos adversos por lo que

<sup>1</sup> Los informes y monografías completos del JECFA se encuentran en:  
<http://www.who.int/foodsafety/chem/jecfa/publications/en/index.html>

puede existir cierto nivel de riesgo en cualquier nivel de uso. Este principio fue confirmado recientemente en la publicación mixta de la FAO/OMS: *Criterios de Salud Ambiental 240: Principios y Métodos de Gestión de Riesgos de los Químicos en los Alimentos*<sup>2</sup>.

4. En vista del principio anterior algunos miembros del Grupo de Trabajo electrónico secundaron una recomendación de gestión de riesgos: que una sustancia no debería usarse en animales para la producción de alimentos cuando los peligros para la salud identificados por el JECFA estaban basados en la genotoxicidad y carcinogenicidad, o cuando otros peligros importantes para la salud fueran identificados por el JECFA. En su opinión ésta era una recomendación clara y lógica para las sustancias que no deberían estar incluidas en la cadena alimenticia porque los peligros para la salud no se pueden descartar, aún en concentraciones muy pequeñas.

5. Algunos miembros del Grupo de Trabajo electrónico opinaron que una recomendación para no usar una sustancia en animales para la producción de alimentos puede ser demasiado restrictiva, crear límites en el comercio y eliminar otras opciones efectivas para la gestión de riesgos. Por ejemplo: un periodo largo de abstención, podría mitigar los peligros para la salud y permitir el uso de un medicamento genotóxico y cancerígeno sin poner en peligro la salud pública. Otros miembros del Grupo de Trabajo electrónico argumentaron que un periodo largo de abstención no es una medida efectiva de gestión de riesgos para las sustancias en las cuales no hay una dosis sin efectos para la salud.

6. Algunos miembros del Grupo de Trabajo electrónico se opusieron a crear una lista negativa de medicamentos veterinarios. En su opinión, lo más apropiado es que la decisión de gestión de riesgos de si una sustancia tanto genotóxica como cancerígena debería en general, ser considerada aceptable como medicamento veterinario, debiera ser tomada por la nación o región. No era un principio adecuado para la gestión de riesgos del CCRVDF, porque este cuerpo no tiene a su alcance toda la información que le permitiría a una nación o región evaluar el peligro, la dosis y los beneficios del uso propuesto. Otros miembros del Grupo de Trabajo electrónico no estuvieron de acuerdo con este argumento porque en su opinión toda la información relevante debería estar disponible para el CCRVDF y, en todo caso, el metabolismo y los residuos de los compuestos con propiedades genotóxicas o cancerígenas en potencia son un aspecto independiente de la región geográfica de que se trate.

7. Algunos miembros del Grupo de Trabajo electrónico sugirieron que cuando no se puedan establecer el IDA o el LMR a causa de la genotoxicidad y cancerogenicidad de una sustancia, podrían existir alternativas para fijar los límites de la sustancia en los alimentos. Por ejemplo: en el caso de los contaminantes genotóxicos y cancerígenos el JECFA está usando un concepto llamado “margen de exposición” (MDE) descrito en el EHC 240. Otros miembros del Grupo de Trabajo electrónico enfatizaron que el concepto de MDE fue desarrollado para contaminantes inadvertidos en los alimentos y no para sustancias que se adicionan intencionalmente a los alimentos.

8. Finalmente, algunos de los miembros opinaron que algunas de las sustancias no cumplían con los criterios de aquellos medicamentos para los que el JECFA no puede establecer una IDA o los LMR recomendados debido a que pueden provocar peligros específicos para la salud humana. En el caso de los nitroimidazoles y el olaquinox, mientras que el JECFA no pudo establecer una IDA, indicó que había datos sobre los cuales se podía establecer una concentración aceptable de residuos de estas sustancias en tejidos comestibles. En el caso de los estilbenos, el JECFA no realizó una evaluación de riesgos.

9. Las distintas opiniones en el Grupo de Trabajo electrónico se reflejan en el Anexo, donde se hacen recomendaciones de gestión de riesgos alternativas para la consideración del CCRVDF; concretamente las opciones A y B.

10. Pueden encontrarse residuos de algunas de las sustancias en discusión aunque no esté autorizado su uso en los animales. Esto puede deberse, por ejemplo, a la contaminación ambiental o a la presencia de un metabolito natural en el animal. Los métodos modernos de laboratorio son capaces de encontrar tales residuos a niveles ínfimos, lo que podría llevar a disputas comerciales. Por lo tanto, si el CCRVDF decide adoptar la recomendación de que una sustancia no debería usarse en animales para la producción de alimentos, entonces el siguiente paso sería que el CCRVDF considerara si existe la necesidad de recomendar ciertos niveles bajos

---

<sup>2</sup> <http://www.who.int/ipcs/food/principles/en/index.html>

de residuos para tal sustancia, que serían considerados como límites para establecer reglas de importación y exportación de alimentos, en el entendido de que no sean resultado del uso deliberado de esas sustancias. Al establecer tales niveles debería tenerse en consideración la utilización de métodos analíticos. También tendría que hacerse la aclaración de que estos niveles no son dañinos para la salud de los consumidores.

## ANEXO

### **Recomendaciones de gestión de riesgos para las sustancias para las cuales el JECFA no pudo establecer la IDA y/o el LMR debido a que representan peligros específicos para la salud**

#### **CARBADOX**

El Carbadox es un antibiótico de quinoxalina que se usa como aditivo en la comida de los cerdos para acelerar el crecimiento y como medicamento antibacteriano para prevenir la disentería en estas especies.

#### **Evaluación del JECFA**

Trigésima sexta sesión (1990) y sexagésima sesión (2003) del JECFA.

El carbadox fue evaluado originalmente por la trigésima sexta reunión del JECFA, que midió los datos toxicológicos y de residuos. Se encontró que el carbadox es genotóxico y cancerígeno. Se encontró que el metabolito desoxicarbadox es cancerígeno, mientras que los metabolitos metil carbazato y ácido quinixalino 2-carboxílico (QCA) no lo eran. La Hidracina, un metabolito probable del carbadox, es genotóxica y cancerígena en potencia. A causa de la naturaleza genotóxica y cancerígena del carbadox y de algunos de sus metabolitos, el JECFA no pudo establecer la IDA.

Sobre la base de los datos de los estudios de la toxicidad del QCA y del metabolismo y la disminución del carbadox, así como de la naturaleza de los componentes emitidos por los residuos liberados, el JECFA concluyó que los residuos que quedan por el uso del carbadox en los cerdos eran aceptables, en el supuesto de que los residuos del QCA estuvieran por debajo de los 0.03 mg/kg en el hígado del cerdo y de los 0.005 mg/kg en los músculos del cerdo. Por debajo de esas concentraciones los residuos cancerígenos no son detectables. Por lo tanto, el JECFA recomendó LMRs de 0.03 mg/kg en el hígado y de 0.005 mg/kg en los músculos de los cerdos, medidos como QCA.

La sexagésima reunión del JECFA confirmó la conclusión de la trigésima sexta reunión del JECFA: que tanto el carbadox como sus metabolitos deberían ser considerados como cancerígenos que actúan por medio de un mecanismo genotóxico, y por lo tanto sería inapropiado establecer un LMR. Después de revisar nuevos estudios de toxicología y residuos, la sexagésima reunión del JECFA concluyó que los residuos cancerígenos, en particular el desoxicarbadox, están presentes en tejidos comestibles con una persistencia relativamente larga, lo que constituye un descubrimiento nuevo. Los nuevos estudios demostraron que el desoxicarbadox sigue presente en el hígado cuando las concentraciones del QCA han alcanzado los LMR recomendados por la trigésima sexta reunión del JECFA. La sexagésima del JECFA no pudo determinar las cantidades de residuos de carbadox y sus metabolitos en los alimentos que representan un riesgo aceptable para los consumidores y por lo tanto retiró los LMR recomendados por la trigésima sexta del JECFA.

#### **Medidas recomendadas de gestión de riesgos**

##### **Opción A**

En vista de los peligros para la salud identificados por el JECFA, el CCRVDF recomienda que el carbadox no debería ser usado en animales para la producción de alimentos.

##### **Opción B**

El JECFA evaluó la seguridad de los residuos de carbadox. El JECFA consideró que el carbadox representa un peligro para la salud a causa de que (a) es un cancerígeno con evidencias de un mecanismo genotóxico y (b) los residuos de peligro cancerígeno fueron evidentes 15 días después del tratamiento. El JECFA concluyó que no era apropiado establecer una IDA o LMRs recomendados. Con base en la información disponible, no pudo establecerse una concentración en los alimentos que pudiera considerarse segura.

Las autoridades competentes, al tomar una decisión acerca de la gestión de riesgos con respecto al uso del carbadox como medicamento veterinario en animales para la producción de alimentos, pueden considerar:

- Basar la conclusión de la gestión de riesgos en los resultados de la(s) evaluación(es) de riesgo del JECFA disponibles; o
- Basar la conclusión de la gestión de riesgos en las evaluaciones de riesgo realizadas por otras autoridades gubernamentales/competentes; o
- Basar la conclusión de la gestión de riesgos en las investigaciones para determinar un nivel aceptable de riesgos y de concentraciones de residuos cuyo resultado sea que los consumidores no excedan ese nivel de riesgo (como un margen aceptable de ingesta o la extrapolación de la curva de respuesta a la dosis para un nivel específico de riesgo); o
- Basar la conclusión de la gestión de riesgos en el desarrollo de los datos científicos relacionados con el interés identificado en la evaluación de riesgos del JECFA; o
- Basar la conclusión de la gestión de riesgos en el establecimiento de condiciones de uso que limiten el contacto del consumidor con los residuos de interés (como limitar su uso a una etapa muy temprana de vida o establecer un largo tiempo de abstinencia).

## **CLORANFENICOL**

El cloranfenicol es un antibiótico de amplio espectro con antecedentes de uso veterinario en todo el ganado mayor para la producción de alimentos, y hoy en día se usa en los animales de compañía.

### **Evaluación del JECFA**

Decimosegunda (1968), trigésima segunda (1987), cuadragésima segunda (1994), sexagésima segunda (2004) reuniones del JECFA.

El cloranfenicol fue evaluado por primera vez en la decimosegunda del JECFA, que consideró informes publicados de toxicidad, incluyendo discrasias sanguíneas, anemia aplásica, lesiones en el hígado, neuritis óptica y síndrome de Grey en los recién nacidos, y concluyó que no había concentraciones aceptables de residuos en los alimentos.

La trigésima segunda reunión del JECFA no pudo establecer una IDA porque no le fue posible asegurar que los residuos en los alimentos de origen animal serían seguros para el consumo humano, ya que se concluyó que el contacto de los humanos con el cloranfenicol podía causar anemia aplásica.

La cuadragésima segunda reunión del JECFA evaluó datos adicionales de genotoxicidad, datos epidemiológicos relacionados con la anemia aplásica, y reevaluó los datos de toxicología recibidos previamente y resumidos en la monografía de la trigésima segunda asamblea. En diversos estudios *in vivo* e *in vitro* se descubrió que el cloranfenicol es genotóxico y no había disponibles estudios adecuados sobre el cáncer. El JECFA concluyó que la exposición sistémica, como la que resulta del tratamiento oftálmico, tenía pocas probabilidades de provocar anemia aplásica, pero no pudo cuantificar esa exposición sistémica. La cuadragésima segunda reunión del JECFA no pudo establecer una IDA para el cloranfenicol porque necesitaba información para evaluar el nivel cancerígeno y la toxicidad reproductiva y a causa de la genotoxicidad positiva. No se pudieron recomendar LMRs por la ausencia de una IDA.

La sexagésima segunda reunión del JECFA reconsideró el cloranfenicol hallado en concentraciones bajas en productos animales, con énfasis específico en la posibilidad de contaminación de bajo nivel como resultado de la contaminación ambiental. La evaluación se basó en literatura publicada y en la reevaluación de los datos evaluados por la trigésima segunda asamblea. No había estudios disponibles adecuados para evaluar completamente la posible toxicidad reproductiva, aunque se demostró que el cloranfenicol es embriotóxico y fetotóxico en cierto número de especies animales de laboratorio. El JECFA reafirmó el descubrimiento de la evidencia de genotoxicidad y la ausencia de un estudio definitivo sobre el cáncer, mientras que anotó que la Agencia Internacional para la Investigación del Cáncer (IARC) clasificó al cloranfenicol como “probablemente cancerígeno para los humanos.” De mayor interés fue el descubrimiento de estudios epidemiológicos de anemia aplásica después de tratarla con cloranfenicol.

El JECFA concluyó que sería prudente suponer que el cloranfenicol podía tener algunos efectos, como el cáncer, a través de un mecanismo genotóxico para el cual no existe una dosis umbral identificable. La naturaleza aparentemente idiosincrásica de la anemia aplásica y la evidencia de leucemia en algunos supervivientes de la anemia aplásica también fueron anotadas. El JECFA no pudo cuantificar el riesgo de anemia aplásica en los humanos después del uso oftálmico de cloranfenicol.

El JECFA concluyó que no era apropiado establecer una IDA para el cloranfenicol porque no pudo establecer un umbral para su efecto cancerígeno, en vista de la evidencia de un posible mecanismo genotóxico. Además, los estudios epidemiológicos en humanos demostraron que no era posible establecer una relación dosis-respuesta o una dosis umbral para la inducción de una anemia aplásica fatal en potencia. En vista de estos descubrimientos, el JECFA consideró que no era apropiado establecer una IDA, y por lo tanto no pudo recomendar LMRs para el cloranfenicol.

### **Medidas recomendadas de gestión de riesgos**

#### **Opción A**

En vista de los peligros para la salud identificados por el JECFA, el CCRVDF confirma la recomendación de su decimoctava sesión: que el cloranfenicol no debería ser usado en animales para la producción de alimentos.

#### **Opción B**

El JECFA evaluó la seguridad de los residuos de cloranfenicol. El JECFA consideró que el cloranfenicol representa un peligro para la salud a causa de que (a) es un cancerígeno y existen evidencias de que tiene un mecanismo genotóxico, y (b) los estudios epidemiológicos en humanos demostraron que no es posible establecer ninguna dosis-relación o dosis umbral para la inducción de una anemia aplásica fatal en potencia. El JECFA concluyó que no era apropiado establecer una IDA o recomendar MRLs; con base en la información disponible, no se pudo determinar una concentración en los alimentos que pudiera considerarse segura.

Las autoridades competentes, al tomar una decisión acerca de la gestión de riesgos con respecto al uso de cloranfenicol como medicamento veterinario en animales para la producción de alimentos, pueden considerar:

- Basar la conclusión de la gestión de riesgos en los resultados de la(s) evaluación(es) de riesgo del JECFA existentes; o
- Basar la conclusión de la gestión de riesgos en evaluaciones de riesgo realizadas por otras autoridades gubernamentales / competentes; o
- Basar la conclusión de la gestión de riesgos en las investigaciones para determinar un nivel aceptable de riesgos y de concentraciones de residuos cuyo resultado sea que los consumidores no excedan ese nivel de riesgo (como un margen aceptable de ingesta o la extrapolación de la curva de respuesta a la dosis para un nivel específico de riesgo); o
- Basar la conclusión de la gestión de riesgos en el desarrollo de los datos científicos relacionados con el interés identificado en la evaluación de riesgos del JECFA; o
- Basar la conclusión de la gestión de riesgos en el establecimiento de condiciones de uso que limiten el contacto del consumidor con los residuos de interés (como limitar su uso a una etapa muy temprana de vida o establecer un tiempo largo de abstinencia).

### **CLORPROMAZINA**

En la medicina veterinaria la clorpromazina ha sido usada como tranquilizante y agente antiemético.

#### **Evaluación del JECFA**

Trigésima octava reunión (1991) del JECFA.

La clorpromazina fue evaluada por la trigésima octava reunión del JECFA, que señaló no contar con estudios sobre el efecto cancerígeno a corto o largo plazo del medicamento. Por la limitada información sobre su genotoxicidad se infiere que la clorpromazina puede ser genotóxica y se descubrió que algunos metabólicos reactivos intermedios eran capaces de enlazarse al ADN. La literatura publicada despertó el interés del JECFA por los efectos en el comportamiento de los cachorros cuyas madres fueron tratadas durante el desarrollo fetal.

En vista de la falta de datos toxicológicos relevantes, de la persistencia a largo plazo de la clorpromazina en los humanos, del espectro de efectos adicionales del medicamento, y de la probabilidad de que aún las dosis pequeñas puedan causar cambios en el comportamiento, el JECFA no pudo establecer una IDA. Es más: el JECFA sugirió que la clorpromazina no debería ser usada en los animales para la producción de alimentos.

### **Medidas recomendadas de gestión de riesgos**

#### **Opción A**

En vista de los peligros para la salud identificados por el JECFA, y de la sugerencia del JECFA en el sentido de que la clorpromazina no debería ser usada en animales para la producción de alimentos, el CCRVDF recomienda que la clorpromazina no debería ser usada en animales para la producción de alimentos.

#### **Opción B**

El JECFA evaluó la seguridad de los residuos de clorpromazina. Y consideró que la clorpromazina representa un peligro para la salud a causa de (a) los efectos en potencia sobre el comportamiento de las crías después de la exposición durante el desarrollo fetal y (b) la información insuficiente para evaluar la toxicidad a corto o largo plazo, la genotoxicidad, o su efecto cancerígeno. El JECFA concluyó que no era apropiado establecer una IDA o LMRs recomendados; los efectos toxicológicos específicos de interés de salud pública fueron identificados y hubo puntos de interés de toxicidad significativos para los cuales eran inadecuados los datos disponibles.

Las autoridades competentes, al tomar una decisión acerca de la gestión de riesgos con respecto al uso de la clorpromazina como medicamento veterinario en animales para la producción de alimentos, pueden considerar:

- Basar la conclusión de la gestión de riesgos en los resultados de la(s) evaluación(es) de riesgo del JECFA existentes; o
- Basar la conclusión de la gestión de riesgos en evaluaciones de riesgo realizadas por otras autoridades gubernamentales/competentes; o
- Basar la conclusión de la gestión de riesgos en las investigaciones para determinar un nivel aceptable de riesgos y de concentraciones de residuos cuyo resultado sea que los consumidores no excedan ese nivel de riesgo (como un margen aceptable de ingesta o la extrapolación de la curva de respuesta a la dosis para un nivel específico de riesgo); o
- Basar la conclusión de la gestión de riesgos en el desarrollo de los datos científicos relacionados con el interés identificado en la evaluación de riesgos del JECFA; o
- Basar la conclusión de la gestión de riesgos en el establecimiento de condiciones de uso que limiten el contacto del consumidor con los residuos de interés (como limitar su uso a una etapa muy temprana de vida o establecer un largo tiempo de abstinencia).

### **MALAQUITA VERDE**

El malaquita verde es un *N*-metil trifenilmetano que se usa como tinte industrial. En el pasado se ha utilizado como agente antihongos y antiprotozoarios en la acuicultura.

### **Evaluación del JECFA**

Septuagésima (2008) reunión del JECFA.

El malaquita verde se incluyó en la agenda de la septuagésima reunión del JECFA a solicitud de la decimoséptima reunión del CCRVDF, que solicitó que el JECFA considerara revisar la literatura y aconsejar si esta sustancia podía ser utilizada en animales para la producción de alimentos (los datos disponibles probablemente no eran suficientes para deducir la IDA y los MRLs). La evaluación se basó en una revisión exhaustiva de la literatura publicada y dos evaluaciones de riesgo de las autoridades nacionales.

Ni la malaquita verde ni la leucomalaquita verde demostraron ser genotóxicos en los ensayos tradicionales. Se descubrió que la leucomalaquita verde induce mutaciones cII en las células del hígado de las hembras de los ratones transgénicos Big Blue B6C3F1. Se descubrió que tanto la malaquita verde como la leucomalaquita verde causan formación de aductos de ADN. El JECFA concluyó que la leucomalaquita verde causa cáncer en las hembras de los ratones por un mecanismo genotóxico y que la malaquita verde es transformada en leucomalaquita verde principalmente por la microflora gastrointestinal.

Aún más, la septuagésima reunión del JECFA consideró la exposición en potencia a la suma de leucomalaquita verde y malaquita verde y estableció un margen de exposición (MDE) de entre 900 y 10,000 para la exposición a los residuos cancerígenos en potencia en los peces tratados con malaquita verde y cancerígenos (genotóxicos). Aún más, el JECFA anotó que estaba de acuerdo con la sexagésima cuarta reunión del JECFA en que los MDEs de menos de 10,000 para los contaminantes genotóxicos y cancerígenos indican un peligro para la salud.

El JECFA consideró inapropiado establecer una IDA para la malaquita verde y en respuesta a una pregunta específica del CCRVDF no apoyó el uso de la malaquita verde en animales para la producción de alimentos, debido a las propiedades genotóxicas y cancerígenas de su metabolito principal, la leucomalaquita verde. En consecuencia, el JECFA no recomendó LMRs para la malaquita verde y la leucomalaquita verde.

### **Medidas recomendadas de gestión de riesgos**

#### **Opción A**

En vista de los peligros para la salud identificados por el JECFA, y la recomendación del JECFA de que la malaquita verde no debería ser usada en animales para la producción de alimentos, el CCRVDF confirma la recomendación de su décima octava reunión: que la malaquita verde no debería ser usada en animales para la producción de alimentos.

#### **Opción B**

El JECFA evaluó la seguridad de los residuos de malaquita verde. El JECFA consideró que la malaquita verde representa un peligro para la salud (a) porque es cancerígena y hay evidencias de un mecanismo genotóxico y (b) por un margen de exposición inadecuado para garantizar la protección de la salud pública, con base en el uso de la malaquita verde en los pescados para el mercado. El JECFA concluyó que no era apropiado establecer una IDA o recomendar MRLs; con base en la información disponible no se pudo determinar una concentración en los alimentos que pudiera ser considerada segura.

Las autoridades competentes, al tomar una decisión acerca de la gestión de riesgos con respecto al uso de la malaquita verde como medicamento veterinario en animales para la producción de alimentos, pueden considerar:

- Basar la conclusión de la gestión de riesgos en los resultados de la(s) evaluación(es) de riesgo del JECFA existentes; o
- Basar la conclusión de la gestión de riesgos en evaluaciones de riesgo realizadas por otras autoridades gubernamentales/competentes; o
- Basar la conclusión de la gestión de riesgos en las investigaciones para determinar un nivel aceptable de riesgos y de concentraciones de residuos cuyo resultado sea que los consumidores no excedan ese nivel de riesgo (como un margen aceptable de ingesta o la extrapolación de la curva de respuesta a la dosis para un nivel específico de riesgo); o
- Basar la conclusión de la gestión de riesgos en el desarrollo de los datos científicos relacionados con el interés identificado en la evaluación de riesgos del JECFA; o



- Basar la conclusión de la gestión de riesgos en el establecimiento de condiciones de uso que limiten el contacto del consumidor con los residuos de interés (como limitar su uso a una etapa muy temprana de vida o establecer un largo tiempo de abstinencia).

## **NITROFURANOS**

Los nitrofuranos son sustancias antimicrobianas que han sido utilizadas en el pasado, terapéutica y profilácticamente, en cierto número de especies productoras de alimentos incluyendo a los cerdos, las aves y el ganado vacuno.

### **Evaluación del JECFA**

Cuadragésima reunión (1992) del JECFA.

La cuadragésima del JECFA evaluó a dos nitrofuranos: al furazolidone y al nitrofural.

#### **Furazolidone:**

El furazolidone fue evaluado con base en datos de farmacodinámica, farmacocinética, metabólica, toxicidad aguda y a corto plazo, carcinogenicidad, genotoxicidad, estudios de reproducción y teratogenicidad, y también estudios sobre la función endocrina y estudios clínicos en humanos.

El JECFA concluyó que el furazolidone es un cancerígeno genotóxico. No se observaron embriotoxicidad ni teratogenicidad.

Por la gran velocidad a la que se metaboliza el furazolidone también se consideró la genotoxicidad de los metabolitos. Mientras que muchos tenían la teoría de que los metabolitos daban negativo en cuanto a genotoxicidad, no se contó con suficiente información acerca de la presencia de metabolitos en los tejidos comestibles y en la liberación de y caracterización toxicológica de los compuestos en los residuos liberados. El JECFA concluyó que a causa de la naturaleza genotóxica y cancerígena del furazolidone, y por los insuficientes datos disponibles sobre los metabolitos, no le era posible establecer una IDA. El JECFA solicitó información detallada acerca de la naturaleza, cantidad y toxicidad de los metabolitos del furazolidone, incluyendo los residuos liberados, antes de seguir considerando el compuesto. Por estas razones no recomendó MRLs.

#### **Nitrofural:**

El nitrofural (nitrofurazona) fue evaluado con base en la toxicidad aguda y a corto plazo, la teratogenicidad, la genotoxicidad y los estudios sobre la carcinogenicidad.

El nitrofural no resultó teratogénico, pero sí fue fetotóxico en dosis tóxicas para la madre. No había disponibles estudios adecuados acerca de la eficacia reproductiva, pero se anotó que hubo degeneración testicular en ratas sin un nivel sin efectos observables (NOEL) en el estudio de dos años, y que no se estableció ningún punto de partida para los cambios degenerativos en las articulaciones de las ratas.

El nitrofural fue genotóxico *in vitro* pero no *in vivo* y se descubrió que es tumorigénico pero no carcinogénico en ratas y ratones. El JECFA concluyó que el nitrofural puede ser un cancerígeno secundario que produce efectos en los órganos de respuesta endocrina por un mecanismo que todavía no ha sido deducido.

El JECFA concluyó que no podía establecer una IDA para el nitrofural porque no habían sido establecidos los niveles sin efecto para los efectos tumorigénicos. Antes de la reevaluación el JECFA solicitó mayores datos de los estudios sobre ratas a largo plazo, con interés particular en los efectos sobre el cartílago de las articulaciones y la degeneración testicular, datos en apoyo de un modo de acción basado en el sistema endocrino para la formación de tumores en roedores, e información adicional sobre la identidad, cantidad y características biológicas de los metabolitos del nitrofural. Por estas razones, la falta de información sobre la cantidad y naturaleza de los residuos totales del nitrofural, y como los datos sobre los residuos eran insuficientes para identificar un residuo marcador, no podían recomendar ningún LMR.

## **Medidas recomendadas de gestión de riesgos**

### **Opción A**

El JECFA sólo evaluó al furazolidone y al nitrofurural, pero es razonable y justificado suponer que los peligros para la salud identificados por el JECFA en estas sustancias se aplica a todos los nitrofuranos. Por lo tanto, el CCRVDF recomienda que los nitrofuranos no deberían usarse en animales para la producción de alimentos.

### **Opción B**

El JECFA evaluó la seguridad de los residuos del furazolidone y del nitrofurural. El JECFA consideró que el furazolidone y el nitrofurural son peligrosos para la salud por (a) la carcinogenicidad con evidencias de un mecanismo genotóxico en el furazolidone, (b) la tumorigenicidad por un mecanismo indeterminado que afecta a los órganos de respuesta endocrina en el nitrofurural, (c) la información inadecuada para establecer y caracterizar un NOAEL para los efectos del nitrofurural sobre el sistema reproductor y las articulaciones, y (d) la información inadecuada acerca de la identidad, cantidad y características biológicas de los metabolitos del nitrofurural. El JECFA concluyó que no era apropiado establecer una IDA o recomendar LMRs para los nitrofuranos evaluados; con base en la información disponible no se pudo establecer una concentración en los alimentos que pudiera ser considerada segura.

Las autoridades competentes, al tomar una decisión acerca de la gestión de riesgos con respecto al uso de los nitrofuranos como medicamento veterinario en animales para la producción de alimentos, pueden considerar:

- Basar la conclusión de la gestión de riesgos en los resultados de la(s) evaluación(es) de riesgo del JECFA existentes; o
- Basar la conclusión de la gestión de riesgos en evaluaciones de riesgo realizadas por otras autoridades gubernamentales/competentes; o
- Basar la conclusión de la gestión de riesgos en las investigaciones para determinar un nivel aceptable de riesgos y de concentraciones de residuos cuyo resultado sea que los consumidores no excedan ese nivel de riesgo (como un margen aceptable de ingesta o la extrapolación de la curva de respuesta a la dosis para un nivel específico de riesgo); o
- Basar la conclusión de la gestión de riesgos en el desarrollo de los datos científicos relacionados con el interés identificado en la evaluación de riesgos del JECFA; o
- Basar la conclusión de la gestión de riesgos en el establecimiento de condiciones de uso que limiten el contacto del consumidor con los residuos de interés (como limitar su uso a una etapa muy temprana de vida o establecer un tiempo largo de abstinencia).

## **NITROIMIDAZOLES**

Los nitroimidazoles son activos contra los parásitos protozoarios y bacterias anaeróbicas. En la medicina veterinaria la indicación más importante es la prevención de la histomoniasis en los pavos, aplicando dimetridazol.

### **Evaluación del JECFA**

Trigésima cuarta (1989) y cuadragésima segunda (1994) reuniones del JECFA.

Inicialmente la trigésima cuarta reunión del JECFA tenía intenciones de investigar los cuatro compuestos nitroimidazoles (dimetridazol, metronidazol, ronidazol e ipronidazol) como grupo. Debido a sus muchas similitudes, incluyendo ciertas propiedades toxicológicas comunes, sobre todo su capacidad de inducir mutaciones en sistema materiales de prueba y de incrementar la cantidad de tumores en animales de laboratorio. Sin embargo, esto no fue posible por las variaciones en la cantidad y calidad de los datos disponibles. Por lo tanto, los compuestos fueron evaluados individualmente.

#### **Dimetridazol:**

El dimetridazol fue evaluado por la trigésima cuarta reunión del JECFA con base en estudios: agudos, crónicos, teratogenicidad, multigeneración reproductiva, carcinogénico, y de toxicidad genética.

No se hallaron evidencias de teratogenicidad o de efectos sobre la reproductividad. El dimetridazol es mutagénico en sistemas bacteriales de prueba pero no en sistemas mamíferos. El dimetridazol era tumorigénico en ratas por un mecanismo no identificado, con un NOEL de 4 mg/kg bw por día. El JECFA no pudo establecer una IDA porque no estaba disponible un estudio de carcinogenicidad en una segunda especie.

Antes de hacer más evaluaciones el JECFA solicitó un estudio a largo plazo sobre ratones, estudios de investigación del mecanismo de acción de la tumorigénesis, estudios totales de residuos del dimetridazol en aves y cerdos con un radiomarcado apropiado, y estudios de metabolismo en aves y cerdos que caractericen el metabolismo de los residuos totales / liberados.

#### Ipronidazol:

El ipronidazol fue evaluado por la trigésima cuarta reunión del JECFA con base en: farmacocinética, genotoxicidad, embriotoxicidad, teratogenicidad y estudios de toxicidad a corto y largo plazo.

El ipronidazol demostró tener propiedades mutagénicas en sistemas bacteriales de prueba. A causa del diseño inadecuado de los estudios en sistemas de mamíferos de prueba, el JECFA no pudo evaluar apropiadamente el potencial genotóxico del ipronidazol. No hubo evidencia de embriotoxicidad o teratogenicidad, pero se observaron cambios degenerativos en los testículos. Se descubrió que el ipronidazol es tumorigénico. El JECFA no pudo establecer una IDA porque el estudio de carcinogenicidad en ratas era inadecuado para determinar un nivel sin efecto del ipronidazol.

Antes de proseguir con la evaluación el JECFA solicitó datos adecuados de genotoxicidad *in vitro* e *in vivo*, un estudio de carcinogenicidad en ratas para estudiar el efecto sobre la glándula mamaria y otros tejidos, estudios sobre el mecanismo de acción de incidencia de los tumores, estudios adecuados sobre la depleción total de los residuos en cerdos y pavos, y un estudio de metabolismo *in vivo* con ipronidazol marcado en la rata, y estudios de metabolismo en cerdos y pavos para caracterizar los residuos totales.

#### Metronidazol:

El metronidazol no fue evaluado toxicológicamente por la trigésima cuarta del JECFA porque los datos relevantes no le fueron entregados al JECFA. Tampoco había estudios disponibles sobre la depleción de los residuos del metronidazol en los animales para la producción de alimentos. Antes de proseguir con la evaluación el JECFA solicitó información extensiva sobre la toxicología, estudios sobre la depleción total de los residuos y el metabolismo en los animales para la producción de alimentos, y sobre procedimientos analíticos para medir e identificar los residuos.

#### Ronidazol:

La trigésima cuarta reunión del JECFA evaluó el ronidazol con base en la toxicidad aguda, la toxicidad subcrónica, la toxicidad a largo plazo, la toxicidad de multigeneración reproductiva, la teratogenicidad, la genotoxicidad y los estudios sobre la carcinogenicidad.

El ronidazol resultó un genotóxico *in vitro* pero no *in vivo*, y resultó carcinogénico en ratas y tumorigénico en ratones. No se halló evidencia de teratogenicidad o efectos adversos sobre la reproducción. Se descubrió que un rango de metabolitos postulados y/o identificados no eran genotóxicos en la prueba de Ames. La trigésima cuarta reunión del JECFA estableció una IDA temporal con un factor de seguridad que reflejaba los resultados de los estudios de genotoxicidad en los sistemas de mamíferos, falta de genotoxicidad en los metabolitos, y los NOELs en los estudios de cáncer. Sin embargo, no se pudieron establecer LMRs para el ronidazol porque no se pudo establecer la potencia toxicológica relativa de los residuos liberados y fue imposible establecer un marcador para la relación total de residuos. El ronidazol fue reevaluado por la cuadragésima segunda reunión del JECFA. Como no había disponibles datos nuevos para la evaluación, no se extendió la IDA temporal.

## **Medidas recomendadas de gestión de riesgos**

### **Opción A**

El interés concerniente a la genotoxicidad y carcinogenicidad de los nitroimidazoles permanece sin resolverse, al no existir los datos toxicológicos solicitados. Debido a estas preocupaciones muchos países han prohibido el uso de los nitroimidazoles en animales para la producción de alimentos, como una medida de precaución. El argumento principal en contra de esa medida es que no existen tratamientos químicos alternativos adecuados para el control de la histomoniasis en los pavos, una enfermedad que puede provocar pérdidas importantes en la producción de pavo. Sin embargo, la experiencia de países que no permiten el uso de nitroimidazoles demuestra que la histomoniasis de los pavos puede ser controlada con medios alternativos; por ejemplo, con bioseguridad mejorada. Esto permite una gestión de riesgos más sólida con la eliminación total de los riesgos causados por la genotoxicidad y carcinogenicidad en potencia de los nitroimidazoles. Por lo tanto, el CCRVDF recomienda que los nitroimidazoles no deberían usarse en animales para la producción de alimentos.

### **Opción B**

El JECFA evaluó la seguridad de los residuos del dimetridazol. El JECFA consideró que el dimetridazol representa un peligro para la salud porque (a) mientras que no es genotóxico, el dimetridazol es tumorigénico en roedores y el modo de acción de la tumorigénesis no pudo ser identificado, y (b) no estaba disponible la información sobre la carcinogenicidad o la tumorigenicidad en el bioensayo de un mamífero no roedor. El JECFA concluyó que no era apropiado establecer una IDA o recomendar MRLs; debido a las limitaciones en los datos disponibles, no se pudo establecer una concentración en los alimentos que pudiera ser considerada segura.

El JECFA evaluó la seguridad de los residuos del ipronidazol. El JECFA consideró que el ipronidazol representa un peligro para la salud (a) por los datos inadecuados para evaluar la genotoxicidad en potencia, (b) por la tumorigenicidad en roedores mientras que el modo de acción de la tumorigénesis no pudo ser identificado y (c) porque no se pudo establecer un NOAEL para la toxicidad crónica con base en el bioensayo de cáncer. El JECFA concluyó que no era apropiado establecer una IDA o LMRs recomendados; los efectos toxicológicos específicos de interés para la seguridad pública fueron identificados y hubo puntos extremos de toxicidad significativos, para los cuales los datos eran inadecuados.

El metronidazol no fue evaluado toxicológicamente por el JECFA.

La trigésima cuarta reunión del JECFA evaluó la seguridad de los residuos del ronidazol. El JECFA hizo constar el posible interés para la salud pública porque (a) mientras que no es genotóxico, el ronidazol es tumorigénico en los roedores, (b) no había disponibles datos individuales de los animales para los informes del estudio de carcinogenicidad y (c) el modo de acción de la tumorigénesis no pudo ser identificado. El JECFA concluyó originalmente que podía establecer una IDA temporal de 0-0.025 mg/kg bw en espera de información para completar los vacíos de datos. La información para completar estos vacíos de datos no ha sido entregada desde que el ronidazol fue evaluado por última vez y la IDA temporal no fue extendida por la cuadragésima segunda del JECFA.

Las autoridades competentes, al tomar una decisión acerca de la gestión de riesgos con respecto al uso de los nitroimidazoles como medicamento veterinario en animales para la producción de alimentos, pueden considerar:

- Basar la conclusión de la gestión de riesgos en los resultados de la(s) evaluación(es) de riesgo del JECFA existentes; o
- Basar la conclusión de la gestión de riesgos en evaluaciones de riesgo realizadas por otras autoridades gubernamentales/competentes; o
- Basar la conclusión de la gestión de riesgos en las investigaciones para determinar un nivel aceptable de riesgos y de concentraciones de residuos cuyo resultado sea que los consumidores no excedan ese nivel de riesgo (como un margen aceptable de ingesta o la extrapolación de la curva de respuesta a la dosis para un nivel específico de riesgo); o

- Basar la conclusión de la gestión de riesgos en el desarrollo de los datos científicos relacionados con el interés identificado en la evaluación de riesgos del JECFA; o
- Basar la conclusión de la gestión de riesgos en el establecimiento de condiciones de uso que limiten el contacto del consumidor con los residuos de interés (como limitar su uso a una etapa muy temprana de vida o establecer un tiempo largo de abstinencia).

## **OLAQUINDOX**

El olaquinox es un antibiótico de quinoxalina que se usa como aditivo en el alimento de los cerdos para acelerar su crecimiento.

### **Evaluación del JECFA**

Trigésima sexta (1990) y cuadragésima segunda (1994) reuniones del JECFA.

La trigésima sexta reunión del JECFA evaluó el olaquinox con base en estudios de aguda y subaguda, reproductivo y toxicidad en el desarrollo, mutagenicidad y carcinogenicidad.

No se descubrió que el olaquinox tuviera efectos en el desarrollo por debajo de la dosis tóxica en la madre, mientras que en estudios de multigeneración se observaron reducciones en la tasa de fertilidad y tamaño de la camada. El olaquinox fue genotóxico tanto en ensayos *in vitro* como *in vivo*, y se descubrió que es tumorigénico pero no carcinogénico en ratones con un NOEL claro para tumores. No hubo aumento de tumores en las ratas. A causa de las dudas sobre el mecanismo de producción de tumores benignos en ratas y los resultados positivos de genotoxicidad, el JECFA no pudo establecer una IDA.

Mientras tanto, la trigésima sexta del JECFA concluyó que los residuos del uso del olaquinox en los animales para la producción de alimentos bajo las condiciones de Buenas Prácticas en el Uso de Medicamentos Veterinarios (BPMV) eran aceptables temporalmente. El JECFA determinó que antes de que pudiera establecer los LMRs necesitaría los resultados de un estudio de depleción de tejido diseñados para caracterizar la naturaleza y disponibilidad de los residuos de olaquinox y para identificar un compuesto marcador adecuado. Antes de continuar la evaluación del olaquinox el JECFA también solicitó datos acerca del potencial genotóxico del olaquinox sobre las células de la línea germinal, datos para evaluar los efectos del olaquinox sobre la función suprarrenal, la morfología de los espermatozoides y la fertilidad en las ratas para establecer los NOELs para esos puntos extremos, e información sobre la liberación de olaquinox o sus metabolitos en las proteínas estructurales o en las enzimas o en las proteínas que participan en la síntesis o reparación del ADN.

El olaquinox fue evaluado nuevamente por la cuadragésima segunda del JECFA con base en estudios adicionales de residuos. Se descubrió que el olaquinox se metaboliza extensamente, con la producción de un número enorme de metabolitos en los animales para la producción de alimentos y más adelante se descubrió que también estaban presentes en los tejidos de roedores. En consecuencia el JECFA consideró que la toxicidad general de los metabolitos había sido probada. La cuadragésima segunda reunión del JECFA concluyó que a causa del potencial genotóxico del compuesto originario y la ausencia de estudios específicos sobre la toxicidad de los metabolitos, no podía definir una IDA. Sin embargo, señaló que el medicamento originario estaba ausente en los músculos en el tiempo de abstinencia propuesto y que la toxicidad de los metabolitos podía ser evaluada parcialmente con base en los datos disponibles. Por lo tanto, el JECFA extendió la aceptación temporal de los residuos resultantes de la utilización del olaquinox en cerdos de acuerdo con las BPMV. Más aún, el JECFA concluyó que una concentración residual de 4 µg/kg del metabolito 3-metil quinoxalin-2-ácido carboxílico (MQCA) en los músculos es consistente con el uso del olaquinox en cerdos de acuerdo con las BPMV. En 1996 el JECFA solicitó una revisión de los resultados de los estudios para determinar los residuos en el hígado y en los riñones de los cerdos, usando el MQCA como el residuo marcador.

## **Medidas recomendadas de gestión de riesgos**

### **Opción A**

La genotoxicidad y carcinogenicidad en potencia del olaquinox no se pueden descartar porque los datos toxicológicos necesarios para su evaluación no han sido entregados, aunque hubo mucho tiempo para producir tales datos desde la primera evaluación del JECFA en 1990. Cierta número de países ha prohibido el uso del olaquinox sin efectos adversos en su producción de cerdo, lo que demuestra que la utilización del olaquinox en cerdos no es necesaria. Esto permite una sólida gestión de riesgos, eliminando totalmente el peligro causado por la genotoxicidad y carcinogenicidad en potencia del olaquinox. Por lo tanto, el CCRVDF recomienda que el olaquinox no debería usarse en animales para la producción de alimentos.

### **Opción B**

El JECFA evaluó la seguridad de los residuos de olaquinox. El JECFA consideró que el olaquinox representa un peligro para la salud porque se descubrió que (a) es genotóxico, (b) tiene el potencial de ser un mutágeno de células germinales y (c) es tumorigénico, aunque no pudo ser identificado el modo de acción de la tumorigénesis. El JECFA concluyó que no era apropiado establecer una IDA o LMRs recomendados; con base en la información disponible no se pudo establecer una concentración en los alimentos que pudiera ser considerada segura.

Las autoridades competentes, al tomar una decisión acerca de la gestión de riesgos con respecto al uso del olaquinox como medicamento veterinario en animales para la producción de alimentos, pueden considerar:

- Basar la conclusión de la gestión de riesgos en los resultados de la(s) evaluación(es) de riesgo del JECFA existentes; o
- Basar la conclusión de la gestión de riesgos en evaluaciones de riesgo realizadas por otras autoridades gubernamentales/competentes; o
- Basar la conclusión de la gestión de riesgos en las investigaciones para determinar un nivel aceptable de riesgos y de concentraciones de residuos cuyo resultado sea que los consumidores no excedan ese nivel de riesgo (como un margen aceptable de ingesta o la extrapolación de la curva de respuesta a la dosis para un nivel específico de riesgo); o
- Basar la conclusión de la gestión de riesgos en el desarrollo de los datos científicos relacionados con el interés identificado en la evaluación de riesgos del JECFA; o
- Basar la conclusión de la gestión de riesgos en el establecimiento de condiciones de uso que limiten el contacto del consumidor con los residuos de interés (como limitar su uso a una etapa muy temprana de vida o establecer un tiempo largo de abstinencia).

## **ESTILBENOS**

Los estilbenos son esteroides sexuales sintéticos que se utilizaron en el pasado para acelerar el crecimiento del ganado.

### **Evaluación del JECFA**

Quinta (1960) reunión del JECFA.

La quinta reunión del JECFA anotó que el dietilestilbestrol tiene propiedades carcinogénicas. Sin embargo, la información acerca de la carcinogenicidad no fue evaluada, no se realizó una evaluación de riesgos y no se entregó una conclusión acerca de la seguridad del dietilestilbestrol o de los estilbenos en los alimentos.

### **Medidas recomendadas de gestión de riesgos**

#### **Opción A**

Las propiedades genotóxicas y carcinogénicas de los estilbenos (no sólo del dietilestilbestrol sino también de otros como el dienestrol y el hexestrol) son bien conocidas a nivel internacional. Por ejemplo: el dietilestilbestrol es clasificado por la IARC como un carcinógeno humano conocido. Por esta razón su uso en los animales para la producción de alimentos está prohibido en la mayoría, si no es que en todos los países. Es importante que esta política ampliamente aceptada sea reconocida y confirmada por el Codex Alimentarius. Por lo tanto, el CCRVDF recomienda que los estilbenos no deberían ser usados en los animales para la producción de alimentos.

#### **Opción B**

Una evaluación de riesgos bien dirigida por el JECFA es el punto de inicio apropiado para la gestión de riesgos por el CCRVDF. El JECFA no ha entregado esa evaluación de riesgos sobre los estilbenos. Por lo tanto, el CCRVDF no debería hacer ninguna recomendación sobre la gestión de riesgos para estas sustancias.