



## PROGRAMA CONJUNTO FAO/OMS SOBRE NORMAS ALIMENTARIAS

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

Vigésima quinta reunión

(Virtual)

12-16 y 20 de julio de 2021

### CUESTIONES DE INTERÉS PLANTEADAS POR LA FAO/OMS Y POR EL COMITÉ MIXTO FAO/OMS DE EXPERTOS EN ADITIVOS ALIMENTARIOS (JECFA)

#### Información de la 88.ª reunión del JECFA

- Desde la última reunión del Comité del Codex sobre Residuos de Medicamentos Veterinarios en los Alimentos (CCRVD) (2018), se han convocado cinco reuniones del Comité Mixto FAO/OMS de Expertos en Aditivos Alimentarios (JECFA) (es decir, la 86.ª, 87.ª, 88.ª, 89.ª y 90.ª). En estas reuniones se abordaron aditivos alimentarios (86.ª, 87.ª y 89.ª reunión del JECFA), residuos de medicamentos veterinarios (88.ª reunión del JECFA) y contaminantes en los alimentos (90.ª reunión del JECFA). Los informes y monografías detalladas de estas reuniones pueden consultarse en las páginas web correspondientes de la FAO<sup>1</sup> y de la OMS<sup>2</sup>.
- La 88.ª reunión del JECFA se celebró en Roma (Italia), del 22 al 31 de octubre de 2019, a fin 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 (TRS 1023)<sup>3</sup>. En la serie de la OMS sobre aditivos alimentarios n.º 79<sup>4</sup>, se publicarán las monografías toxicológicas con la síntesis de los datos examinados por la 88.ª reunión del JECFA y en la Monografía de la FAO JECFA n.º 24<sup>5</sup> se publicaron las monografías sobre residuos en las que se resumen los datos examinados por el JECFA en dicha reunión.
- La 88.ª reunión del JECFA recomendó LMR para los siguientes medicamentos veterinarios: diflubenzurón (salmón - músculo y piel en proporciones naturales), halquinol (cerdo - músculo, piel más grasa, hígado y riñón), ivermectina (oveja, cerdo y cabra - grasa, riñón, hígado y músculo). Estas propuestas de LMR se debatirán en el tema 6.1 del programa<sup>6</sup>.
- Además, la 88.ª reunión del JECFA evaluó otros compuestos cuyo análisis no pudo terminarse (debido a que los datos eran incompletos) y también ofreció algunas consideraciones generales sobre cuestiones relacionadas con el trabajo del comité, como se resume en este documento.

#### Etión

- Durante la evaluación del etión por parte de la 85.ª reunión del JECFA (2017), se observó que la falta de datos cuantitativos o cualitativos sobre los metabolitos era una deficiencia importante que era necesario resolver antes de establecer cualquier LMR para esta sustancia. Se observó que al menos un metabolito (etión monoxón) conserva una actividad anticolinesterásica significativa, por lo que es necesario tenerlo en cuenta en la evaluación de los residuos. Además, en los datos disponibles no se identificaron todos los metabolitos de interés que pueden dar lugar a la toxicidad reproductiva identificada.
- Para resolver esta cuestión, una de las alternativas indicadas por el JECFA consistía en identificar y cuantificar todos los metabolitos activos del etión en los residuos presentes en tejidos e incluir estos metabolitos, junto con

<sup>1</sup><http://www.fao.org/food-safety/resources/publications/es/>

<sup>2</sup>[www.who.int/foodsafety/publications/jecfa/en/](http://www.who.int/foodsafety/publications/jecfa/en/)

<sup>3</sup><https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/330821/9789241210324-eng.pdf>

<sup>4</sup><http://www.who.int/foodsafety/publications/monographs/en/>

<sup>5</sup><http://www.fao.org/documents/card/es/c/ca9167en>

<sup>6</sup> CL 2020/17-RVDF

<http://www.fao.org/fao-who-codexalimentarius/committees/committee/related-circular-letters/es/?committee=CCRVD>  
CX/RVDF 20/25/6 <http://www.fao.org/fao-who-codexalimentarius/meetings/detail/es/?meeting=CCRVD&session=25>

el etión de origen, como RM. Otra posibilidad era seleccionar una sola sustancia como RM. Sin embargo, para estimar la actividad toxicológica del total de los residuos de etión (incluidos sus metabolitos), sería necesario conocer la relación RM:RT a lo largo del tiempo. Al no disponerse de estos datos, no se pudo realizar una evaluación precisa de la actividad toxicológica total de los residuos de etión (ni, por lo tanto, la evaluación de la exposición de los residuos subsiguiente).

7. Si bien no se presentaron datos pertinentes ante la 88.ª reunión del JECFA, el Comité realizó un análisis bibliográfico exhaustivo de las publicaciones aparecidas desde la 85.ª reunión del JECFA. No se hallaron datos adicionales que pudieran subsanar los vacíos señalados.
8. La 88.ª reunión del JECFA reiteró que sería necesario contar con la siguiente información, identificada por la 85.ª reunión del JECFA, para llevar a cabo la evaluación:
  - Un estudio de metabolismo, utilizando etión radiomarcado en el ganado bovino, para identificar los metabolitos y medir la eliminación de los residuos totales. Se deberían determinar RM adecuados y su distribución relativa en los tejidos comestibles, así como la proporción entre los residuos marcadores y los residuos totales. Una forma de resolver esta cuestión sería aportar un estudio realizado con arreglo a la VICH GL46.
  - En función del resultado de la determinación del metabolismo y del RM, si este fuera diferente del etión de origen, un estudio de residuos no-radiomarcados que se ajustara a las buenas prácticas en el uso de medicamentos veterinarios.
  - Una comparación entre los metabolitos en el ganado bovino y los metabolitos en especies de laboratorio, para tener la seguridad de que todos los residuos de interés toxicológico producidos en el ganado bovino están cubiertos por los estudios toxicológicos disponibles.
  - Método(s) analítico(s) que pueda(n) medir los RM adecuados en todos los tejidos comestibles, validado(s) con arreglo a las orientaciones establecidas, si se considera necesario cambiar el RM propuesto.

#### Flumetrina

9. La flumetrina ya se había evaluado en la 85.ª reunión del JECFA con el fin de recomendar un LMR para la miel. La 88.ª reunión del JECFA evaluó la flumetrina a petición de la 24.ª reunión del CCRVDF<sup>7</sup>, a fin de recomendar LMR para los tejidos comestibles y la leche del ganado bovino.
10. La 88.ª reunión del JECFA concluyó que no era posible recomendar LMR con los datos disponibles.
11. La primera cuestión importante fue la determinación incompleta del perfil metabólico en el ganado bovino. El Comité no pudo confirmar la identidad de los metabolitos en el ganado bovino. Tampoco se conoce la contribución de los distintos metabolitos al perfil de toxicidad de la flumetrina. Además, no había ningún estudio de eliminación de residuos radiomarcados que permitiera calcular la relación RM:RRT en los puntos de tiempo pertinentes.
12. La segunda cuestión importante fue la relativa al metabolito desconocido en la leche, que constituía el 11,5 % de los RRT. No se ha identificado este metabolito y no se sabe si se trata de uno de los que se han observado en los estudios metabólicos en ratas. Por lo tanto, tampoco se sabe si se forma en los animales de laboratorio utilizados en las pruebas de toxicidad y, por lo tanto, si se ha evaluado toxicológicamente.
13. Otra cuestión es la de la identificación del peor régimen de dosificación según las BPV autorizadas, en términos de los niveles de residuos en la grasa. Es muy probable que la flumetrina se acumule en la grasa después de tratamientos repetidos; sin embargo, no se han estudiado todos los regímenes de dosificación que probablemente darían lugar a los niveles más elevados de residuos en la grasa. A la hora de establecer LMR, se considera necesario saber cuál es la mayor concentración de residuos en las condiciones de uso aprobadas.
14. Para que el JECFA pueda recomendar LMR para la flumetrina en los tejidos y la leche de ganado bovino, se necesitarán los datos siguientes:
  - Datos para confirmar los metabolitos que se forman en el ganado bovino tras el tratamiento con flumetrina.
  - Datos para confirmar el RM y determinar la relación RM:RRT en los puntos de tiempo adecuados.

---

<sup>7</sup> REP18/RVDF, párr.112, Apéndice VI

<http://www.fao.org/fao-who-codexalimentarius/meetings/detail/es/?meeting=CCRVDF&session=24>

REP18/CAC, Apéndice VI: <http://www.fao.org/fao-who-codexalimentarius/meetings/detail/es/?meeting=CAC&session=41>

- Datos para determinar el metabolito no identificado en la leche y establecer si este metabolito se forma en las especies de laboratorio y, en caso contrario, establecer su perfil toxicológico.
- Datos sobre la eliminación de los residuos, procedentes de estudios realizados con arreglo a las BPV, utilizando el régimen de dosificación que dé lugar a los niveles de residuos más elevados y persistentes, tanto en los tejidos comestibles como en la leche.

#### Fosfomicina

15. La fosfomicina no ha sido evaluada previamente por el JECFA. La 88.ª reunión del JECFA evaluó la fosfomicina a petición de la 24.ª reunión del CCRVDF<sup>7</sup> con el fin de establecer una ingesta diaria admisible (IDA) y recomendar LRM en los tejidos comestibles de pollo/gallina y cerdo.
16. Teniendo en cuenta la información presentada por el patrocinador y las lagunas de datos que subsisten, a pesar de las extensas y detalladas búsquedas bibliográficas realizadas por la 88.ª reunión del JECFA, el Comité decidió que no era posible recomendar LMR para la fosfomicina en los tejidos comestibles de pollo/gallina y cerdo.
17. No se pudo evaluar el punto final de la resistencia microbiana, por lo que no fue posible determinar una ingesta diaria admisible microbiológica (IDAm) global. Por lo tanto, la 88.ª reunión del JECFA no pudo establecer una IDA para la fosfomicina.
18. Solo se disponía de información escasa sobre los usos orales aprobados de la fosfomicina en las especies de destino, al igual que sobre los regímenes de dosificación y los periodos de suspensión previstos. No se disponía de información sobre los usos aprobados por otras vías de administración.
19. El patrocinador no proporcionó resultados de estudios originales. Los datos sobre residuos de fosfomicina en pollo/gallina y cerdo disponibles en la bibliografía no eran suficientes para evaluar la eliminación de los residuos. La información de los artículos sobre la eliminación de los residuos en las especies de destino era incongruente. Los estudios realizados en pollo/gallina con dosis inferiores dieron lugar a concentraciones iniciales de residuos más elevadas. Únicamente se disponía de concentraciones medias de residuos y se ofrecía escasa información sobre la variación en torno a la media. No se sabía si esto podía estar relacionado con una validación inadecuada del método, la cría de animales u otros factores. Por ello, no se pudieron evaluar las incongruencias con mayor detalle.
20. No se disponía de estudios de eliminación de residuos en pollo/gallina que utilizaran la máxima duración prevista del tratamiento ni de estudios en cerdos que utilizaran la máxima dosis y duración previstas.
21. No se dispone de ningún método analítico, validado de acuerdo con los requisitos publicados en las *Directrices para el diseño e implementación de programas nacionales reglamentarios de aseguramiento de la inocuidad alimentaria relacionados con el uso de medicamentos veterinarios en los animales destinados a la producción de alimentos* (CXG 71-2009)<sup>8</sup> del Codex.
22. La 88.ª reunión del JECFA señaló que se necesitarán los siguientes datos para finalizar la evaluación:
  - Información sobre la selección y la aparición de resistencia en la microbiota del tracto gastrointestinal.
  - Resultado de estudios no radiomarcados en ambas especies de destino, utilizando la dosis más alta y la mayor duración del tratamiento previstas, así como la vía de administración que dé lugar a las mayores concentraciones del residuo en los tejidos comestibles procedentes de los animales tratados.
  - Informes completos de estudios, en los que se incluyan concentraciones de residuos en muestras individuales.
  - Datos completos de validación con arreglo a los requisitos publicados en la CXG71 para el método de cromatografía líquida acoplada a espectrometría de masas en tándem (CL-EM/EM), para permitir la evaluación de la facilidad de uso de la CL-EM/EM en el control rutinario de residuos.

#### Selamectina

23. La 88.ª reunión del JECFA evaluó la selamectina en el marco de un programa piloto en el que se realiza una revisión paralela de la información al mismo tiempo que el patrocinador solicita a las autoridades nacionales la aprobación para la especie propuesta, tal como se debatió en la 24.ª reunión del CCRVDF<sup>9</sup>.

---

<sup>8</sup><http://www.fao.org/fao-who-codexalimentarius/meetings/detail/es/?meeting=CCRVDF&session=25>

<sup>9</sup> REP18/RVDF, párrs.98-103

<http://www.fao.org/fao-who-codexalimentarius/meetings/detail/es/?meeting=CCRVDF&session=24>

24. La 88.ª reunión del JECFA estableció una IDA de 0–0,01 mg/kg pc y una DRA de 0,4 mg/kg pc, aunque no se pudieron recomendar LMR debido a la insuficiente caracterización de los residuos, la falta de datos necesarios para establecer una proporción de RM:RRT fiable a lo largo del tiempo y la ausencia de un método analítico para la vigilancia.
25. La 88.ª reunión del JECFA señaló que serán necesarios los siguientes datos para finalizar la evaluación de residuos:
  - Caracterización de los residuos en los tejidos a fin de establecer una RM:RRT.
  - Un estudio de eliminación del RM en condiciones de uso.
  - Información sobre un método analítico adecuado a efectos de la vigilancia.
  - Información sobre el periodo de suspensión propuesto.
  - Confirmación de la estabilidad del radiomarcador en los tejidos.

### ***Consideraciones generales***

26. A continuación se resumen algunas de las consideraciones generales formuladas por la 88.ª reunión del JECFA: las consideraciones completas se han publicado y pueden consultarse en el n.º 1023 de la TRS.

### **Observaciones del JECFA sobre el proceso de examen paralelo**

27. A partir de la experiencia con la evaluación de la selamectina, la 88.ª reunión del JECFA formuló varias consideraciones sobre el proceso de examen paralelo, que se indican a continuación.
28. El JECFA concluyó que el proceso y los requisitos para este enfoque, consistente en un examen paralelo, deberían ser fundamentalmente los mismos que para un compuesto que ya se haya registrado en un Estado miembro. Uno de ellos es el de aportar toda la información necesaria para establecer un valor de referencia basado en la salud humana (HBGV, por sus siglas en inglés) y recomendar LMR en el tejido o tejidos de interés, según el mandato del JECFA. El Comité observó que se había proporcionado escasa información sobre lo ocurrido con los residuos en el animal de destino y destacó que un examen paralelo exige que se presente toda la información pertinente. El Comité subrayó que para recomendar LMR se necesita un expediente completo, en el que figuren tanto los datos necesarios para caracterizar la toxicidad del compuesto que permita establecer un HBGV, como una IDA o una DRA, así como información sobre la absorción, el metabolismo, la disposición y la eliminación de los residuos, y la vigilancia con un método analítico adecuado.
29. El JECFA reconoció que tal vez no existan BPV finalizadas para un producto que no se haya aprobado o registrado formalmente. Sin embargo, para facilitar el examen por parte del JECFA, se debería proporcionar el régimen o regímenes de dosificación y el periodo o periodos de suspensión. Esta información es necesaria para recomendar LMR adecuados. Es igualmente importante disponer de información sobre el estado de la evaluación que está llevando a cabo en paralelo una autoridad nacional.
30. El JECFA tomó nota de que el CCRVDF había acordado elaborar un documento de debate para examinar las ventajas y desventajas del enfoque consistente en la evaluación de compuestos en paralelo. Aunque el JECFA apoya el enfoque en términos generales, consideraría conveniente que se continuara debatiendo sobre este proceso. Esta cuestión se debatirá en el tema 9 del programa<sup>10</sup>.

### **Informe del Grupo de trabajo del JECFA/JMPR sobre la definición de residuo**

31. Los grupos de trabajo anteriores del JECFA y la Reunión Conjunta FAO/OMS de Expertos sobre Evaluación de Riesgos Microbiológicos (JMPR) (es decir, los que se ocupan de la estimación de una exposición que no abarque toda la vida y de la exposición alimentaria a residuos de sustancias farmacéuticas o plaguicidas) han recomendado que ambos organismos intenten armonizar sus definiciones de residuos para facilitar la evaluación de la exposición de los compuestos de doble uso (es decir, los que se utilizan como medicamentos veterinarios y como plaguicidas) y la armonización de las estrategias de aplicación.
32. Atendiendo a esta recomendación, un grupo de trabajo conjunto de expertos del JECFA y las JMPR se reunió con un grupo de trabajo de la Organización para la Cooperación y el Desarrollo Económicos (OCDE) en Ginebra entre el 3 y el 7 de diciembre de 2018.
33. Entre las conclusiones y recomendaciones del grupo de trabajo del JECFA y la JMPR sobre la definición de los

---

<sup>10</sup> CL 2021/5/OCS-RVDF

<http://www.fao.org/fao-who-codexalimentarius/committees/committee/related-circular-letters/es/?committee=CCRVDF>  
CX/RVDF 20/25/10 <http://www.fao.org/fao-who-codexalimentarius/meetings/detail/es/?meeting=CCRVDF&session=25>

residuos figuran las que se exponen a continuación:

- Para los compuestos de doble uso, a la hora de determinar el residuo pertinente de interés toxicológico o microbiológico, el grupo de trabajo recomienda que se continúe utilizando el enfoque más perfeccionado, es decir, una evaluación toxicológica de todos los metabolitos y degradados identificados (por encima de un porcentaje establecido del RT) sobre la base de los datos presentados por los patrocinadores.
  - Pese a que la JMPR aplica este enfoque en forma rutinaria, son raras las ocasiones en que el JECFA ha contado con los datos pertinentes para utilizarlo en su labor de evaluación.
  - En los casos en que el expediente del medicamento veterinario no contenga los datos toxicológicos pertinentes, el JECFA insta al patrocinador a acceder a tales datos, de ser posible. Ello podría significar, por ejemplo, comprar dichos datos o el derecho de remitirse al expediente del patrocinador del plaguicida.
  - El mero uso del informe o la monografía de la JMPR no suele ser una opción viable para los expertos del JECFA, ya que los documentos de la JMPR solo proporcionan un resumen de los datos (no los datos originales). El JECFA continuará utilizando el método RRT cuando no sea posible recurrir a un enfoque más preciso. Se señaló que el enfoque RRT es menos preciso y puede ser significativamente (e innecesariamente) más conservador que el enfoque de la JMPR, pero puede ser la única estrategia viable para aquellos compuestos para los que no se dispone de los datos pertinentes.
- Con respecto a la identificación y evaluación de metabolitos de los productos de origen animal:
  - Tal como se describe en VICH GL46, un umbral para la identificación de metabolitos de interés podría ser:
    - $\geq 100 \mu\text{g}/\text{kg}$ ; o
    - $\geq 10\%$  del RRT, en una muestra tomada en el primer intervalo de eutanasia (o tras alcanzar un nivel estable, o al final o cerca del final del tratamiento para los productos farmacéuticos de uso continuo).
  - El grupo de trabajo recomienda que la JMPR siga un criterio similar para la identificación de metabolitos que suscitan preocupación en los productos de origen animal, en paralelo con los actuales métodos de la JMPR para establecer los umbrales de identificación de los metabolitos.
  - El JECFA y la JMPR confirmaron la expectativa de que la mayor parte de los RT se identifique estructuralmente. Si ello no es factible, se espera que el patrocinador ofrezca una explicación científica del motivo por el que no es posible.
  - El grupo de trabajo recomienda que se añada a las directrices de la OCDE un enfoque de RT, como el de RRT, para contemplar los casos en que los datos son insuficientes para poder evaluar cada metabolito en forma individual.
- Para la evaluación de los residuos ligados, la JMPR y el JECFA deberían comparar los métodos de extracción analítica utilizados para demostrar en forma definitiva que el residuo está verdaderamente "ligado". Pese a que no es necesario proporcionar información detallada sobre los protocolos de extracción, se debería describir el procedimiento general de extracción realizado (por ejemplo, digestión ácida, básica o enzimática).
- Se debería armonizar la definición de "músculo" y "grasa" entre el CCRVDF y el CCPR. Esta cuestión se examinó<sup>11</sup> en la 51.ª reunión del CCPR (2019) y se continuará debatiendo<sup>12</sup> en la 52.ª reunión del CCPR (2021). La 25.ª reunión del CCRVDF examinaría esta cuestión en el tema 8 del programa<sup>13</sup>.
- Al definir los residuos con fines de vigilancia, tanto el JECFA como la JMPR deberían incluir las instrucciones pertinentes necesarias para su análisis (por ejemplo, la hidrólisis de los conjugados).
- La 81.ª reunión del JECFA (2015) llegó a la conclusión de que, si estuviera disponible, en la evaluación se

<sup>11</sup> REP19/PR, párrafos 157-177, 179(v); CX/PR 19/51/3-Add.1 y CX/PR 19/51/12

<http://www.fao.org/fao-who-codexalimentarius/meetings/detail/es/?meeting=CCPR&session=51>

<sup>12</sup>CL 2020/13-PR

<http://www.fao.org/fao-who-codexalimentarius/committees/committee/related-circular-letters/es/?committee=CCPR>

<http://www.fao.org/fao-who-codexalimentarius/meetings/detail/es/?meeting=CCPR&session=52>

<sup>13</sup> CX/RVDF 20/25/9 <http://www.fao.org/fao-who-codexalimentarius/meetings/detail/es/?meeting=CCRVDF&session=25>

debería considerar la información relativa al posible efecto de la elaboración de alimentos en los residuos. En el caso de las sustancias de doble uso, el JECFA debería tener en cuenta la información pertinente sobre los efectos de la elaboración que figura en las monografías de la JMPR.

- Se deberían actualizar los documentos orientativos para los autores de monografías del JECFA en cuanto a los enfoques para la evaluación de metabolitos, incluido el TTC.
- El JECFA y las JMPR deberían estudiar los valores o niveles mínimos (indicados en porcentaje o  $\mu\text{g}/\text{kg}$ ) que son necesarios para considerar que un metabolito tiene un impacto toxicológico significativo en la evaluación de la exposición.

34. Desde la reunión de 2018, el grupo de trabajo de la OCDE ha continuado los debates electrónicos sobre las cuestiones de interés con el objeto de establecer una definición común de residuo. Se están llevando a cabo evaluaciones de estudios de casos que utilizan datos para compuestos concretos.
35. La 88.<sup>a</sup> reunión del JECFA estuvo de acuerdo con las conclusiones y recomendaciones anteriores, y apoya que se continúe trabajando sobre este tema.

#### Consideraciones generales sobre el uso de la literatura científica en la evaluación de riesgos

36. La 88.<sup>a</sup> reunión del JECFA consideró que la fuente ideal de los datos que se utilizan en una evaluación científica de riesgos son los estudios realizados y presentados con arreglo a directrices acordadas internacionalmente, y llevados a cabo de conformidad con los principios de las BPL, si procede. Lo ideal es que en los informes de estos estudios figuren datos individuales y no solo resúmenes estadísticos. Sin embargo, el JECFA reconoció que la literatura científica publicada puede proporcionar pruebas que respalden la evaluación, y afirmó que tiene en cuenta todas las pruebas pertinentes (por ejemplo, publicaciones revisadas por pares y tesis) en apoyo de una evaluación de riesgos. Dicha literatura debe estar en inglés y, cuando el idioma original de una publicación sea otro, el patrocinador debe proporcionar una traducción adecuada.
37. Para la evaluación toxicológica, en los informes publicados de estudios de toxicidad debería figurar una descripción clara de los datos del estudio que incluya lo siguiente, según proceda: características de los animales tratados (edad, peso, sexo, especie y cepa o raza), diseño experimental (número de grupos de dosis, dosis administradas, número de animales por grupo, duración y programa de tratamiento, y vía y método de administración), sustancia administrada (identidad, fuente, pureza y formulación utilizada), puntos finales medidos (con información suficiente para evaluar los métodos utilizados, como una referencia publicada) y un resumen de los resultados con información estadística adecuada (como la media y la desviación estándar).
38. Para la evaluación de residuos, en los informes publicados debería figurar, como mínimo, una descripción clara de los datos del estudio, que incluya lo siguiente, según proceda: características de los animales tratados (edad y peso), diseño experimental, condiciones de uso (formulación del medicamento, vía y método de administración, dosis utilizada(s), número de administraciones e intervalo entre las dosis), el método analítico (descripción, rango, resultados de la validación, LD y LC), los programas de muestreo, los parámetros farmacocinéticos y los datos resumidos de eliminación de residuos (es decir, datos de medias o medianas con las DE). Si la publicación se refiere a estudios radiomarcados, es necesario aportar datos suficientes sobre la posición del radiomarcado, la actividad y los ensayos realizados, con objeto de permitir la evaluación del grado de metabolismo, las vías metabólicas, la excreción por la orina y las heces, o la eliminación del RM y el residuo total en el tejido con sus proporciones, según el tipo de estudio. Idealmente, deberían informarse todos los datos y parámetros individuales.
39. El JECFA no podrá utilizar los informes en los que falte información crítica. Por lo tanto, se insta a los patrocinadores a tener en cuenta estos aspectos a la hora de presentar un paquete de datos para su evaluación por el JECFA.

#### Efectos microbiológicos en la evaluación de la inocuidad de los residuos de medicamentos veterinarios en los alimentos

40. El JECFA evalúa el riesgo crónico que presentan los residuos de medicamentos veterinarios en los alimentos para el caso de los animales productores de alimentos mediante la determinación de una IDA, a partir de los efectos toxicológicos o farmacológicos. En el caso de medicamentos veterinarios con actividad antibacteriana, también se evalúan los efectos en la microbiota intestinal humana, con el objeto de establecer una IDAm.
41. El JECFA sigue la VICH GL36, que ofrece un enfoque por pasos para determinar si los residuos de medicamentos con actividad antimicrobiana que llegan al colon humano siguen siendo microbiológicamente activos, y si es necesario determinar una IDAm. En esta evaluación se tienen en cuenta dos puntos finales de interés para la salud humana: la alteración de la colonización del microbioma intestinal humano y el aumento de la(s)

población(es) de bacterias resistentes en el microbioma intestinal humano. En la directriz, se define la resistencia como el aumento de la(s) población(es) de bacterias en el tracto intestinal que es (son) insensible(s) al medicamento de prueba o a otros medicamentos antimicrobianos. La 85.ª reunión del JECFA indicó los métodos adecuados para tales evaluaciones, de conformidad con la VICH GL36.

42. La 88.ª reunión del JECFA señaló que, aunque los patrocinadores suelen proporcionar datos adecuados sobre la alteración de la barrera de colonización, a menudo no ofrecen datos para abordar el punto final de la resistencia a los antimicrobianos que suscita preocupación. Sin dicha información, es posible que el JECFA no logre llevar a cabo su evaluación, lo que da lugar a la incapacidad de establecer una IDA para el compuesto, como ocurrió con la fosfomicina en la 88.ª reunión del JECFA. Por lo tanto, el Comité subraya la necesidad de que, a la hora de presentar un paquete de datos para su evaluación por el JECFA, los patrocinadores tengan en cuenta la posibilidad de que los niveles de residuos de medicamentos veterinarios en los alimentos favorezcan el desarrollo de resistencia en la microbiota del tracto gastrointestinal. En VICH GL36 se proporcionan sistemas y métodos de ensayo *in vivo* e *in vitro* adecuados para determinar la concentración sin efecto adverso observado (NOAEC) y el nivel sin efecto adverso observado (NOAEL) para el punto final de resistencia a los antimicrobianos.

#### **Capítulos actualizados de los Criterios de Salud Ambiental 240<sup>14</sup> - Principios y métodos de evaluación de riesgos por presencia de sustancias químicas en los alimentos**

43. Desde la publicación del documento EHC 240 en 2009, la ciencia ha seguido evolucionando, así como las prácticas de evaluación de riesgos. La FAO y la OMS han concluido recientemente varios proyectos para actualizar los apartados siguientes:
- **Sección 4.5 - Genotoxicidad<sup>15</sup>:** En los próximos meses se incorporará a la versión en línea de EHC 240 la Sección 4.5 actualizada sobre genotoxicidad, publicada en noviembre de 2020.
  - **Capítulo 5 - Evaluación dosis-respuesta y derivación de valores de referencia basados en la salud<sup>16</sup>:** En los próximos meses se incorporará a la versión en línea de EHC 240 el Capítulo 5 actualizado sobre la evaluación dosis-respuesta y la derivación de valores de referencia basados en la salud, publicado en diciembre de 2020.
  - **Capítulo 6 -Evaluación de la exposición alimentaria a sustancias químicas en los alimentos<sup>17</sup>:** En los próximos meses se incorporará a la versión en línea de EHC 240 el Capítulo 6 actualizado sobre la evaluación de la exposición alimentaria a sustancias químicas en los alimentos, publicado en noviembre de 2020.
  - **Sección 9.1.4.2 Enzimas<sup>18</sup>:** En los próximos meses se incorporará a la versión en línea de EHC 240 la Sección 9.1.4.2 actualizada sobre las enzimas, publicada en noviembre de 2020.

#### **Evaluación de los residuos de medicamentos veterinarios en los alimentos: consideraciones al tratar con datos subóptimos**

44. Aunque el proceso de evaluación de riesgos de los residuos de medicamentos veterinarios continúa evolucionando a medida que surgen nuevos datos, un desafío recurrente para el JECFA es la presentación de datos subóptimos o incompletos con la expectativa de respaldar una evaluación de riesgos sólida. En una nueva publicación se describen los recientes avances en la evaluación de riesgos de residuos de medicamentos veterinarios, así como las consecuencias específicas de contar con datos subóptimos en el proceso de evaluación de riesgos. Cuando es posible, también se ofrecen soluciones prácticas a estos problemas. Se proporcionan ejemplos de casos de evaluaciones recientes de medicamentos veterinarios por parte del JECFA para cuantificar e ilustrar claramente los conceptos que se describen. La información proporcionada pretende facilitar la generación de datos de mejor calidad que permitan realizar evaluaciones de riesgos de residuos de medicamentos veterinarios más oportunas y sólidas.
45. El trabajo<sup>19</sup> se publicó en *Regulatory Toxicology and Pharmacology* (volumen 118, diciembre de 2020).

#### **Metodología armonizada para evaluar la exposición alimentaria crónica a los residuos de compuestos utilizados como plaguicidas y medicamentos veterinarios**

<sup>14</sup><https://www.who.int/publications/i/item/9789241572408>

<sup>15</sup>[https://www.who.int/docs/default-source/food-safety/publications/section4-5-genotoxicity.pdf?sfvrsn=8ec3434\\_2](https://www.who.int/docs/default-source/food-safety/publications/section4-5-genotoxicity.pdf?sfvrsn=8ec3434_2)

<sup>16</sup>[https://www.who.int/docs/default-source/food-safety/publications/chapter5-dose-response.pdf?sfvrsn=32edc2c6\\_5](https://www.who.int/docs/default-source/food-safety/publications/chapter5-dose-response.pdf?sfvrsn=32edc2c6_5)

<sup>17</sup>[https://www.who.int/docs/default-source/food-safety/publications/chapter6-dietary-exposure.pdf?sfvrsn=26d37b15\\_6](https://www.who.int/docs/default-source/food-safety/publications/chapter6-dietary-exposure.pdf?sfvrsn=26d37b15_6)

<sup>18</sup>[https://www.who.int/docs/default-source/food-safety/publications/section9-1-4-2-enzymes.pdf?sfvrsn=e238e86e\\_2](https://www.who.int/docs/default-source/food-safety/publications/section9-1-4-2-enzymes.pdf?sfvrsn=e238e86e_2)

<sup>19</sup><https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0273230020302324?via%3Dihub>

46. La evaluación del riesgo que plantean los residuos de plaguicidas y de medicamentos veterinarios en los alimentos es un campo en constante evolución. En los últimos años, el JECFA y las JMPR han emprendido una serie de actividades para garantizar, en la medida de lo posible, la armonización de los enfoques que se utilizan con el objeto de asegurar el mayor fundamento científico para la evaluación de riesgos.
47. El trabajo<sup>20</sup> se publicó el año pasado en la *Critical Review in Toxicology (Crit Rev Toxicol. 2019; 49(1):1-10)*, y en él se describen los modelos utilizados por los dos comités para evaluar la exposición alimentaria crónica y, además, se ilustran los resultados de las evaluaciones combinadas de la exposición alimentaria crónica para ocho compuestos que se utilizan como plaguicidas y como medicamentos veterinarios. En el trabajo se comparan los resultados de los modelos utilizados por las JMPR y el JECFA con los de las estimaciones nacionales realizadas por 17 países.

**Actividades sobre la inocuidad de los piensos pertinentes para la inocuidad de los alimentos y el trabajo del CCRVDF**

48. La información sobre estas actividades se proporcionará en el documento CX/RVDF 20/25/3-Add.1<sup>21</sup>.

**Actividades sobre la resistencia a los antimicrobianos**

49. En esta sección se ofrece una actualización resumida de las actividades sobre la resistencia a los antimicrobianos (RAM) que se han llevado a cabo desde la última reunión del CCRVDF.
50. Las JEMRA, en colaboración con la OIE, publicaron un informe de reunión titulado *Foodborne AMR: Role of the Environment, Crops and Biocides (MRA 34)*<sup>22</sup> [La RAM transmitida por los alimentos: el papel del entorno, los cultivos y los biocidas].
51. El Secretario General de las Naciones Unidas convocó el Grupo especial de coordinación interinstitucional (IACG) de la ONU sobre la RAM después de la Reunión de Alto Nivel de las Naciones Unidas sobre esta cuestión. El IACG reunió a asociados de las Naciones Unidas, organizaciones internacionales y personas con experiencia en salud humana y sanidad animal y vegetal, así como en los sectores de la alimentación, los piensos, el comercio, el desarrollo y el ambiente, con objeto de elaborar un plan de lucha contra la RAM. La OMS se ocupó de la Secretaría del IACG, con contribuciones de la FAO y la OIE. El IACG finalizó su mandato el 29 de abril de 2019 con la entrega de su informe<sup>23</sup> al Secretario General de la ONU.
52. Tras un proceso de consulta de dos años, el Tripartito ha elaborado un marco de seguimiento y evaluación<sup>24</sup> de BPA con una lista armonizada de indicadores para su seguimiento a nivel nacional y mundial. Actualmente, el Tripartito está elaborando orientaciones para los países sobre el desarrollo de marcos nacionales de seguimiento de los Planes de Acción Nacionales a través de evaluaciones en el ámbito de cada país, que incluyen evaluaciones mediante el estudio de documentación.
53. El TFAMR está trabajando en la elaboración de nuevas Directrices del Codex sobre el seguimiento y la vigilancia integrados de la RAM transmitida por los alimentos y en la actualización del *Código de prácticas del Codex para reducir al mínimo y contener la resistencia a los antimicrobianos* (CXC 61-2005). El grupo de acción se reunió en Pionchang, República de Corea, en diciembre de 2019 (REP20/AMR)<sup>25</sup>.
54. Dada la naturaleza transnacional y multisectorial de la RAM y el apoyo solicitado a los países y otras partes interesadas, las organizaciones del Tripartito están ampliando las iniciativas actuales de apoyo a los países a fin de contrarrestar urgentemente esta amenaza inmediata a través del enfoque "Una Salud" y han puesto en marcha el Fondo Fiduciario de Asociados Múltiples contra la RAM. El AMR-MPTF (por sus siglas en inglés) es una iniciativa estratégica, intersectorial y de múltiples partes interesadas que promueve la colaboración y la financiación para utilizar el poder de convocatoria y de coordinación del Tripartito, así como sus mandatos y conocimientos técnicos, con objeto de mitigar el riesgo de la RAM y contribuir a la consecución de los ODS catalizando la aplicación de los Planes de Acción Nacionales "Una Salud" contra la RAM.
55. Las organizaciones del Tripartito constituido por la FAO, la OIE y la OMS están estableciendo una Secretaría Conjunta del Tripartito con carácter permanente para dirigir y coordinar la respuesta mundial a la RAM, en estrecha colaboración con organizaciones dentro del ámbito de la ONU y también fuera de él. La Secretaría Conjunta del Tripartito consolida la cooperación entre la FAO, la OIE y la OMS aprovechando sus respectivos

<sup>20</sup><https://www.tandfonline.com/doi/full/10.1080/10408444.2019.1578729>

<sup>21</sup><http://www.fao.org/fao-who-codexalimentarius/meetings/detail/jp/?meeting=CCRVDF&session=25>

<sup>22</sup><http://www.fao.org/3/ca6724en/ca6724en.pdf>

<sup>23</sup><https://www.who.int/antimicrobial-resistance/interagency-coordination-group/final-report/es/>

<sup>24</sup><https://www.who.int/antimicrobial-resistance/global-action-plan/monitoring-evaluation/tripartite-framework/en>

<sup>25</sup><http://www.fao.org/fao-who-codexalimentarius/meetings/detail/es/?meeting=TFAMR&session=7>



mandatos fundamentales y sus ventajas comparativas para abordar las necesidades de la respuesta mundial en todos los aspectos del enfoque “Una Salud”.

56. Después de que se hubiera alcanzado un consenso acerca del proyecto de un portal común de datos sobre la RAM, las organizaciones del tripartito, en todos los niveles, acordaron el proyecto del Sistema de Vigilancia Integrado del Tripartito, aprobado por reuniones ejecutivas del Tripartito en 2017 y 2018. Se realizó un estudio de factibilidad, y el 30 de abril de 2019, el personal de las tres organizaciones que trabajan sobre los temas relativos a la vigilancia de la RAM debatió y acordó los detalles técnicos. La plataforma TISSA es un primer paso hacia un sistema integrado de vigilancia de la RAM y del uso de los antimicrobianos (UAM). Además, la estructura informática actualmente propuesta tiene una flexibilidad que le permite ser más amplia y almacenar también otros tipos de datos, enlaces y documentos. La plataforma TISSA supone una oportunidad de mostrar el éxito de la colaboración del Tripartito. Es posible concretarla en poco tiempo y probablemente tenga una repercusión significativa a escala mundial, pero también en cada país, al estimular los esfuerzos para crear bases de datos nacionales sobre RAM/UAM.
57. El Grupo Asesor sobre la Vigilancia Integrada de la Resistencia a los Antimicrobianos (AGISAR) de la OMS se ha disuelto. Se espera que el nuevo AGISAR Tripartito proporcione apoyo técnico adicional al Tripartito en materia de RAM.

**SIGLAS Y ACRÓNIMOS UTILIZADOS EN ESTE DOCUMENTO**

IDA	Ingesta diaria admisible
AGISAR	Grupo Asesor de la OMS sobre la Vigilancia Integrada de la Resistencia a los Antimicrobianos
T-AGISAR	Grupo Asesor Tripartito sobre el Apoyo Intersectorial en Materia de Resistencia a los Antimicrobianos
RAM	Resistencia a los antimicrobianos
AMR-MPTF	Fondo Fiduciario de Asociados Múltiples contra la RAM
UAM	Uso de antimicrobianos
DRA	Dosis de referencia aguda
CCPR	Comité del Codex sobre Residuos de Plaguicidas
CCRVDF	Comité del Codex sobre Residuos de Medicamentos Veterinarios en los Alimentos
CXG	Directrices del Codex
EHC	Criterios de salud ambiental
FAO	Organización de las Naciones Unidas para la Alimentación y la Agricultura
PAM	Plan de Acción Mundial sobre la Resistencia a los Antimicrobianos
GL	Directriz o directrices
BPL	Buenas prácticas de laboratorio
BPV	Buenas prácticas veterinarias
HBGV	Valor de referencia basado en la salud
IACG	Grupo Especial de Coordinación Interinstitucional sobre la Resistencia a los Antimicrobianos de las Naciones Unidas
JECFA	Comité Mixto FAO/OMS de Expertos en Aditivos Alimentarios
JEMRA	Consultas Mixtas FAO/OMS de Expertos sobre Evaluación de Riesgos Microbiológicos
JMPR	Reunión Conjunta FAO/OMS sobre Residuos de Plaguicidas
CL	Cromatografía líquida
LD	Límite de detección
LC	Límite de cuantificación
PAN	Plan de Acción Nacional sobre la RAM
IDAm	Ingesta diaria admisible microbiológica
RM	Residuo marcador
MRA	Evaluación de riesgos microbiológicos
LMR	Límite máximo de residuos
EM	Espectrometría de masas
NOAEC	Concentración sin efecto adverso observado
NOAEL	Nivel sin efecto adverso observado
OCDE	Organización para la Cooperación y el Desarrollo Económicos
OIE	Organización Mundial de Sanidad Animal
DE	Desviación estándar
ODS	Objetivos de Desarrollo Sostenible
TFAMR	Grupo de Acción Intergubernamental Especial del Codex sobre Resistencia a los Antimicrobianos
TISSA	Sistema de Vigilancia Integrado del Tripartito
SCT	Secretaría Conjunta del Tripartito
RT	Residuo total
RRT	Residuo radioactivo total
TRS	Serie de Informes Técnicos
TTC	Umbral de preocupación toxicológica
UN	Naciones Unidas
VICH	Cooperación Internacional para la Armonización de los Requisitos Técnicos relativos al Registro de Medicamentos Veterinarios
OMS	Organización Mundial de la Salud