

**ESTADOS UNIDOS - MANTENIMIENTO DE
LA SUSPENSIÓN DE OBLIGACIONES EN
LA DIFERENCIA CE - HORMONAS**

Informe del Grupo Especial

Addendum

El presente addendum contiene el anexo F del informe del Grupo Especial que figura en el documento WT/DS320/R. Los demás anexos pueden encontrarse en las adiciones siguientes:

- Anexo A: Add.1
- Anexo B: Add.2
- Anexo C: Add.3
- Anexo D: Add.4
- Anexo E: Add.5
- Anexo G: Add.7

ANEXO F

**OBSERVACIONES DE LAS PARTES SOBRE LAS RESPUESTAS DE
LOS EXPERTOS CIENTÍFICOS, EL CODEX, EL JECFA Y EL CIIC
A LAS PREGUNTAS FORMULADAS POR EL GRUPO ESPECIAL
Y OBSERVACIONES DE LAS PARTES SOBRE LAS
OBSERVACIONES DE OTRAS PARTES**

Índice		Página
Anexo F-1	Observaciones de las Comunidades Europeas sobre las respuestas de los expertos científicos a las preguntas formuladas por el Grupo Especial (30 de junio de 2006)	F-2
Anexo F-2	Observaciones de las Comunidades Europeas sobre las respuestas del Codex, el JECFA y el CIIC a las preguntas formuladas por el Grupo Especial (30 de junio de 2006)	F-49
Anexo F-3	Observaciones de las Comunidades Europeas sobre las observaciones de los Estados Unidos y el Canadá acerca de las respuestas de los expertos científicos a las preguntas formuladas por el Grupo Especial (12 de julio de 2006)	F-65
Anexo F-4	Observaciones de los Estados Unidos sobre las respuestas de los expertos científicos, el Codex, el JECFA y el CIIC a las preguntas formuladas por el Grupo Especial (30 de junio de 2006)	F-121
Anexo F-5	Observaciones de los Estados Unidos sobre las observaciones de las Comunidades Europeas acerca de las respuestas de los expertos científicos, el Codex, el JECFA y el CIIC a las preguntas formuladas por el Grupo Especial (12 de julio de 2006)	F-170

ANEXO F-1

OBSERVACIONES DE LAS COMUNIDADES EUROPEAS SOBRE LAS RESPUESTAS DE LOS EXPERTOS CIENTÍFICOS A LAS PREGUNTAS FORMULADAS POR EL GRUPO ESPECIAL

(30 de junio de 2006)

A. DEFINICIONES GENERALES

Pregunta 1

Sírvase proporcionar definiciones básicas y breves de las seis hormonas en cuestión (estradiol-17 β , progesterona, testosterona, acetato de trembolona, zeranol y acetato de melengestrol), indicando la fuente de la definición cuando corresponda.

Observaciones de las CE

La respuesta del Dr. Boisseau no tiene en cuenta ningún avance en los conocimientos toxicológicos sobre estas hormonas, y en particular sobre el estradiol, desde los 70° y 80° informes del JECFA. Desde entonces, se han publicado nuevos datos relativos a los residuos de las hormonas en tejidos y su repercusión toxicológica. En su respuesta, únicamente ha proporcionado una definición reglamentaria limitada. Más específicamente, por lo que se refiere al estradiol, la aromatización de andrógenos a estrógenos es también muy significativa en tejido adiposo. En sus definiciones, menciona únicamente las fuentes primarias de producción en el organismo humano y no describe la variabilidad durante la vida de una persona. Además, su definición no recalca el hecho de que el zeranol es un estrógeno muy potente. El zeranol no es un "estrógeno natural" al que estén expuestas las personas. De hecho, es preciso tomar grandes precauciones para evitar la presencia de hongos del género *Fusarium* en piensos para animales y, sobre todo, en productos para consumo humano. En cuanto a la administración de estas hormonas mediante implantes, afirma, utilizando el presente de indicativo, que "la oreja se desecha", cuando en realidad esto no se sabe con certeza ni es seguro que se haga en la práctica en todos los casos. Por consiguiente, debería haber dicho: "la oreja debería desecharse en el sacrificio". Además, el implante no siempre se aplica en la oreja, sino que puede también aplicarse en la papada, sobre todo cuando se realizan implantes múltiples. Asimismo, algunas recomendaciones nuevas acerca del uso de la trembolona contemplan la posibilidad de realizar implantes múltiples en novillos o vaquillas.

Pregunta 2

Sírvase proporcionar las definiciones de los términos siguientes, en la medida en que se relacionan con las hormonas en cuestión, e indicando, cuando corresponda, la fuente de la definición: agentes anabólicos, esteroides, estrógenos esteroides, compuestos principales/metabolitos, metabolitos catecólicos, mitogenicidad, mutagenicidad, actividad androgénica/estrogénica, genotoxicidad, potencial genotóxico, carcinogenicidad, tumorigenicidad. Sírvase identificar y describir en las respuestas las diferencias pertinentes entre los términos.

Observaciones de las CE

La respuesta del Dr. Boisseau, en la que dice: "En mi correo electrónico de 26 de abril de 2006 he indicado que no considero que estoy en condiciones de responder a esta pregunta" hace dudar de la fiabilidad de su respuesta a la pregunta 1 y, de hecho, a las demás preguntas. Como han señalado las CE durante el procedimiento de selección, el Dr. Boisseau no es experto en estas sustancias, ya que no ha realizado, al parecer, ninguna investigación específica sobre estas sustancias

durante su vida profesional. El Dr. Boisseau lo ha admitido explícitamente en su correo electrónico a la secretaría del Grupo Especial en el que escribió: *"No he adjuntado ningún estudio publicado, porque no tengo ningún estudio publicado sobre hormonas."*

B. TÉCNICAS DE EVALUACIÓN DEL RIESGO

Pregunta 3

Sírvase identificar los documentos internacionales de orientación pertinentes para realizar una evaluación del riesgo con respecto a los residuos de medicamentos veterinarios. ¿Desde cuándo han estado disponibles? Sírvase también indicar si se está llevando a cabo algún trabajo pertinente en el Codex.

Observaciones de las CE

Las Comunidades Europeas están de acuerdo con la afirmación del Dr. Boisseau de que no existe actualmente ningún documento internacional de orientación aplicable a la realización de una evaluación del riesgo derivado de los residuos de medicamentos veterinarios y, en particular, de las seis hormonas objeto de examen. De hecho, los documentos que cita el Dr. Boobis en su respuesta no son "técnicas de evaluación del riesgo elaboradas por las organizaciones internacionales competentes", en el sentido establecido en el párrafo 1 del artículo 5 del *Acuerdo MSF*, sino documentos informales para fines específicos sin valor jurídico alguno. Además, cuando las Comunidades Europeas evaluaron estas hormonas aplicaron la reglamentación estándar propia para la evaluación de este tipo de sustancias, que cumple plenamente las definiciones generales sobre análisis del riesgo descritas en la versión más actual del Manual de Procedimiento del Codex Alimentarius.

Además, las afirmaciones del Dr. Boisseau indicando que *"la situación es similar en la Unión Europea"* y que *"[e]l CVMP [...] ha evaluado todas las sustancias farmacológicamente activas utilizadas en medicina veterinaria sin producir ninguna directriz escrita sobre la evaluación de riesgos"* están equivocadas. El organismo responsable de estas hormonas cuando se administran para la promoción del crecimiento de animales no es el CVMP (Comité de medicamentos veterinarios), sino el SCVPH (Comité científico de medidas veterinarias relacionadas con la salud pública). Este último Comité y, en general, las Comunidades Europeas han venido aplicando técnicas y principios avanzados de análisis del riesgo cuya reglamentación formal el Codex Alimentarius ha comenzado a considerar recientemente. Véanse, por ejemplo, la Decisión 97/579/CE de la Comisión Europea de 23 de julio de 1997 por la que se establecen Comités científicos en el ámbito de la salud de los consumidores y la seguridad alimentaria por la que se creó el SCVPH (DO L 237, de 28 de agosto de 1997), y el dictamen del Comité director científico sobre armonización de los procedimientos de evaluación del riesgo aprobado el 26-27 de octubre de 2000, que está publicado en http://ec.europa.eu/food/fs/sc/ssc/out82_en.html. Las Comunidades Europeas han aplicado estos principios avanzados de análisis del riesgo durante bastante tiempo antes de 1997.¹ Se aplicaban cuando el SCVPH evaluó estas seis hormonas en 1999, 2000 y 2002; posteriormente, se han incorporado formalmente a la legislación pertinente de las CE, en particular en el Reglamento (CE) N° 178/2002 del Parlamento Europeo y del Consejo, de 28 de enero de 2002, por el que se establecen los principios y los requisitos generales de la legislación alimentaria, se crea la Autoridad Europea de Seguridad Alimentaria y se fijan procedimientos relativos a la seguridad alimentaria, DO L 31, de 1° de febrero de 2002, en particular el artículo 6.

¹ Véase, por ejemplo, la Directiva 93/67/CEE de la Comisión, de 20 de julio de 1993, por la que se fijan los principios de evaluación del riesgo, para el ser humano y el medio ambiente, de las sustancias notificadas de acuerdo con la Directiva 67/548/CEE del Consejo, DO L 227, de 8 de septiembre de 1993.

Pregunta 4

La Comunidad Europea sostiene que no existe "una norma del Codex específica para la evaluación del riesgo de los efectos de los residuos de los medicamentos veterinarios", pero sí una norma general para la evaluación microbiológica. ¿Es esto correcto? ¿Qué directrices o principios ha utilizado el JECFA para hacer sus evaluaciones del riesgo con respecto a las hormonas en cuestión? [Véase el párrafo 192 de la Comunicación de réplica de las CE (asunto EE.UU.).]

Observaciones de las CE

Como ya han explicado antes en sus observaciones a las respuestas a la pregunta 3, las Comunidades Europeas coinciden con la afirmación del Dr. Boisseau de que "no existe una norma del Codex específica para la evaluación de los riesgos de los efectos de los residuos de los medicamentos veterinarios". Ni la labor del IPCS, ni el N° 70 de la serie *Environmental Health Criteria*, ni la monografía N° 43 de la serie de la OMS, mencionados por los Dres. Boobis y Guttenplan, respectivamente, son "técnicas de evaluación del riesgo" vinculantes jurídicamente en el sentido que establece el párrafo 1 del artículo 5 del *Acuerdo MSF*. Las CE han ido mucho más allá que el JECFA en la aplicación de técnicas generalmente aceptables de análisis del riesgo, según se explica en las referencias de la legislación pertinente de las CE proporcionadas en la anterior pregunta 3. Si el Grupo Especial y sus expertos lo solicitan, se les pueden proporcionar los documentos de las CE mencionados antes, aunque son de acceso público.

Pregunta 5

Sírvase describir brevemente los tres componentes de un proceso de análisis del riesgo (evaluación del riesgo, gestión del riesgo y comunicación del riesgo) y explicar en qué difieren.

Observaciones de las CE

Las Comunidades Europeas sostienen que la pregunta del Grupo Especial guarda escasa relación con las cuestiones que se examinan en el procedimiento presente. En efecto, parece que la pregunta del Grupo Especial no tiene en cuenta el hecho de que el Órgano de Apelación haya aclarado, en *Hormonas*, que la expresión "evaluación del riesgo" en el *Acuerdo MSF* tiene un alcance más amplio porque abarca también las pruebas, las consideraciones, los objetivos y los factores que se tienen también en cuenta en la fase de "gestión del riesgo".² Por consiguiente, ninguna de las respuestas de los científicos tiene en cuenta los requisitos jurídicos del *Acuerdo MSF* en este ámbito, conforme a la interpretación del Órgano de Apelación. No obstante, las Comunidades Europeas han aplicado en todo caso los tres componentes del análisis del riesgo, según explican antes y en su respuesta de 3 de octubre de 2005 a la pregunta 24 del Grupo Especial.

Además, ninguna de las respuestas de los científicos describe la verdadera forma de actuar del Codex. La realidad es que el JECFA realiza, en la mayor parte de las ocasiones, como hizo con respecto a estas hormonas, tanto funciones de evaluación del riesgo como de gestión del riesgo (lo cual admite el Dr. Boisseau), de modo que las subsiguientes decisiones o recomendaciones de la Comisión del Codex Alimentarius se convierten en una mera formalidad. De hecho, los informes y monografías del JECFA se redactan de forma tal que no dejen prácticamente opción a los miembros de la Comisión del Codex Alimentarius a decidir qué nivel de protección de la salud es adecuado ni de qué opciones de gestión del riesgo disponen sus miembros. Ese es otro motivo por el que las Comunidades Europeas decidieron que las recomendaciones del Codex sobre estas hormonas no podían proporcionar el nivel de protección sanitaria considerado apropiado en su territorio.

² Véase el informe del Órgano de Apelación, *CE - Hormonas*, párrafos 181 y 206.

Pregunta 6

Sírvase describir brevemente los cuatro pasos de la evaluación del riesgo (identificación del peligro, caracterización del peligro, evaluación de la exposición y caracterización del riesgo) identificados por el Codex, indicando las fuentes pertinentes.

Observaciones de las CE

Las Comunidades Europeas no entienden qué relevancia tienen para los fines de estas diferencias esta pregunta y las correspondientes respuestas del Dr. Boisseau y el Dr. Boobis. Este tipo de distinción formal entre los diversos componentes de la evaluación del riesgo no se menciona en el *Acuerdo MSF* y es evidente que no es jurídicamente vinculante, ya que no son "técnicas de evaluación del riesgo" en el sentido del párrafo 1 del artículo 5 del *Acuerdo MSF*. Además, según mantiene el Órgano de Apelación en *Hormonas* (párrafo 181), en la medida en que estas distinciones se utilizan para "establecer o apoyar lo que resulta ser una noción restrictiva de la evaluación de riesgo", no se basan en el contenido textual del *Acuerdo MSF*. Más importante, no obstante, es que el hecho de que la ausencia de mención formal de estas cuatro etapas en el documento de evaluación del riesgo de un miembro no implica que la evaluación del riesgo de dicho miembro sea incorrecta o carezca de rigor científico. Por ejemplo, las declaraciones de los dos científicos mencionados parecen descartar la relevancia de algunos residuos que no tienen actividad farmacológica pero que pueden interferir en el funcionamiento normal del metabolismo celular debido a su capacidad intrínseca, dadas sus propiedades químicas, de formar aductos covalentes con biomoléculas (por ejemplo, la trembolona, que produce una proporción alta de aductos con proteínas). Normalmente, debe considerarse que este efecto biológico es independiente de los efectos hormonales, y se suma a los mismos. Pero hasta ahora ni el JECFA ni las partes demandadas lo han contemplado en sus evaluaciones de estas hormonas para fines de promoción del crecimiento animal. Por consiguiente, es difícil en este contexto determinar qué constituye realmente un residuo indicador de un compuesto que produce algunos efectos tóxicos, no todos relacionados con los efectos hormonales.

Pregunta 7

Sírvase formular sus observaciones sobre la declaración que figura en el párrafo 140 de las Respuestas de las CE a las preguntas del Grupo Especial: "cualquiera que sea el sistema [de evaluación del riesgo] adoptado, todos se basan en un enfoque determinista de la caracterización del riesgo" [y tienen] "serias limitaciones en situaciones no lineales, como es el caso actual con respecto a estas hormonas". En su opinión, ¿se contemplan estas situaciones en la orientación actualmente disponible para la evaluación del riesgo de la Comisión del Codex Alimentarius? ¿Se han abordado también en las evaluaciones del JECFA de 1988 y 1999 del riesgo de hormonas? [Véanse las observaciones del Canadá en el párrafo 72 de su Comunicación de réplica.]

Observaciones de las CE

Las Comunidades Europeas señalan, en primer lugar, que el Dr. Boisseau admite que "[e]n 1987 y 1999, durante la evaluación del estradiol-17 β , no existía orientación sobre esta cuestión en materia de evaluación del riesgo". Aun así, argumenta a continuación que el JECFA no abordó, ni en 1987 ni en 1999, este tipo de situación no lineal, a pesar del hecho de que había concluido en su informe de 1999 que "el estradiol-17 β tiene capacidad genotóxica". No obstante, este planteamiento del JECFA carece de rigor científico, lo cual acepta ahora el Dr. Boobis cuando afirma que hoy en día, "[e]n la práctica, es probable que como la presencia de residuos de un medicamento veterinario puede evitarse no administrando el medicamento, el Comité hubiese renunciado a establecer una IDA".

Las Comunidades Europeas observan, no obstante, que las respuestas del Dr. Boisseau y el Dr. Boobis contienen errores importantes. En efecto, la acumulación desde 1999 de abundante nueva información científica examinada por expertos demuestra claramente que el estradiol-17 β produce efectos cancerígenos directos y no actúa únicamente mediante receptores hormonales. Además de los estudios examinados por expertos mencionados en las evaluaciones del riesgo de las CE de 1999, 2000 y 2002, sería pertinente citar también el estudio de Hari K. Bhat, Gloria Calaf, Tom K. Hei, Theresa Loya y Jaydutt V. Vadgama: *Critical role of oxidative stress in estrogen-induced carcinogenesis*, publicado en: *Proceedings of the National Academy of Sciences*, volumen 100 (2003) 3913-3918, que demuestra la función necesaria de los catecoles derivados del estradiol u otros catecoles (2/4-hidroxi-estradiol-alfa, producido a partir de estradiol-alfa, menadiona) en la inducción de estrés oxidativo que induce tumores en el modelo de carcinogénesis de riñón de ratón. Véanse también los dos artículos siguientes de J. Russo y colaboradores: *17 β -Estradiol is carcinogenic in human breast epithelial cells*, y *Estrogen and its metabolites are carcinogenic agents in human breast epithelial cells*, publicados en: *Journal of Steroid Biochemistry & Molecular Biology*, volumen 80 (2002) 149-162 y en volumen 87 (2003) 1-25, respectivamente.

Desde un punto de vista más sistemático, las opiniones del Dr. Boobis pueden también criticarse porque el concepto de umbral es un concepto teórico que justifica el uso de la NOAEL y, por consiguiente, de la IDA. En la labor del JECFA, la NOAEL se percibe como prueba de la existencia efectiva de un umbral, pero la existencia de un umbral verdadero únicamente puede determinarse con un número infinitamente grande de animales; por consiguiente, no es posible determinar la magnitud de la diferencia entre la dosis que constituye el umbral verdadero y la correspondiente a la NOAEL. En una población humana genética y fenotípicamente heterogénea hay riesgo de efectos adversos inducidos por hormonas endógenas. Además, en dicha población hay necesariamente diversidad tanto de consumo de carne como de sensibilidad a los efectos de las hormonas. Sabemos que las hormonas endógenas ocasionan en animales y personas una amplia variedad de efectos adversos, desde efectos en la función reproductora a tumores malignos. Estas consideraciones demuestran que cierta parte de la población estará expuesta a un mayor riesgo de efectos adversos relacionados con las hormonas, con independencia de la dosis, debido al consumo de carne de animales tratados con implantes de hormonas. Varios estudios publicados, algunos de los cuales han sido presentados por las Comunidades Europeas a este Grupo Especial, han explorado el concepto de umbral y la actividad de las hormonas a dosis muy bajas. Son los siguientes:

Gaylor D.W., Sheehan D.M., Young J.F. y Mattison D.R.: *The threshold dose question in teratogenesis* [carta], en: *Teratology*, 38:389-391, 1988.

Sheehan D.M. y vom Saal F.S.: *Low dose effects of endocrine disruptors- a challenge for risk assessment*, en: *Risk Policy Report*, 31-39, número de 19 de septiembre de 1997.

Sheehan D.M., Willingham E., Gaylor D., Bergeron J.M. y Crews D.: *No threshold dose for oestradiol-induced sex reversal of turtle embryos: How little is too much?*, en: *Environmental Health Perspectives* 107:155-159, 1999.

Sheehan D.M.: *Activity of environmentally low doses of endocrine disruptors and the Bisphenol A controversy: Initial results confirmed*, en: *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.* 224:57-60, 2000.

Blair R.M., Fang H., Gaylor D. y Sheehan D.M.: *Threshold analysis of selected dose-response data for endocrine disruptors*, en: *APMIS* 109:198-208, 2001.

Pregunta 8

Sírvase describir el procedimiento aplicado por el JECFA para determinar las IDA y elaborar las recomendaciones sobre los LMR. Mencione y describa todas las etapas del proceso de evaluación del riesgo que permiten dotar a la recomendación final de un margen de seguridad.

Observaciones de las CE

Las respuestas del Dr. Boisseau y el Dr. Boobis son afirmaciones teóricas con escasa relevancia científica en lo que se refiere a la inocuidad de estas hormonas. Por ejemplo, para realizar los estudios pertinentes en el ser humano se necesitaría una población de estudio enorme, y los estudios se verían afectados en gran medida por fuentes de confusión como los tratamientos médicos con hormonas y la exposición ambiental a hormonas. Además, la conclusión de que la acción de las hormonas presenta un umbral en ausencia de otras fuentes de hormonas no puede servir como base científica rigurosa para concluir que las concentraciones de las hormonas endógenas son inferiores al umbral, para todas las acciones de las hormonas. Por lo tanto, las aportaciones adicionales de hormonas presentes en la carne de ganado vacuno tratado con implantes deberían aumentar el riesgo de los efectos que ya ocasionan las hormonas endógenas. La determinación de qué constituye un riesgo apreciable es una decisión subjetiva, como lo son los márgenes de seguridad basados en factores de seguridad de valor 10. Dado el escaso número de animales utilizados en los estudios, la resolución es generalmente baja.

Más específicamente, la información utilizada por el JECFA en la evaluación de estas hormonas es demasiado antigua (de la década de los 70) y se ha obtenido con métodos de detección demasiado obsoletos para ser tenida en cuenta hoy en día. El Dr. Boisseau indica también que: "[...] *[se tiene] en cuenta la diversidad de los seres humanos, resultante de las diferencias de sexo, edad o etnia que pueden dar lugar a distintos grados de sensibilidad [...]*", pero el JECFA no tuvo en cuenta los niveles endógenos bajos y, por consiguiente, la alta sensibilidad de los niños. Además, el Dr. Boobis afirma que "*si existía un subgrupo identificable de población que pudiese considerarse razonablemente más sensible que el grupo del que se obtuvieron los datos, por ejemplo, el subgrupo de los niños con respecto a los adultos, se aplicaba un factor más*". De hecho, sorprendentemente, el Comité de Expertos del JECFA que examinó estas hormonas no contaba con ningún endocrinólogo infantil ni médico. Puede argumentarse que el conocimiento de la posible toxicidad de la mayoría de las sustancias químicas, como los plaguicidas, es responsabilidad de los toxicólogos. No obstante, tratándose de los compuestos y hormonas naturales que afectan directamente al sistema endocrino, el conocimiento de sus posibles efectos en las personas forma parte del trabajo diario de los pediatras y otros médicos. Así, es fundamental que haya personas con conocimientos médicos en el Comité del JECFA (véase una explicación más pormenorizada más adelante). El Dr. Boisseau hace mención asimismo a la baja actividad del estradiol-17 β por vía oral, pero esto sencillamente no es correcto en términos científicos, según se demuestra a continuación (observación relativa a la pregunta 43). Por ejemplo, los anticonceptivos orales y algunas hormonas utilizadas en terapias restitutivas se administran por vía oral y se ha comprobado que su actividad es alta. Esto demuestra la biodisponibilidad del estradiol y la progesterona administrados por vía oral.

Pregunta 9

Sírvase confirmar o formular observaciones sobre la siguiente afirmación del Canadá: "el JECFA sólo establece una IDA para un aditivo alimentario o un medicamento veterinario objeto de examen cuando considera que su base de datos científicos es completa y no quedan cuestiones científicas pendientes". [Véase el párrafo 68 de la Comunicación de réplica del Canadá.]

Observaciones de las CE

La afirmación del Canadá no puede ser científicamente correcta en la forma rotunda en que se expresa y, sin duda, no es correcta en lo que se refiere a las seis hormonas en cuestión. Todo dependería de cuándo se considere que la base de datos científica del JECFA está completa y que no quedan cuestiones científicas pendientes. Por ejemplo, cuando el JECFA evaluó estas hormonas en 1988, consideró que no era necesario establecer una IDA, presumiblemente porque consideró que no había ninguna cuestión científica pendiente. No obstante, en su evaluación de 1999 de las tres hormonas naturales, el JECFA cambió su evaluación y esta vez estableció una IDA. Tanto en 1988 como en 1999, las evaluaciones del JECFA se basaron en la premisa de que estas sustancias actúan únicamente por medio de los receptores hormonales. Sin embargo, esta premisa es sin duda incompleta y científicamente incorrecta, porque hoy se acepta generalmente que algunas de estas hormonas son genotóxicas y pueden ocasionar cáncer directamente. Además, como ya se ha explicado antes, la IDA y los LMR que estableció el JECFA en 1988 y en 1999 para las tres hormonas sintéticas no tuvieron en cuenta los bajos niveles endógenos y, por consiguiente, la alta sensibilidad de los niños prepúberes. En conclusión, existen numerosos ejemplos de casos en los que el JECFA ha establecido una IDA porque ha considerado que su base de datos científicos estaba completa y que no quedaban cuestiones científicas pendientes, pero en los que tuvo que cambiar de opinión posteriormente a la vista de una interpretación más exacta de las pruebas o de la disponibilidad de datos científicos más recientes. Un buen ejemplo reciente es el caso del Carbadox, citado por las Comunidades Europeas en los párrafos 150 y 151 de su Segunda comunicación escrita en el Grupo Especial - Estados Unidos. Por consiguiente, la cuestión de cuándo está completa la base de datos científicos puede ser muy subjetiva y propensa a muchos errores, que pueden sin duda afectar a las evaluaciones del JECFA.

Pregunta 10

En los párrafos 129 y 168 de sus Respuestas a las preguntas del Grupo Especial, las Comunidades Europeas afirman que "[el] mandato tradicional [del JECFA] no le permite examinar todas las opciones de gestión del riesgo, y tiene que limitarse a proponer o no proponer LMR". ¿Cuenta el Codex con alguna opción adicional de gestión del riesgo además de: 1) establecer un LMR; 2) determinar que no es necesario establecer un LMR; o 3) no hacer recomendación alguna?

Observaciones de las CE

Las Comunidades Europeas consideran que la respuesta del Dr. Boisseau confirma que el mandato del JECFA es limitado, aunque con frecuencia sobrepase su función proponiendo también medidas de gestión del riesgo, con lo que no deja prácticamente más opción a la Comisión del Codex Alimentarius y a sus miembros que aplicar sus limitadas recomendaciones relativas a la aprobación o no de un LMR. Es también importante señalar que el JECFA no ha considerado que forme parte de su limitado mandato examinar si existe alguna probabilidad de uso indebido o abuso de estas hormonas ni si los riesgos conocidos para la salud de personas y animales derivados del uso de estas hormonas del crecimiento superan ampliamente los posibles beneficios.

Pregunta 11

En su opinión, ¿qué componentes debería comprender la evaluación cualitativa del riesgo, a diferencia de la evaluación cuantitativa del riesgo? [Véase el párrafo 82 de la Comunicación de réplica del Canadá.]

Observaciones de las CE

Las Comunidades Europeas están de acuerdo con la afirmación del Dr. Cogliano. Las afirmaciones del Dr. Boisseau y el Dr. Boobis son sencillamente contrarias a las conclusiones del Órgano de Apelación en *Hormonas* de 1998, en las que mantuvo que una evaluación del riesgo cualitativa es igualmente aceptable según el Acuerdo MSF y que no requiere el mismo tipo de análisis que una evaluación del riesgo cuantitativa. De forma más general, la cuestión de si se utiliza un modelo con umbral o sin umbral es fundamental para determinar el riesgo. Los modelos sin umbral descritos en la bibliografía antes citada, además de los modelos sin umbral utilizados por ejemplo para los bifenilos policlorados (PCB) y las dioxinas, son más adecuados que los procedimientos aplicados actualmente por el JECFA. Por ejemplo, los estrógenos endógenos presentan actividad inductora de algunos efectos en la mayoría, si no en todos, los grupos etarios y demográficos. La acción aditiva de la exposición a hormonas endógenas y exógenas, a cualquier dosis exógena, por muy baja que sea, producirá necesariamente un aumento del riesgo. Resulta interesante observar que la EPA de los Estados Unidos utiliza modelos sin umbral para sustancias químicas no genotóxicas, como las dioxinas y los PCB, debido a que éstas tienen semividas muy largas y además actividad a dosis muy bajas. Las Comunidades Europeas sostienen que el consumo periódico de carne de ganado vacuno tratado con hormonas generará una exposición continua o intermitente al estradiol y a otras hormonas del crecimiento y, por consiguiente, aumentará el riesgo y socavarán el alto nivel de protección de la salud que establecen las CE frente a estas sustancias.

Pregunta 12

¿Cómo se procede en general frente a la incertidumbre científica en la evaluación del riesgo? Con respecto a la evaluación del riesgo derivado del consumo de carne tratada con las hormonas del crecimiento en cuestión, ¿qué enfoque ha adoptado el JECFA/Codex respecto de la incertidumbre científica? ¿En qué difiere ese enfoque del adoptado por las Comunidades Europeas al evaluar los riesgos derivados del consumo de carne tratada con las hormonas del crecimiento en cuestión?

Observaciones de las CE

Las Comunidades Europeas no están de acuerdo con las afirmaciones del Dr. Boisseau y el Dr. Boobis debido a su interpretación extremadamente limitada del concepto de incertidumbre científica. Ambos consideran que el JECFA aborda adecuadamente la incertidumbre científica al aplicar los llamados coeficientes de seguridad. Sin embargo, existe ahora un consenso casi universal de que este método no es científicamente correcto. Puede producirse incertidumbre debido a diversos factores, como a la ausencia de datos o a que estén incompletos o sean contradictorios. Lo importante no es la cantidad sino la calidad de los datos. Es posible que una cuestión que se consideraba aclarada científicamente plantee incertidumbres al obtenerse más datos. Cuando la incertidumbre científica se interpreta en este sentido, no puede abordarse aplicando los llamados márgenes o coeficientes de seguridad, sobre todo en países que desean aplicar un nivel alto de protección de la salud. Por ejemplo, el potencial genotóxico y cancerígeno del estradiol-17 β no se puede abordar adecuadamente mediante los coeficientes de seguridad aplicados por el JECFA, porque la incertidumbre científica subyacente sobre los mecanismos causantes del cáncer no puede cuantificarse de forma tal que pueda ser abordada de forma adecuada por los coeficientes de seguridad (nunca puede descartarse la posibilidad de que éstos sean insuficientes). Otro ejemplo es el de la evaluación por el JECFA de las tres hormonas naturales en 1988 y en 1999; en estas ocasiones, el JECFA decidió no fijar una IDA y un LMR, basando su evaluación de la producción endógena de estas hormonas por niños prepúberes en datos muy antiguos, de 1974 (citando el artículo de Angsusingha K. y otros: *Unconjugated estrone, estradiol, and FSH and LH in prepubertal and pubertal males and females*, Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism, 39:63-68 (1974), según refleja el 32º informe del JECFA publicado en la página 32 del N° 763 de la serie de informes técnicos de la OMS). No obstante, los

datos notificados por Angsusingha y otros no son ya válidos, ya que existen datos más recientes obtenidos con instrumentos de detección y medición más exactos (véase la descripción de los párrafos 121 y 122 de la Segunda comunicación escrita de las CE en el Grupo Especial - Estados Unidos y las referencias que contiene a los artículos de Klein, de 1994, de Klein, de 1999 y de Anderson y Skakkebaek, de 2005).

De lo anterior se desprende que la afirmación del Dr. Boisseau según la cual "[e]n el caso de las tres hormonas naturales, estradiol-17 β , progesterona y testosterona, el JECFA ha considerado que el margen de seguridad derivado de los valores de las IDA establecidas y de un valor calculado máximo de ingesta del residuo es tal que no es necesario establecer los LMR" es claramente incorrecta. Su afirmación de que las Comunidades Europeas "no contemplaron ninguna incertidumbre científica" es también falsa, porque una lectura cuidadosa de la evaluación del riesgo realizada por el SCVPH en 1999 muestra que las razones en las que se basó dicho comité científico para considerar que está demostrado que el estradiol-17 β es cancerígeno y que las incertidumbres relativas a las otras cinco hormonas (resultantes de la ausencia de datos o de la existencia de datos contradictorios) se tienen en cuenta y explican adecuadamente.

El Dr. Boobis realizó otra afirmación igualmente falsa: "[...] la evaluación de las hormonas realizada por las CE no llegó a incluir algunas de las consideraciones sobre la incertidumbre utilizadas por el JECFA porque se llegó a la conclusión de que no se disponía de información suficiente para poder determinar si existía un umbral para los efectos cancerígenos. Sin embargo, en el caso de algunos compuestos, la conclusión se basó en los resultados de un número reducido de pruebas de genotoxicidad no estandarizadas, con respuestas ambiguas o poco fiables. No está claro si las CE aplicaron un planteamiento basado en la valoración de la totalidad de la información disponible para evaluar la genotoxicidad de todos los compuestos, como hizo el JECFA". En realidad, las tres evaluaciones del riesgo realizadas por el SCVPH en 1999, 2000 y 2002 sí tuvieron en cuenta la totalidad de los datos disponibles. De hecho, la respuesta del Dr. Boobis no aborda en absoluto la conclusión que vienen manteniendo desde 2002 las autoridades de los Estados Unidos: "se sabe que los estrógenos esteroides son carcinógenos humanos basándose en pruebas suficientes de carcinogenicidad en los humanos, que indican una relación causal entre la exposición a los estrógenos esteroides y el cáncer en los humanos". Por este motivo, el informe de los Estados Unidos sobre carcinógenos de 2002 incluye los estrógenos esteroides en la lista de carcinógenos humanos conocidos y aclara que la lista actual "sustituye a la lista anterior de estrógenos [...] y se aplica a todas las sustancias químicas de este tipo de esteroides". Además, en el mismo informe de los Estados Unidos de 2002 se afirma que: "El uso veterinario de estrógenos esteroides (en la estimulación del crecimiento y el tratamiento de enfermedades) puede aumentar por encima de sus niveles normales la presencia de estrógenos en los tejidos de animales destinados a la producción de alimentos."³ De modo que el informe de los Estados Unidos sobre la carcinogénesis de 2002 contradice las alegaciones realizadas por los Estados Unidos y el Canadá en estos procedimientos, que al parecer apoya el Dr. Boobis, de que la carga adicional de residuos provenientes del consumo de carne tratada con hormonas es tan pequeña, comparada con el nivel de producción endógena, que no tendría repercusión alguna.

Además, ni el Dr. Boobis ni el Dr. Boisseau mencionan el hecho de que el CIIC ha clasificado el estradiol-17 β en el Grupo 1: sustancias cancerígenas para el ser humano, porque hay pruebas suficientes de su carcinogénesis, y la progesterona y la testosterona en el Grupo 2B: sustancias posiblemente cancerígenas para el ser humano. La afirmación del Dr. Boobis de que las CE "no aplicaron un planteamiento basado en la valoración de la totalidad de la información disponible para evaluar la genotoxicidad de todos los compuestos, como hizo el JECFA" es, por consiguiente, sorprendente, ya que es precisamente la evaluación del JECFA la que se basa en información antigua

³ Disponible en: <http://ntp.niehs.nih.gov/index.cfm?objectid=72016262-BDB7-CEBA-FA60E922B18C2540>.

y obsoleta y no examina la totalidad de la información disponible. Además, el argumento del Dr. Boobis de que un Miembro de la OMC debe aplicar "un planteamiento basado en la valoración de la totalidad de la información disponible" es incorrecto en términos jurídicos. No está muy claro qué entiende el Dr. Boobis por este planteamiento, pero no debe entenderse que significa que sólo deben aceptarse las opiniones científicas predominantes ni que dicho planteamiento pueda paliar la incertidumbre científica existente. Además, este planteamiento sería equivalente a obligar a los Miembros de la OMC a descartar opiniones científicas minoritarias o hacer caso omiso de las mismas, lo que ha sido claramente rechazado por el Órgano de Apelación en *Hormonas* de 1998, en el que mantuvo que:

"El párrafo 1 del artículo 5 no exige que la evaluación del riesgo tenga que plasmar necesariamente sólo la opinión de una mayoría de la comunidad científica competente. En algunos casos, la existencia misma de opiniones discrepantes sostenidas por científicos calificados que han investigado la cuestión particular objeto de examen puede indicar un estado de incertidumbre científica. Algunas veces la divergencia puede indicar un equilibrio aproximadamente igual de opinión científica, que en sí es quizá una forma de incertidumbre científica. En la mayoría de los casos, los gobiernos responsables y representativos suelen basar sus medidas legislativas y administrativas en la opinión científica 'principal'. En otros casos, gobiernos igualmente responsables y representativos pueden actuar de buena fe sobre la base de lo que puede ser, en un momento dado, una opinión discrepante procedente de fuentes competentes y respetadas. En sí, esto no es forzosamente un indicio de la falta de una relación razonable entre la MSF y la evaluación del riesgo, especialmente cuando el riesgo de que se trata tiene un carácter de amenaza contra la vida y se percibe como una amenaza clara e inminente contra la salud y la seguridad públicas." (párrafo 194 del informe del Órgano de Apelación)

De forma más específica, es evidente que el Dr. Boisseau comete el mismo error que las partes demandadas ya que se refiere reiteradamente a las "diferencias en la interpretación de la información, como ilustran las discrepancias entre las conclusiones del Comité de Medicamentos Veterinarios (CVMP, 1999) y las del Comité científico de las medidas veterinarias relacionadas con la salud pública (SCVPH, 1999)", desconociendo que el CVMP ha evaluado algunas de las hormonas naturales en preparaciones diferentes y para fines diferentes (usos terapéuticos o zootécnicos) y sus conclusiones no son aplicables al uso de las seis hormonas cuando se administran para la promoción del crecimiento de animales (la competencia para evaluar este uso correspondía al SCVPH).

C. EVALUACIÓN DEL ESTRADIOL-17 β

Pregunta 13

En su opinión, ¿hasta qué punto la evaluación del riesgo de las CE identifica los posibles efectos perjudiciales para la salud humana, entre ellos el potencial cancerígeno y genotóxico, de los residuos de estradiol-17 β encontrados en la carne del vacuno al que se ha administrado hormonas a fin de promover el crecimiento, de conformidad con las buenas prácticas veterinarias? ¿Hasta qué punto la evaluación del riesgo de las CE permite evaluar la posible aparición de estos efectos perjudiciales?

Observaciones de las CE

Las Comunidades Europeas están sorprendidas por el tono aseverativo de las declaraciones del Dr. Boisseau y el Dr. Boobis, en las que indican que el efecto genotóxico del estradiol-17 β está asociado con su actividad hormonal, cuando el propio JECFA expresó una mayor cautela al afirmar que "con toda probabilidad, la carcinogénesis del estradiol-17 β es el resultado de su interacción con

los receptores hormonales" (sin subrayar en el original). Sus declaraciones resultan aún más cuestionables por el hecho de que ninguno de los dos tiene en cuenta ni describe la información científica más reciente y cada vez más abundante que vincula, de forma directa o indirecta, el estradiol-17 β y las otras hormonas con un aumento del riesgo de cáncer. En contra de lo que afirma el Dr. Boisseau, hay cada vez más pruebas obtenidas en estudios *in vivo* (por ejemplo, el realizado por Bhat y otros, mencionado antes, publicado en PNAS 100 (2003) 3913-3918) que han demostrado que el estradiol es responsable del inicio y estímulo del crecimiento de tumores *in vivo*. Además, la carcinogénesis de los estrógenos se debe principalmente al estrés oxidativo y formación de aductos de ADN ocasionados por los catecoles metabolitos de los estrógenos. El papel de estimulación de receptores sólo se manifiesta en la fase de promoción de la carcinogénesis. Por ello, debe considerarse también el estradiol-alfa como residuo que puede ser metabolizado en el organismo del consumidor en un derivado del catecol con la misma potencia que el estradiol para generar aductos o inducir estrés oxidativo.

Según se ha explicado ya, es preciso recordar de nuevo que el CIIC ha clasificado el estradiol como sustancia cancerígena del Grupo 1 y que los resultados de numerosos estudios epidemiológicos apoyan la asociación de una exposición alta prolongada a estrógenos endógenos y exógenos con el cáncer de mama. Estos estudios están respaldados por estudios con modelos de animales de experimentación que incluyen, además del modelo de riñón de hámster sirio y el modelo de útero de ratón, a los que hace referencia el Dr. Guttenplan en su respuesta a la pregunta 14, la rata ACI (J. Endocrinology, 183, 91-99, 2004) y el ratón ERKO/Wnt (J. Steroid Biochem. Mol. Bio., 86, 477-486, 2003). En los dos últimos modelos los tumores mostraron una clara dependencia del estradiol y, en el último modelo, los resultados demuestran que los tumores mamarios surgen por efectos del estradiol no mediados por el receptor de estrógenos ya que dicho receptor no se expresa en los ratones.

De modo que parece existir ahora consenso en que la exposición al estradiol-17 β puede aumentar la sensibilidad a otras sustancias cancerígenas y, por consiguiente, el riesgo de cáncer (de forma inmediata o en una etapa posterior en la vida). Un ejemplo más es la inducción mediada por etilnitrosourea de los adenocarcinomas de endometrio (Takahashi y otros, 1996)⁴, en los que la exposición simultánea al estradiol-17 β aumentó significativamente la generación de adenocarcinomas. Más recientemente, el concepto de citoblastos histoespecíficos de tejido mamario, las células que dan origen al cáncer de mama, ha dado lugar a un concepto nuevo que vincula el riesgo de cáncer de mama con el potencial de los citoblastos como variable mensurable indicadora de la idoneidad de las condiciones para la transformación celular. Se sugiere que la exposición a dosis bajas de estrógenos ocasiona un aumento de la proliferación de los citoblastos histoespecíficos y, por consiguiente, aumenta el riesgo de cáncer de mama en una etapa posterior en la vida, dado que, según se presume, el número de citoblastos histoespecíficos potencialmente cancerígenos determina el riesgo de aparición de cáncer. Estos expertos no han tenido en cuenta en absoluto este aspecto.⁵

Se han comprobado también otros efectos adversos sobre la salud de las personas. Por consiguiente, hay pruebas sólidas que vinculan la administración de dosis muy bajas de estradiol-17 β a niñas prepúberes con cambios en su desarrollo, a pesar de que los niveles séricos de estradiol-17 β se

⁴ Véase Takahashi M., Iijima T., Suzuki K., Ando-Lu J., Yoshida M., Kitamura T., Nishiyama K., Miyajima K., Maekawa A.: *Rapid and high yield induction of endometrial adenocarcinomas in CD-1 mice by a single intrauterine administration of N-ethyl-N-nitrosourea combined with chronic 17 beta-estradiol treatment*, en: Cancer Lett. 104:7-12 (1996).

⁵ Véanse Smalley M., Ashworth A.: *Stem cells and breast cancer: A field in transit*. Nat Rev. Cancer. 2003, 3(11):832-44, y Baik I., Becker P.S., DeVito W.J., Lagiou P., Ballen K., Quesenberry P.J., Hsieh C-C.: *Stem cells and prenatal origin of breast cancer*. Cancer Causes and Control 15:517-530 (2004).

mantuvieron por debajo del límite de detección (Lampit y otros, 2002).⁶ Esto puede afectar al riesgo de cáncer de mama en una etapa posterior de la vida porque se ha demostrado convincentemente que las tasas de crecimiento antes de la pubertad influyen de forma significativa en el riesgo de cáncer de mama (Ahlgren y otros, 2004).⁷

Las Comunidades Europeas cuestionan también las declaraciones siguientes del Dr. Boobis: que la evaluación del riesgo de las CE se basó en "suposiciones especulativas" sobre el uso indebido o abuso del producto, que no se realizó una evaluación adecuada de la exposición tras el uso con arreglo a las BPV, y que no se intentó calcular la posible incidencia de efectos adversos en seres humanos tras la exposición a las concentraciones de hormonas presentes en la carne de animales tratados. Los experimentos realizados por las CE y sus resultados se basan en condiciones realistas de uso y demuestran que en los países demandados frecuentemente no se respetan las BPV. Las Pruebas documentales 12, 16, 17, 52, 67, 68, 69 y 73 presentadas por las Comunidades Europeas constituyen pruebas concretas de usos incorrectos y abusos de estas hormonas por los Estados Unidos y el Canadá.

Las Comunidades Europeas están de acuerdo con la afirmación del Dr. Guttenplan de que, básicamente, no hay estudios epidemiológicos directos que comparen, mediante técnicas estadísticas de emparejamiento, poblaciones que consumen carne de ganado vacuno tratado con hormonas con poblaciones que consumen carne de animales no tratados. No obstante, además de los dilemas éticos que plantean, es difícil realizar estos experimentos directos en presencia de tantos factores de confusión adicionales por las limitaciones prácticas de la realización de los estudios de observación. Dicho esto, en los modelos con animales (ratas y ratones) utilizados en bioanálisis de la carcinogénesis frecuentemente el tejido hepático es uno de los más sensibles a la oncogénesis. No obstante, en el momento actual, para clasificar una sustancia como cancerígena no es necesario que los tumores producidos en los bioanálisis sean los mismos que los que afectarían a las personas, sino que las sustancias se clasifican como cancerígenas cuando ocasionan un aumento significativo de los tumores, con independencia del tejido afectado.

Pregunta 14

En su opinión, ¿la evaluación del riesgo realizada por las Comunidades Europeas del estradiol-17 β sigue las directrices sobre evaluación de riesgos del Codex, comprendidas las cuatro fases de la evaluación de riesgos, a saber, identificación de los peligros, caracterización de los peligros, evaluación de la exposición y caracterización de los riesgos, con respecto al estradiol-17 β ?

Observaciones de las CE

Las Comunidades Europeas discrepan de la afirmación del Dr. Boobis porque una lectura pormenorizada de las evaluaciones del riesgo realizadas por el SCVPH en 1999, 2000 y 2002 pone de manifiesto que la evaluación cualitativa del riesgo realizada abarcó las cuatro etapas de la evaluación del riesgo. Esto lo confirma también la declaración del Dr. Boisseau, si bien el Dr. Guttenplan afirma que el cumplimiento de las directrices del Codex publicadas en 2003 "no es enteramente satisfactorio".

⁶ Véase Lampit M., Golander A., Guttmann H., Hochberg Z.: *Estrogen Mini-Dose Replacement during GnRH Agonist Therapy in Central Precocious Puberty: A Pilot Study*. The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism 87:687-690 (2002).

⁷ Véase Ahlgren M., Melbye M., Wohlfahrt J., Sorensen T.I.: *Growth patterns and the risk of breast cancer in women*. N. Engl. J. Med. 351:1619-26 (2004).

No obstante, es preciso aclarar también, para no obviar información pertinente, que el Dr. Guttenplan no ha tenido en cuenta los estudios realizados con ratas ACI y ratones ERKO/Wnt. Los estudios basados en modelos experimentales con animales incluyen, además del modelo de riñón de hámster sirio y el modelo de útero de ratón, a los que hace referencia el Dr. Guttenplan, los estudios con ratas ACI (J. Endocrinology, 183, 91-99, 2004) y con ratones ERKO/Wnt (J. Steroid Biochem. Mol. Bio., 86, 477-486, 2003). En los dos últimos modelos se demostró que los tumores presentaban una clara dependencia del estradiol y, en el último modelo, los resultados demuestran que los tumores mamarios surgen por efectos del estradiol no mediados por el receptor de estrógeno ya que dicho receptor no se expresa en los ratones. Además, se ha comprobado en varios modelos adicionales con ratones transgénicos que la formación de tumores mamarios es dependiente de los estrógenos.

D. CONSUMO DE CARNE QUE CONTIENE HORMONAS

a) Carcinogénesis

Pregunta 15

¿Indica la identificación del estradiol-17 β como cancerígeno humano que hay posibles efectos perjudiciales para la salud humana cuando se consume en la carne del ganado al que se han administrado hormonas estimuladoras del crecimiento? ¿Depende su respuesta de si se han seguido buenas prácticas veterinarias? [Véanse los párrafos 206-207 de la Comunicación de réplica de las CE (asunto EE.UU.), el párrafo 121 de la Comunicación de réplica de las CE (asunto Canadá), los párrafos 97-98 de las réplicas de las CE a las preguntas del Grupo Especial; los párrafos 76-77, 150 y 155-156 de la Primera comunicación de los Estados Unidos; los párrafos 35-40 y 46 de la Comunicación de réplica de los Estados Unidos.]

Observaciones de las CE

Las Comunidades Europeas señalan que los cuatro expertos que respondieron a esta pregunta manifestaron opiniones diferentes y, en parte, contradictorias. Están de acuerdo con la respuesta del Dr. Coglianò. También coinciden en que si no se cumplen las BPV el riesgo es aún mayor. Las CE quisieran aclarar, en favor del Dr. Guttenplan, que el término "potencial" del Acuerdo MSF ha sido, en efecto, interpretado por el Órgano de Apelación (párrafo 185 de su informe sobre *Hormonas* de 1998) como equivalente a "posible".

La posición del Dr. Boobis y la del Dr. Boisseau están condicionadas por su hipótesis de que la carcinogénesis del estradiol-17 β se debe únicamente a procesos mediados por receptores. Sin embargo, esta hipótesis ya no es científicamente defendible, a tenor de las pruebas más recientes citadas por las Comunidades Europeas. No obstante, de una lectura entre líneas de las respuestas de estos dos expertos se deduce también que no parecen negar por completo la existencia de posibles efectos adversos de los residuos presentes en la carne de animales tratados con esta hormona para fines de promoción del crecimiento.

Pregunta 16

¿Respaldan las pruebas científicas en que se basan las resoluciones del SCVPH la conclusión de que los efectos cancerígenos de las hormonas en cuestión tienen relación con algún otro mecanismo, distinto de la actividad hormonal? [Véanse el párrafo 148 de las Respuestas de las CE a las preguntas del Grupo Especial y los párrafos 35-40 y 46 de la Comunicación de réplica de los Estados Unidos.]

Observaciones de las CE

Las Comunidades Europeas no están de acuerdo con las declaraciones del Dr. Boisseau y el Dr. Boobis. Según el Dr. Boisseau, las únicas fuentes fidedignas de comparación adicionales son los informes del JECFA, con independencia de que dichos informes estén obsoletos y se basen en datos antiguos. En su extensa respuesta, el Dr. Boisseau interpreta la ausencia de datos como ausencia de efectos adversos. ¿Es este realmente un planteamiento válido que aplica el JECFA? El Dr. Boisseau critica también las evaluaciones del SCVPH basándose en que no incluyeron una "evaluación cuantitativa" del riesgo y que no se demostró la genotoxicidad con datos de experimentos *in vivo*. El Dr. Boisseau probablemente no sepa que el Órgano de Apelación ha manifestado que una evaluación *cualitativa* del riesgo es aceptable para los fines del *Acuerdo MSF*. Además, el Dr. Boisseau no tiene en cuenta los otros estudios más recientes citados por las Comunidades Europeas que demuestran la capacidad genotóxica directa del estradiol-17 β , la progesterona, el zeranol y, muy probablemente, la testosterona. En cuanto al MGA y el acetato de trembolona, si bien es posible que los estudios no sean concluyentes, hay indicios suficientes para considerar que son sustancias con capacidad genotóxica directa, a pesar de las importantes lagunas científicas existentes.

Uno de los errores de la respuesta del Dr. Boobis es que critica la evaluación de las CE por no haber evaluado estas hormonas según "en función del peso de las pruebas". No obstante, este tipo de crítica es incorrecta desde el punto de vista científico y jurídicamente improcedente para los fines del *Acuerdo MSF*, por las razones antes expuestas en las observaciones de las CE acerca de la respuesta a la pregunta 12 anterior. Además, afirma que *"El JECFA concluyó que, si bien el estradiol es un cancerígeno humano, su modo de acción es tal que no habría ningún riesgo apreciable de cáncer con exposiciones hasta el nivel de la IDA."* La afirmación del JECFA de que no hay riesgo apreciable es subjetiva, pero confirma que la exposición a una concentración adicional de la hormona conlleva un riesgo añadido. Una vez más, la expresión "riesgo apreciable" es cualitativa, no cuantitativa, y, por consiguiente, no proporciona la garantía necesaria de que se alcanzará el nivel de protección exigido por las CE de riesgo nulo derivado de los residuos de estas hormonas en carne.

El Dr. Guttenplan realiza una evaluación más informada de la situación científica y concluye que las pruebas más recientes citadas por las Comunidades Europeas sí apoyan la conclusión de que la acción genotóxica de estas hormonas no está relacionada únicamente con su actividad hormonal. De hecho, el Dr. Guttenplan reconoce que hay ahora pruebas suficientes de la función de metabolitos de los estrógenos como las quinonas de estrógenos, que son genotóxicas y mutágenas, en la carcinogénesis de los estrógenos (New Eng. J. Med., 354, 270-282, 2006).

Pregunta 17

Sírvase formular sus observaciones sobre la afirmación del Canadá de que "los estudios encargados por las Comunidades Europeas no encontraron tampoco pruebas de la presencia de 'catecoles' -es decir, de los metabolitos del estradiol identificados como el origen del potencial genotóxico- en la carne de los animales tratados". ¿Cuáles serían las consecuencias de la ausencia o la presencia de metabolitos catecólicos? [Véase el párrafo 102 de la Comunicación de réplica del Canadá, CE - Prueba documental 51A.]

Observaciones de las CE

Las Comunidades Europeas están de acuerdo con las afirmaciones del Dr. Guttenplan y el Dr. Cogliano. En efecto, se sabe que el ganado vacuno, al contrario que los seres humanos, no metaboliza de forma eficiente el estradiol a catecoles, lo cual explica claramente por qué las concentraciones de catecoles en la carne son muy bajas. Además, el verdadero problema no es demostrar la presencia de catecoles como residuos en tejidos comestibles, sino determinar qué proporciones reales de estradiol, estradiol-alfa o estrona se metabolizarán a catecoles en los tejidos

objetivo. Debido a su estructura, la mayoría de los metabolitos catecólicos que pudieran contener los tejidos comestibles de ganado vacuno tratado estarían en forma de conjugados de glutatona y únicamente una pequeña parte en forma de glucuronidas. No obstante, debido a su reactividad química, los catecoles como tales no son suficientemente estables porque ya están transformados en una forma más estable. Por consiguiente, es más preocupante, desde la perspectiva de la salud humana, la fracción de los estrógenos (estradiol, estradiol-alfa o estrona) que se metabolizará en derivados catecólicos en los tejidos objetivo. Este es el motivo por el que debe realizarse un análisis completo de los residuos con métodos de detección más sensibles. Por consiguiente, como correctamente afirma el Dr. Guttenplan, la ausencia de catecoles en la carne no implica que la carne de ganado vacuno tratado con estrógenos no presente riesgo de genotoxicidad.

En efecto, es importante tener presente que en la rata ACI, la administración de los catecoles metabolitos del estradiol no indujo tumores mamarios, sólo la administración de estradiol. Además, el hecho de que la exposición a los catecoles metabolitos no produzca oncogénesis mamaria no descarta necesariamente la posibilidad de que los catecoles metabolitos formados en el tejido mamario intervengan en la oncogénesis mamaria, ya que es posible que los metabolitos administrados no alcancen concentraciones en el tejido mamario comparables a las generadas por la transformación metabólica del estradiol en catecoles en el propio tejido mamario. El análisis de tejido mamario humano y de ratón ha demostrado la presencia de metabolitos catecólicos y de conjugados de glutatona con quinonas de estrógenos, lo que demuestra que el metabolismo oxidativo del estradiol a los catecoles y el ulterior metabolismo oxidativo de éstos a quinonas de estrógenos reactivas se produce en tejidos mamarios normales humanos y de ratón (Carcinogenesis, 22, 1573-1576, 2001; Carcinogenesis, 24, 697-702, 2003).

En cuanto a las afirmaciones del Dr. Boisseau y el Dr. Boobis, únicamente pueden explicarse por su ausencia de conocimientos específicos sobre estas hormonas, ya que no han realizado ninguna investigación específica sobre estas sustancias durante su vida profesional. Sus afirmaciones no deben, por consiguiente, considerarse de peso. De hecho, es preciso recordar que en el informe del Grupo Especial sobre el asunto *Hormonas* de 1997, uno de los expertos (el Dr. G. Lucier) afirmó:

"Por cada millón de mujeres vivas hoy en día en los Estados Unidos, el Canadá y Europa, habrá alrededor de 110.000 que contraerán cáncer de mama. Evidentemente, esto constituye un inmenso problema de salud pública. De esas 110.000 mujeres que contraerán cáncer de mama, quizá haya varios miles en los que la enfermedad estará relacionada con la ingesta total de estrógenos de origen exógeno de todos los orígenes, incluidos los huevos, la carne, los fitoestrógenos, los estrógenos micóticos, toda la carga de estrógenos exógenos del organismo. Y, según mis estimaciones, uno de esos 110.000 casos se debería al consumo de carne que contiene estrógenos como estimuladores del crecimiento, si éstos se utilizan de acuerdo con lo prescrito."

No obstante, el Órgano de Apelación negó en 1998 que la afirmación del Dr. Lucier tuviera valor probatorio ya que su opinión "[...] no pretende ser el resultado de estudios científicos realizados por él mismo o bajo su supervisión y centrados específicamente en residuos de hormonas en la carne de ganado engordado con esas hormonas". (párrafo 198 del informe del Órgano de Apelación de 1998)

En este caso, el Dr. Boisseau ha admitido de forma explícita que nunca ha realizado ningún experimento sobre hormonas ni ha publicado artículos científicos; lo mismo ocurre en el caso del Dr. Boobis, quien tampoco tiene, al parecer, ninguna publicación sobre hormonas.

Pregunta 18

Sírvase formular sus observaciones sobre la alegación de los Estados Unidos de que las Comunidades Europeas no demuestran con datos científicos que el estradiol-17 β es genotóxico. ¿Habría sido distinta su respuesta cuando se adoptó la Directiva de las CE, en septiembre de 2003? En caso afirmativo, ¿por qué razón? [Véanse los párrafos 118-119 de la Comunicación de réplica de las CE (asunto EE.UU.), los párrafos 123 y 124 de la Comunicación de réplica de las CE (asunto Canadá), los párrafos 87-91 y 153-156 de la Primera comunicación de los Estados Unidos, los párrafos 35-40 y 46 de la Comunicación de réplica de los Estados Unidos, y los párrafos 90-97 de la Comunicación de réplica del Canadá.]

Observaciones de las CE

Las Comunidades Europeas están de acuerdo con las afirmaciones del Dr. Guttenplan y el Dr. Cogliano. Cuando se aprobó la Directiva de las CE ya había pruebas sólidas, de estudios *in vitro* e *in vivo*, y hoy hay pruebas aún más sólidas que demuestran la acción genotóxica directa del estradiol-17 β . Véase: *New Eng. J. Med.*, 354, 270-282, 2006, que apoya la afirmación del Dr. Guttenplan de que hay ahora pruebas más sólidas de la genotoxicidad del estradiol.

La cuestión no es si las Comunidades Europeas han demostrado que los niveles de residuos que se encuentran en la carne, agregados a los niveles preexistentes presentes en los seres humanos expuestos, podrían inducir genotoxicidad y proliferación celular, sino si los Estados Unidos y el Canadá han demostrado, con el grado de certidumbre científica requerido, que no se produciría dicho efecto adverso. Ambos suponen (como hace el JECFA) que no se producirá, pero no lo han demostrado, como ha señalado correctamente el Dr. Cogliano. Según se ha mencionado antes, en el modelo de ratas ACI, los estrógenos catecólicos no ocasionaron tumores mamarios, pero sí el estradiol, siendo la respuesta dependiente de la dosis. Suponiendo una mayor biodisponibilidad del estradiol y que se metaboliza por vía oxidativa a catecoles y quinonas en diversos tejidos, según pone de manifiesto su detección, es correcta la conclusión del Dr. Guttenplan de que la ausencia de estas sustancias en la carne proveniente de ganado tratado con estrógenos no implica que su consumo no presente riesgo.

La afirmación del Dr. Boisseau no viene al caso, ya que el argumento de que en 1999 el JECFA estableció una IDA por vez primera "para presentar el resultado de su evaluación de manera más convincente" es poco convincente. El informe del JECFA de 1999, que -debe recordarse- determinó por vez primera que "el estradiol-17 β tiene potencial genotóxico" (afirmación que no aparece en su informe de 1988), no contiene rastro alguno de dicho argumento. De igual forma, la afirmación del Dr. Boobis se expresa en términos prudentes o condicionales, con escasa convicción: "Cabría esperar que parte, si no toda, de la genotoxicidad observada *in vitro* se manifestara con un umbral [...]". De nuevo, el Dr. Boobis parece no tener en cuenta el hecho de que ya había en aquel momento estudios *in vivo* que demostraban la genotoxicidad directa del estradiol-17 β , de la que se informa en la evaluación de 1999 del SCVPH y en las comunicaciones de las CE a este Grupo Especial.

Pregunta 19

Las Comunidades Europeas dicen que "... se reconoce generalmente la imposibilidad de identificar un umbral para las sustancias que presentan potencial genotóxico (como en el caso del estradiol-17 β). Por lo tanto, no se puede decir que hay un nivel por debajo del cual la ingesta de residuos debe considerarse segura. No es por lo tanto pertinente el hecho de que las dosis utilizadas para promover el crecimiento son bajas". ¿Apoyan los datos científicos presentados por las Comunidades Europeas estas conclusiones? ¿Habría sido distinta su respuesta en el momento en que se adoptó la Directiva de las CE, en septiembre de 2003?

En caso afirmativo, ¿por qué razón? [Véanse el párrafo 201 de la Comunicación de réplica de las CE (asunto EE.U.U.), los párrafos 120-122 de la Comunicación de réplica de las CE (asunto Canadá), los párrafos 73 y 86-98 de la Comunicación de réplica del Canadá, los párrafos 87-91 y 153-156 de la Primera comunicación de los Estados Unidos y los párrafos 35-40 y 46 de la Comunicación de réplica de los Estados Unidos.]

Observaciones de las CE

Las Comunidades Europeas están de acuerdo con la esencia de las afirmaciones del Dr. Coglianò y el Dr. Guttenplan. En efecto, es cierto que no hay ninguna razón para esperar que haya un umbral para una sustancia química genotóxica. Al fin y al cabo, el que el origen de un cáncer sea una acción genotóxica o una hormonal es, desde el punto de vista reglamentario, menos importante, ya que el resultado es el mismo: una persona con cáncer. Como ha declarado el Dr. Guttenplan, "aunque puede haber reparación del ADN, cabe presumir que ocurre cualquiera sea la dosis y es probable que la fracción del ADN dañada y reparada no cambie a niveles fisiológicos, porque es poco probable que las enzimas reparadoras estén saturadas". No obstante, ¿acaso no sería también cierto que si la velocidad de reparación fuera constante, un aumento de la velocidad de generación de daños en el ADN haría que aumentara el tiempo que permanecería una lesión mutagénica en el ADN? En tal caso, si hubiera proliferación celular, aumentaría la probabilidad de mutación.

Las afirmaciones de Dr. Boisseau y el Dr. Boobis de que "no hay pruebas concluyentes" de que el estradiol sea genotóxico *in vivo* ni de que produzca cáncer mediante un mecanismo genotóxico son infundadas. Hay también cierto número de artículos que demuestran la genotoxicidad *in vivo*, algunos de los cuales se mencionan ya en el informe del SCVPH de 1999. Además, existen varios artículos científicos que establecen una relación clara entre concentraciones altas de estradiol-17 β y otros estrógenos en momentos específicos del desarrollo con un aumento del riesgo de cáncer (por ejemplo, Hilakivi-Clarke L., Cho E., Raygada M., Kenney N.: *Alterations in mammary gland development following neonatal exposure to estradiol, transforming growth factor alpha, and estrogen receptor antagonist ICI 182,780*, en: J. Cell Physiol. 1997 170:279-89). Las concentraciones de estradiol-17 β en niños son tan bajas que la afirmación del Dr. Boisseau no puede aceptarse científicamente. En opinión de las CE, está fuera de toda duda que existe una relación entre la exposición a estradiol-17 β durante el desarrollo (prenatal y postnatal) y el riesgo de cáncer de mama en una etapa posterior de la vida, y dicho riesgo no se debe sólo a la producción endógena.

Pregunta 20

Sírvase indicar cómo se relacionan, en su opinión, las conclusiones de las Comunidades Europeas antes citadas con la conclusión del Codex por la que "se consideró innecesario establecer una IDA o un LMR para una hormona que es producida endógenamente a niveles variables en los seres humanos". En su opinión, ¿hasta qué punto la conclusión del JECFA de que el estradiol "tiene un potencial genotóxico" ha afectado sus recomendaciones para esta hormona?

Observaciones de las CE

Las Comunidades Europeas señalan que el Dr. Boobis, tras plantear en su razonamiento numerosas suposiciones e hipótesis de las que no ofrece pruebas, llega a la conclusión siguiente:

"[...] es posible que un aumento diferencial moderado de la concentración del estradiol proveniente de la exposición exógena (por encima de la IDA) pueda perturbar los efectos endocrinos, dependiendo del estado fisiológico. Sin embargo, los efectos no endocrinos, tales como la genotoxicidad, dependerán de las

concentraciones de estradiol circulantes y no variarán con el estado fisiológico. Por lo tanto, las variaciones naturales de los niveles de estradiol circulantes deberían tener un efecto mucho mayor en cualquier respuesta genotóxica que el cambio mucho más modesto que podría resultar de la presencia de la hormona en la carne de animales tratados, a cualquier nivel que pudiera resultar como consecuencia de su utilización como promotor del crecimiento".

Esta respuesta del Dr. Boobis se basa en las siguientes suposiciones subyacentes erróneas: que el estradiol-17 β no es genotóxico, que hay un umbral para los residuos en la carne de animales tratados con esta hormona para fines de promoción del crecimiento, y que la producción endógena por niños prepúberes es la declarada en el informe del JECFA. Si estas suposiciones son falsas, como demuestra claramente la información científica disponible, entonces la afirmación del Dr. Boobis -que realiza, en todo caso, con reservas- no tiene sentido.

En cualquier caso, para información del Dr. Boisseau y el Dr. Boobis, las Comunidades Europeas recuerdan que en el informe de 1997 del Grupo Especial de la OMC sobre el asunto *Hormonas* (es decir, el primer Grupo Especial sobre el asunto *Hormonas*), los Estados Unidos, el Canadá y el JECFA argumentaron que el estradiol-17 β no es genotóxico, y que este argumento influyó en las conclusiones de dicho informe. Desde entonces, como han venido argumentando continuamente las Comunidades Europeas, la genotoxicidad del estradiol-17 β ya no se pone en duda seriamente y ha sido aceptada ahora por vez primera y por escrito en el informe del JECFA de 1999 que reevalúa las tres hormonas naturales. Pero el JECFA no tenía en absoluto la certeza de que la genotoxicidad del estradiol-17 β se deba a su acción mediada por receptores ni a otros mecanismos directos, porque en su informe de 1999 utiliza la fórmula no categórica siguiente: "con toda probabilidad, la carcinogénesis del estradiol-17 β es el resultado de su interacción con los receptores hormonales" (sin subrayar en el original). Esto contrasta en gran medida con las declaraciones más aseverativas y categóricas en sentido contrario tanto del Dr. Boisseau como del Dr. Boobis, quienes, por cierto, no han realizado ningún experimento directo sobre estas hormonas durante su vida profesional y carecen, por consiguiente, de conocimientos específicos.

Lo que es más importante, según afirmó el Órgano de Apelación en *Hormonas* de 1998:

"En la mayoría de los casos, los gobiernos responsables y representativos suelen basar sus medidas legislativas y administrativas en la opinión científica "principal". En otros casos, gobiernos igualmente responsables y representativos pueden actuar de buena fe sobre la base de lo que puede ser, en un momento dado, una opinión discrepante procedente de fuentes competentes y respetadas. En sí, esto no es forzosamente un indicio de la falta de una relación razonable entre la MSF y la evaluación del riesgo, especialmente cuando el riesgo de que se trata tiene un carácter de amenaza contra la vida y se percibe como una amenaza clara e inminente contra la salud y la seguridad públicas."

En efecto, en este caso el Dr. Boobis basa sus argumentos en numerosas suposiciones e hipótesis para concluir que la capacidad genotóxica del estradiol-17 β se debe únicamente a su actividad hormonal. Pero ¿puede el Dr. Boobis proporcionar las garantías necesarias a las autoridades responsables de la gestión del riesgo de las CE de que los residuos de estas hormonas presentes en la carne de animales tratados para la promoción del crecimiento no aumentarán el riesgo de cáncer? Asimismo, ¿puede el Dr. Boobis aclarar si cree que las pruebas en las que las CE basan su evaluación del riesgo derivado de la genotoxicidad del estradiol no provienen de "fuentes competentes y respetadas"?

También es oportuno señalar que el Dr. Boobis no realiza observaciones sobre otras pruebas pertinentes, como el hecho de que las autoridades de los Estados Unidos concluyeran también por vez primera en 2002 que "*se sabe que los estrógenos esteroides son carcinógenos humanos basándose en pruebas suficientes de carcinogenicidad en los humanos, que indican una relación causal entre la exposición a los estrógenos esteroides y el cáncer en los humanos*". Por este motivo, el informe de los Estados Unidos de 2002 sobre carcinógenos incluye a los estrógenos esteroides en la lista de carcinógenos humanos conocidos, con la aclaración de que esta lista ahora "sustituye a la lista anterior de estrógenos específicos del informe sobre carcinógenos, y se aplica a todas las sustancias químicas de este tipo de esteroides". Además, en el mismo informe de los Estados Unidos de 2002 se afirma que: "[e]l uso veterinario de estrógenos esteroides (en la estimulación del crecimiento y el tratamiento de enfermedades) puede aumentar por encima de sus niveles normales la presencia de estrógenos en los tejidos de animales destinados a la producción de alimentos".⁸

El Dr. Boisseau y el Dr. Boobis consideran las evaluaciones del JECFA como la Biblia, aunque saben que las evaluaciones del JECFA de 1988 y 1999 están obsoletas teniendo en cuenta la información y estándares científicos actuales. Las Comunidades Europeas solicitaron al JECFA en 1998 que aplazara su evaluación un par de años para tener en cuenta la información nueva que iba a estar disponible poco después como resultado de los estudios que habían encargado las Comunidades Europeas tras el informe de 1998 del Órgano de Apelación sobre las hormonas. Pero, por motivos desconocidos, el JECFA decidió no esperar, a pesar de que no existía urgencia alguna para examinar las tres hormonas naturales en 1999. Las Comunidades Europeas esperan que el JECFA realice pronto otra evaluación de estas hormonas basándose en la información científica disponible más reciente.

Las Comunidades Europeas están de acuerdo con las afirmaciones del Dr. Cogliano y el Dr. Guttenplan. En efecto, las Comunidades Europeas arguyen que no se puede establecer un umbral para los incrementos de exposición derivados de los residuos presentes en la carne porque no puede haber garantía -y los Estados Unidos, el Canadá y el JECFA no aportaron ninguna- de que estas exposiciones adicionales no puedan aumentar el riesgo de cáncer, sobre todo para los grupos de población más sensibles (niños prepúberes), teniendo también en cuenta las demás cuestiones preocupantes identificadas, como los efectos en el desarrollo.

Pregunta 21

Sírvase indicar si las pruebas científicas a que se refieren las Comunidades Europeas demuestran que las cinco hormonas distintas del estradiol-17 β tienen potencial genotóxico cuando se consumen en la forma de residuos en la carne. ¿Depende su respuesta de si han aplicado buenas prácticas veterinarias? ¿Habría sido diferente su respuesta en el momento en que se adoptó la Directiva de las CE, en septiembre de 2003? En caso afirmativo, ¿por qué razón? [Véanse, entre otros, los Dictámenes del SCVPH y los párrafos 63, 83, 89 a 91 y 93 de la Primera comunicación de los Estados Unidos y los párrafos 131 a 136 de la Comunicación de réplica del Canadá.]

Observaciones de las CE

Las Comunidades Europeas están desconcertadas por las desdeñosas declaraciones del Dr. Boisseau y el Dr. Boobis. Cabe señalar que el informe del JECFA de 1999, en el que tanto se basan, afirma que "[...] *se han publicado resultados equívocos sobre la inducción de roturas y aductos en cadenas sencillas de ADN in vitro e in vivo en algunos estudios [...]*" (véase la página 61 del informe 893 de la serie de informes técnicos de la OMS). En dicho informe, el JECFA afirmó que

⁸ Disponible en: <http://ntp.niehs.nih.gov/index.cfm?objectid=72016262-BDB7-CEBA-FA60E922B18C2540>.

la progesterona no es mutagénica y concluyó que "en términos generales, la progesterona no tiene potencial genotóxico" (sin subrayar en el original). Se recuerda que el informe de la evaluación del JECFA de 1988 sobre esta hormona no contenía tal afirmación. De modo que el rechazo de la genotoxicidad de la progesterona realizado por el JECFA en 1999 fue más prudente que el manifestado por el Dr. Boisseau y el Dr. Boobis. Desde entonces, se han hecho disponibles nuevas pruebas, según se explica en las comunicaciones de las Comunidades Europeas, que aumentan la probabilidad de posibles efectos genotóxicos de la progesterona y las otras hormonas. Las evaluaciones del riesgo realizadas por el SCVPH en 1999, 2000 y 2002 proporcionan pruebas suficientes para demostrar que es posible que estas hormonas produzcan genotoxicidad y otros efectos adversos y que existen varias incertidumbres sobre su mecanismo de acción que aconsejan la realización de investigaciones adicionales. Como dice el Dr. Guttenplan, su potencial genotóxico quizá sea débil, pero no puede excluirse. En particular, la información de la que disponen los Estados Unidos, el Canadá y el JECFA, utilizada como base para la autorización de estas hormonas para fines de promoción del crecimiento de animales, y obtenida, para la mayoría de estas hormonas, en la década de los 70, hoy en día no está completa ni es adecuada para responder, con el grado de certeza necesario, a las lagunas de los conocimientos científicos existentes, que señalaron claramente las evaluaciones del SCVPH de 1999 y 2002. Debe recordarse también que las Comunidades Europeas no prohibieron de forma permanente estas hormonas por ser sustancias con poder cancerígeno demostrado, como hicieron con el estradiol-17 β , sino con carácter provisional, teniendo en cuenta las numerosas y graves lagunas de los conocimientos científicos de que disponemos, que señalaron claramente las evaluaciones del SCVPH. La cuestión pertinente es, por consiguiente, si estos dos científicos, que -es preciso recordar- no son expertos en el campo específico de las hormonas, refutan la existencia de al menos cierta incertidumbre acerca de la genotoxicidad y otros posibles riesgos derivados de los residuos de estas hormonas en carne que han sido señalados por el SCVPH.

Con respecto a la cuestión de si se respetan o no las buenas prácticas veterinarias, el aumento de la presencia de estas hormonas en la carne de ganado vacuno tratado presumiblemente con preparados que contienen estas hormonas puede, potencialmente, afectar a las concentraciones de las hormonas, en particular en los lactantes y niños prepúberes, cuyas concentraciones séricas son mucho menores que las utilizadas por el JECFA, como demuestran ahora los análisis RCBA, más sensibles que los realizados anteriormente.

Pregunta 22

¿Cómo definiría usted los mecanismos de reparación *in vivo* del ADN? ¿Cuál es la eficacia o relevancia de los mecanismos de reparación *in vivo* del ADN en cuanto a los posibles efectos genotóxicos de las hormonas estimuladoras del crecimiento en cuestión cuando se consumen en la carne? ¿Depende su respuesta de la aplicación de buenas prácticas veterinarias en la administración de estas hormonas? ¿En qué medida se tienen en cuenta en el material científico al que hacen referencia las Comunidades Europeas estos mecanismos al evaluar la posible aparición de efectos perjudiciales de los residuos de las hormonas estimuladoras del crecimiento? ¿Habría sido diferente su respuesta en el momento de la adopción de la Directiva, en septiembre de 2003 y, en caso afirmativo, por qué razón? [Véanse los párrafos 40 y 46 de la Comunicación de réplica de los Estados Unidos, nota 107 de la Primera comunicación, y el párrafo 89 de la Comunicación de réplica del Canadá.]

Observaciones de las CE

La respuesta del Dr. Boobis resume de forma más o menos exacta las dificultades a las que se enfrentan las autoridades con respecto a las sustancias genotóxicas: "Sin embargo, una dificultad importante en la valoración de los riesgos de tales compuestos es la identificación del umbral correspondiente a tales efectos. Esto se debe a que se producen con una incidencia baja y los estudios experimentales no ofrecen la posibilidad estadística para determinar la localización del umbral con

ningún grado de confianza. Así pues, si bien se reconoce la probabilidad de un umbral incluso para los efectos genotóxicos, el encargado de evaluar el riesgo se enfrenta a la imposibilidad de localizarlo. La solución prudente consiste en suponer que la respuesta es lineal y que no hay una dosis por debajo de la cual la exposición es inocua." (no se reproducen las referencias) El Dr. Boobis niega a continuación el potencial genotóxico directo de los residuos de estas hormonas en la carne. Sin embargo, si sus premisas subyacentes relativas a la ausencia de genotoxicidad directa son falsas, es decir, que el estradiol-17 β es genotóxico, que no existe un umbral para los efectos de los residuos en la carne de animales tratados con esta hormona para fines de promoción del crecimiento, y que la producción endógena por niños prepúberes es mucho menor que la indicada en el informe del JECFA, entonces el Dr. Boobis debería aceptar que los mecanismos de reparación del ADN no son suficientes para eliminar los daños en el ADN.

Además, el Dr. Boobis y el Dr. Guttenplan parecen no haber tenido en cuenta otro aspecto importante: si la velocidad de reparación fuera constante, un aumento de la velocidad de generación de daños en el ADN haría que aumentara el tiempo que permanecería una lesión mutagénica en el ADN. En tal caso, si hubiera proliferación celular, aumentaría la probabilidad de mutación. El Dr. Guttenplan afirma que: "La mayor parte del daño del ADN causado por un agente se repara, y existe una redundancia considerable en la reparación del ADN, lo que asegura que la reparación sea eficaz. Sin embargo, una pequeña fracción de las lesiones escapa inevitablemente a la reparación." Esto implicaría que la fracción no reparada aumentaría al aumentar la velocidad de generación de daños resultante de una mayor exposición al estradiol y a los metabolitos genotóxicos de los estrógenos generados. En otras palabras, una mayor velocidad de generación de daños puede ir acompañada de un aumento de la fracción de lesiones potencialmente mutágenas no reparadas.

Las Comunidades Europeas señalan también las siguientes interesantes afirmaciones del Dr. Guttenplan: "No hay ninguna razón para suponer que los procesos de reparación del ADN que intervienen en las lesiones producidas en el ADN por metabolitos de los estrógenos sean más o menos eficaces que los que intervienen en la reparación de otros carcinógenos", y "[...] puesto que no es probable que sea diferente en el caso de las lesiones derivadas de los estrógenos y en otros tipos de lesión, ello no es realmente relevante [si esto no lo examina de forma detallada el SCVPH]. Hay algunos datos probatorios, a los que hacen referencia los Dictámenes del SCVPH, de que puede haber una reparación del ADN propenso a errores de ciertas lesiones derivadas de los estrógenos".

Pregunta 23

¿En qué medida es necesario o posible tener en cuenta el "período de latencia prolongado" del cáncer en la realización de una evaluación del riesgo, que se supone que debe evaluar los efectos carcinógenos de estas hormonas cuando se consumen en la carne? ¿Se han usado las hormonas en cuestión como estimuladoras del crecimiento durante un número suficiente de años para que se haga una evaluación de sus efectos a largo plazo en la salud humana? [Véanse el párrafo 149 de la Comunicación de réplica de las CE (asunto EE.UU.) y el párrafo 143 de la Comunicación de réplica de las CE (asunto Canadá).]

Observaciones de las CE

Las Comunidades Europeas señalan las respuestas diferentes y en parte contradictorias de los expertos. Están, no obstante, de acuerdo con el Dr. Cogliano y el Dr. Guttenplan en que es extremadamente importante que haya un período de latencia suficientemente largo (al menos 20 años). Sin embargo, es también cierto que los estudios epidemiológicos mencionados no serán capaces de discriminar (o diferenciar) el verdadero origen del cáncer debido a la existencia de numerosos factores de confusión. Tanto el Dr. Boisseau como el Dr. Boobis lo admiten, debilitando así la posición de los Estados Unidos y el Canadá que argumentan que estas hormonas han estado utilizándose durante mucho tiempo, suficiente para descartar que produzcan efectos cancerígenos en

seres humanos. Y el Dr. Boobis concluye afirmando: "Por consiguiente, un resultado negativo de un estudio observacional de este tipo no resolvería el problema." No obstante, las Comunidades Europeas quisieran recordar las pruebas citadas en el informe del SCVPH de 1999 -obtenidas en los estudios publicados por el CIIC- que muestran que la frecuencia de cáncer de mama en los países en los que las hormonas están permitidas es mayor que en los países donde las hormonas no se han utilizado. Se trata tan sólo de una indicación de que podría existir una relación entre el consumo de carne roja y el cáncer de mama.

Pregunta 24

¿En qué medida es posible identificar posibles factores de confusión causantes de cáncer y atribuirlos a fuentes identificadas? ¿Cuáles son las implicaciones de estos factores para la realización de una valoración del riesgo que evalúe los efectos adversos causados por los residuos de las hormonas estimuladoras del crecimiento en la carne? ¿Habría sido diferente su respuesta en el momento de la adopción de la Directiva de las CE, en septiembre de 2003? En caso afirmativo, ¿por qué razón?

Observaciones de las CE

Las Comunidades Europeas señalan que las respuestas de todos los científicos coinciden sustancialmente con la posición de las CE y con las razones por las que no fue posible realizar dicho estudio epidemiológico tras el informe de 1998 del Órgano de Apelación en *Hormonas*. Además, sus respuestas socavan también indirectamente la posición de los Estados Unidos y el Canadá de que estas hormonas han estado utilizándose durante mucho tiempo, suficiente para determinar y, por consiguiente, descartar sus efectos cancerígenos en seres humanos. No obstante, las Comunidades Europeas quisieran recordar las pruebas citadas en el informe del SCVPH de 1999 -obtenidas en los estudios publicados por el CIIC- que muestran que la frecuencia de cáncer de mama en los países en los que las hormonas están permitidas es mayor que en los países donde las hormonas no se han utilizado. Esto, desde luego, no es una prueba concluyente, sino sólo una indicación suficiente para generar preocupación por las lagunas de los conocimientos disponibles en este campo.

Pregunta 25

¿En qué medida los tres estudios recientes a que hacen referencia las Comunidades Europeas confirman un riesgo para la salud humana resultante del consumo de carne de ganado tratado con hormonas estimuladoras del crecimiento? Sírvase también formular sus observaciones sobre la declaración de las CE de que uno de los estudios "se llevó a cabo después de la introducción de la prohibición del uso de hormonas para la estimulación del crecimiento en Europa, lo que significa que los sujetos del estudio debían haber estado expuestos a carne libre de hormonas en su dieta. Esto puede también implicar que no se puede descartar que el riesgo de cáncer pueda aumentar más si se fuera a consumir carne tratada con hormonas estimuladoras del crecimiento de los animales". [Véanse los párrafos 145-148 de la Comunicación de réplica de las CE (asunto EE.UU.) y los párrafos 139-142 de la Comunicación de réplica de las CE (asunto Canadá), nota 97 al párrafo 147 de la Comunicación de réplica de las CE (asunto EE.UU.) y CE - Pruebas documentales 71, 72 y 73.]

Observaciones de las CE

Las Comunidades Europeas señalan los puntos de vista diferentes y en parte contradictorios expresados por los expertos. El Dr. Boobis niega la pertinencia de los estudios citados por las Comunidades Europeas por razones que tienen que ver, en esencia, con lo que llama planteamiento basado en el "peso de los datos probatorios". Pero, como ya explicaron las Comunidades Europeas anteriormente, este planteamiento no es pertinente ni lo exige el *Acuerdo MSF*. Parece que las

opiniones mantenidas con gran convencimiento por el Dr. Boobis -que, vale la pena recordar, no provienen de investigaciones específicas realizadas por él mismo sobre estas hormonas- sólo cambiarían si las pruebas presentadas por las Comunidades Europeas "confirmaran un riesgo para la salud humana". El Dr. Boobis no ve, al parecer, motivo para moderar las opiniones que expresa con tanto convencimiento, a pesar de que la evaluación del JECFA se basa en datos de las décadas de los 70 y los 80, cuando los experimentos realizados por la industria que entonces solicitaba la aprobación de las autoridades reglamentarias de los Estados Unidos no cumplían tampoco las exigencias que esgrime ahora el Dr. Boobis en su crítica contra la información más reciente presentada por las Comunidades Europeas. En otras palabras, el Dr. Boobis exige ahora pruebas concluyentes de la existencia de efectos perjudiciales, mientras que la industria farmacéutica solicitante no demostró lo contrario (es decir, la ausencia de posibles daños) con los datos que presentó para la aprobación reglamentaria en las décadas de los 70 y los 80 en los Estados Unidos.

El Dr. Boobis no ve al parecer inconveniente en afirmar, como experto, que "[e]n la medida en que la exposición no sobrepase repetidamente la IDA, no debería haber ningún riesgo apreciable para la salud humana". Pero esta afirmación es especulativa e inespecífica. ¿Qué es un riesgo apreciable? ¿Cómo debemos interpretar la expresión cualitativa "ningún riesgo apreciable"? ¿Es un 1 por ciento, un 10 por ciento, o algún otro valor? Y ¿por qué un experto científico, que supuestamente debe limitarse a evaluar el riesgo, habría de decidir qué constituye un riesgo "apreciable", una tarea reservada normalmente al responsable de la gestión del riesgo? ¿No debe normalmente un experto científico en una evaluación del riesgo explicar la información científica y determinar si existe incertidumbre científica? ¿Qué grado de confianza puede tener el Dr. Boobis al afirmar: "Sin embargo, como he indicado en otro lugar en mis respuestas, los datos probatorios están en contra de un mayor riesgo a raíz de dichas exposiciones"? ¿Aceptaría el Dr. Boobis que sus afirmaciones rechazando que aumente el riesgo de cáncer por los residuos de estas hormonas en la carne están sujetas a cierta incertidumbre? Y ¿negaría el Dr. Boobis que las pruebas con las que no se muestra de acuerdo provienen de fuentes confiables y creíbles?

Otro ejemplo del enfoque "absolutista" del Dr. Boobis es su observación sobre el estudio epidemiológico de las CE que establece una correlación entre el consumo de carne y el cáncer colorrectal, mostrando que la frecuencia es mayor en los Estados Unidos y Australia que en Europa. El Dr. Boobis rechaza, sin embargo, estos resultados porque relaciona el menor riesgo observado en Europa con un menor consumo de carne en Europa. Sin embargo, las cifras que muestran una menor frecuencia de cáncer colorrectal son únicamente de Europa Septentrional, mientras que los datos de consumo de carne corresponden al conjunto de todos los países europeos. En tal caso, ¿acceptaría el Dr. Boobis que estos datos podrían indicar que existe cierta incertidumbre sobre la seguridad, reivindicada por los Estados Unidos y el Canadá, de los residuos de hormonas en carne tratada para la promoción del crecimiento de los animales?

Las Comunidades Europeas coinciden con las observaciones del Dr. Cogliano, quien resume acertadamente las cuestiones en juego. Las Comunidades Europeas coinciden también con las afirmaciones cuidadosas y científicamente correctas del Dr. Guttenplan relativas al estudio de *Liu S. y Lin Y.C. (2004)*: " [...] [la] observación no se había comunicado antes [...]" y "El estudio sí sugiere que deberían realizarse pruebas adicionales del zeranol." En consecuencia, la cuestión jurídicamente pertinente es determinar quién debe realizar estos experimentos adicionales y qué régimen reglamentario debe existir hasta que sus resultados estén disponibles. ¿Debe permitirse el uso de estas hormonas para fines de promoción del crecimiento, o deben prohibirse provisionalmente?

Pregunta 26

¿Permiten las pruebas científicas remitidas por las Comunidades Europeas, en particular los estudios epidemiológicos, identificar alguna relación entre el cáncer y los residuos de hormonas promotoras del crecimiento? En su evaluación del riesgo de 1999, las

Comunidades Europeas hacen referencia a las tasas más elevadas de cáncer de mama y de próstata que se observan en los Estados Unidos, en comparación con las Comunidades Europeas. ¿Se puede establecer una relación entre estas estadísticas y el consumo de carne de animales tratados con las hormonas en cuestión? ¿Habría sido diferente su respuesta en el momento en que se adoptó la Directiva de las CE, en septiembre de 2003? En caso afirmativo, ¿por qué razón? [Véanse las páginas 17-19 del Dictamen del SCVPH, 1999, y los cuadros A4-A5 conexos en las páginas 83-91.]

Observaciones de las CE

Las Comunidades Europeas señalan los puntos de vista diferentes expresados por los expertos. Lo importante, sin embargo, es que parece haber cierto consenso sobre la proposición siguiente, resumida elegantemente por el Dr. Cogliano: *"Es posible que las diferencias en la exposición a hormonas exógenas sea una de las causas, pero los datos no son suficientemente específicos para establecer una relación entre estas observaciones."* De hecho, el Dr. Boobis afirma también: *"No hay pruebas científicas que demuestren asociación alguna entre el consumo de carne de animales tratados con hormonas estimuladoras del crecimiento y el riesgo de cáncer en seres humanos. Hay algunos estudios que parecen indicar esta asociación, pero hay muchas otras explicaciones posibles para estos resultados, algunas de las cuales son causas más verosímiles que las hormonas presentes en la carne"* (sin subrayar en el original). Y el Dr. Guttenplan afirma: *"Sin embargo, los resultados son al menos compatibles con un posible efecto de las hormonas respecto del cáncer de mama y de próstata."*

Como se ha explicado ya anteriormente, sus respuestas socavan indirectamente la posición de los Estados Unidos y el Canadá de que estas hormonas han estado utilizándose durante mucho tiempo, suficiente para determinar y, por consiguiente, descartar sus efectos cancerígenos en seres humanos. Debe señalarse también que las Comunidades Europeas citaron estos estudios epidemiológicos en el informe del SCVPH de 1999 no como prueba concluyente o suficiente, sino únicamente como indicación y posible explicación. En este sentido, los tres expertos parecen coincidir, aunque en diversos grados. Además, la verosimilitud del argumento de las CE se ve reforzada ligeramente por el hecho de que las diferencias en las tasas de cáncer observadas en las Comunidades Europeas y en los Estados Unidos coinciden con la pauta que cabría esperar de existir un efecto, con tasas más altas en los lugares donde se consume carne tratada con hormonas; y, de forma similar, el estudio de las pautas temporales concuerda con las pautas de uso de estos productos en la producción ganadera. De nuevo, las Comunidades Europeas plantearon este argumento para demostrar que existe una creciente incertidumbre científica acerca de la inocuidad de los residuos de estas hormonas en la carne y para refutar los argumentos de los Estados Unidos y el Canadá negando que haya incertidumbre sobre la inocuidad de los residuos de estas hormonas.

b) Análisis de los residuos

Pregunta 27

¿En qué difieren los residuos presentes en la carne de vacuno tratados con las tres hormonas sintéticas estimuladoras del crecimiento de los residuos presentes en la carne de vacunos tratados con las tres hormonas estimuladoras del crecimiento de origen natural?

Observaciones de las CE

Las Comunidades Europeas desean subrayar que las diferencias entre los residuos no son únicamente estructurales o químicas, sino también cualitativas y cuantitativas. Por ejemplo, uno de los estudios de las CE (Stephany 2001, APMIS 109, 357-364) (véanse las Pruebas documentales 49 y 19 presentadas por las Comunidades Europeas) proporciona algunos datos sobre residuos en

muestras de carne del mercado de los Estados Unidos. En el estudio llamado "HQ clean HFC US beef" (carne sin hormonas), se determinó un promedio de 0,004 µg/kg de estradiol, mientras que en el estudio llamado "M/LQ domestic US beef" (carne tratada con hormonas) el promedio fue de 0,030 µg/kg de estradiol. De modo que este estudio indica que la carne del mercado normal estadounidense contiene *7,5 veces más estrógenos que la carne de ganado vacuno no tratado*. Esta información es importante y completamente diferente que la reflejada en los datos de los estudios controlados que realizó la industria farmacéutica en las décadas de los 60, los 70 y los 80 con la finalidad de obtener la autorización de estas hormonas en los Estados Unidos y el Canadá (y en la que basó el JECFA sus evaluaciones en 1988 y en 1999).

Pregunta 28

¿En qué difieren las hormonas presentes en forma natural en los animales, la carne o los seres humanos de los residuos en la carne de las tres hormonas naturales utilizadas para estimular el crecimiento?

Observaciones de las CE

Las Comunidades Europeas señalarían que la afirmación del Dr. Boisseau es en parte incompleta y en parte falsa. En primer lugar, los seres humanos no producen estradiol-alfa endógenamente, mientras que este es el principal residuo presente en el tejido objetivo (hígado) en el ganado vacuno tratado con estradiol-17β. Este metabolito, cuando lo ingieren las personas, es muy propenso a transformarse, en los órganos objetivo (colon, hígado) en catecoles que pueden reaccionar con compuestos nucleófilos e inducir algunas alteraciones. Además, el efecto hormonal de los ésteres de estradiol detectados como residuos en ganado vacuno tratado no fue examinado en los datos antiguos presentados por la industria farmacéutica para la aprobación de esta hormona, a pesar de que sabemos que son activos por vía oral y probablemente los absorbe parcialmente el sistema linfático en el intestino.

Las Comunidades Europeas consideran la declaración del Dr. De Brabander muy informativa, sobre todo sus afirmaciones de que las tres hormonas naturales utilizadas para fines de promoción del crecimiento se sintetizan (elaboran) a partir de sustancias vegetales y que en estas sustancias la proporción $^{13}\text{C}/^{12}\text{C}$ es diferente que la proporción $^{13}\text{C}/^{12}\text{C}$ en los animales. También es de interés su afirmación de que los residuos de las hormonas naturales de producción endógena en el ganado vacuno están en la forma 17α (inactiva) en tanto que el uso de las hormonas naturales para fines de promoción del crecimiento puede conducir a la formación de residuos en la forma β (forma activa). La primera de estas observaciones puede permitir una interpretación más informada del argumento simplista planteado por los Estados Unidos y el Canadá de que los seres humanos están expuestos a cargas mucho mayores de residuos de estas hormonas por el consumo de productos naturales (por ejemplo, brécol) y que no deberían preocuparse por el pequeño incremento al que se exponen por el consumo de carne tratada con estas hormonas para fines de promoción del crecimiento de los animales.

Pregunta 29

¿Hasta qué punto los Dictámenes del SCVPH permiten comprobar las concentraciones reales de residuos de las hormonas sintéticas encontradas en la carne al evaluar los riesgos relacionados con estos residuos? ¿Se proporcionan referencias específicas acerca de la forma en que se relacionan los datos probatorios sobre los residuos con la observancia o no observancia de las buenas prácticas veterinarias? ¿Cómo se comparan con los límites máximos de residuos (LMR) establecidos por el Codex? [Véanse los párrafos 165-176 de la Comunicación de réplica de las CE (asunto EE.UU.); las páginas 55-68 del Dictamen del SCVPH de 30 de abril de 1999 en la Prueba documental 4 presentada por los Estados Unidos, el párrafo 144 de la Primera

comunicación de los Estados Unidos, las Pruebas documentales 6 y 7 presentadas por los Estados Unidos, y la nota 46 de la Comunicación de réplica de los Estados Unidos.]

Observaciones de las CE

Las Comunidades Europeas consideran que la afirmación del Dr. Boisseau es incorrecta porque el Dictamen del SCVPH de 1999 estaba estructurado en dos niveles: en un nivel se realizaba el análisis mencionado por el Dr. Boisseau, pero había también un segundo nivel en el que se hacía, no obstante, una evaluación de la exposición a residuos de las hormonas sintéticas (trembolona, zeranol y MGA) en carne, en particular para subrayar el hecho de que es muy probable que se superen las IDA establecidas por el JECFA, de forma específica en niños prepúberes, teniendo en cuenta sus niveles bajos de producción endógena. Cabe hacer referencia específicamente a los párrafos 165 a 176 de la Comunicación de réplica de las CE y a las secciones claramente señaladas del Dictamen del SCVPH de 1999. Las Comunidades Europeas no consideraron únicamente las IDA y los LMR establecidos por el JECFA, sino que fueron más allá y examinaron los niveles de tolerancia recomendados por los Estados Unidos. Además, es evidente, incluso en un examen somero de los Dictámenes del SCVPH de 1999 y 2002, así como de las Pruebas documentales 65, 67, 68, 69, 70 y 73 presentadas por las Comunidades Europeas, que las Comunidades Europeas sí examinaron las consecuencias del cumplimiento o incumplimiento de las BPV.

La afirmación del Dr. De Brabander confirma el argumento de las CE de que los datos utilizados por el JECFA no sólo son demasiado antiguos, sino que se obtuvieron con métodos que hoy en día ya no se consideran fiables. Esto puede explicar también por qué las partes y el JECFA se han negado de forma tan rotunda a proporcionar estos datos a las Comunidades Europeas y al Grupo Especial.

Pregunta 30

¿Hasta qué punto los Dictámenes del SCVPH permiten evaluar los datos probatorios sobre los niveles de residuos reales de las tres hormonas naturales en la carne obtenidos en su evaluación del riesgo de esos residuos? ¿Es posible compararlos con las IDA recomendadas por el JECFA en 1999? ¿Se proporcionan referencias específicas acerca de la forma en que se relacionan los datos probatorios sobre los residuos con la observancia o no de las buenas prácticas veterinarias? [Véanse los párrafos 120-123 y 155-164 de la Comunicación de réplica de las CE (asunto EE.UU.), las páginas 33-54 del dictamen de 1999 en la Prueba documental 4 presentada por los Estados Unidos, el párrafo 144 de la Primera comunicación de los Estados Unidos y el Informe 52 del JECFA en la Prueba documental 5 presentada por los Estados Unidos.]

Observaciones de las CE

Por los motivos ya explicados antes relativos a las hormonas sintéticas, las Comunidades Europeas consideran que la afirmación del Dr. Boisseau acerca de las tres hormonas naturales también es incorrecta. Cabe hacer referencia específicamente a los párrafos 155 a 164 de la Comunicación de réplica de las CE y a las secciones claramente señaladas del Dictamen del SCVPH de 1999. Las Comunidades Europeas no consideraron únicamente las IDA y los LMR establecidos por el JECFA, sino que fueron más allá y examinaron los niveles aceptables y tolerancias recomendados por los Estados Unidos. Además, es evidente, incluso en un examen somero de los Dictámenes del SCVPH de 1999 y 2002, así como de las Pruebas documentales 65, 67, 68, 69, 70 y 73 presentadas por las Comunidades Europeas, que las Comunidades Europeas sí examinaron las consecuencias del cumplimiento o incumplimiento de las BPV.

Las Comunidades Europeas consideran que la afirmación del Dr. Boobis es claramente errónea. En el apartado 4.1.5 de su Dictamen de 1999, el SCVPH realizó una evaluación pormenorizada de la exposición, tanto con respecto a la IDA establecida por el JECFA como para la tolerancia y niveles aceptables recomendados por las autoridades de los Estados Unidos. Se recuerda que el JECFA no recomendó LMR para los diferentes tipos de tejidos, mientras que los Estados Unidos han establecido niveles aceptables. Por consiguiente, para fines de comparación y con objeto de ser exhaustivo, el SCVPH tuvo que aplicar tasas de conversión. El resultado fue que la IDA recomendada por el JECFA (0-50 ng/kg de peso corporal al día) es menor que la recomendada por los Estados Unidos (102 ng/kg), según el cálculo del SCVPH basado en los niveles aceptables para tejidos individuales. Sin embargo, tanto los valores del JECFA como los de los Estados Unidos se basan en datos de producción endógena por niños prepúberes que, según el SCVPH, eran demasiado altos.

Dado que el SCVPH determinó que los niveles aceptables y tolerancia recomendada de los Estados Unidos se superarán por un factor de alrededor de 1.700, era evidente que también se superará necesariamente la IDA del JECFA, dado que es inferior que la tolerancia recomendada de los Estados Unidos. La evaluación de la exposición del SCVPH se centra en los niños prepúberes, como grupo de población más sensible. Además, los datos utilizados en el apartado 4.1.5 del Dictamen del SCVPH de 1999 se basan en las concentraciones de residuos que se supone que se generan como resultado de la administración de estas hormonas respetando el uso autorizado en los Estados Unidos (BPV). En efecto, el cuadro A3 adjunto como anexo al Dictamen de 1999 utiliza la IDMT del informe del JECFA de 1999. Hay otro apartado (el 3.3) del Dictamen del SCVPH de 1999 en el que se mencionan las concentraciones de residuos más elevadas que generaría inevitablemente el uso indebido o abuso. Debe añadirse asimismo que se aplicó el mismo método y razonamiento para las otras dos hormonas naturales.

Si bien se admite que una evaluación de la exposición a las hormonas naturales es una tarea difícil en la que hay que tener en cuenta numerosas incertidumbres y que puede, por consiguiente, no ser tan sencilla como sería deseable, la opinión del Dr. Boobis de que las Comunidades Europeas no realizaron una evaluación adecuada de la exposición claramente no está justificada.

Pregunta 31

Sírvase formular sus observaciones sobre la afirmación de los Estados Unidos de que "las concentraciones de estradiol-17 β en la carne procedente del ganado vacuno tratado no varían significativamente con respecto a las concentraciones observadas en el ganado sin tratar, es decir, que los niveles de residuos en la carne procedente del ganado vacuno tratado con hormona se encuentran enteramente dentro del rango fisiológico de los niveles de residuos en el ganado vacuno sin tratar. Aunque las concentraciones tisulares de estradiol-17 β en el ganado vacuno tratado pueden ser ligeramente más elevadas que las del ganado vacuno sin tratar, este aumento es mucho menor que las grandes variaciones observadas en las hembras con ciclo estral y preñadas (en reproducción) y están por consiguiente enteramente dentro del rango de concentraciones observadas en forma natural". Sírvase tomar en consideración en su respuesta el Informe 11 sobre carcinogénesis de los Estados Unidos, donde se establece que "La carne y la leche pueden contener estrógenos. El uso veterinario de estrógenos esteroides (para estimular el crecimiento y tratar enfermedades) puede aumentar los estrógenos en los tejidos de animales utilizados en la producción de alimentos y llevarlos por encima de sus concentraciones normales", y la declaración de las Comunidades Europeas de que "el consumo de carne procedente de novillas preñadas es excepcional, ya que normalmente no se sacrifican estos animales". [Véanse los párrafos 51 y 144 de la Primera comunicación de los Estados Unidos y las Pruebas documentales 6 y 7 presentadas por los Estados Unidos, el párrafo 98 de las Respuestas de las CE a las preguntas del Grupo Especial, la Prueba documental 101 presentada por las CE y el párrafo 2.3.2.3 del informe del SCVPH de 1999.]

Observaciones de las CE

Las Comunidades Europeas consideran que la respuesta del Dr. Boisseau acepta la posición de los Estados Unidos sin apenas cuestionársela. Sin embargo, en la declaración de los Estados Unidos hay frases que son imprecisas y susceptibles de ser malinterpretadas, como "[...] no varían significativamente [...]", "[...] enteramente dentro del rango fisiológico [...]", "[...] pueden ser ligeramente más elevadas [...]". Ni los Estados Unidos ni el Dr. Boisseau explican qué es significativo ni cuál es el rango fisiológico y, como es sabido, los valores correspondientes a estos conceptos pueden variar sustancialmente. Por ejemplo, según explica el Dr. De Brabander en su respuesta a la pregunta 27, uno de los estudios realizados por las Comunidades Europeas indica que la carne del mercado normal de los Estados Unidos de carne tratada con hormonas contiene 7,5 veces más estrógenos que la carne de ganado vacuno no tratado. Además, el Dr. Boisseau no realizó observaciones sobre la parte de la pregunta relativa al undécimo informe de los Estados Unidos sobre la carcinogénesis (*US 11th Carcinogenesis Report*) en el que se afirma: "La carne y la leche pueden contener estrógenos. El uso veterinario de estrógenos esteroides (para estimular el crecimiento y tratar enfermedades) puede aumentar los estrógenos en los tejidos de animales utilizados en la producción de alimentos y llevarlos por encima de sus concentraciones normales." En efecto, en este undécimo informe de los Estados Unidos la expresión "puede aumentar los estrógenos en los tejidos de animales utilizados en la producción de alimentos y llevarlos por encima de sus concentraciones normales" no explica en cuánto pueden superarse las concentraciones normales, suponiendo que se pudiera definir qué concentraciones son normales. Estas cuestiones no son irrelevantes, como han demostrado las observaciones anteriores de las Comunidades Europeas sobre la inexistencia de un umbral. Dados los niveles muy inferiores de producción endógena de estas hormonas por los niños prepúberes, las Comunidades Europeas consideran que la respuesta del Dr. De Brabander señala correctamente el aumento del riesgo que puede ocasionar la exposición reiterada a estas concentraciones superiores de residuos para el segmento más sensible de la población.

Pregunta 32

Sírvase formular sus observaciones sobre las conclusiones de la evaluación del riesgo de las CE (Dictamen del SCVPH de abril de 2002) en cuanto a que se dispone de métodos ultrasensibles para detectar residuos de hormonas en los tejidos de animales, pero esos métodos necesitan validación adicional. ¿Qué trascendencia tiene esto con relación a la posibilidad de determinar si las hormonas naturales presentes en la carne son producidas endógenamente o son residuos de hormonas utilizadas con fines de estimulación del crecimiento?

Observaciones de las CE

La respuesta del Dr. Boisseau carece de rigor científico. Según explica muy bien el Dr. De Brabander en su declaración, es urgente aplicar los métodos analíticos más avanzados para determinar la naturaleza y las concentraciones de los residuos de estas hormonas y de todos sus metabolitos, dado que el consumo de carne y productos cárnicos es una práctica generalizada. Además, precisamente porque existe producción endógena de las tres hormonas naturales, es imprescindible que el método analítico utilizado sea capaz de determinar con exactitud el verdadero origen de los residuos de la carne y su magnitud (es decir, si la fuente es endógena o exógena).

Pregunta 33

¿Por qué motivo el JECFA revaluó las tres hormonas naturales en 1999? ¿Eran los datos sobre los residuos de las tres hormonas naturales utilizados en 1999 los mismos que se utilizaron en 1988? ¿Qué información adicional que no estaba disponible en 1988 se utilizó en la evaluación de las tres hormonas naturales realizada por el JECFA en 1999? ¿En qué se diferenciaban las conclusiones? ¿Qué llevó al JECFA a establecer una IDA para las tres

hormonas naturales? ¿Cuáles son las consecuencias del establecimiento de una IDA? ¿Por qué motivo el Comité del Codex sobre Residuos de Medicamentos Veterinarios en los Alimentos no tuvo en cuenta las recomendaciones más recientes del JECFA? ¿En qué situación se encuentran esas recomendaciones? [Véanse los párrafos 96 y 97 de la Comunicación de réplica de las CE (asunto EE.UU.), y los párrafos 79 y 80 de la Comunicación de réplica de las CE (asunto Canadá).]

Observaciones de las CE

Las Comunidades Europeas señalan la contradicción existente en las respuestas del Dr. Boisseau y el Dr. Boobis acerca de los motivos por los que el JECFA decidió evaluar las tres hormonas naturales en 1999 y acerca de la importancia de la fijación por vez primera de valores de IDA.

Las Comunidades Europeas señalan también la respuesta del Dr. Boisseau en la que afirma que los datos sobre residuos utilizados en 1999 fueron los mismos que los utilizados en 1988; en otras palabras, que eran datos de la década de los 70. Según explica correctamente el Dr. De Brabander, estos datos no deberían ya considerarse creíbles ni fiables. Es, por consiguiente, imprescindible que el JECFA proporcione a este Grupo Especial y a la ciudadanía los datos sobre residuos que utilizó en 1999, con el fin de comprobar, de forma abierta y objetiva, la credibilidad y validez de su conclusión acerca de la existencia de un umbral, la ausencia de genotoxicidad, etc.

El Dr. Boobis admite que el JECFA realizó la evaluación de 1988 incluso sin monografías toxicológicas, lo que implica, entre otras cosas, que las conclusiones del JECFA relativas a las dos hormonas sintéticas -acetato de trembolona y zeranol- que no han sido evaluadas desde 1988, ya no son fiables. Además, el Dr. Boobis acepta que: "[...] en el tiempo transcurrido entre la primera y la segunda evaluación, resultó evidente que la exposición a las hormonas naturales, aunque a niveles considerablemente más altos que los observados en la carne del ganado tratado, podía producir efectos adversos en los seres humanos. Por lo tanto, la conclusión implícita fue que era preciso establecer IDA como valores de orientación basados en consideraciones de salud, que podrían utilizarse después como referencia para hacer comparaciones con la exposición a través de la dieta". Es, por consiguiente, sorprendente que el JECFA no recomendara finalmente valores de LMR.

Pregunta 34

Sírvase formular sus observaciones sobre el argumento de las CE de que en su informe de 1999, el JECFA basó sus conclusiones en: a) datos sobre residuos obsoletos y b) no en datos sobre residuos en la carne sino en estudios con animales de experimentación y en estudios generales del CIIC. Si los datos no eran nuevos, ¿tuvo esto en cuenta el JECFA al hacer su evaluación? ¿Qué consecuencias tiene la utilización de esos datos con el fin de evaluar el riesgo? ¿Qué fiabilidad tiene la extrapolación de estudios realizados en animales a los posibles efectos adversos en los seres humanos? ¿De qué modo se compara esto con el tipo de datos y estudios utilizados con respecto a otros medicamentos veterinarios? [Véanse el párrafo 120 de la Comunicación de réplica de las CE (asunto EE.UU.) y el párrafo 102 de la Comunicación de réplica de las CE (asunto Canadá).]

Observaciones de las CE

Las Comunidades Europeas señalan que tanto el Dr. Boisseau como el Dr. De Brabander coinciden en que los datos utilizados por el JECFA en 1999 son antiguos (muy anteriores a 1987). Resulta útil la aclaración del Dr. Boisseau sobre que algunos de los datos ni siquiera han sido publicados en revistas científicas examinadas por expertos, según han argumentado de forma reiterada las Comunidades Europeas en estos procedimientos. Sin embargo, el argumento planteado por el

Dr. Boisseau para minusvalorar la importancia de la antigüedad de los datos no tiene rigor científico. Por ejemplo, el Dr. Boisseau no explica cómo sería posible integrar en el procedimiento de evaluación del riesgo realizado por el JECFA en 1999 los residuos de estradiol-alfa y de ésteres de estradiol teniendo en cuenta que los datos de 1988 no incluían examen alguno de sus características hormonales o metabólicas específicas. Además, el JECFA no ha realizado ninguna evaluación específica del mecanismo de acción genotóxico del estradiol-alfa, el principal metabolito encontrado en el tejido objetivo (hepático) de ganado vacuno tratado y que sabemos que se metabolizará a derivados del catecol. En estas condiciones, ¿puede el Dr. Boisseau aceptar que los datos utilizados por el JECFA en 1999 eran de una calidad científicamente creíble?

Según se ha explicado antes, en lo que respecta a las cuestiones críticas de la genotoxicidad y la existencia de un umbral, la producción endógena de las hormonas naturales por niños prepúberes, etc., la evaluación del JECFA dependía en varias ocasiones de "la ponderación" de las pruebas (por ejemplo, en la genotoxicidad del estradiol, la progesterona, el zeranol, etc.). ¿Puede el Dr. Boisseau garantizar a las Comunidades Europeas que las conclusiones del JECFA no habrían sido diferentes si hubiera tenido acceso a datos más recientes y exactos?

Pregunta 35

Sírvase formular sus observaciones sobre la afirmación de las Comunidades Europeas de que casi todos los estudios mencionados en el informe del JECFA de 2000 sobre el acetato de melengestrol datan de los años sesenta y setenta. ¿Es esto correcto? ¿Se basaron también los informes posteriores del JECFA, anteriores o posteriores a la adopción de la Directiva, en los mismos estudios? [Véanse el párrafo 171 de la Comunicación de réplica de las CE (asunto EE.UU.), el párrafo 161 de la Comunicación de réplica de las CE (asunto Canadá), el párrafo 55, incluida la nota 60, de la Primera comunicación de los Estados Unidos y las Pruebas documentales 20, 33, 34 y 35 presentadas por el Canadá.]

Observaciones de las CE

Las Comunidades Europeas señalan que tanto el Dr. Boisseau como el Dr. De Brabander coinciden en que los datos sobre el MGA utilizados por el JECFA en 2000 son de las décadas de los 60 y los 70. La explicación ofrecida por el Dr. Boisseau no es válida por esencialmente los mismos motivos expuestos en su observación sobre la pregunta anterior. Por ejemplo, la cuestión de la "dosis baja" no se reconoció en publicaciones científicas examinadas por expertos hasta mediados de la década de los 90. Por consiguiente, el informe del JECFA de 2000 no ha tenido en cuenta todas las investigaciones sobre los posibles efectos de las dosis bajas. Dada la información nueva proporcionada por las Comunidades Europeas en sus evaluaciones del riesgo de 1999, 2000 y 2002, que ponen de manifiesto tantas lagunas e incertidumbres sobre nuestro conocimiento del MGA, ¿puede el Dr. Boisseau garantizar al Grupo Especial que se han analizado y evaluado completa y adecuadamente todos los aspectos científicos pertinentes y necesarios acerca de la seguridad del MGA, o puede más bien afirmarse que es necesario realizar investigaciones adicionales dadas las incertidumbres científicas existentes?

c) Relación dosis-respuesta

Pregunta 36

Sírvase describir una evaluación dosis-respuesta. ¿Es verdad, como sugirió el Canadá en el párrafo 78 de su Comunicación de réplica, que "se acepta de forma general, si no universal, que los efectos adversos producidos por actividades hormonales dependen de la dosis"? ¿Es la evaluación de la relación dosis-respuesta un componente necesario de la caracterización del peligro, o hay un método alternativo que puede sustituir a la evaluación de

la relación dosis-respuesta? ¿Es esa evaluación factible/necesaria con respecto a las sustancias que se determinen que son genotóxicas o que tienen un potencial genotóxico? [Véanse el párrafo 153 de las Respuestas de las CE a las preguntas del Grupo Especial, el párrafo 200 de la Comunicación de réplica de las CE (asunto EE.UU.); los párrafos 143, 154 y 156 de la Primera comunicación de los Estados Unidos, los párrafos 70-74 de las Respuestas de los Estados Unidos a las preguntas del Grupo Especial, y los párrafos 34 y 37-40 de la Comunicación de réplica de los Estados Unidos; y los párrafos 76-82 de la Comunicación de réplica del Canadá.]

Observaciones de las CE

Las Comunidades Europeas coinciden con la afirmación del Dr. Cogliano de que "la evaluación de la dosis-respuesta no es un componente necesario de la caracterización del peligro". Esta afirmación coincide también con la decisión del Órgano de Apelación de 1998 en *Hormonas* de que una evaluación cualitativa del riesgo es aceptable según el *Acuerdo MSF*. Las Comunidades Europeas señalan también que el Dr. Boobis acepta que "[e]n Europa, y en general en el JECFA, una vez que se identifica un compuesto como mutágeno reactivo del ADN *in vivo*, o como causante de una respuesta carcinógena a través de un mecanismo de acción genotóxico, ninguna exposición se considera sin riesgo [...]". Las Comunidades Europeas señalan asimismo que las diferentes regiones aplican planteamientos diferentes para los compuestos cuya curva de dosis-respuesta se sabe o se supone que no presenta umbral, y esto explica posiblemente la marcada diferencia entre las partes de la presente diferencia. Es también importante señalar que no existen directrices sobre esta cuestión internacionalmente acordadas, en el sentido establecido en el párrafo 1 del artículo 5 del *Acuerdo MSF*. A tenor de la respuesta del Dr. Boobis, el hecho de que los Estados Unidos y el Canadá hayan venido argumentando, basándose en experiencia derivada de la práctica en sus países, que las Comunidades Europeas no realizaron una evaluación de la dosis-respuesta en este caso no tiene realmente mucha importancia.

Pregunta 37

¿Confirman los materiales del JECFA o del Codex la afirmación que hace el Canadá en el párrafo 80 de su Comunicación de réplica de que "... mientras que las técnicas internacionales de evaluación del riesgo sugieren que la evaluación de la dosis-respuesta es opcional para los agentes biológicos o físicos cuando no es posible obtener los datos, siempre debe realizarse en el caso de los agentes químicos ..."? [Véase la Prueba documental 25 presentada por el Canadá.]

Observaciones de las CE

Las Comunidades Europeas señalan que el argumento del Canadá de que "[...] la evaluación de la dosis-respuesta [...] *siempre* debe realizarse en el caso de los agentes químicos [...]" no tiene rigor científico ni es una proposición jurídicamente vinculante. Tanto el Dr. Boisseau como el Dr. Boobis parecen estar de acuerdo con el argumento de las CE que refuta la proposición del Canadá. Además, el Dr. Boobis afirma que el JECFA puede considerar innecesario realizar una evaluación de la dosis-respuesta para las sustancias genotóxicas, aunque, en su opinión, "es muy poco probable que esto ocurra en el caso de un medicamento veterinario, porque en general, los productores suelen identificar y eliminar los compuestos genotóxicos durante el proceso de desarrollo". No obstante, el Dr. Boobis probablemente no tiene en cuenta el hecho de que las hormonas en cuestión fueron aprobadas en los Estados Unidos y el Canadá en la década de los 70 y desde entonces la industria farmacéutica no ha realizado ningún tipo de análisis sistemático ni ha generado nuevos datos sobre genotoxicidad.

d) Poblaciones sensibles

Pregunta 38

Sírvase describir el rango de niveles fisiológicos (o de fondo) de las hormonas sexuales en los seres humanos e identificar las variaciones de estos niveles en función de la edad, el grupo de sexo y las fases fisiológicas.

Observaciones de las CE

Las Comunidades Europeas señalan que el Dr. Boisseau no parece refutar los valores declarados en el Dictamen del SCVPH sino más bien que los ensayos hayan sido validados adecuadamente. No obstante, no es muy infrecuente en el JECFA utilizar datos de ensayos que aún no han sido validados adecuadamente. Las Comunidades Europeas creen que los valores del JECFA correspondientes a las concentraciones séricas de estradiol-17 β en niños prepúberes no son correctos. El JECFA, al no poder medir las concentraciones (ni encontrar sus valores en la bibliografía antigua, según se ha explicado antes), utilizó originalmente el límite de detección como concentración "verdadera". El JECFA cuestiona, al parecer, los valores muy bajos determinados por Klein y otros, 1994, y el Dr. Boobis sugiere utilizar "los datos más recientes de Klein (Klein y otros, 1998)". Sin embargo, el artículo de Klein y otros de 1998 sólo proporciona valores correspondientes a niñas con pubertad precoz, mientras que los del documento hacen todavía referencia a los datos originales (Klein y otros, 1994) correspondientes a los niveles en niñas prepúberes normales.

El Dr. Boobis afirma también que los valores de otro bioanálisis ultrasensible (Paris y otros, 2002) sugieren que los niveles son significativamente mayores, aunque dicho análisis mide equivalentes de estradiol (una medida que incluye otros estrógenos naturales y cualquier sustancia que pueda reaccionar con el receptor de estrógenos). No obstante, aunque se utilicen los valores de Paris y otros, 2002, son en todo caso inferiores a una tercera parte de los valores mostrados en el cuadro. El Dr. Boisseau y el Dr. Boobis preguntan si los bioanálisis han sido validados adecuadamente. Sin embargo, el JECFA utilizó el límite de detección cuando no pudo medir los valores reales, lo cual es claramente inaceptable. Los valores reales de concentración sérica de estradiol-17 β de niños prepúberes aún no se han documentado adecuadamente. Dado que no es posible calcular las tasas de producción diarias sin conocer las concentraciones séricas y la tasa de aclaramiento metabólico en el segmento más sensible (la infancia), y que el JECFA considera dichos datos esenciales para determinar una IDA, debe aceptarse que el JECFA no puede establecer la IDA y el LMR antes de conocerse dichos valores.

Pregunta 39

Sírvase formular sus observaciones sobre la opinión del SCVPH de que: "toda exposición excesiva al estradiol-17 β y sus metabolitos resultante del consumo de carne y productos cárnicos plantea un riesgo potencial para la salud pública, en particular para los grupos de población que han sido identificados como especialmente sensibles, como los niños prepúberes". [Véase el párrafo 147 de las Respuestas de las CE a las preguntas del Grupo Especial.]

Observaciones de las CE

Las Comunidades Europeas señalan que las respuestas del Dr. Boisseau y las del Dr. Sippell se contradicen. Las Comunidades Europeas coinciden con la evaluación del Dr. Sippell, quien demuestra por qué hay varias fuentes que confirman los valores mencionados por Klein y otros, 1994 y 1999. La respuesta del Dr. Boisseau es también falsa, porque, a diferencia del JECFA, que basó su evaluación en datos de 1974, el SCVPH ha realizado la evaluación cuantitativa teniendo en cuenta los

niveles menores de producción endógena de los niños prepúberes tomados de los datos más recientes y fiables (véanse también las observaciones sobre la pregunta anterior).

Pregunta 40

Las Comunidades Europeas dicen que "los niveles de producción endógena de hormonas de los niños prepúberes son mucho más bajos de lo que se creía previamente y este resultado, que es posterior al informe del JECFA de 1999, plantea serias dudas sobre la validez de los resultados del JECFA sobre la relación dosis-respuesta ...". Sírvase formular sus observaciones sobre la metodología utilizada por el SCVPH en apoyo de la conclusión de que las concentraciones de hormonas son más bajas de lo que se creía previamente, y en particular sobre la validez de estas metodologías y sus conclusiones. ¿Habrían sido iguales sus conclusiones en el momento de la adopción de la Directiva, en septiembre de 2003?

Observaciones de las CE

El JECFA, al no poder medir las concentraciones, utilizó originalmente el límite de detección como concentración "verdadera". El Dr. Boobis sugiere utilizar "los datos más recientes de Klein (Klein y otros, 1998)". Sin embargo, el artículo de Klein y otros de 1998 sólo proporciona valores correspondientes a niñas con pubertad precoz, mientras que los del documento hacen todavía referencia a los datos originales (Klein y otros, 1994) correspondientes a los niveles en niñas prepúberes normales. El Dr. Boobis afirma también que los valores de otro bioanálisis ultrasensible (Paris y otros, 2002) sugieren que los niveles son significativamente mayores, aunque dicho análisis mide equivalentes de estradiol (una medida que incluye otros estrógenos naturales y cualquier sustancia que pueda reaccionar con el receptor de estrógenos). No obstante, aunque se utilicen los valores de Paris y otros, 2002, son en todo caso inferiores a una tercera parte de los valores del JECFA mostrados en el cuadro. Aún no se han documentado adecuadamente los valores verdaderos de la concentración sérica de estradiol-17 β en niños prepúberes, aunque el Dr. Sippell proporciona explicaciones y argumentos convincentes para aceptar como válidos los resultados del bioanálisis RCBA.

Pregunta 41

¿Por qué sería el riesgo especialmente alto para los individuos con las concentraciones endógenas más bajas de la hormona? ¿En qué diferirían los riesgos para estos individuos resultantes de las hormonas naturalmente presentes en la carne de los riesgos originados por los residuos de los promotores del crecimiento hormonales?

Observaciones de las CE

Las Comunidades Europeas consideran que las respuestas de los expertos confirman las preocupaciones básicas de la evaluación del riesgo del SCVPH de 1999 sobre la necesidad de proteger a los niños prepúberes, y el Dr. Sippell ha resumido correctamente los motivos. Las respuestas del Dr. Boisseau y el Dr. Boobis sobre si el riesgo sería el mismo o diferente no son plenamente convincentes. Por ejemplo, con respecto al estradiol-alfa y los ésteres de estradiol 17 encontrados como residuos en novillos tratados (Maume y otros, APMIS 109 (2001) 32-38, Maume y otros, Anal Chim Acta, 483 (2003) 289-297), no sería cierto afirmar que los riesgos son los mismos. Es preferible establecer una evaluación del riesgo rigurosa considerando clases específicas de residuos. Las Comunidades Europeas consideran que los estudios disponibles más importantes reflejan una biodisponibilidad del 10 por ciento o mayor (véase la Segunda comunicación escrita de las CE).

Pregunta 42

En su opinión, ¿en qué medida el JECFA ha tenido en cuenta la situación particular de las poblaciones susceptibles, en particular los niños prepúberes, en sus evaluaciones del riesgo con respecto al estradiol-17β? Sírvase comparar los datos originales referentes a la producción endógena de hormonas naturales por los niños prepúberes, en que el JECFA basó su evaluación, con los datos usados por las Comunidades Europeas en su evaluación del riesgo. En su opinión, ¿requiere el material científico a que hacen referencia las Comunidades Europeas que se revise la recomendación del Codex con respecto al estradiol-17β? [En relación con las preguntas en esta sección, véanse los párrafos 121 y 122 de la Comunicación de réplica de las CE (asunto EE.UU.), los párrafos 103 y 104 de la Comunicación de réplica de las CE (asunto Canadá), las Pruebas documentales 88 y 99 presentadas por las Comunidades Europeas, los párrafos 42 al 45 de la Comunicación de réplica de los Estados Unidos, y los párrafos 84 y 159 de la Primera comunicación de los Estados Unidos, y en relación con la labor del JECFA, las Pruebas documentales 11, 16, 17, 18 y 39 presentadas por el Canadá.]

Observaciones de las CE

Las Comunidades Europeas señalan que las respuestas del Dr. Boisseau y el Dr. Boobis, -quienes, por cierto, no han realizado ninguna investigación ellos mismos sobre estas hormonas y no cuentan, por consiguiente, con conocimientos específicos-, son muy monolíticas y parciales. Sus opiniones se basan de nuevo en dos suposiciones: que esta hormona no es genotóxica y que la tasa de producción endógena por niños prepúberes citada en el informe del JECFA es correcta. Pero si se han sobreestimado las concentraciones y tasas de producción endógenas, según demuestra la información más reciente, sería preciso realizar de inmediato la revisión correspondiente. Y hay tantas razones más para creer que la evaluación del JECFA no es científicamente correcta, según se ha explicado antes (datos antiguos y no fiables, etc.), que no se puede otorgar credibilidad a las respuestas de estos dos expertos.

e) Biodisponibilidad

Pregunta 43

Sírvase definir la biodisponibilidad, y formular sus observaciones sobre la importancia de la biodisponibilidad para la evaluación del riesgo y sobre el grado de biodisponibilidad de los residuos de las hormonas en cuestión cuando se consumen en la carne, teniendo en cuenta los diferentes puntos de vista de las partes sobre esta cuestión. [Véanse los párrafos 123-124 de la Comunicación de réplica de las CE (asunto EE.UU.), los párrafos 105-106 de la Comunicación de réplica de las CE (asunto Canadá), los párrafos 100, 155-159 de las Respuestas de las CE a las preguntas del Grupo Especial, los párrafos 32 y 41-42 de la Comunicación de réplica de los Estados Unidos, los párrafos 69, 71, 88-89 y 146 de la Primera comunicación de los Estados Unidos, y el párrafo 134 de la Comunicación de réplica del Canadá.]

Observaciones de las CE

Las Comunidades Europeas están de acuerdo con el resumen acerca de esta cuestión expuesto por el Dr. Guttenplan. En efecto, el Dr. Boisseau dice que "el estradiol-17β es inactivo por vía oral". Esta afirmación simplemente no se ajusta a los hechos. El estradiol-17β se administra sistemáticamente a las personas en polvo o en forma de comprimidos que se consumen por vía oral. Por ejemplo, en el estudio de Lampit y otros, de 2002, se administró a las niñas participantes 8 μg de estradiol-17β conjugado en forma de polvo encapsulado. Además, en el "estudio de referencia" sobre el estradiol-17β realizado con ratas (Cook y otros, 1998) se administró estradiol-17β a las ratas por

vía oral. Por consiguiente, no hay dudas de que el estradiol-17 β es activo por vía oral.⁹ Tampoco cabe discutir que no se ha utilizado un procedimiento riguroso para evaluar el riesgo hormonal derivado del éster de estradiol, en particular el derivado de su absorción por la vía linfática. Es evidente que el estradiol y los ésteres de estradiol no están exentos de efectos cuando se administran por vía oral (Paris y otros, APMIS, 2001).

Las Comunidades Europeas han proporcionado pruebas recientes creíbles de que la biodisponibilidad de los estrógenos es pequeña pero no insignificante (probablemente del 5 al 20 por ciento, si se contabiliza también la estrona). Además, los cálculos presentados en la evaluación del SCVPH sugieren claramente que incluso con porcentajes bajos de biodisponibilidad de estrógenos, la concentración en la carne podría producir estrógenos biodisponibles en cantidades cercanas a la tasa de producción diaria de estradiol en los niños prepúberes. Como afirma el Dr. Guttenplan, esto constituiría un factor de riesgo. Ni el Dr. Boisseau ni el Dr. Boobis proporcionan una respuesta específica a esto, excepto la repetición de las premisas generales e hipotéticas del JECFA de que su biodisponibilidad "es más bien baja". Debe señalarse asimismo que el JECFA no ha determinado la biodisponibilidad de las tres hormonas sintéticas.

f) Buenas prácticas veterinarias (BPV)

Pregunta 44

Sírvase definir "buenas prácticas veterinarias" y "buenas prácticas en el uso de medicamentos veterinarios (BPMV)". ¿Cuáles son las normas, directrices o recomendaciones pertinentes del Codex, relativas a las buenas prácticas veterinarias/buenas prácticas en el uso de medicamentos veterinarios (BPMV)? Sírvase formular sus observaciones sobre la afirmación de las Comunidades Europeas de que la definición de las BPMV es "circular y, en consecuencia, problemática". [Véase el párrafo 88 de las Respuestas de las Comunidades Europeas a las preguntas del Grupo Especial.]

Observaciones de las CE

La afirmación del Dr. Boisseau de que "[el Codex] no adoptó ninguna directriz sobre buenas prácticas veterinarias dirigida a minimizar la presencia de residuos de medicamentos veterinarios en los productos alimenticios de origen animal" confirma lo que siempre han argumentado las Comunidades Europeas. Las Comunidades Europeas recuerdan lo que manifestó el Órgano de Apelación en su decisión de 1998 en *Hormonas*:

"[...] Consideramos que el objeto y la finalidad del Acuerdo MSF justifican el examen y la evaluación de todos esos riesgos para la salud humana sea cual sea su origen preciso e inmediato. Con ello no sugerimos que los riesgos derivados del eventual abuso en la administración de sustancias controladas y de los problemas de control tienen que ser, o deben ser, evaluados por evaluadores del riesgo en todos y cada uno de los casos. Si surgen riesgos de esos tipos de hecho, los evaluadores de los riesgos pueden examinarlos y evaluarlos. Obviamente la necesidad o idoneidad del examen y la evaluación de esos riesgos tendría que considerarse caso por caso. Lo que, a nuestro juicio, es un error jurídico fundamental es excluir, *a priori*, cualquiera de esos riesgos del ámbito de aplicación de los párrafos 1 y 2 del artículo 5. [...]" (párrafo 206)

⁹ Véase: Cook J.C., Johnson L., O'Connor J.C., Biegel L.B., Krams C.H., Frame S.R., Hurtt M.E.: *Effects of dietary 17 beta-estradiol exposure on serum hormone concentrations and testicular parameters in male Crl:CD BR rats*. Toxicol Sci. 1998 44:155-68.

Las Comunidades Europeas recuerdan también que las inspecciones y mediciones de residuos de hormonas en carne de los Estados Unidos realizadas por las Comunidades Europeas revelaron la presencia de hormonas en lo que se suponía que era "carne de vacuno sin hormonas garantizada", y que las concentraciones de una de las hormonas (MGA) eran demasiado altas para haber sido fruto de la administración de dosis legales. Las Comunidades Europeas han realizado también dos evaluaciones del riesgo específicas para los Estados Unidos y el Canadá que cumplen los requisitos establecidos en el párrafo 206 del informe del Órgano de Apelación mencionado antes (véanse, en particular, las Pruebas documentales 67 a 73 presentadas por las Comunidades Europeas). Por consiguiente, hay pruebas específicas que demuestran que al menos algunos productores de carne de los Estados Unidos y el Canadá no cumplen las BPV. El debate sobre esta cuestión demuestra, según pone de manifiesto el Dr. De Brabander, que hay una diferencia importante entre la premisa teórica del respeto de las BPV y la realidad.

Pregunta 45

Al llevar a cabo una evaluación del riesgo de medicamentos veterinarios específicos, ¿qué suposiciones se hicieron con respecto a las buenas prácticas veterinarias? ¿Cómo se encaran los riesgos resultantes de la no observancia de las buenas prácticas veterinarias en la administración de medicamentos veterinarios?

Observaciones de las CE

Según afirma el Dr. Boisseau, las recomendaciones del Codex (ya sean las IDA o los LMR) "sólo son [significativas] en países en los que las buenas prácticas veterinarias se aplican efectivamente". Hay, sin embargo, abundantes pruebas, que no se discuten, que indican que las BPV frecuentemente no se respetan en los Estados Unidos y el Canadá (aunque el historial del Canadá parece ser ligeramente mejor). No obstante, según explica acertadamente el Dr. De Brabander, no es correcto el argumento del Dr. Boisseau de que los evaluadores del riesgo no pueden tener en cuenta en su evaluación el posible uso indebido o abuso, como han demostrado claramente las opiniones de 1999 y 2002 del SCVPH y como admite también el Dr. Boobis en su respuesta a la pregunta 46.

Pregunta 46

¿En qué medida evaluó el JECFA el riesgo del uso indebido o el abuso en su evaluación de las hormonas en cuestión? ¿En qué medida son las buenas prácticas veterinarias pertinentes para la determinación de los LMR por el JECFA en lo que respecta a las tres hormonas sintéticas en cuestión?

Observaciones de las CE

Aunque la descripción teórica del Dr. Boobis es más o menos exacta, lo importante es que la industria farmacéutica no realizó experimentos sistemáticos sobre el posible uso indebido o abuso de estas hormonas ni presentó estos datos a las autoridades reglamentarias de los Estados Unidos y el Canadá en las décadas de los 70 y los 80 cuando presentaron la solicitud para la autorización de estas sustancias. En consecuencia, tampoco el JECFA, que basó su evaluación en los mismos datos antiguos, consideró de forma sistemática la cuestión del posible uso indebido o abuso. Esto constituye un defecto fundamental de la evaluación por el JECFA de estas hormonas.

Como ya han explicado las Comunidades Europeas, incluso las autoridades de los Estados Unidos aceptan ahora (véase, por ejemplo, el informe de los Estados Unidos sobre carcinogénesis de 2002) que la administración de estas hormonas al ganado vacuno, respetando presumiblemente las BPV, genera concentraciones de residuos que superan las de la producción endógena. Esto implica que cuando se produce un uso indebido o abuso, los incrementos de las concentraciones serán

inevitablemente mucho mayores. Según los estudios citados por las Comunidades Europeas, por ejemplo, las Pruebas documentales 12, 17 y 73 presentadas por las Comunidades Europeas, las concentraciones de residuos en caso de uso indebido o abuso superan con mucho las IDA recomendadas por el JECFA y las tolerancias y niveles aceptables recomendados en los Estados Unidos y el Canadá.

Pregunta 47

¿Cuán significativas son las diferencias en las buenas prácticas veterinarias entre las Comunidades Europeas, los Estados Unidos y el Canadá? ¿Se tienen en cuenta en la evaluación del riesgo de las CE los mecanismos de control pertinentes con respecto a las buenas prácticas veterinarias existentes en los Estados Unidos y el Canadá? En caso afirmativo, ¿cuáles son sus conclusiones?

Observaciones de las CE

La afirmación del Dr. Boisseau es en parte falsa. Las Comunidades Europeas han realizado una evaluación específica de la situación en los Estados Unidos y el Canadá en materia de respeto de las BPV (véanse las Pruebas documentales 67 y 68 presentadas por las Comunidades Europeas) y han tenido en cuenta las múltiples circunstancias de usos indebidos o abusos que se dan frecuentemente en dichos países (véanse las Pruebas documentales 69, 70, 71, 72, 96, 102 y 103 presentadas por las Comunidades Europeas). Según afirma el Dr. Boisseau, en los Estados Unidos y el Canadá estas hormonas se venden sin receta, lo que implica que no hay en realidad forma de que las autoridades de estos países puedan controlar su posible uso indebido. Las pruebas disponibles muestran, de hecho, que los usos indebidos o abusos son frecuentes, porque estas hormonas se administran en combinaciones y los ganaderos tienen alicientes para aplicar dosis múltiples.

Pregunta 48

¿En qué medida los datos científicos a que hacen referencia las Comunidades Europeas evalúan el riesgo para la salud de las personas de los residuos procedentes de implantes mal colocados o de una administración inadecuada (es decir, cuando se administran de manera diferente de la indicada en la etiqueta del fabricante o contraria a las buenas prácticas veterinarias) de cualquiera de las seis hormonas? ¿Habría sido diferente su respuesta cuando se adoptó la Directiva de las CE, en septiembre de 2003? ¿Cuáles son los peligros potenciales para la salud de las personas del uso de grandes cantidades o dosis superiores a las recomendadas de cualquiera de las seis hormonas objeto de controversia?

Observaciones de las CE

Las críticas del Dr. Boisseau y del Dr. Boobis se basan en su opinión de que las Comunidades Europeas no realizaron una evaluación cuantitativa del riesgo, que consideran un requisito necesario para una evaluación del riesgo adecuada según lo establecido en el *Acuerdo MSF*. No obstante, según han explicado varias veces las Comunidades Europeas en preguntas anteriores, no se trata de un requisito obligado según la interpretación del *Acuerdo MSF* que hace el Órgano de Apelación. No obstante, como se ha explicado ya, las Comunidades Europeas han realizado una evaluación cuantitativa de la relación dosis-respuesta, en particular en lo que concierne a los niños prepúberes. Como, según se comprobó, la exposición a los residuos de carne *tratada con estas hormonas conforme a las BPV* genera concentraciones de residuos que superan en varias veces las IDA y los LMR, es evidente que las concentraciones mayores de residuos que producirá inevitablemente el uso indebido o abuso de estas hormonas superarán también las IDA y los LMR recomendados por el JECFA.

Además, el Dr. Boobis afirma que "[e]l riesgo potencial, es decir, la probabilidad [de] que estos efectos se produzcan, dependerá de diversos factores, [...]". Pero, como ya han explicado las Comunidades Europeas, el riesgo y la evaluación del riesgo no se refieren, según la interpretación del *Acuerdo MSF* del Órgano de Apelación, a la "probabilidad" de que ocurra el riesgo señalado, sino a la "posibilidad" de que dicho riesgo ocurra en condiciones reales de uso.

Pregunta 49

¿Qué métodos analíticos u otros medios técnicos de detección de residuos en tejidos existen que permitan controlar el uso de las seis hormonas objeto de controversia para estimular el crecimiento de conformidad con las buenas prácticas ganaderas y veterinarias? ¿Qué medios existen que permitan controlar el uso por los ganaderos de las seis hormonas objeto de controversia para estimular el crecimiento de conformidad con las buenas prácticas ganaderas y/o veterinarias?

Observaciones de las CE

A la lista de instrumentos para controlar el posible uso indebido o abuso de estas hormonas presentada por el Dr. De Brabander, las Comunidades Europeas añadirían que estas hormonas deberían venderse únicamente con receta veterinaria. Desde luego, todos estos instrumentos son pertinentes únicamente para los países que estuvieran dispuestos a evitar que el posible riesgo no socave el nivel de protección de la salud que hubieran elegido.

Pregunta 50

¿Existen otras medidas a disposición de las Comunidades Europeas (aparte de la prohibición completa) con las que se podría hacer frente a los riesgos provenientes del uso indebido y la no observancia de las buenas prácticas veterinarias con respecto al uso de las hormonas en cuestión para estimular el crecimiento? ¿Habría sido diferente su respuesta cuando se adoptó la Directiva de las CE, en septiembre de 2003? En caso afirmativo, ¿por qué razón?

Observaciones de las CE

Las Comunidades Europeas señalan que las respuestas del Dr. Boisseau y del Dr. De Brabander coinciden en afirmar que si las BPV no se respetan, el país importador debería tener derecho a restringir las importaciones, e incluso establecer una prohibición total, en función del nivel de protección de la salud elegido por el país importador.

Pregunta 51

¿Se pone en tela de juicio en el material presentado por las Comunidades Europeas con respecto al uso indebido o el abuso de las hormonas en cuestión en los Estados Unidos y el Canadá la posible aplicabilidad de las normas del Codex con respecto a las importaciones de los Estados Unidos y del Canadá de carne de ganado vacuno tratado con hormonas?

Observaciones de las CE

Las Comunidades Europeas entienden que la respuesta del Dr. Boisseau a esta pregunta es que las normas del Codex no serían aplicables. Las Comunidades Europeas están también de acuerdo con la afirmación del Dr. De Brabander.

g) Otros asuntos

Pregunta 52

¿Demuestra la evaluación del riesgo de las Comunidades Europeas, o cualquier otro documento científico citado por las Comunidades Europeas, que el consumo de carne de ganado vacuno tratado con cualquiera de las seis hormonas en cuestión para estimular el crecimiento puede tener efectos adversos para la salud de las personas? En caso afirmativo, ¿por qué razón? De no ser así, ¿qué tipo de pruebas se necesitarían para demostrar esos posibles efectos adversos? ¿Habría sido diferente su respuesta cuando se adoptó la Directiva, en septiembre de 2003?

Observaciones de las CE

Las Comunidades Europeas consideran que las afirmaciones del Dr. Boisseau y el Dr. Boobis son científicamente incorrectas, puesto que se basan en numerosas premisas y en una interpretación conservadora de las pruebas disponibles, que aumentan constantemente, que relacionan directamente a estas hormonas con la generación y desarrollo del cáncer, y con otros efectos adversos en los seres humanos. Si se siguiese el criterio de estos expertos, la prerrogativa de las autoridades públicas prudentes para regular el riesgo con el fin de reducirlo o eliminarlo se esfumaría por completo. El Dr. Boisseau y el Dr. Boobis aplican un doble rasero: para prohibir estas hormonas exigen pruebas que la industria farmacéutica no facilitó y ni siquiera examinó cuando solicitó la aprobación de estas sustancias en los Estados Unidos y el Canadá en las décadas de los 70 y los 80.

El Dr. Boisseau afirma que "[p]ara demostrar esos posibles efectos adversos sería preciso proporcionar pruebas como las siguientes: 1) datos toxicológicos que indiquen que los valores de las IDA establecidas por el JECFA no son suficientemente prudentes, 2) datos sobre la presencia de residuos en el ganado vacuno tratado y no tratado y sobre la producción diaria de hormonas en personas sensibles que indiquen que la ingesta de residuos hormonales asociada al consumo de carne de ganado vacuno tratado es tal que si se utilizasen promotores del crecimiento se superarían las IDA establecidas". Las Comunidades Europeas sostienen que esa información se presentó y se tomó en consideración en las evaluaciones del riesgo que realizó el SCVPH en 1999, 2000 y 2002, que, al parecer, el Dr. Boisseau no ha examinado adecuadamente.

El Dr. Boobis afirma asimismo que "[l]as pruebas indican que las hormonas no son genotóxicas *in vivo*, ni siquiera en dosis mucho mayores que las que contendría la carne de ganado vacuno tratado. [...] No obstante, todos los principales estudios sobre el tema han concluido que, si bien hay lagunas en la información, no hay pruebas de que la exposición a dosis bajas produzca efectos nocivos en los seres humanos. [...] No obstante, es preciso hacer hincapié en que, teniendo en cuenta la información disponible, considero que el riesgo de que el consumo de carne de ganado vacuno tratado produzca efectos adversos en los seres humanos es mínimo" (sin subrayar en el original). De manera que, según la interpretación conservadora del Dr. Boobis de "las pruebas disponibles", que no tiene en cuenta las opiniones científicas no predominantes o mayoritarias, no puede descartarse que exista un riesgo, aunque él lo considera "mínimo". Sin embargo, no explica qué es riesgo "mínimo", ni parece prestar atención alguna al hecho de que "las lagunas de nuestro conocimiento", que -según admite- existen, puedan ser indicativas de incertidumbre científica con consecuencias potencialmente catastróficas para los consumidores.

Las Comunidades Europeas consideran que el Dr. Guttenplan ha resumido acertadamente la cuestión: las pruebas que han presentado las Comunidades Europeas sugieren que "incluso con porcentajes bajos de biodisponibilidad de estrógeno, las concentraciones en la carne podrían hacer que el estrógeno biodisponible superara la tasa de producción diaria de estradiol en niños prepúberes". Cuando la información no es de su agrado, los Estados Unidos y el Canadá, refutan la exactitud del

análisis usado originalmente para determinar las concentraciones bajas de estrógenos existentes en niños. Sin embargo, se niegan sistemáticamente, al igual que el JECFA, a facilitar la información antigua de la que disponen para poder examinar, de forma abierta y transparente, el tipo de análisis que realizó la industria farmacéutica en las décadas de los 70 y los 80 para el proceso de aprobación de estas hormonas en los Estados Unidos y el Canadá. Sin embargo, tal como señala acertadamente el Dr. Guttenplan, informes recientes indican que "las concentraciones publicadas más recientemente que utilizan las CE son exactas. Además, las concentraciones en mujeres posmenopáusicas eran también muy bajas". Asimismo, explica que "[e]n el caso de los niños prepúberes, incluso teniendo en cuenta la escasa biodisponibilidad y bajas concentraciones del estrógeno en la carne, parece posible que ingieran cantidades que se diferencien en menos de un orden de magnitud de la producción diaria, que es superior a la IDA de la FDA, lo que sugiere que existe cierto riesgo para este grupo de población".

Pregunta 53

Sírvase formular sus observaciones sobre la declaración de las Comunidades Europeas de que las hormonas naturales progesterona y testosterona se utilizan únicamente en combinación con el estradiol-17 β u otros compuestos estrogénicos en los preparados comerciales. ¿Tendría el uso sistemático de estas hormonas en combinación con las sintéticas alguna repercusión en la forma en que deberían realizarse los experimentos científicos y las evaluaciones del riesgo? En caso afirmativo, ¿han tenido en cuenta los documentos científicos citados por las Comunidades Europeas o los informes del JECFA pertinentes los posibles efectos sinérgicos de dichas combinaciones en la salud humana? [Véanse los apartados 4.2 y 4.3 del Dictamen del SCVPH de 2002 en la Prueba documental 1 presentada por los Estados Unidos.]

Observaciones de las CE

Las Comunidades Europeas observan que tanto el Dr. Boisseau como el Dr. Guttenplan reconocen que la afirmación de las Comunidades Europeas es correcta. La respuesta del Dr. Boisseau, no obstante, es en parte falsa porque no tiene en cuenta los posibles efectos estimulantes de la proliferación celular, mediados por receptores de estrógenos, del estradiol que suelen potenciar los progestágenos (véase: *New Eng. J. Med.*, 354, 270-282, 2006).

Además, el Dr. Guttenplan admite que "[e]n principio, el uso de mezclas debería complicar las evaluaciones del riesgo y los experimentos científicos, ya que habría que evaluar o investigar cada componente por separado y en combinación, y esta es una empresa laboriosa, dado que los agentes individuales pueden producir efectos aditivos, inhibidores o sinérgicos, o no producir ningún efecto". Asimismo, lo que es aun más importante, reconoce que: "[...] no parecen haberse realizado experimentos sobre los efectos de las combinaciones, de modo que existe cierta incertidumbre al respecto". Las Comunidades Europeas sostienen que este es un tipo más de incertidumbre que el Grupo Especial debería tener en cuenta para decidir si las evaluaciones del JECFA son creíbles y fiables.

Pregunta 54

¿Cuál es el nivel de riesgo aceptable que contemplan las normas del Codex para cada una de las cinco hormonas en cuestión? ¿Qué relación tiene esto con el objetivo expreso de las Comunidades Europeas de "no asumir riesgos derivados de la exposición a residuos adicionales innecesarios en la carne de animales a los que se ha administrado hormonas para estimular el crecimiento"? [Véase el párrafo 149 de la Comunicación de réplica de las CE (asunto EE.UU.).]

Observaciones de las CE

Las Comunidades Europeas observan que el Dr. Boisseau y el Dr. Boobis difieren sobre cuál es el nivel de riesgo aceptable establecido en las normas del Codex para las cinco hormonas en cuestión: el primero sostiene que el Codex establece que "[...] una IDA [representa] la cantidad de dichos residuos que los consumidores pueden ingerir diariamente durante toda la vida sin que produzcan problemas de salud", pero la respuesta del segundo sugiere que "las normas del Codex [...] contemplan la ausencia de riesgos apreciables derivados de la exposición diaria". Si nos atenemos a la respuesta del Dr. Boisseau, no cabe duda, y la mayoría de los expertos lo han admitido explícitamente, de que existe un riesgo, aunque algunos de ellos (como el Dr. Boobis) lo consideren "mínimo". Por otra parte, de la respuesta del Dr. Boobis se deduce que la norma del Codex reconoce que existe un riesgo determinado científicamente, pero recomienda a sus miembros ajustarse a ella porque piensa (como gestor del riesgo) que el riesgo "no es apreciable". Si así fuera, no obstante, el Codex y el *Acuerdo MSF* no podrían obligar a un país soberano a asumir un riesgo, ya fuese pequeño, mediano o grande. Cada Miembro tiene el derecho de decidir, de forma independiente, qué riesgo desea asumir, y el Órgano de Apelación ha declarado explícitamente que los Miembros de la OMC tienen derecho a fijar un nivel de protección de "riesgo nulo".

Para beneficio del Dr. Guttenplan, el Codex no ha establecido todavía una IDA o un LMR para el MGA, puesto que la Comisión del Codex Alimentarius no ha tomado una decisión al respecto. De manera que no existe aún ninguna norma internacional relativa al MGA.

Pregunta 55

¿Se evalúa en los dictámenes de las Comunidades Europeas, o en otros documentos científicos citados por las CE, en qué medida contribuyen los residuos de las hormonas promotoras del crecimiento en la carne a lo que las Comunidades Europeas denominan "riesgos aditivos derivados de las exposiciones acumulativas de las personas a peligros múltiples, además de la producción endógena de algunas de estas hormonas por los animales y las personas"? ¿Habría sido diferente su respuesta cuando se adoptó la Directiva de las CE, en septiembre de 2003? En caso afirmativo, ¿por qué razón? [Véanse el párrafo 151 de las Respuestas de las CE a las preguntas del Grupo Especial, los párrafos 43-44 de la Comunicación de réplica de los Estados Unidos, y los párrafos 83-85 de la Comunicación de réplica del Canadá.]

Observaciones de las CE

Las Comunidades Europeas disienten de la respuesta del Dr. Boisseau en la que afirma que "la posición de las CE es una cuestión de principios" y de que se basa en consideraciones económicas (como sugiere en su respuesta a la pregunta anterior). El tiempo, esfuerzo y dinero que las Comunidades Europeas dedicaron a aclarar las cuestiones científicas que señaló el Órgano de Apelación en su informe de 1998 en *Hormonas* demuestran claramente que la posición y la legislación de las CE se asientan en consideraciones científicas rigurosas y actualizadas. El principio de precaución se aplica después de haber tenido debidamente en cuenta los riesgos identificados y analizados científicamente.

El Dr. Boobis admite que el planteamiento relativo a los riesgos aditivos derivados de las exposiciones acumulativas es científicamente adecuado y que puede aplicarse, y de hecho se aplica, en algunos casos. De su respuesta puede deducirse que acepta que ni el JECFA, ni tampoco los Estados Unidos ni el Canadá, lo aplican. Simplemente opina que no es un planteamiento adecuado para estas hormonas, basándose en su idea preconcebida de que el modo de acción causante del efecto cancerígeno de estas hormonas responde a una relación de dosis-respuesta (umbral).

Las Comunidades Europeas no están de acuerdo con las afirmaciones del Dr. Boisseau y el Dr. Boobis, por las razones que han explicado exhaustivamente en sus comunicaciones y en algunas de las observaciones anteriores, e instan al Grupo Especial a que haga caso omiso de sus observaciones, ya que son meramente teóricas y, además, porque los dos expertos que realizan estas afirmaciones jamás han realizado ningún tipo de investigación específica sobre estas hormonas ni publicado estudio alguno sobre estas sustancias. En lugar de criticar la evaluación del riesgo realizada por las Comunidades Europeas, estos expertos deberían haber analizado en sus respuestas si no hubiera sido oportuno que el JECFA examinara este tipo de evaluación de los riesgos aditivos antes de establecer la indicación de que el riesgo "no es significativo".

Las Comunidades Europeas señalan que el Dr. Guttenplan hubiera querido ver mucha más información probatoria en la evaluación del SCVPH de 1999. El que dicha información no se aportara en 1999 ni en 2002 no fue por omisión, sino porque el estado de los conocimientos científicos existentes entonces -es decir, las lagunas y la incertidumbre científica señaladas claramente en dichas opiniones- no permitió completar tal evaluación.

Pregunta 56

¿Ha tenido el JECFA/Codex en cuenta estos "riesgos aditivos" en su evaluación del riesgo de las cinco hormonas? ¿Hay directrices reconocidas internacionalmente para la realización de evaluaciones de los "riesgos aditivos"?

Observaciones de las CE

Las Comunidades Europeas no están de acuerdo con la respuesta del Dr. Boisseau ni con la del Dr. Boobis. No indican en qué lugar concreto del informe de 2000 del JECFA se afirma que se realizó dicha evaluación del riesgo acumulativo. Las Comunidades Europeas opinan que tal evaluación acumulativa del riesgo aditivo no tuvo lugar (y eso es lo que opina también el Dr. Guttenplan, al parecer, ya que aparentemente falta algún fragmento de su respuesta).

Las Comunidades Europeas señalan que se ha demostrado claramente que los efectos de la exposición a distintos estrógenos son aditivos; es decir, que cuando se administran varios estrógenos de forma simultánea en concentraciones a las que ninguno de ellos produce efectos detectables de forma independiente, la exposición combinada provoca un efecto patente. Por tanto, cualquier dosis adicional aumentaría el efecto (Rajapakse N., Silva E., Kortenkamp A.: *Combining Xenoestrogens at Levels below Individual No-Observed-Effect Concentrations Dramatically Enhances Steroid Hormone Action*, *Envir. Health Perspec.* 110, 917-921 (2002); y Tinwell H., Ashby J.: *Sensitivity of the Immature Rat Uterotrophic Assay to Mixtures of Estrogens*, *Envir. Health Perspec.* 112, 575-582 (2004)). Además, existen varios preparados hormonales que contienen dos hormonas (estradiol y trembolona) y hay varios artículos publicados en revistas especializadas en zootecnia en los que se recomienda el uso de preparados distintos en aplicaciones sucesivas. Es, por consiguiente, preciso evaluar el riesgo aditivo cuidadosamente. Por ejemplo, la trembolona como tal es una sustancia con una actividad hormonal compleja (actúa simultáneamente como progestágeno, andrógeno y glucocorticoide). Los residuos del estradiol y la trembolona, por tanto, pueden tener cuatro actividades hormonales diferentes.

Las Comunidades Europeas observan también que, pese a que las opiniones coinciden en que "[n]o hay acuerdo internacional sobre el modo en que debe realizarse una evaluación del riesgo combinado ocasionado por compuestos que actúan a través de los mecanismos cancerígenos sugeridos por las CE para las hormonas, a saber, la genotoxicidad por una interacción directa o indirecta con el ADN", eso no impide que sea posible realizar tal evaluación del riesgo. Las Comunidades Europeas han tratado de realizarla cuando han dispuesto de información suficiente, pero no han podido completarla a causa de las lagunas existentes en el conocimiento científico.

Pregunta 57

El Canadá señala que "una única molécula, que las Comunidades Europeas consideran tan peligrosa cuando está presente en la carne de animales tratados con hormonas promotoras del crecimiento, deja de pronto de considerarse en absoluto peligrosa cuando se consume en la carne de animales tratados con fines terapéuticos o zootécnicos. La preocupación de las Comunidades Europeas por la capacidad genotóxica del estradiol-17 β desaparece de pronto y de forma inexplicable". ¿En qué medida tienen en cuenta las Comunidades Europeas los tratamientos hormonales del ganado vacuno para fines diferentes de la promoción del crecimiento, por ejemplo con fines terapéuticos o zootécnicos, en su evaluación de los efectos acumulativos del consumo de carne que contiene residuos de las hormonas en cuestión? ¿Habría sido diferente su respuesta cuando se adoptó la Directiva de las CE, en septiembre de 2003? En caso afirmativo, ¿por qué razón? [Véanse el párrafo 97 de la Comunicación de réplica del Canadá y los párrafos 17-20 de la declaración de apertura de los Estados Unidos.]

Observaciones de las CE

Las Comunidades Europeas consideran, en primer lugar, que la formulación de esta pregunta era innecesaria e irrelevante, dado que el Órgano de Apelación no detectó ninguna infracción por el uso de algunas de estas hormonas con fines terapéuticos o zootécnicos. Tal como señala el Dr. Guttenplan, las condiciones que imponen las Comunidades Europeas para este uso limitado son tales que no sería posible socavar el nivel de protección que han elegido.

Por tanto, las Comunidades Europeas son consecuentes, ya que el uso de estradiol para esos fines actualmente ha cesado casi por completo.

Pregunta 58

Sírvase formular sus observaciones sobre la declaración de las CE que figura en el párrafo 94 de las Respuestas de las CE a las preguntas del Grupo Especial de que "la única conclusión que puede deducirse de la información científica disponible es que cuanto mayor sea la exposición a los residuos de estas hormonas mayor será probablemente el riesgo", teniendo en cuenta el párrafo 105 de la Comunicación de réplica del Canadá.

Observaciones de las CE

Las Comunidades Europeas deben aclarar que la afirmación citada se hizo en respuesta al argumento de los Estados Unidos y también del Canadá que sostiene que no existe ningún riesgo derivado de la exposición acumulativa a los residuos de estas hormonas presentes en carne tratada con una o varias de estas hormonas para fines de promoción del crecimiento. Además, se ha tenido la cautela de formular la afirmación añadiendo el adverbio "probablemente", precisamente porque el JECFA y el resto de los países no han realizado tal evaluación completa del riesgo acumulativo. Además, si la premisa del JECFA y de los Estados Unidos y el Canadá de que existe un umbral fuera falsa, la pertinencia de la observación de las CE es una eventualidad realista. Las Comunidades Europeas, de hecho, han proporcionado al Grupo Especial pruebas recientes (por ejemplo, los artículos del Dr. D. Sheehan: véase la Prueba documental 87 presentada por las Comunidades Europeas), que han mostrado la ausencia de tal umbral. Es revelador que ninguno de los expertos mencione estas pruebas en sus respuestas. Los estudios mencionados en estas Pruebas documentales muestran que en las circunstancias en las que la hormona endógena está activa no puede haber ningún umbral, a no ser que la hormona sea metabolizada al 100 por ciento antes de que la dosis alcance el tejido objetivo. Es también oportuno señalar que ninguno de los científicos menciona la referencia que hacen las Comunidades Europeas al informe de los Estados Unidos sobre carcinogénesis de 2002 en el que se afirma, con respecto al estradiol, que los niveles de residuos en carne de animales tratados

con hormonas del crecimiento son más elevados que los derivados de las hormonas producidas de forma endógena. La cuestión radica, por tanto, en la magnitud del incremento de la concentración de los residuos y en su naturaleza biológica y toxicológica. En las observaciones de las CE a las preguntas anteriores se ha demostrado que el nivel de formación de residuos en la carne puede ser considerablemente mayor y puede contener residuos de diversos metabolitos. Así pues, parece que los expertos critican a las Comunidades Europeas por plantear una premisa, pero tampoco son capaces, al parecer de demostrar que la que ellos plantean es correcta.

Pregunta 59

¿Se identifica en la información científica citada por las Comunidades Europeas algún efecto adverso sobre el sistema inmunitario resultante del consumo de carne de ganado vacuno tratado con las hormonas promotoras del crecimiento en cuestión? ¿Habría sido diferente su respuesta cuando se adoptó la Directiva, en septiembre de 2003? En caso afirmativo, ¿por qué razón? [Véase el párrafo 132 de la Comunicación de réplica del Canadá.]

Observaciones de las CE

Las Comunidades Europeas señalan las distintas opiniones reflejadas en las respuestas de los científicos sobre esta cuestión fundamental. El Dr. Boisseau acepta que se han identificado estos efectos adversos, pero reprueba a las Comunidades Europeas por no haber realizado una evaluación "cuantitativa" del riesgo. El Dr. Boobis continúa su línea de argumentación sobre la existencia de un efecto de umbral, que impide que se produzcan este tipo de efectos adversos en el sistema inmunitario. La cuestión, no obstante, es que ni los Estados Unidos ni el Canadá (ni, con mayor motivo, el JECFA) han identificado dichos efectos adversos debido al carácter obsoleto de los datos en los que basaron sus evaluaciones. Las Comunidades Europeas han ofrecido pruebas sólidas, algunas de las cuales aparecieron por primera vez hace poco, y han señalado diversas lagunas e incertidumbres en los conocimientos existentes. El Dr. Guttenplan reconoce este extremo, y afirma: "Hay pruebas de que los estrógenos pueden estar relacionados con el lupus, la artritis reumatoide y la tiroiditis. Además, se cree que las alergias pueden estar relacionadas, al menos en parte, con los estrógenos. Los estudios con animales de experimentación tampoco mostraron efectos relacionados con el sistema inmunitario, aunque no se sabe con certeza si los tipos de efectos que podrían darse en seres humanos se detectarían en estos animales." La cuestión, por tanto, radica en el grado de confianza con el que los Estados Unidos y el Canadá (y el JECFA) pueden garantizar al Grupo Especial que no es posible que los residuos en carne tratada con estas hormonas para fines de promoción del crecimiento animal provoquen dichos efectos adversos en el sistema inmunitario. Las Comunidades Europeas creen que no han conseguido hacerlo con el rigor requerido.

Pregunta 60

¿Se señala y evalúa en la información científica citada por las Comunidades Europeas si hay alguna diferencia, en términos de posibles efectos adversos sobre la salud humana resultantes del consumo de carne de ganado vacuno tratado con hormonas con fines de promoción del crecimiento, entre la administración de estas hormonas como aditivos del pienso (MGA) o por medio de implantes? ¿Tiene usted conocimiento de alguna diferencia?

Observaciones de las CE

Las CE refutan la exactitud de las afirmaciones del Dr. Boisseau y el Dr. Boobis. Es sabido que el MGA es la única hormona que se administra como aditivo para piensos, lo que confirma que su biodisponibilidad es bastante alta. Además, se ha demostrado que el MGA es muy lipófilo y se acumula en el tejido adiposo. Las evaluaciones del SCVPH de 1999 y 2002 y las Pruebas documentales 14, 16 y 19 presentadas por las Comunidades Europeas han demostrado que la vía de

administración del MGA favorece el uso indebido o abuso, puesto que las concentraciones de residuos del MGA que se detectaron en las muestras de carne de los Estados Unidos eran mucho mayores que las que cabría esperar normalmente (Prueba documental 16 presentada por las Comunidades Europeas). El estudio mencionado en la Prueba documental 16 presentada por las Comunidades Europeas ha demostrado también que los residuos del estradiol-17 β en grasa aumentaron alrededor de un 300 por ciento tras el tratamiento con MGA marcado. En consecuencia, dado el enorme efecto "potenciador" del MGA en los residuos de estradiol presentes en la carne y la facilidad con la que puede administrarse incorrectamente, la probabilidad de aumentar considerablemente el nivel de residuos y, en consecuencia, el riesgo de cáncer, aumenta significativamente. Ni el Dr. Boisseau ni el Dr. Boobis analizan esta cuestión, ya que, al parecer, no han leído dicho documento.

La hormona MGA se ha utilizado en los Estados Unidos y el Canadá desde la década de los 70 y es interesante observar que al JECFA no se le solicitó realizar una evaluación de esta hormona hasta el año 2000. Sin embargo, hasta el momento, no hay una norma del Codex sobre el MGA. Es también evidente que la información en la que el JECFA basó su evaluación no se ha facilitado a nadie, no se ha publicado en revistas científicas examinadas por expertos y está obsoleta con respecto a los criterios actuales. La información científica más importante sobre el MGA es la que elaboraron las CE tras la decisión del Órgano de Apelación sobre *Hormonas* en 1998. Esta información está a disposición del público y muestra las lagunas de nuestro conocimiento, la incertidumbre acerca de esta hormona y los múltiples riesgos para la salud humana que presenta su administración.

En cuanto a los riesgos derivados del consumo de carne tratada con hormonas administradas mediante implantes, hay pruebas de que los implantes no retirados contienen cantidades de residuos del orden de miligramos. Estas cantidades son de 10⁷ a 10⁹ veces mayores que las existentes en el tejido periférico (del orden de picogramos por gramo). Por lo tanto, la dosis total de residuos en el lugar de colocación del implante es aproximadamente mil veces mayor que la de la canal completa del animal. No hay duda de que el riesgo derivado de las hormonas administradas mediante implantes es de un grado de magnitud completamente diferente al derivado de animales no tratados. El Dr. Boobis vuelve a repetir la siguiente afirmación infundada: "Sin embargo, aunque los niveles de exposición aumentarían en estos casos, sería en cualquier caso improbable que superaran la IDA, y desde luego no por mucho tiempo. Además, es improbable que se produzca tal situación, dada la forma en la que se utilizan y controlan las hormonas." En primer lugar, el argumento de que es "improbable" que se supere la IDA por el uso indebido no tiene justificación objetiva alguna, ni la proporciona el Dr. Boobis. Ni el Codex ni el JECFA han establecido aún una IDA, y aunque lo hiciesen algún día, no hay, hoy por hoy, datos que sugieran que es improbable que sea superada. Además, ya se ha demostrado que incluso la administración del MGA respetando las BPV produce un enorme efecto "potenciador" de las concentraciones de residuos del estradiol en la grasa, y el consiguiente riesgo de superar la IDA es muy alto.

Pregunta 61

En su opinión, y teniendo en cuenta la información proporcionada por las partes, así como la labor realizada por el JECFA y el Codex, ¿permitía la información científica con que contaban las Comunidades Europeas cuando aprobaron su Directiva (en septiembre de 2003) hacer una evaluación (cuantitativa o cualitativa) de la probabilidad de efectos adversos en la salud humana como consecuencia del consumo de carne de ganado vacuno tratado con: a) progesterona, b) testosterona, c) trembolona, d) zeranol, y e) acetato de melengestrol? ¿Sería diferente su respuesta si tuviera en cuenta la información científica proporcionada después de la aprobación de la Directiva?

Observaciones de las CE

La respuesta del Dr. Boisseau resulta sorprendente, puesto que los datos de los que disponen las CE se mencionan en las evaluaciones del SCVPH de los años 1999, 2000 y 2002 y el resto de la información de otras fuentes se describe en las comunicaciones escritas de las CE al Grupo Especial y que se adjuntaron como Pruebas documentales en dichas comunicaciones. Se recuerda que el Dr. Boisseau ha admitido explícitamente que no ha realizado ni publicado ningún estudio sobre estas hormonas.

Las respuestas del Dr. Boobis y el Dr. Boisseau sólo se explican por el hecho de que confíen exclusivamente en los informes del JECFA, que el Dr. Boobis considera que constituyen las "pruebas de peso" que deben tenerse en cuenta. Esto probablemente no sea sorprendente, puesto que ambos han trabajado en el grupo del JECFA que examinó algunas de estas hormonas, pese a que ninguno de los dos tiene conocimientos específicos sobre estas hormonas, dado que no han realizado ningún experimento ellos mismos relativo al uso de las mismas para fines de promoción del crecimiento de animales.

Todo su razonamiento, sobre cuya objetividad e imparcialidad existen, por lo tanto, grandes dudas, por las razones que las CE han explicado al Grupo Especial durante el proceso de selección de expertos, se basa en la premisa de que existe una relación dosis-respuesta (umbral), a pesar de la acumulación de abundantes pruebas recientes que demuestran que esta premisa ya no puede considerarse válida para varias de estas hormonas, como es, sin duda, el caso del estradiol-17 β , la progesterona, la testosterona y el zeranol. Su razonamiento se basa también en la idea de que para que una evaluación del riesgo sea aceptable debe realizarse un análisis cuantitativo y una evaluación del riesgo incluso de los aspectos para los que no se dispone de información suficiente o sobre los que los conocimientos existentes presentan amplias lagunas.

Las CE consideran que la respuesta del Dr. Guttenplan, así como las de los Dres. Sippell, De Brabander y Cogliano, que no se han pronunciado en esta pregunta en particular, pero así puede colegirse de sus respuestas a las otras preguntas, demuestran que hay pruebas suficientes que "indica[n] que todas las hormonas tienen posibilidades de producir efectos adversos. No obstante, las posibilidades de evaluación del riesgo (cuantitativa o cualitativa) no son las mismas para todos los compuestos" (Dr. Guttenplan). La información disponible, en los distintos grados que menciona el Dr. Guttenplan, determina que "no parece posible establecer IDA exactas en este momento", y que "[s]e necesitan todavía estudios en animales de experimentación y estudios sobre las concentraciones en la carne de vacuno". Lo que es más importante, las CE están de acuerdo en que "con la información disponible cuando se adoptó la Directiva, no podía descartarse la posibilidad de que existieran efectos adversos".

Pregunta 62

¿Respalda la información científica en la que se basan las Comunidades Europeas la opinión de las CE de que los nuevos estudios científicos iniciados desde 1997 han detectado nuevas e importantes lagunas, insuficiencias y contradicciones en la información y los conocimientos científicos actualmente disponibles sobre estas hormonas, que hacen necesario realizar estudios científicos adicionales antes de poder evaluar el riesgo para la salud humana derivado del consumo de carne de ganado vacuno tratado con estas hormonas con fines de promoción del crecimiento? ¿Habría sido diferente su respuesta cuando se adoptó la Directiva, en septiembre de 2003? En caso afirmativo, ¿por qué razón?

Observaciones de las CE

Las CE consideran que sus observaciones sobre las posturas del Dr. Boisseau y el Dr. Boobis en sus respuestas a la pregunta anterior (Nº 61) son también plenamente aplicables en ésta.

Es difícil captar la idea del Dr. Boisseau sobre una evaluación del riesgo temporal, a no ser que su intención fuera indicar que las lagunas e incertidumbres que las CE han identificado en su evaluación del riesgo merecen una mayor investigación y estudio.

En cuanto a la larga y desdeñosa respuesta del Dr. Boobis, quien a pesar de su falta de conocimientos específicos sobre estas hormonas trata de desacreditar todos los estudios mencionados por las CE, es ahora evidente, sobre la base de un examen más cuidadoso por un verdadero experto del mismo conjunto de pruebas, que éstas conducirían necesariamente a la conclusión contraria. Las observaciones del Dr. Boobis sobre los estudios realizados por las CE son incorrectas en casi todos los sentidos.

Por ejemplo, en sus observaciones acerca del estudio de Leffers y otros (2001) sobre los efectos del zeranol y otros estrógenos en dosis bajas en la expresión génica de las células MCF7 escribe: "Muchos de los cambios reflejarán la respuesta proliferativa a un estímulo estrogénico." Sin embargo, en el análisis realizado los cambios en la expresión génica se analizaron tras 24 horas de exposición, mientras que la primera regulación por incremento de los genes sensibles a la proliferación resulta detectable tras 36 horas de exposición. Por consiguiente, los efectos observados son probablemente consecuencia directa de la activación génica por parte del receptor de estrógenos, lo que indica la activación del receptor por el zeranol y los demás compuestos. (Véase: Jorgensen M., Hummel R., Bevort M., Andersson A.M., Skakkebaek N.E., Leffers H.: *Detection of oestrogenic chemicals by assaying the expression level of oestrogen regulated genes*. APMIS. 1998 106:245-51.)

Otro ejemplo es que descarta el metabolismo bovino del estradiol-17 β y la capacidad estrogénica de los residuos de ácidos grasos sobre la base infundada de que "la diferencia de capacidad estrogénica con respecto a la hormona de origen no es muy grande, e incluso inapreciable a dosis bajas, cuyos efectos fueron mínimos", mientras que lo cierto, según el estudio citado, es más bien lo contrario. En otra ocasión, desestima la relevancia de los estudios sobre el uso indebido o abuso basándose en la especulación de que "la probabilidad de que ocurra esto es extremadamente baja". Sin embargo, no tiene pruebas ni proporciona una base creíble para llegar a esa conclusión. Un ejemplo más es su negación de la relevancia de los resultados recientes sobre la mutagenicidad y genotoxicidad del estradiol-17 β , pese a que se han comprobado en estudios *in vitro*, y ahora también en estudios *in vivo*. Los resultados del estudio que critica sin un motivo válido han sido confirmados en gran medida en otros estudios recientes que apoyan una función de los metabolitos de los estrógenos, incluidas las quinonas de estrógenos, genotóxicas y mutágenas, en la carcinogénesis de los estrógenos (New Eng. J. Med., 354, 270-282, 2006). La lista de ejemplos que muestran la falta de conocimientos específicos del Dr. Boobis o su exposición de forma parcial de las pruebas disponibles es mucho más larga.

Por el contrario, el Dr. Guttenplan muestra en su respuesta una opinión más sopesada y objetiva. Proporciona algunos ejemplos de los campos en los que se han determinado lagunas e incertidumbres y señala algunas de las investigaciones adicionales necesarias antes de que las CE puedan realizar una evaluación del riesgo más completa. Las CE están de acuerdo con sus observaciones.

ANEXO F-2

OBSERVACIONES DE LAS COMUNIDADES EUROPEAS SOBRE LAS RESPUESTAS DEL CODEX, EL JECFA Y EL CIIC A LAS PREGUNTAS FORMULADAS POR EL GRUPO ESPECIAL

(30 de junio de 2006)

Introducción

Las Comunidades Europeas agradecen esta oportunidad para formular observaciones a las respuestas de los organismos internacionales a las preguntas formuladas por el Grupo Especial. Las Comunidades Europeas consideran necesario recordar la posición que ya expresaron al Grupo Especial en el momento en que decidió formular preguntas a estos organismos, a saber, que el Codex y el JECFA carecen de procedimientos apropiados y transparentes para presentar este tipo de observaciones y respuestas a las organizaciones internacionales, tales como los órganos de solución de diferencias de la OMC. En particular, las respuestas y observaciones que simplemente provienen de las secretarías de tales organismos, sin que se hayan seguido los procedimientos legales establecidos para su elaboración y transmisión interna, no se deberían tener en cuenta porque podrían influenciar ilegalmente las deliberaciones del Grupo Especial.

Las Comunidades Europeas señalan que las observaciones presentadas en estos casos por esos organismos no explican si se han respetado completamente las normas y procedimientos internos necesarios para su adopción. Por lo tanto, las Comunidades Europeas solicitan al Grupo Especial que aclare este asunto con estos organismos; en ausencia de una respuesta adecuada y argumentada legalmente, con referencias precisas a las normas aplicadas en la elaboración de sus respuestas, las Comunidades Europeas solicitarán al Grupo Especial que las ignore.

Pregunta 1

Sírvase describir brevemente el procedimiento para la elaboración y la adopción de una norma internacional del Codex. ¿En qué consiste el proceso de toma de decisiones para la adopción de una norma internacional?

Observaciones de las CE

Las Comunidades Europeas destacan que según el Codex: "En el caso de los LMR de medicamentos veterinarios, no es necesario presentar documentos de proyecto; en cambio, el Comité del Codex sobre Residuos de Medicamentos Veterinarios en los Alimentos (CCRVDV) prepara una lista de prioridades de medicamentos veterinarios que requieren evaluación o reevaluación por parte del JECFA, que se presenta a la Comisión para su aprobación." Sin embargo, se debe destacar que cuando el JECFA decidió reevaluar las tres hormonas naturales en 1999, no siguió este procedimiento porque el CCRVDV no solicitó tal reevaluación.

Las Comunidades Europeas también destacan la afirmación siguiente: "La Comisión otorga gran importancia al consenso en todas las etapas de elaboración de normas, y los proyectos de norma deben, como cuestión de principio, presentarse a la Comisión para su adopción solamente cuando se haya logrado un consenso al nivel técnico." Sin embargo, las Comunidades Europeas señalan a la atención del Grupo Especial el hecho incuestionable de que las normas del Codex de 1988 para las cinco hormonas (excepto el MGA) no fueron adoptadas por consenso y que los exámenes realizados por el JECFA en 1999 solamente de las tres hormonas naturales, ni tan siquiera fueron presentados al

Codex para su aprobación porque el Comité pertinente -el CCRVDF- decidió no considerarlas ya que no había solicitado su revaluación.

Pregunta 2

Sírvase definir brevemente las diferencias entre normas del Codex, códigos de prácticas, directrices, principios y otras medidas recomendadas.

Observaciones de las CE

Las CE no tienen observaciones en esta etapa.

Pregunta 3

Sírvase identificar los documentos internacionales de orientación pertinentes para realizar una evaluación del riesgo con respecto a los residuos de medicamentos veterinarios. ¿Desde cuándo han estado disponibles? Sírvase también indicar si se está llevando a cabo algún trabajo pertinente en el Codex.

Observaciones de las CE

Como explicaron las Comunidades Europeas en sus observaciones a la pregunta 3 de las preguntas del Grupo Especial a los expertos, su legislación cumple con los *Principios de aplicación práctica para el análisis de riesgos en el marco del Codex Alimentarius*, que fueron aprobados por el Codex en 2003, y en la evaluación de las seis hormonas en cuestión y en la aprobación de la Directiva Europea 2003/74/CE sobre hormonas se cumplieron estos principios de trabajo.

Las Comunidades Europeas también destacan la afirmación: "Tras la adopción de los Principios de aplicación práctica, la Comisión pidió a los Comités del Codex competentes que elaboraran o ultimaran las directrices específicas sobre análisis de riesgos en sus respectivas esferas de competencia para su inclusión en el Manual de Procedimiento (...) Los dos documentos serán considerados en la 30ª reunión de la Comisión del Codex Alimentarius en 2007 (después de su examen por el Comité del Codex sobre Principios Generales) para su adopción e inclusión en el Manual de Procedimiento." Esta afirmación confirma la posición de las CE (véanse también las observaciones a la pregunta 3 de las preguntas del Grupo Especial a los expertos) de que hasta ahora no han existido directrices sobre el análisis de riesgos de los residuos de medicamentos veterinarios en el sentido del párrafo 1 del artículo 5 del *Acuerdo MSF*. El hecho de que se consideren en 2007 los dos documentos de trabajo no significa que vayan a ser aprobados, a juzgar por la experiencia previa en la labor del Comité del Codex sobre Principios Generales.

Las Comunidades Europeas también señalan a la atención del Grupo Especial la afirmación de que los principios que se adoptarán en el futuro "(...) definen las responsabilidades de las diversas partes involucradas: la responsabilidad de proporcionar asesoramiento sobre la gestión del riesgo respecto de los residuos de medicamentos veterinarios recae sobre la Comisión del Codex Alimentarius (CAC) y su órgano auxiliar, el Comité del Codex sobre Residuos de Medicamentos Veterinarios en los Alimentos (CCRVDF), mientras que la responsabilidad de la evaluación del riesgo recae principalmente en el Comité Mixto FAO/OMS de Expertos en Aditivos Alimentarios (JECFA)". Esto confirma nuevamente la posición de las CE (véanse también las observaciones a la pregunta 5 de las preguntas del Grupo Especial a los expertos) de que actualmente no existe una definición clara de las responsabilidades, y que en realidad el JECFA está realizando de manera informal también la gestión del riesgo, no dejando prácticamente opción real a los miembros del Codex en la gestión del riesgo para adoptar medidas dirigidas a lograr un alto nivel de protección de la salud. Esta es claramente la situación en el caso de las seis hormonas en cuestión, dado que los datos antiguos

utilizados por el JECFA y las fórmulas elegidas en la redacción de sus informes (por ejemplo, "potencial genotóxico", "improbable que sea excedido", "plantean un riesgo insignificante", "los LMR se consideran innecesarios") impiden en la práctica que los miembros del Codex apliquen un nivel muy alto de protección, lo que en el contexto de la OMC puede ser "riesgo (aditivo) nulo o cero", según el Órgano de Apelación.

Las Comunidades Europeas consideran que las respuestas del JECFA confirman la posición de las CE de que actualmente no existen documentos internacionales de orientación pertinentes para realizar una evaluación del riesgo con respecto a los residuos de medicamentos veterinarios. Lo que el JECFA llama "documentos internacionales clave de evaluación del riesgo" en realidad no son otra cosa que publicaciones informales elaboradas para ciertas sustancias y fines específicos que nunca fueron presentadas para su consideración y aprobación por órganos decisorios de la Comisión del Codex Alimentarius y el JECFA. Por lo tanto, no tienen la condición de técnicas de evaluación del riesgo vinculantes jurídicamente en el sentido del párrafo 1 del artículo 5 del *Acuerdo MSF*. De hecho, si tales técnicas de evaluación del riesgo existieran, que no es el caso, no hubiera existido la necesidad de empezar este tipo de trabajo en el CCRVDF en 2000. En efecto, la respuesta del Codex a la pregunta siguiente (pregunta 4) confirma explícitamente la exactitud de la posición de las CE.

Además se debería aclarar que las observaciones anteriores de las CE no tienen por objetivo minimizar el trabajo que se está realizando en el marco del Codex y del JECFA, que es importante principalmente para los países que no tienen en su legislación interna tales normas y procedimientos de evaluación del riesgo. El trabajo técnico informal a que hacen referencia el Codex y el JECFA no puede, sin embargo, ser invocado para resolver diferencias entre las partes en el marco de una solución de diferencias formal de la OMC con consecuencias muy serias desde el punto de vista legal, económico y de la salud para las partes en la diferencia. Este podría ser el caso solamente cuando el Codex y el JECFA adopten formalmente en algún momento en el futuro las normas pertinentes sobre evaluación del riesgo de este tipo de residuos de medicamentos veterinarios en los alimentos. Tal como han explicado las Comunidades Europeas en sus observaciones a la pregunta 3 de las preguntas del Grupo Especial a los expertos, su legislación interna sobre evaluación del riesgo aplicada a las seis hormonas en cuestión es mucho más avanzada que los documentos informales de trabajo a que hacen referencia el Codex y el JECFA en sus respuestas.

Pregunta 4

Las Comunidades Europeas sostienen que no existe "una norma del Codex específica para la evaluación del riesgo de los efectos de los residuos de los medicamentos veterinarios", pero sí una norma general para la evaluación microbiológica. ¿Es esto correcto? ¿Qué directrices o principios ha utilizado el JECFA para realizar sus evaluaciones del riesgo con respecto a las hormonas en cuestión? [Véase el párrafo 192 de la Comunicación de réplica de las CE (asunto EE.UU.)]

Observaciones de las CE

Las Comunidades Europeas señalan la respuesta del Codex siguiente: "No existe una Norma del Codex o texto afín aprobado sobre la evaluación del riesgo de residuos de medicamentos veterinarios que sirva de orientación a los gobiernos. (...) El CCRVDF comenzó a elaborar en 2000 (...) textos relativos a principios de análisis del riesgo. (...) Los documentos podrán ser adoptados por la Comisión en 2007." Esta afirmación confirma claramente la posición de las CE de que no existen tales normas o directrices en el marco legal pertinente. Las Comunidades Europeas también destacan la respuesta del Codex que implica que "[no existe una] Norma *o texto afín*", que aclara que no sólo no existen normas sino que tampoco existen directrices y recomendaciones, en el sentido de los artículos 3 y 5 del *Acuerdo MSF*.

Pregunta 5

Sírvase describir brevemente los tres componentes de un proceso de análisis del riesgo (evaluación del riesgo, gestión del riesgo y comunicación del riesgo) y explicar en qué difieren.

Observaciones de las CE

Las Comunidades Europeas no tienen observaciones específicas como no sea recordar que su legislación en lo que se refiere a las seis hormonas cumple completamente con los tres componentes y en realidad va más allá del trabajo en curso del Codex. Sin embargo, es cierto que existen algunas diferencias entre el concepto de las Comunidades Europeas y el concepto del Canadá y los Estados Unidos respecto a estas etapas, como han explicado el Dr. Coglianò y el Dr. Guttenplan en sus respuestas, y la cuestión es qué filosofía prevalecerá en último término en el trabajo futuro del Codex. Las diferencias básicas entre las Comunidades Europeas y los Estados Unidos y el Canadá residen, entre otras cosas, en que las Comunidades Europeas i) son más estrictas con las sustancias potencialmente genotóxicas, ii) no siempre exigen una evaluación cuantitativa del riesgo (cuando los datos lo avalan, es aceptable una evaluación cualitativa), iii) prestan más atención a la incertidumbre científica, y iv) aplican un nivel más alto de protección al medio ambiente y la salud.

Pregunta 6

Sírvase describir brevemente las cuatro etapas de una evaluación del riesgo (determinación del peligro, caracterización del peligro, evaluación de la exposición y caracterización del riesgo) definidas por el Codex, indicando las referencias pertinentes.

Observaciones de las CE

Las Comunidades Europeas no tienen observaciones específicas que realizar en esta etapa y remiten al Grupo Especial a sus observaciones a la pregunta 3 de las preguntas del Grupo Especial a los expertos.

Pregunta 7

Sírvase formular sus observaciones sobre la afirmación de las CE en el párrafo 140 de las Respuestas de las CE a las preguntas del Grupo Especial: "cualquiera que sea el sistema [de evaluación del riesgo] adoptado, todos se basan en un enfoque determinista de la caracterización del riesgo" [y tienen] "serias limitaciones en situaciones no lineales, como es el caso actual relativo a estas hormonas". En su opinión, ¿están estas situaciones correctamente abordadas en la orientación actualmente disponible sobre la evaluación del riesgo de la Comisión del Codex Alimentarius? [Véanse las observaciones del Canadá en el párrafo 72 de su Comunicación de réplica.]

Observaciones de las CE

Las Comunidades Europeas destacan el fragmento siguiente de la respuesta del JECFA: "(...) la mayoría de las evaluaciones del riesgo de las sustancias químicas que se realizan actualmente a nivel nacional e internacional son deterministas, es decir, que utilizan una estimación puntual para la variable de evaluación toxicológica y una estimación puntual para la variable de evaluación de la exposición. (...) Esto (...) es a menudo una necesidad debido a la información disponible. En el proceso de evaluación del riesgo es preciso tener en cuenta estas incertidumbres en lo que respecta a estas estimaciones puntuales. Se considera que el proceso actual de evaluación del riesgo, que tiene en cuenta las subpoblaciones sensibles, es suficientemente prudente para proteger la salud pública". Las Comunidades Europeas destacan también el fragmento siguiente de la respuesta: "(...) Se están

haciendo (...) nuevos esfuerzos encaminados a explorar métodos para hacer una evaluación del riesgo probabilística, es decir, para incluir en el proceso de evaluación del riesgo distribuciones en lugar de estimaciones puntuales. (...) Sin embargo, los métodos probabilísticos todavía no están aceptados internacionalmente y no se aplican generalmente en la evaluación toxicológica. (...) el resultado de una evaluación del riesgo probabilística es mucho más difícil de interpretar y aplicar para las personas encargadas de la gestión del riesgo." Más importante es la observación siguiente del JECFA: "(...) Se pueden aplicar los enfoques probabilísticos o determinísticos independientemente de si se supone que un compuesto actúa o no a través de un mecanismo con umbral, es decir, no lineal. El proceso de evaluación del JECFA se basa en el mecanismo de acción del compuesto que debe evaluarse y se presume la no linealidad si el efecto perjudicial de un compuesto se produce a través de un mecanismo con un umbral de efecto. En tal caso, como ocurre con las hormonas, es posible determinar un nivel sin efecto a partir del cual se puede establecer la IDA."

Estas observaciones confirman el argumento de las CE de que el JECFA supone la no linealidad, pero no la busca ni intenta demostrarla. Si la suposición del JECFA sobre el mecanismo de acción de las hormonas es incorrecta, como demuestran las pruebas presentadas por las Comunidades Europeas, entonces su premisa de no linealidad (relativa al umbral de seguridad) es obviamente incorrecta. Se recuerda nuevamente que en la evaluación de 1999 el JECFA concluyó que el estradiol-17 β tiene "*potencial genotóxico*"; asimismo, determinó, "*una vez considerados todos los factores*", que la progesterona no es genotóxica, y que las pruebas relativas a la testosterona son ambivalentes. Esto muestra que un ligero error al extraer el JECFA sus conclusiones de las pruebas puede resultar catastrófico para la salud de las personas, como sucedió con tantas sustancias en el pasado, siendo el caso más claro el de la evaluación del carbadox al que hacen referencia las CE en sus Comunicaciones de réplica (en los párrafos 150-152).

El Grupo Especial debería comprender que estas observaciones de las Comunidades Europeas no son triviales. El Dr. Boobis (al igual que el JECFA) llegó a la conclusión de que estas hormonas no son genotóxicas en base al enfoque descrito como "ponderación de las pruebas", que significa que según su punto de vista la mayor parte de las pruebas aún no muestra que son genotóxicas por un mecanismo de acción directo y esto es así porque según su punto de vista aún no hay suficientes experimentos *in vivo*. Sin embargo, las Comunidades Europeas cuestionan esta conclusión en base a pruebas obtenidas en estudios *in vitro* y también *in vivo*.

Por último, el JECFA afirma que "En sus informes y en las monografías toxicológicas sobre la evaluación de la inocuidad de las hormonas (...) ha utilizado principios de evaluación del riesgo particularmente enfocados en la evaluación de esas sustancias (...) [y ha tenido en cuenta] (...) otras variables de evaluación toxicológicas tales como toxicidad reproductiva, genotoxicidad y carcinogenicidad potencial". Las Comunidades Europeas rebaten la exactitud científica y la veracidad de esta afirmación, porque el JECFA no examinó con cuidado numerosas variables de evaluación importantes, tales como los efectos en niños prepúberes, los efectos sobre el sistema inmunitario, los efectos endocrinos, etc. Las Comunidades Europeas refieren al Grupo Especial a las respuestas de los Dres. Cogliano, Sippell y Guttenplan a sus preguntas sobre esta cuestión.

Pregunta 8

¿Confirman los textos del JECFA o del Codex la afirmación del Canadá en el párrafo 80 de su Comunicación de réplica de que "... mientras las técnicas internacionales de evaluación del riesgo sugieren que para los agentes biológicos o físicos es opcional realizar una evaluación dosis-respuesta cuando no se pueden obtener los datos, para los agentes químicos siempre debe realizarse una evaluación dosis-respuesta ..."? [Véase Canadá - Prueba documental 25.]

Observaciones de las CE

Las Comunidades Europeas desean aclarar en primer lugar que la pregunta no debería haberse formulado en términos de si existen "textos del JECFA o del Codex" sino "textos del JECFA o del Codex que hayan sido legitimados por los miembros de la Comisión del Codex Alimentarius". Además, las Comunidades Europeas consideran que no hay razón para evaluar de manera diferente los productos químicos que los agentes biológicos o físicos. La evaluación dosis-respuesta puede ser tanto cualitativa como cuantitativa, si los datos lo permiten. Las Comunidades Europeas han realizado una evaluación cualitativa en el caso de estas hormonas. La diferencia radica en que el JECFA ha basado sus hallazgos solamente en un nivel sin efectos, mientras que las Comunidades Europeas determinaron también que no existe un umbral seguro.

Pregunta 9

Sírvase proporcionar las definiciones de los siguientes términos: Ingestión Diaria Admisible (IDA) y Límite Máximo de Residuos (LMR).

Observaciones de las CE

Las Comunidades Europeas destacan que la definición anterior, que proviene de la 66ª reunión del JECFA, que incluye también los metabolitos y las impurezas asociadas, no fue la utilizada cuando el JECFA evaluó estas hormonas. Además, la definición de una IDA no significa que no exista riesgo, como dan a entender las partes demandadas y el JECFA, sino que no existirá "riesgo apreciable para la salud". Pero cada Miembro de la OMC tiene potestad para decidir si el riesgo es o no "apreciable". Esta es precisamente la función del nivel de protección de la salud deseado que puede ser un riesgo aditivo nulo (o cero), y que es el nivel de protección aplicado por las Comunidades Europeas en el caso de estas hormonas cuando se administran como estimuladoras del crecimiento animal.

Pregunta 10

Sírvase describir el procedimiento aplicado por el JECFA para determinar las IDA y elaborar las recomendaciones sobre los LMR. Sírvase identificar y describir todas las etapas del proceso de evaluación del riesgo que permiten dotar a la recomendación final de un margen de seguridad.

Observaciones de las CE

Las Comunidades Europeas destacan que, según el JECFA, "(...) cuando se establecen las IDA, se intenta tener en cuenta subpoblaciones particulares que pueden estar expuestas". Sin embargo, como han demostrado las Comunidades Europeas, esto no se ha realizado adecuadamente en el caso de estas hormonas porque los datos de producción endógena en niños prepúberes utilizados por el JECFA ya no son válidos. Además, el JECFA afirma que "al determinar la IDA, (...) utiliza el procedimiento de evaluación del riesgo, es decir, que el nivel de 'riesgo no evidente' se determina sobre la base de la extrapolación cuantitativa de los datos de animales a los seres humanos". Esta afirmación contrasta con lo declarado en su respuesta a la pregunta previa, en donde sostiene que ha realizado una evaluación cualitativa. En cualquier caso, sean cualitativos o cuantitativos, el JECFA no utilizó en todos sus cálculos los datos de residuos (...) en carne de animales tratados con estas hormonas con el fin de promover su crecimiento, como han afirmado erróneamente las partes demandadas y el Codex y el JECFA.

Las Comunidades Europeas también destacan que el JECFA "puede recomendar LMR "no especificados" o "no necesarios" cuando hay un amplio margen de inocuidad de los residuos

cuando se los compara con la IDA (...) y que (...) el JECFA puede determinar que no es posible recomendar LMR debido a deficiencias significativas en los datos sobre residuos o en los métodos de análisis disponibles, o cuando no se ha establecido una IDA". Sin embargo, resulta crucial destacar que en el caso de las tres hormonas naturales el JECFA no especificó LMR porque los consideró "innecesarios". Pero esto carece absolutamente de base científica ya que no existe un "amplio margen de seguridad" con respecto a los residuos de estas hormonas dado que ya se ha demostrado claramente que las concentraciones circulantes endógenas pueden provocar por sí mismas cáncer en algunas personas. Por lo tanto, el JECFA tenía la obligación inexcusable de evaluar el riesgo adicional para la salud de las personas que pueden ocasionar los residuos presentes en la carne de animales tratados. El JECFA no ha cumplido en absoluto dicha obligación, por la simple razón de que actualmente no existen métodos analíticos suficientemente potentes para detectar el origen de los residuos de las tres hormonas naturales en la carne, es decir, si provienen de una fuente endógena o exógena. Esta es la única razón verdadera por la que el JECFA no especificó LMR en 1988 y 1999, después de haber determinado que era necesario establecer una IDA. Esto queda claramente indicado en la evaluación realizada por el JECFA en 1988 de las tres hormonas naturales, en donde afirmó explícitamente:

"El Comité concluyó que no es probable que los residuos provenientes del uso del estradiol-17 β [y la progesterona y la testosterona] como estimuladores del crecimiento con arreglo a las buenas prácticas zootécnicas plantee un peligro para la salud de los seres humanos. El Comité reconoció que la mayoría de los métodos analíticos del estradiol-17 β [y la progesterona y la testosterona] son radioinmunoanálisis, que generalmente tienen un coeficiente de variación grande a las concentraciones que se miden. Si bien estos métodos pueden ser satisfactorios para medir los niveles de estradiol-17 β [y de progesterona y testosterona] en situaciones experimentales, será necesario mejorarlos si fuera necesario utilizarlos como métodos analíticos para el control sistemático de residuos. Sobre la base de su evaluación de la inocuidad de los residuos de estradiol-17 β [y de progesterona y testosterona] y debido a la dificultad de determinar los niveles de residuos atribuibles al uso de estas hormonas como estimuladoras del crecimiento en ganado vacuno, el Comité determinó que no era necesario establecer un Nivel Aceptable de Residuos (es decir, un LMR)" (véase: Serie de Informes Técnicos de la OMS N° 763, página 19, 1988).

Sin embargo, este párrafo del informe del JECFA de 1988 sobre las tres hormonas naturales ha desaparecido ahora misteriosamente del informe del JECFA de 1999 sobre estas hormonas, sin ninguna explicación excepto que existe ahora "un amplio margen de seguridad". De modo que el JECFA se encuentra ahora en una situación paradójica: tiene que establecer por primera vez IDA de las tres hormonas naturales, pero no se encuentra en posición de fijar LMR para sus residuos. Y la explicación que ha ofrecido es que son "innecesarios". Pero, ¿son realmente "innecesarios", dados los niveles de producción endógena de los niños prepúberes y el muy difundido uso indebido y abuso de estas hormonas en los Estados Unidos y el Canadá?

Las Comunidades Europeas desean sugerir al Grupo Especial que solicite al JECFA que clarifique su posición respecto a estos puntos precisos.

Finalmente, también es interesante destacar que, según el JECFA, "el Comité no recomendará normalmente un LMR que dé por resultado niveles de residuos que impliquen una ingestión en la dieta que supere la IDA sobre la base de consideraciones toxicológicas o microbiológicas". Las Comunidades Europeas han demostrado que existe tal posibilidad clara de que las IDA se superen de forma sistemática. Como han explicado las Comunidades Europeas en sus comunicaciones escritas, esta posibilidad ha sido reconocida explícitamente también en el Informe de los Estados Unidos sobre carcinogénesis, desde 2002 y ha sido confirmada en las respuestas de los expertos a las preguntas del Grupo Especial, en particular las del Dr. De Brabander y el Dr. Sippell.

Pregunta 11

Sírvase confirmar la siguiente afirmación del Canadá: "se reconoce que el JECFA sólo establece una IDA para un aditivo alimentario o un medicamento veterinario objeto de examen cuando considera que su base de datos científicos es completa y que no quedan cuestiones científicas pendientes", o formular sus observaciones al respecto. [Véase el párrafo 68 de la Comunicación de réplica del Canadá.]

Observaciones de las CE

Las Comunidades Europeas destacan que existe amplia discrepancia entre la teoría y la realidad, en particular debido al estrecho mandato del JECFA, la interpretación potencialmente subjetiva de los datos y la opacidad de sus procedimientos y de los datos que utiliza en sus evaluaciones. La respuesta del JECFA no convence porque no proporciona los datos en los que se basó su evaluación para que puedan ser verificados y examinados por científicos independientes.

Pregunta 12

En los párrafos 129 y 168 de sus Respuestas a las preguntas del Grupo Especial, las Comunidades Europeas afirman que "el mandato tradicional del JECFA no le permite examinar todas las opciones de gestión del riesgo, y tiene que limitarse a proponer o no proponer LMR". ¿Tiene el Codex otras opciones de gestión del riesgo además de: 1) establecer un LMR, 2) determinar que no es necesario establecer un LMR o 3) no hacer ninguna recomendación?

Observaciones de las CE

Las Comunidades Europeas destacan que las respuestas tanto del Codex como del JECFA confirman que el mandato del JECFA no incluye el examen de opciones de gestión del riesgo aparte de proponer o no proponer las IDA y los LMR, y que no se le solicitó considerar tales opciones cuando examinó estas hormonas. Además, tanto el Codex como el JECFA parecen tener una comprensión extremadamente estrecha de lo que implica la gestión del riesgo: por ejemplo, parecen pensar que la cuestión de si un riesgo identificado (y caracterizado) es o no es "apreciable" es una cuestión de evaluación del riesgo. Esto no es correcto, ya que esta cuestión es, por definición, de gestión del riesgo y es función del nivel de protección elegido por la persona encargada de la gestión del riesgo. La función de los asesores en materia de riesgo, como el JECFA, debería ser solamente determinar si existe un riesgo y explicar, en su caso, las incertidumbres científicas relacionadas con su evaluación. Su evaluación del riesgo puede ser cualitativa o cuantitativa, pero la decisión de si un riesgo evaluado científicamente (por ejemplo de cáncer) es "significativo" o "apreciable" es, desde un punto de vista estricto, una decisión de gestión del riesgo. Se deduce que el JECFA también realiza en realidad funciones de gestión del riesgo en el sistema del Codex, a pesar de negarlo formalmente.

Pregunta 13

Con respecto a los datos utilizados en la evaluación de sustancias químicas tales como las hormonas en cuestión, ¿cuáles son los requisitos de información para el desarrollo de la labor del JECFA, y cómo se determinan? ¿Quién proporciona los datos para las evaluaciones? ¿Mantiene el JECFA algún tipo de registros o archivos? ¿Se aplica algún tipo de confidencialidad a los datos presentados al JECFA o deben estar todos los datos a disposición del público? Si se aplican reglas de confidencialidad, ¿en qué circunstancias? [Véanse los párrafos 95-96 de la Comunicación de réplica de las CE (asunto EE.UU.), los párrafos 78-79 de la Comunicación de réplica de las CE (asunto Canadá) y el párrafo 123 de la Comunicación de réplica del Canadá.]

Observaciones de las CE

Las Comunidades Europeas desean destacar las siguientes afirmaciones del JECFA:

- "los datos son suministrados por las empresas que producen los compuestos;
- los datos presentados pueden haber sido publicados o no y deben contener informes detallados de estudios de laboratorio, entre ellos datos sobre animales individuales;
- los resúmenes en forma de monografías son útiles, pero no son por sí solos suficientes para la evaluación;
- se protegerán los estudios confidenciales no publicados, y el JECFA utilizará esos estudios solamente para realizar la evaluación;
- ni la FAO ni la OMS tienen instalaciones para almacenar documentos impresos durante períodos prolongados, y los datos confidenciales se devolverán en consecuencia a quien los haya presentado, que deberá correr con los gastos de envío o se destruirán al finalizar las evaluaciones;
- el material clave se almacenará durante un máximo de cinco años y se destruirá a continuación."

Estas afirmaciones confirman la posición de las CE respecto a que el JECFA ha tenido acceso a los informes detallados proporcionados por la industria, pero no se los proporcionó a las Comunidades Europeas. Las Comunidades Europeas han solicitado desde 1999 estos datos confidenciales y no publicados, de modo que el JECFA no puede dar a entender que ya los había destruido en ese momento.

El JECFA afirma que "es importante señalar que [la totalidad de sus] evaluaciones están a disposición del público y que en las monografías se puede obtener una descripción detallada de los datos evaluados". Pero estas monografías no contienen los datos originales utilizados sino información procesada y reelaborada que no permite que los científicos puedan comprobar si son correctos el diseño del estudio, los experimentos desarrollados, las interpretaciones realizadas y las conclusiones extraídas y su motivación. Las Comunidades Europeas no han solicitado información relacionada con "los procesos de fabricación de las sustancias, que se considere confidencial para fines comerciales", sino con los estudios científicos específicos (análisis toxicológicos y de residuos) con el fin de verificar la validez científica de estos estudios y la exactitud de las conclusiones extraídas por el JECFA (y las partes demandadas). Las Comunidades Europeas han hecho públicos sus propios estudios y se los han proporcionado a todas las partes; por lo tanto, no entienden por qué los Estados Unidos, el Canadá y el JECFA (y el Codex) siguen impidiendo el acceso a sus propios datos.

Las Comunidades Europeas reiteran, por lo tanto, su solicitud pendiente al Grupo Especial de que ordene la presentación de los llamados datos confidenciales y no publicados, para que pueda mantenerse la credibilidad de sus evaluaciones y de este proceso. De otra manera deberá extraer las conclusiones necesariamente negativas de la negativa a proporcionar los datos solicitados.

Pregunta 14

¿Cómo se eligen los expertos que participan en los trabajos del JECFA? ¿Cuáles son los criterios de selección?

Observaciones de las CE

Las Comunidades Europeas simplemente destacan que en la evaluación de las seis hormonas por parte del JECFA han participado científicos que no tienen conocimientos específicos sobre estas hormonas, como el Dr. Boisseau y el Dr. Boobis, ya que no han realizado estudios sobre el uso de estas sustancias para fines de promoción del crecimiento de animales o no han publicado dichos estudios. De la respuesta del JECFA no resulta claro para las Comunidades Europeas si la selección de los expertos del JECFA es tan estricta como la realizada en el caso del CIIC (véase su respuesta a la pregunta 22 del Grupo Especial). Las Comunidades Europeas desean solicitar al Grupo Especial una aclaración de este punto.

Pregunta 15

Sírvase definir la expresión "buenas prácticas veterinarias". ¿Existen normas, directrices o recomendaciones pertinentes del Codex relacionadas con las buenas prácticas veterinarias?

Observaciones de las CE

Las Comunidades Europeas destacan que el Codex y el JECFA no cuentan actualmente con una definición ni directrices sobre buenas prácticas veterinarias, como confirman las respuestas del Dr. Boisseau y el Dr. De Brabander (pregunta 44 a los expertos).

Pregunta 16

Sírvase proporcionar una actualización de la situación de las normas internacionales con respecto a las seis hormonas en cuestión. ¿Cuáles son los procedimientos que faltan para la adopción de una norma sobre el acetato de melengestrol (MGA)? ¿Cuál es el plazo para completarlos?

Observaciones de las CE

Las Comunidades Europeas destacan que las normas del Codex sobre las cinco hormonas fueron aprobadas con el voto de una muy escasa mayoría en el Codex, a pesar de la afirmación del Codex de que las decisiones se toman por consenso. En efecto, las normas del Codex fueron aprobadas en 1995 con 33 votos a favor, 29 votos en contra y 7 abstenciones, esto es por una minoría de los miembros presentes y votantes (véase el párrafo 4.77 del informe de 1997 del Grupo Especial, WT/DS26/R/USA, páginas 47 y 48). Su evaluación por parte del JECFA se remonta a 1988. La respuesta del Codex también confirma la posición de las CE de que actualmente no existe una norma relativa al MGA.

Pregunta 17

¿Está completo el cuadro que figura en la Prueba documental 32 del Canadá, en que describe la cronología de la evaluación de las hormonas en cuestión por el JECFA y la documentación resultante?

Observaciones de las CE

Las Comunidades Europeas desean aclarar que la 66ª reunión del JECFA (celebrada del 20 al 28 de febrero de 2006) analizó los LMR propuestos anteriormente para el acetato de melengestrol. Sin embargo, no tuvo en cuenta ningún dato nuevo sino que se limitó a corregir un error de cálculo. Las CE destacaron, durante la 16ª reunión del CCRVDF celebrada recientemente, el hecho de que en el examen no se presentaron datos originales (véase ALINORM 06/29/31, párrafo 69).

Pregunta 18

¿Qué sucede si nuevos datos o estudios arrojan dudas sobre una norma del Codex? ¿Cuáles son los procedimientos para incorporar los adelantos más recientes al trabajo del Codex? ¿En este caso, se han dirigido las Comunidades Europeas al Codex con ese objetivo en relación con las hormonas en cuestión?

Observaciones de las CE

Las Comunidades Europeas destacan las afirmaciones siguientes: "El estradiol-17 β , la progesterona y la testosterona fueron revaluados por el JECFA en su 52ª reunión (1999) por iniciativa de la Secretaría del JECFA", y "En su 12ª reunión (2000), el CCRVDF, reconociendo que no había solicitado la revaluación de las tres sustancias y que los nuevos LMR recomendados por el JECFA en su 52ª reunión no diferían significativamente de los LMR vigentes, decidió no considerar la nueva recomendación formulada en la 52ª reunión del JECFA." Se podrían hacer muchas observaciones respecto a esta afirmación. En primer lugar, es bastante inusual que las sustancias sean revaluadas a solicitud de la secretaría del JECFA, a pesar de la solicitud por escrito de uno de sus miembros (que representaba en ese momento a 15 países) de posponer la revaluación por un par de años dado que se preveía que estuvieran disponibles en poco tiempo nuevas pruebas. En efecto, la mayor parte de las nuevas pruebas generadas por las Comunidades Europeas estuvieron disponibles entre 1999 y 2002. Las Comunidades Europeas desean preguntar al JECFA si esto ha sucedido alguna otra vez en otros casos. Las Comunidades Europeas nunca han comprendido qué problema hubiera podido ocasionar su solicitud de postergación de haberse tenido en cuenta.

Las Comunidades Europeas destacan que el JECFA y el Codex no responden a la segunda parte de la pregunta. En cualquier caso, resulta sorprendente que la propia secretaría del JECFA, que fue anteriormente común con la del Codex, no proponga ahora examinar nuevamente estas hormonas, a pesar de las abundantes nuevas pruebas, provenientes de muy diversas fuentes, y la solicitud pendiente de las Comunidades Europeas.

Debe destacarse también que el CCRVDF no aprobó la evaluación de las tres hormonas naturales realizada por el JECFA en 1999, de modo que esta evaluación de 1999 quizá no sea relevante para los fines de estas diferencias.

En lo que respecta al MGA, las Comunidades Europeas han solicitado su revaluación en base a la existencia de pruebas científicas más recientes.

Pregunta 19

¿Cuáles serían los procedimientos para solicitar al JECFA que haga una revaluación de sus recomendaciones a la luz de nuevas preocupaciones o datos? ¿Cómo se aprobaría una enmienda? ¿Se han dirigido las Comunidades Europeas al Codex con ese propósito en relación con las hormonas en cuestión en este caso? [Véase Canadá - Prueba documental 63.]

Observaciones de las CE

Las Comunidades Europeas destacan la afirmación siguiente del JECFA: "La Unión Europea no ha solicitado a la Secretaría del JECFA que presente sus datos mencionados en el informe de la 11ª reunión del CCRVDF (véase el punto 1 de la pregunta 20) al JECFA para su examen." Esto no es correcto, ya que existe una solicitud pendiente de las CE para el examen de las hormonas basándose en la información más actual disponible, incluida la generada por las Comunidades Europeas.

Pregunta 20

¿Por qué motivo revaluó el JECFA las tres hormonas naturales en 1999? ¿Eran los datos sobre los residuos de las tres hormonas naturales utilizados en 1999 los mismos que se utilizaron en 1988? ¿Qué información adicional que no estaba disponible en 1988 se utilizó en la evaluación de las tres hormonas naturales realizada por el JECFA en 1999? ¿En qué se diferenciaban las conclusiones? ¿Qué llevó al JECFA a establecer una IDA para las tres hormonas naturales? ¿Cuáles son las consecuencias del establecimiento de una IDA? ¿Por qué motivo el Comité del Codex sobre Residuos de Medicamentos Veterinarios en los Alimentos no tuvo en cuenta las recomendaciones más recientes del JECFA? ¿En qué situación se encuentran esas recomendaciones? [Véanse los párrafos 96-97 de la Comunicación de réplica de las CE (asunto Estados Unidos) y los párrafos 79-80 de la Comunicación de réplica de las CE (asunto Canadá).]

Observaciones de las CE

Las Comunidades Europeas remiten al Grupo Especial a sus comunicaciones y, en particular, a la Prueba documental 63 presentada por las CE, que proporciona una explicación más detallada de los hechos, con referencias precisas a las cartas originales. Resulta desafortunado que el JECFA afirme que "decidió reevaluar estimaciones anteriores cuando se advierte al Comité de que existen nuevos datos que pueden ser pertinentes para la evaluación del riesgo de la sustancia en cuestión", pero no esperó a que la parte más importante de estos datos estuviera disponible públicamente.

Las Comunidades Europeas llaman la atención del Grupo Especial respecto a la afirmación de que "la mayoría de los estudios eran los mismos", que confirma la posición de las CE. Las Comunidades Europeas también destacan que se suministró "el expediente completo presentado a la Administración de productos Alimenticios y Farmacéuticos (FDA) de los Estados Unidos" y que la "FDA convino en permitir que el Comité de Expertos de la FAO consultara todos sus registros pertinentes para obtener información". Esta afirmación confirma nuevamente la posición de las CE de que los Estados Unidos y el JECFA podrían haber proporcionado también la misma información a las Comunidades Europeas, atendiendo su solicitud reiterada.

El JECFA afirma que ha realizado "un examen minucioso más detallado de la validez de los métodos de análisis utilizados en los estudios y utilizó solamente los datos generados mediante el empleo de métodos válidos. También llevó a cabo un análisis estadístico y gráfico más detallado de los datos". Sin embargo, dado que la mayoría de los datos eran los mismos datos antiguos, uno se pregunta qué tipo de procesamiento minucioso realizó el JECFA en ese momento que no hubiera realizado en su evaluación de 1988 de los mismos datos. Esto resulta tanto más crucial dado que los datos en cuestión son datos no publicados de la década de los 70. Las Comunidades Europeas recuerdan que este, así llamado, "examen exhaustivo" parece haber sido llevado a cabo por el Dr. Arnold. Él mismo declaró a este Grupo Especial durante los procedimientos de selección que piensa que comer carne tratada con estas hormonas no representa "un riesgo añadido para la salud de los consumidores".

El JECFA también afirma que "se examinaron también algunos estudios de investigación adicionales", pero no explica cuáles ni cuán importantes fueron para su evaluación. El JECFA además afirma que "[d]ado que en la monografía FAO FNP 41/12 figuran todos los datos primarios utilizados (en forma gráfica) y todos los cálculos efectuados, el documento es también más transparente que la correspondiente monografía elaborada en la 32ª reunión". Las Comunidades Europeas reiteran que, precisamente, han venido reclamando transparencia en los procedimientos del JECFA y una presentación gráfica de los mismos datos antiguos no es lo que uno entendería normalmente por transparencia.

El JECFA afirma que "[e]sta conclusión se basó en estudios de modalidades de utilización del estradiol como estimulador del crecimiento en el ganado vacuno, residuos en animales, métodos de análisis, datos toxicológicos de estudios en animales de laboratorio y hallazgos clínicos en los seres humanos". Las Comunidades Europeas ponen en duda que se hayan realizado esos estudios detallados y reiteran su solicitud pendiente de obtener acceso a tales datos o que se proporcionen al Grupo Especial y a sus expertos para su examen.

El JECFA además afirma que "[e]n su 52ª reunión, celebrada en 1999, (...) revaluó el estradiol-17 β , para tener en cuenta todos los datos que hubieran podido generarse desde la reunión anterior y hacer un cálculo cuantitativo de las cantidades que pueden consumirse de forma segura. El Comité estableció una IDA de 0-50 ng/kg de peso corporal sobre la base del NOEL de 0,3 mg/día (equivalente a 5 μ g/kg de peso corporal por día) en estudios de modificaciones de varios parámetros dependientes de las hormonas en mujeres postmenopáusicas. Se utilizó un factor de seguridad de 10 para tener en cuenta la variación normal entre individuos y se añadió un factor adicional de 10 para proteger a las poblaciones sensibles". Esto confirma que: i) el JECFA no tuvo en cuenta los residuos presentes en la carne de animales tratados con estas hormonas con el fin de promover su crecimiento, ii) basó su IDA en "los cambios en varios parámetros en mujeres postmenopáusicas" pero no en los niveles mucho más bajos de los niños prepúberes (como hicieron las Comunidades Europeas), y iii) intentó resolver estos problemas aplicando factores de seguridad.

Las Comunidades Europeas destacan la afirmación siguiente del JECFA: "En su 52ª reunión, el JECFA realizó una evaluación teórica detallada de la ingestión basándose en la peor hipótesis (que todos los animales eran sacrificados en el momento de los niveles hormonales más altos; este momento es muy diferente del momento en que el beneficio debido al efecto anabólico es mayor). En esta evaluación, los cálculos de ingestión para las personas que comen preferentemente carne se hicieron sobre la base de los niveles hormonales de animales tratados en comparación con los niveles correspondientes de animales no tratados, y se calculó la 'carga' o 'ingestión excesiva'. Para los estrógenos totales, las ingestas excesivas más altas resultantes de los usos aprobados, calculadas de este modo eran de un orden de magnitud de 30-50 ng/persona/día. Este rango de ingestión es menor que el 2 por ciento de la IDA para el estradiol-17 β establecido en la 52ª reunión del JECFA. En algunos estudios experimentales realizados con combinaciones experimentales, se obtuvo una ingesta excesiva de aproximadamente el 4 por ciento de la IDA." Las Comunidades Europeas desearían ver los datos originales en los que se basan estos cálculos, ya que los estudios similares o más detallados que las Comunidades Europeas han generado proporcionaron valores diferentes y en muchos casos muy superiores (véanse, por ejemplo, las Pruebas documentales 16, 17, 18, 19, 34, 47, 52, 53 y 78 presentadas por las CE). Lo mismo se aplica para la testosterona y la progesterona.

El JECFA afirma que "las concentraciones de hormonas que se detectan en las poblaciones individuales de animales tratados, aunque eran típicamente significativamente más altas desde el punto de vista estadístico que los controles no tratados, estaban dentro del rango fisiológico de estas sustancias en los bovinos. Los datos evaluados y los cálculos obtenidos para la peor hipótesis indicaban un amplio margen de seguridad para el consumo de residuos de animales tratados con arreglo a las buenas prácticas en el uso de medicamentos veterinarios que contienen las hormonas en cuestión. Por lo tanto, el JECFA concluyó que no era necesario especificar niveles numéricos máximos de residuos para las tres hormonas y recomendó LMR no especificados en los tejidos de bovinos". Esta es una afirmación importante que debe fundamentarse con hechos. Las Comunidades Europeas destacan que las concentraciones de hormonas detectadas en animales tratados eran significativamente más altas que en animales no tratados.

Con respecto a las razones por las cuales el JECFA estableció las IDA en 1999, las Comunidades Europeas destacan la afirmación de que se debió a "[l]os datos adicionales examinados y la necesidad de establecer una IDA como estimación cuantitativa para una ingestión oral segura. La evaluación de la exposición realizada permitirá entonces comparar la ingestión calculada con la IDA".

Por consiguiente, esto confirma la posición de las CE respecto a que fue la existencia de nuevas pruebas de riesgo de cáncer lo que llevó al JECFA a revisar su evaluación de 1988. Y si el JECFA hubiera pospuesto su evaluación hasta que se hubieran tenido en cuenta los datos nuevos y más recientes generados por las Comunidades Europeas, podría haber llegado a otra conclusión que, según podría mantenerse, sería más exacta. En cualquier caso, está claro que en 1999 el JECFA no estableció la IDA con el fin de explicar mejor su evaluación, como argumenta erróneamente el Dr. Boisseau (véase su respuesta a la pregunta 18 del Grupo Especial a los expertos).

El JECFA afirma que "[e]n la 52ª reunión del JECFA se dispuso de suficientes datos nuevos de observaciones en seres humanos adecuados para calcular las IDA". Las Comunidades Europeas no conocen ni han visto estos "datos de observaciones en seres humanos" y, si existen, son ciertamente diferentes de los que las CE han generado en sus propios estudios. El JECFA debería, por lo tanto, proporcionarlos a las partes, al Grupo Especial y sus expertos para que sean examinados. Además, el así llamado "amplio margen de seguridad", existente según el JECFA, no es ya creíble dados los "niveles significativamente más altos" detectados en animales tratados y la necesidad de establecer las IDA, por no mencionar su genotoxicidad directa y los otros efectos adversos comprobados por las Comunidades Europeas. Además, los científicos de las CE preguntan con razón por qué no se establecieron LMR en 1999, dado que el JECFA sintió, no obstante, la necesidad de establecer IDA. ¿Se debió al supuesto "amplio margen de seguridad" o simplemente "a la dificultad de determinar los niveles de residuos atribuibles al uso de esta hormona como estimuladora del crecimiento en ganado vacuno", como admitió el JECFA en 1988? Si esta última era la verdadera razón, esto significa que el JECFA no realizó una evaluación dosis-respuesta cuantitativa de los residuos en la carne de animales tratados en condiciones realistas de uso, como argumentan las Comunidades Europeas.

Pregunta 21

¿Cuál es el mandato del Centro Internacional de Investigaciones sobre el Cáncer?

Observaciones de las CE

Las Comunidades Europeas no tienen observaciones específicas en este momento.

Pregunta 22

¿Quiénes son miembros del CIIC?

Observaciones de las CE

Las Comunidades Europeas no tienen observaciones específicas en este momento.

Pregunta 23

¿Qué son las Monografías del CIIC? ¿Cómo se elaboran?

Observaciones de las CE

Las Comunidades Europeas destacan la afirmación siguiente del CIIC: "Cuando la evidencia epidemiológica es *suficiente*, la evaluación final es *carcinogénico para los seres humanos*, independientemente de los datos obtenidos de los experimentos. En otros casos, se tienen en cuenta los datos pertinentes y los datos sobre los mecanismos de acción para determinar si la evaluación por defecto debe modificarse hacia una categoría superior o inferior. Un subgrupo de expertos en mecanismos del cáncer evalúa la validez de los datos mecanísticos y si los mecanismos de formación de tumores en los animales experimentales pueden operar en los seres humanos. La evaluación global

se hace sobre la base de juicios científicos, que son el resultado del peso combinado de la información obtenida."

Las Comunidades Europeas desearían aclaraciones adicionales sobre los siguientes puntos: ¿La afirmación anterior significa que una sustancia puede ser clasificada como perteneciente al Grupo 1 aun cuando no haya experimentos que muestren genotoxicidad *in vivo* o el número de estos experimentos sea escaso? Además, ¿en cuál de los diferentes grupos se clasifican las sustancias genotóxicas? ¿Cómo define el CIIC las sustancias genotóxicas?

Pregunta 24

Sírvase explicar brevemente los grupos que se utilizan para categorizar los "agentes potencialmente carcinogénicos". ¿Qué consecuencias tiene la inclusión de un "agente" en una de las categorías del CIIC?

Observaciones de las CE

Las Comunidades Europeas desearían solicitar las siguientes aclaraciones: 1) ¿El CIIC describiría sus evaluaciones como evaluaciones del riesgo o como evaluaciones que también incluyen la gestión del riesgo? 2) Cuando una sustancia se incluye en los Grupos 1, 2A y 2B, ¿qué se prevé normalmente que haga la mayoría de los miembros del CIIC: autorizar o prohibir las sustancias en cuestión? ¿De qué más depende su decisión? 3) ¿La evaluación realizada por el CIIC es una evaluación cualitativa o cuantitativa del riesgo potencial? 4) ¿La clasificación del CIIC en diversos grupos se basa en cálculos dosis-respuesta realizados en condiciones realistas de uso de las diversas sustancias? 5) ¿La clasificación se basa solamente en datos de experimentos con animales y extrapolaciones a los seres humanos o incluyen también datos de los residuos que tales sustancias pueden dejar en los alimentos?

Pregunta 25

¿Cuáles de las seis hormonas en cuestión en esta disputa (estradiol-17β, progesterona, testosterona, acetato de trembolona, zeranol y acetato de melengestrol) han sido evaluadas por el CIIC? ¿Ha evaluado el CIIC los riesgos específicos provenientes del consumo de carne de ganado vacuno tratado con estas hormonas estimuladoras del crecimiento?

Observaciones de las CE

Las Comunidades Europeas destacan la afirmación "El CIIC no ha evaluado el acetato de trembolona, el zeranol y el acetato de melengestrol ni los riesgos específicos del consumo de carne de ganado vacuno tratado con estas hormonas estimuladoras del crecimiento", y desearía obtener las siguientes aclaraciones: 1) ¿Significa esto que la evaluación del CIIC de las tres hormonas naturales incluye también los riesgos específicos provenientes del consumo de carne de ganado vacuno tratado con estas hormonas estimuladoras del crecimiento? 2) ¿Podría el CIIC responder de forma más concreta a la última parte de la pregunta? 3) ¿Es posible que si una sustancia farmacológicamente activa ha sido clasificada en el Grupo 1, pueda generar residuos en los alimentos que fueran clasificados en una categoría diferente? 4) Si fuera así, ¿en qué condiciones podría suceder esto?

Pregunta 26

¿Cómo se relaciona el trabajo del CIIC con el trabajo de los centros nacionales de reglamentación o los organismos internacionales, en particular con respecto a la evaluación del riesgo del consumo de carne de ganado vacuno tratado con las seis hormonas estimuladoras del crecimiento en cuestión en esta disputa?

Observaciones de las CE

Las Comunidades Europeas desearían que el CIIC aclare qué quiere decir con "apoyo científico a sus acciones". ¿Significa esto que pueden ser utilizadas como evaluaciones del riesgo? ¿Son normalmente científicamente completas y adecuadas para ser utilizadas como evaluaciones del riesgo? ¿Podría ser el CIIC más específico y responder a la última parte de la pregunta referida al consumo de carne de ganado vacuno tratado con las seis hormonas o al menos con las tres hormonas que ha evaluado y clasificado?

ANEXO F-3

OBSERVACIONES DE LAS COMUNIDADES EUROPEAS SOBRE LAS OBSERVACIONES DE LOS ESTADOS UNIDOS Y EL CANADÁ ACERCA DE LAS RESPUESTAS DE LOS EXPERTOS CIENTÍFICOS A LAS PREGUNTAS FORMULADAS POR EL GRUPO ESPECIAL

(12 de julio de 2006)

Introducción y observaciones generales

1. Las Comunidades Europeas agradecen al Grupo Especial la oportunidad de formular observaciones sobre las observaciones de las otras partes sobre las respuestas de los expertos del Grupo Especial. Antes de exponer sus observaciones, las Comunidades Europeas quisieran hacer dos comentarios preliminares de tipo general.

2. En primer lugar, las Comunidades Europeas señalan que los Estados Unidos, en sus observaciones, han decidido seguir una estructura propia, en lo que podría considerarse una comunicación adicional en toda regla. Además del hecho de que se hace referencia a alegaciones de derecho que los Estados Unidos no han realizado en ninguna parte (por ejemplo, el párrafo 6 del artículo 5 del *Acuerdo MSF*; véase el párrafo 5 de la comunicación de los Estados Unidos), las Comunidades Europeas consideran que este método resulta confuso y poco útil para el Grupo Especial y sus expertos, así como para las demás partes. No es sorprendente que los Estados Unidos hayan recurrido a esta táctica, ya que las respuestas de la mayoría de los expertos apoyan las pruebas científicas y los argumentos de las Comunidades Europeas.

3. Para facilitar un debate estructurado, las Comunidades Europeas tratarán de esclarecer las observaciones engañosas realizadas por los Estados Unidos. Asimismo, con la misma finalidad, las Comunidades Europeas formulan un único conjunto de observaciones, en respuesta a las observaciones del Canadá y (en la medida de lo posible) a las de los Estados Unidos siguiendo el orden de las preguntas a los expertos y a los organismos internacionales utilizado por el Grupo Especial.

4. En segundo lugar, a tenor de las observaciones de las demás partes sobre esta cuestión general, parece pertinente recordar brevemente la función de los expertos en este procedimiento del Grupo Especial. Como han señalado las Comunidades Europeas en comunicaciones anteriores (en particular en su comunicación de 15 de marzo de 2006), la finalidad de las preguntas científicas y la función de los expertos es ayudar al Grupo Especial a comprender las cuestiones científicas planteadas. Ni el Grupo Especial ni los expertos deberían tener como objetivo realizar su propia evaluación del riesgo ni examinar nuevamente los riesgos para la salud señalados por las Comunidades Europeas. La tarea de los expertos científicos es ayudar al Grupo Especial a evaluar si el fundamento científico de la medida adoptada por las Comunidades Europeas es conforme con las recomendaciones y resoluciones del OSD en el asunto *CE - Hormonas*. Pero los expertos no deberían realizar observaciones sobre opciones de gestión del riesgo, ya que no es su especialidad ni su función. Por consiguiente, la finalidad de las preguntas científicas debería ser ayudar al Grupo Especial a comprender la evaluación del riesgo realizada por las Comunidades Europeas desde la aprobación de los informes del Grupo Especial y del Órgano de Apelación en 1999. Desafortunadamente, como han demostrado las Comunidades Europeas mediante sus observaciones de 30 de junio de 2006, las respuestas de los Dres. Boisseau y Boobis no siempre han cumplido los requisitos mencionados.

A. DEFINICIONES GENERALES

Pregunta 1

Sírvase proporcionar definiciones básicas y breves de las seis hormonas en cuestión (estradiol-17 β , progesterona, testosterona, acetato de trembolona, zeranol y acetato de melengestrol), indicando la fuente de la definición cuando corresponda.

5. Los Estados Unidos y el Canadá no han hecho referencia ni han formulado observaciones sustanciales sobre las respuestas de los expertos (Dres. Boisseau, Boobis y Guttentplan) a esta pregunta.

Pregunta 2

Sírvase proporcionar las definiciones de los términos siguientes, en la medida en que se relacionan con las hormonas en cuestión, e indicando, cuando corresponda, la fuente de la definición: agentes anabólicos, esteroides, estrógenos esteroides, compuestos principales/metabolitos, metabolitos catecólicos, mitogenicidad, mutagenicidad, actividad androgénica/estrogénica, genotoxicidad, potencial genotóxico, carcinogenicidad, tumorigenicidad. Sírvase identificar y describir en las respuestas las diferencias pertinentes entre los términos.

Observación de los Estados Unidos

6. Los Estados Unidos no han hecho referencia ni han formulado observaciones sobre las respuestas de los expertos (Dres. Boisseau, Boobis y Guttentplan) a esta pregunta.

Observación del Canadá

7. Las observaciones del Canadá (en los párrafos 8 y 9) no son exactas. La afirmación de que una sustancia (en este caso el estradiol-17 β) tiene "potencial genotóxico" no significa que haya "probabilidad estadística" de que sea cancerígena (no es esto lo que han argumentado las Comunidades Europeas) sino que, basándose en las pruebas disponibles, en particular en estudios *in vitro*, es posible que la sustancia sea genotóxica. No se trata de una afirmación teórica, sino de una conclusión que establecen frecuentemente los científicos para este tipo de sustancias. Además, en este caso hay también pruebas de estudios *in vivo* que respaldan dicha afirmación. El Dr. Boobis y el Canadá quizá no estén conformes con estas pruebas o quisieran ver más pruebas obtenidas estudios *in vivo* para quedar convencidos, pero esto es irrelevante. Las Comunidades Europeas tienen derecho a basarse en estas pruebas recientes y creíbles si lo consideran necesario para lograr el nivel de protección de la salud que desean.

B. TÉCNICAS DE EVALUACIÓN DEL RIESGO

Pregunta 3

Sírvase identificar los documentos internacionales de orientación pertinentes para realizar una evaluación del riesgo con respecto a los residuos de medicamentos veterinarios. ¿Desde cuándo han estado disponibles? Sírvase también indicar si se está llevando a cabo algún trabajo pertinente en el Codex.

Observación de los Estados Unidos

8. Las observaciones de los Estados Unidos relativas a la pregunta 3 están en el párrafo 13 de su comunicación. Las Comunidades Europeas señalan que todas las partes coinciden en que no existe una técnica de evaluación del riesgo consensuada internacionalmente, conforme al significado

establecido en el párrafo 1 del artículo 5 del *Acuerdo MSF*, para la evaluación de estas sustancias hormonales. Tampoco pone nadie en duda la existencia de varios documentos que constituyen, como mucho, un acuerdo práctico entre algunos expertos internacionales sobre determinados principios. El *Acuerdo MSF* no confiere a estos documentos valor jurídico alguno ya que no son "técnicas de evaluación del riesgo elaboradas por las organizaciones internacionales competentes". En cualquier caso, las Comunidades Europeas señalan que ni los Estados Unidos ni los expertos afirman que las Comunidades Europeas no los hayan aplicado.

Observación del Canadá

9. Las observaciones del Canadá (en particular las de los párrafos 14 y 15) no describen correctamente la relevancia jurídica de los documentos a los que han hecho referencia dicho país y el JECFA. El Canadá afirma que muchas de las técnicas y métodos de evaluación del riesgo "son también aplicables a la evaluación del riesgo asociado a los medicamentos veterinarios". No obstante, en primer lugar, no son "técnicas de evaluación" del riesgo, en el sentido del párrafo 1 del artículo 5 del *Acuerdo MSF* y, en segundo lugar, no pueden aplicarse por analogía a sustancias diferentes a aquellas para las que se desarrollaron.

Pregunta 4

La Comunidad Europea sostiene que no existe "una norma del Codex específica para la evaluación del riesgo de los efectos de los residuos de los medicamentos veterinarios", pero sí una norma general para la evaluación microbiológica. ¿Es esto correcto? ¿Qué directrices o principios ha utilizado el JECFA para hacer sus evaluaciones del riesgo con respecto a las hormonas en cuestión? [Véase el párrafo 192 de la Comunicación de réplica de las CE (asunto EE.UU.).]

Observación de los Estados Unidos

10. Las observaciones de los Estados Unidos sobre las respuestas de los expertos a esta pregunta están en el párrafo 13 de su comunicación. Como se ha indicado antes, estos documentos reflejan el debate general en ausencia de una técnica de evaluación del riesgo acordada internacionalmente y en presencia de ciertos documentos de orientación. No obstante, los Estados Unidos tergiversan las palabras del Dr. Boisseau al dar a entender que cuando afirmó que "se ha armonizado a nivel internacional en conferencias [...]" se refería a la "evaluación de estos fármacos" (es decir, a las sustancias hormonales en cuestión). Pero el Dr. Boisseau no se refería a la evaluación como tal, sino a una "orientación general" sobre dicha evaluación. De hecho, en la medida en que existe algún consenso entre determinados científicos sobre un método general de realización de una evaluación del riesgo, las Comunidades Europeas lo aplican tanto como cualquier otro país.

Observación del Canadá

11. El Canadá mantiene que, aunque la afirmación de las CE sobre la cuestión es correcta "cualquier insinuación de que no existen técnicas o directrices sobre evaluación del riesgo desarrolladas por organizaciones internacionales aplicables a la realización de evaluaciones de medicamentos veterinarios no tiene fundamento".

12. En opinión de las Comunidades Europeas, el Canadá malinterpreta las respuestas del Dr. Boisseau y el Dr. Boobis. En primer lugar, es preciso subrayar que ambos expertos (y también el Dr. Guttenplan) han confirmado que la afirmación de las CE es correcta. En segundo lugar, no puede considerarse -como hace el Canadá- que las directrices generales del JECFA existentes a las que se refieren los Dres. Boisseau y Boobis sustituyen a una norma internacional del Codex detallada, ya que según el *Acuerdo MSF* sólo ese tipo de norma sería vinculante jurídicamente.

13. Es posible que el JECFA haya elaborado determinadas directrices internas sobre evaluación del riesgo para determinadas sustancias, pero elevar documentos internos del JECFA, que nunca han sido aprobados por los miembros del Codex, a la categoría de una norma internacional es algo totalmente diferente. Por consiguiente, la insinuación del Canadá y su interpretación de las respuestas del Dr. Boisseau y el Dr. Boobis es incorrecta e inaceptable.

Pregunta 5

Sírvase describir brevemente los tres componentes de un proceso de análisis del riesgo (evaluación del riesgo, gestión del riesgo y comunicación del riesgo) y explicar en qué difieren.

Observación de los Estados Unidos

14. Los Estados Unidos no han formulado observaciones sobre las respuestas de los expertos (Dres. Boobis, Boisseau, Cogliano y Guttenplan) a esta pregunta.

Observación del Canadá

15. En su resumen de las respuestas de los expertos, el Canadá reproduce la respuesta del Dr. Boobis y la presenta como el denominador común de las respuestas de los expertos. Sin embargo, hay diferencias. Por ejemplo, con respecto a la "evaluación del riesgo", el Dr. Boobis introduce un concepto, el del "peso de las pruebas", que no aparece en las respuestas del Dr. Boisseau, el Dr. Cogliano ni el Dr. Guttenplan. Estos expertos definen la evaluación del riesgo más bien como: una valoración del riesgo (Dr. Guttenplan), una descripción de los "efectos perjudiciales de la exposición a agentes peligrosos" (Dr. Cogliano), o la "probabilidad y la gravedad de efectos indeseables no esperados para el consumidor" basándose en "datos científicos pertinentes para la evaluación de este riesgo" (Dr. Boisseau).

16. Estas diferencias son importantes, ya que la respuesta del Dr. Boobis, que obviamente es la que más conviene al Canadá, a diferencia de las de los demás expertos, implica un margen de subjetividad (o una valoración y sopesado) del procedimiento científico de evaluación del riesgo, basándose en el "peso de las pruebas".

17. Además, con respecto a la etapa de gestión del riesgo, el Canadá recoge los argumentos expuestos por el Dr. Boobis en su respuesta y trata de "dar a entender" que son la opinión común de todos los expertos. Esto, en particular, es interesante, ya que el Dr. Boobis hace referencia en este contexto a la "[garantía de] un comercio equitativo", algo que no menciona ninguno de los demás expertos. Por el contrario, estos expertos hacen referencia al uso de otros criterios científicos como los "económicos, sociológicos [y] culturales" (Dr. Boisseau) o a "imperativos legales, viabilidad técnica, coste, equidad y normas sociales" (Dr. Cogliano). Esta diferencia es interesante porque el concepto de "comercio equitativo" no está claramente definido y la interpretación del mismo del Canadá y el Dr. Boobis podría ser diferente, por ejemplo, de la de los Estados Unidos, las Comunidades Europeas o la de otros expertos.

18. Además, el Canadá afirma que todos los expertos parecen apoyar la llamada "separación funcional" entre la evaluación del riesgo y la gestión del riesgo (párrafo 20). Aunque así fuera, que no lo es, sería irrelevante para el *Acuerdo MSF*, porque el Órgano de Apelación ha interpretado correctamente en sus disposiciones sobre *Hormonas* de 1998 que se solapan parcialmente (párrafo 181 de su informe).

Pregunta 6

Sírvase describir brevemente los cuatro pasos de la evaluación del riesgo (identificación del peligro, caracterización del peligro, evaluación de la exposición y caracterización del riesgo) identificados por el Codex, indicando las fuentes pertinentes.

Observación de los Estados Unidos

19. Los Estados Unidos hacen referencia a las respuestas de los expertos a esta pregunta en el párrafo 14 de su comunicación, en el que tratan de nuevo de argumentar, erróneamente, que la evaluación del riesgo de las Comunidades Europeas no incluyó una caracterización del peligro porque no evaluó una relación dosis-respuesta. Este punto se explica más detalladamente a continuación, en el apartado correspondiente a la pregunta 11.

Observación del Canadá

20. El resumen del Canadá de las respuestas de los expertos (Dres. Boisseau, Boobis y Guttenplan) acerca de la "identificación del peligro" no es correcto. Según el Canadá, "los expertos" coinciden en que la identificación del peligro "consiste en determinar *si* un agente tiene capacidad para ocasionar efectos adversos" (sin cursivas en el original). Sin embargo, esto no es lo que dicen el Dr. Boisseau, el Dr. Boobis y el Dr. Guttenplan. No todos definen esta etapa como la determinación de "si" hay o no efectos adversos, sino que los Dres. Boisseau, Boobis y Guttenplan definen la caracterización del peligro en términos de identificación de los diferentes elementos que ocasionan efectos adversos para la salud de las personas.

21. Con respecto a la "caracterización del peligro", no es cierto, según refleja el resumen del Canadá, que todos los expertos hagan referencia en su definición a una "evaluación de la relación dosis-respuesta" o a la determinación de umbrales, es decir de una NOAEL o una IDA. De hecho, el Dr. Guttenplan se refiere simplemente a la "evaluación cualitativa y/o cuantitativa de la naturaleza de los efectos nocivos para la salud asociados al peligro" sin hacer referencia a una relación dosis-respuesta ni al establecimiento de umbral alguno. Pero incluso el Dr. Boobis o el Dr. Boisseau condicionan claramente las cuestiones relativas al umbral o la relación dosis-respuesta a "si es o no posible" su determinación. Por consiguiente, la conclusión implícita del Canadá de que estos elementos forman una "parte integral" de la evaluación del riesgo que las CE no realizaron es una tergiversación grave de las respuestas de los expertos.

22. Con respecto a la definición de la "evaluación de la exposición", el Canadá, de nuevo, no proporciona un resumen correcto de las respuestas de los expertos, a pesar de que da a entender que todos los expertos comparten la misma opinión. El Canadá pone en boca del Dr. Boobis la definición de la evaluación de la exposición como una etapa para evaluar "cuantitativamente" la exposición de los consumidores a los medicamentos veterinarios.¹ Sin embargo, el Dr. Boobis y el Dr. Guttenplan hacen referencia, de forma explícita, no sólo a los aspectos cuantitativos, sino también a la "evaluación *cualitativa* [...] de la ingestión probable".

23. Con respecto a la "caracterización del riesgo", el Canadá generaliza de nuevo a partir de la respuesta de un experto y la presenta como respuesta común de todos los expertos. Esto resulta evidente cuando el Canadá cita la afirmación del Dr. Boisseau según la cual la caracterización del riesgo "no es evaluar cuantitativa y cualitativamente la probabilidad y la gravedad de los efectos

¹ El Canadá y el Dr. Boisseau, no obstante, manejan datos diferentes de la composición de cesta de alimentos; según el Canadá, ésta contiene 300 g de músculo, mientras que según el Dr. Boisseau contiene 500 g de músculo.

adversos para la salud de los consumidores [...], sino proteger la salud de los consumidores de los posibles efectos adversos asociados a estos residuos". En este contexto, el Canadá da también a entender que todos los expertos confirman que se definiría un LMR. Esta interpretación es sencillamente incorrecta. De hecho, ni el Dr. Boobis ni el Dr. Guttenplan hacen referencia a la "protección de la salud de los consumidores de los posibles efectos adversos" ni al establecimiento de LMR, sino que ambos expertos se limitan a la determinación cualitativa y, en caso posible, cuantitativa, incluidas las incertidumbres concomitantes, de la probabilidad de que se produzcan posibles efectos adversos para la salud, o su gravedad. Se deduce, por consiguiente, que la respuesta del Dr. Boisseau contiene un juicio subjetivo y una etapa de procedimiento que no apoyan el Dr. Boobis ni el Dr. Guttenplan, al contrario de lo que da a entender el Canadá. Además, el Canadá persiste en su error de considerar que lo que importa es la "probabilidad" de que se produzca el efecto adverso, cuando el Órgano de Apelación ha aclarado en *Hormonas* que el párrafo 4 del Anexo A del *Acuerdo MSF* no se refiere a la probabilidad (*probability*) sino a la posibilidad (*likelihood or possibility*).

Pregunta 7

Sírvase formular sus observaciones sobre la declaración que figura en el párrafo 140 de las Respuestas de las CE a las preguntas del Grupo Especial: "cualquiera que sea el sistema [de evaluación del riesgo] adoptado, todos se basan en un enfoque determinista de la caracterización del riesgo" [y tienen] "serias limitaciones en situaciones no lineales, como es el caso actual con respecto a estas hormonas". En su opinión, ¿se contemplan estas situaciones en la orientación actualmente disponible para la evaluación del riesgo de la Comisión del Codex Alimentarius? ¿Se han abordado también en las evaluaciones del JECFA de 1988 y 1999 del riesgo de hormonas? [Véanse las observaciones del Canadá en el párrafo 72 de su Comunicación de réplica.]

Observación de los Estados Unidos

24. Los Estados Unidos hacen referencia a las respuestas de los expertos a esta pregunta en los párrafos 15, 16 y 17 de su comunicación. De nuevo, los Estados Unidos citan las opiniones de los "expertos" de forma selectiva, cuando en realidad únicamente apoyan el argumento de los Estados Unidos los Dres. Boisseau y Boobis. Por otra parte, el error básico de estos científicos, de los Estados Unidos (así como del Canadá) y del JECFA es que todos argumentan que el estradiol no es genotóxico, sino que actúa únicamente mediante receptores hormonales. Todos ellos concluyen, basándose en esta premisa errónea, que existe una dosis umbral por debajo de la cual no se detectó, basándose en datos antiguos y obsoletos, riesgo apreciable tras la exposición durante toda la vida.

25. Resulta sorprendente que los Estados Unidos realicen este tipo de afirmación, teniendo en cuenta que sus propios científicos ya no opinan lo mismo. El informe de los Estados Unidos sobre carcinogénesis (véase la Prueba documental 101 presentada por las Comunidades Europeas) clasifica desde el año 2002 el estradiol como sustancia con carcinogenicidad para el ser humano demostrada. En efecto, el informe de los Estados Unidos mencionado afirma, entre otras cosas:

"Hay pruebas sólidas de que la carcinogénesis de los estrógenos actúa por mediación de la activación del receptor de estrógenos. Además, hay pruebas de que puede haber otros mecanismos involucrados en los efectos cancerígenos de los estrógenos en algunos tejidos. La exposición prolongada a estrógenos induce la proliferación celular en células diana con receptores estrogénicos, afecta a la diferenciación celular y altera la expresión génica. Aunque no se comprenden bien los mecanismos moleculares responsables de la carcinogenicidad de los estrógenos, las pruebas indican que la carcinogénesis de los estrógenos es compleja, y comprende efectos proliferativos así como, posiblemente, efectos genotóxicos directos e indirectos. La

importancia relativa de cada mecanismo es probablemente función del estrógeno específico y del tipo de célula o tejido expuestos, así como de su estado metabólico (Yager y Liehr, 1996)." (sin cursivas ni subrayar en el original)

La cita anterior pone claramente de manifiesto que todas las instituciones científicas relevantes de los Estados Unidos que han colaborado en la elaboración de este informe han llegado a la conclusión de que el estrógeno no actúa sólo por medio de los receptores de estrógeno sino también por medio de "otros mecanismos". El informe afirma también que "las pruebas indican que la carcinogénesis de los estrógenos es compleja, y comprende efectos proliferativos así como, posiblemente, efectos genotóxicos directos e indirectos". Esta conclusión se plasmó por vez primera en el informe de 2002 y ha venido repitiéndose desde entonces. Es muy extraño que ni el Dr. Boisseau ni el Dr. Boobis hayan realizado observaciones al respecto, y es aún más extraño que ninguna de las partes demandadas haya hecho nunca observación alguna sobre ello, lo que claramente apoya la valoración de las CE sobre este aspecto crucial. De hecho, las Comunidades Europeas no están haciendo sino lo descrito por el Dr. Boobis en su respuesta a la pregunta 7: "En la práctica, es probable que como la presencia de residuos de un medicamento veterinario puede evitarse no administrando el medicamento, el Comité hubiese renunciado a establecer una IDA."

Observación del Canadá

26. Las Comunidades Europeas se oponen de nuevo a la percepción selectiva del Canadá de las respuestas de los expertos. El Canadá meramente quiere dar a entender que "[l]os expertos confirman que el JECFA conocía las "situaciones no lineales" y las tuvo en cuenta al realizar su evaluación del riesgo correspondiente a las hormonas en cuestión".

27. No obstante, la respuesta del Dr. Boisseau contiene más matices que los que quisiera ver el Canadá. El Dr. Boisseau respondió que el JECFA conocía en 1987 la existencia de situaciones no lineales, pero esta observación fue de tipo general. En su respuesta, el Dr. Boisseau únicamente ilustra este conocimiento general con respecto a sustancias específicas que no están relacionadas con las hormonas en cuestión y para las que el JECFA decidió en aquel momento no establecer una relación entre efecto y dosis ni recomendar una IDA.

28. Sin embargo, por lo que se refiere al estradiol-17 β , el Dr. Boisseau afirma expresamente que "[e]n su 32ª reunión, celebrada en 1987, el JECFA no abordó este tipo de situación no lineal del estradiol-17 β [...]". De forma similar, según el Dr. Boisseau, en 1999, "en la evaluación del riesgo [...] el JECFA no tuvo en cuenta una situación de tipo no lineal [...]". Teniendo en cuenta estos antecedentes, la interpretación del Canadá de la respuesta del Dr. Boisseau sobre las situaciones no lineales no es sostenible.

29. El Canadá encuentra apoyo en la afirmación del Dr. Boobis, pero dicha afirmación y la del JECFA no son científicamente correctas por las razones explicadas anteriormente por las Comunidades Europeas. El Canadá afirma (párrafo 31) que las Comunidades Europeas no han presentado pruebas; sin embargo, esto no es cierto: las pruebas están ahí, pero el Canadá decide hacer caso omiso de las mismas. Por ejemplo, el Canadá no ha realizado hasta ahora observaciones sobre el informe de 2002 de los Estados Unidos sobre carcinogénesis mencionado antes.

Pregunta 8

Sírvase describir el procedimiento aplicado por el JECFA para determinar las IDA y elaborar las recomendaciones sobre los LMR. Mencione y describa todas las etapas del proceso de evaluación del riesgo que permiten dotar a la recomendación final de un margen de seguridad.

Observación de los Estados Unidos

30. Los Estados Unidos no hacen referencia ni formulan observaciones sobre las respuestas de los expertos a esta pregunta ni sobre las respuestas del JECFA y el Codex a la misma pregunta (pregunta 10 de las preguntas formuladas al Codex, el JECFA y el CIIC).

Observación del Canadá

31. La descripción del Canadá de las respuestas de los expertos demuestra de nuevo falta de precisión y exactitud. El Canadá, por ejemplo, hace referencia a la respuesta del Dr. Boobis (a la pregunta 54) en la que afirma que la IDA es un umbral "cuyo riesgo es nulo" para la salud humana. Sin embargo, en su respuesta, el Dr. Boobis únicamente se refiere a una definición de la OMS de IDA según la cual habría una "ausencia de riesgos apreciables derivados de la exposición diaria durante toda la vida". Es evidente que hay una diferencia considerable entre "riesgo nulo" y "ausencia de riesgos apreciables", ya que la segunda expresión conlleva un juicio subjetivo. En efecto, lo que alguien puede considerar "apreciable" puede no serlo para otros. Sin embargo, en este debate sensible sobre las hormonas, estas diferencias sutiles son importantes. Se trata de una cuestión de gestión del riesgo, no de evaluación del riesgo, en el sentido de que el Dr. Boobis no puede decidir en nombre de los gobiernos elegidos democráticamente en las Comunidades Europeas qué nivel de riesgo es "apreciable". Es, por consiguiente, necesario informar al Grupo Especial de que estas interpretaciones del Canadá de las respuestas de los expertos son poco sutiles. De hecho, el Canadá confunde sus propios juicios subjetivos (sobre políticas) con las observaciones de los expertos científicos.

32. Posiblemente no resulte sorprendente que la descripción del Canadá de las respuestas de los expertos acerca de los LMR sea también engañosa. Es incorrecto afirmar que "[l]os expertos han confirmado que el LMR es un instrumento de gestión del riesgo [...]" y que "si las concentraciones de residuos son inferiores al LMR, no es probable que se supere la IDA y no es previsible que se produzcan efectos adversos para la salud humana". En primer lugar, únicamente el Dr. Boisseau menciona el LMR en su respuesta, pero no los demás expertos. En segundo lugar, el Dr. Boisseau afirma claramente que un LMR es "un instrumento operativo que [ofrece] una forma práctica de garantizar que no se supere esta IDA". El Dr. Boisseau no afirma que "no es previsible que se produzcan efectos adversos para la salud humana", según afirma el Canadá. Más bien parece que en esta etapa uno debería volver al debate sobre si una IDA ocasiona "un riesgo nulo" o "ausencia de riesgos *apreciables*". Por otra parte, el Canadá afirma (párrafo 36) que el JECFA ha incorporado en sus cálculos márgenes de seguridad amplios. No obstante, ninguna de las afirmaciones realizadas por el Canadá en dicho párrafo es correcta, al menos no en el caso de estas hormonas. En primer lugar, porque el JECFA no tuvo en cuenta todos los metabolitos, por ejemplo del estradiol, como los ésteres. De hecho, *Maume y otros* han confirmado la presencia de **ésteres** de estradiol en carne de animales tratados en concentraciones cuyo orden de magnitud no es muy diferente que el de los residuos de estradiol libre. Pero los ésteres de estradiol son un tipo totalmente nuevo de residuos que no ha sido estudiado anteriormente en ninguna evaluación del riesgo. Su actividad biológica potencial puede ser mucho mayor que la del estradiol como tal. Los datos recientes demuestran claramente: 1) su existencia tras la administración de estradiol al ganado vacuno y 2) su elevada actividad biológica por vía oral. Estos datos nuevos son, sin duda, importantes, si bien una evaluación exacta del riesgo ocasionado por los ésteres de hormonas esteroides sólo será posible si se obtienen muchos más datos; por ejemplo, es necesario buscar ésteres de trembolona y estudiar su actividad biológica. Véase: *Maume D., Deceuninck Y., Pouponneau K., Paris A., Le Bizec B. y Andre F. (2001): Assessment of estradiol and its metabolites in meat, APMIS, 109:32-38* (Prueba documental 47 presentada por las Comunidades Europeas). En segundo lugar, porque la biodisponibilidad de estas hormonas se ha subestimado en gran medida, y, en tercer lugar, porque la llamada "cesta de alimentos" puede fácilmente dar lugar a ingestiones de residuos muy superiores a la producción endógena de estas hormonas, especialmente por menores prepúberes.

Pregunta 9

Sírvase confirmar o formular observaciones sobre la siguiente afirmación del Canadá: "el JECFA sólo establece una IDA para un aditivo alimentario o un medicamento veterinario objeto de examen cuando considera que su base de datos científicos es completa y no quedan cuestiones científicas pendientes". [Véase el párrafo 68 de la Comunicación de réplica del Canadá.]

Observación de los Estados Unidos

33. Los Estados Unidos hacen referencia a las respuestas de los Dres. Boisseau y Boobis y del JECFA a esta pregunta en el párrafo 17 de su comunicación.² Los Estados Unidos aprueban la afirmación del Dr. Boisseau sobre la calidad y la cantidad de los datos utilizados por el JECFA. Sin embargo, esto no es sorprendente porque los datos utilizados por el JECFA son demasiado antiguos. Por el contrario, los datos utilizados por las Comunidades Europeas son más recientes y coinciden en este aspecto con la afirmación del informe de los Estados Unidos sobre carcinogénesis que indica que "[a]unque no se comprenden bien los mecanismos moleculares responsables de la carcinogenicidad de los estrógenos, las pruebas indican que la carcinogénesis de los estrógenos es compleja, y comprende efectos proliferativos así como, posiblemente, efectos genotóxicos directos e indirectos". Así, si bien no hay duda de que nuestros conocimientos son incompletos, las nuevas pruebas disponibles confirman la genotoxicidad directa e indirecta del estradiol y de las otras hormonas.

Observación del Canadá

34. El Canadá saca de las respuestas del JECFA conclusiones que son, sencillamente, incorrectas. La declaración que realizó el JECFA sobre esta cuestión es general y abstracta, pero no nos dice nada sobre si la situación ideal descrita en su respuesta es aplicable en el caso de estas hormonas, porque las evaluaciones del JECFA son de 1988 y son demasiado antiguas dada la información científica disponible actualmente.

Pregunta 10

En los párrafos 129 y 168 de sus Respuestas a las preguntas del Grupo Especial, las Comunidades Europeas afirman que "[el] mandato tradicional [del JECFA] no le permite examinar todas las opciones de gestión del riesgo, y tiene que limitarse a proponer o no proponer LMR". ¿Cuenta el Codex con alguna opción adicional de gestión del riesgo además de: 1) establecer un LMR; 2) determinar que no es necesario establecer un LMR; o 3) no hacer recomendación alguna?

Observación de los Estados Unidos

35. Los Estados Unidos no hacen referencia ni formulan observaciones sobre las respuestas del Dr. Boisseau, del Codex y del JECFA a esta pregunta.³

Observación del Canadá

36. Las Comunidades Europeas observan que, al igual que la propia pregunta, las observaciones del Canadá confunden de nuevo el significado de la expresión "medida de gestión del riesgo", conforme a la terminología del Codex Alimentarius y el JECFA, con el significado que debería tener dicha expresión en el *Acuerdo MSF*, según la interpretación realizada por el Órgano de Apelación en *Hormonas*.

² Pregunta 11 de las preguntas formuladas al Codex, el JECFA y el CIIC.

³ Pregunta 12 de las preguntas formuladas al Codex, el JECFA y el CIIC.

Pregunta 11

En su opinión, ¿qué componentes debería comprender la evaluación cualitativa del riesgo, a diferencia de la evaluación cuantitativa del riesgo? [Véase el párrafo 82 de la Comunicación de réplica del Canadá.]

Observación de los Estados Unidos

37. Los Estados Unidos no hacen referencia ni formulan observaciones sobre las respuestas de los expertos (Dres. Boisseau, Boobis y Cogliano) a esta pregunta.

Observación del Canadá

38. De las respuestas de los dos científicos (el Dr. Boisseau y el Dr. Boobis) a esta pregunta y a preguntas subsiguientes, el Canadá (párrafos 42 y 43) concluye que una evaluación del riesgo que no incluya una evaluación de la relación dosis-respuesta estaría incompleta. No obstante, como han explicado los otros científicos que respondieron a estas preguntas, las Comunidades Europeas han realizado una evaluación cualitativa (y, cuando ha sido posible, cuantitativa) de la relación dosis-respuesta. Por otra parte, el Canadá cuestiona (párrafo 43) la pertinencia de las monografías elaboradas por el CIIC como base para realizar una evaluación de la relación dosis-respuesta, y cita como respaldo el informe de 1998 del Órgano de Apelación en *Hormonas*. No obstante, la afirmación del Órgano de Apelación citada por el Canadá es en parte incorrecta y en parte irrelevante hoy en día. Es incorrecta porque la evaluación por el CIIC de sustancias, como las tres hormonas naturales, ha sido útil durante muchos años para las evaluaciones del riesgo de gobiernos responsables y es sencillamente incorrecto y carente de rigor científico sugerir que no constituye una base suficiente para una evaluación del riesgo. El motivo es que tanto el JECFA como el CIIC basan sus conclusiones en la misma información científica, toxicológica y de otro tipo: ambos deciden sobre la carcinogenicidad de una sustancia basándose en estudios realizados *in vitro* e *in vivo* y extrapolan al ser humano las conclusiones obtenidas con modelos animales (si no hay información directa de experimentos con personas). Ni la base de datos del JECFA ni en el método que utiliza se diferencian en modo alguno de los datos sobre carcinogenicidad y el método utilizados por el CIIC. Es muy importante entender esto. Si existen datos sobre residuos presentes en carne tratada con estas hormonas para la promoción del crecimiento animal, el CIIC los utilizará del mismo modo en que lo hace normalmente el JECFA. La diferencia es que el JECFA ha concluido que las tres hormonas naturales no son genotóxicas, una conclusión diferente a la alcanzada por el CIIC basándose esencialmente en la misma información toxicológica. Pero tras concluir el JECFA que existe un umbral de inocuidad, utilizó los datos sobre residuos presentes en carne tratada para comprobar si se superaría el umbral teórico considerado seguro. El CIIC no tuvo que hacer esto, ya que el resto de la información directa e indirecta que examinó apoyaba la caracterización de estas hormonas como sustancias con capacidad demostrada de producir cáncer en el ser humano. Además, los datos más recientes citados y utilizados por las Comunidades Europeas, así como los citados (por vez primera) en el informe de 2002 de los Estados Unidos sobre carcinogénesis, confirman que la genotoxicidad de los estrógenos se debe a mecanismos de acción directos e indirectos. Por consiguiente, los datos sobre residuos en carne tratada a los que se refiere el párrafo 200 del informe de 1998 del Órgano de Apelación son irrelevantes.

39. Es preciso, no obstante, recalcar que, en cualquier caso, las evaluaciones del riesgo realizadas por las Comunidades Europeas en 1999, 2000 y 2002 se basaron también en residuos presentes en carne tratada con estas hormonas estimuladoras del crecimiento animal, que se obtuvieron en condiciones realistas de uso, es decir, respetando las BPV pero contemplando también la posibilidad del uso indebido o abuso. Estos estudios han demostrado que las concentraciones de residuos en carne tratada resultantes son mucho mayores que las consideradas por los estudios antiguos y obsoletos en los que basan sus conclusiones las partes demandadas y el JECFA. Además, la ingestión

de residuos por el consumo de carne tratada por menores prepúberes superaría las IDA y los LMR establecidos por el JECFA si se tienen en cuenta las concentraciones mucho menores de la producción endógena de las tres hormonas naturales. Esto explica por qué las Comunidades Europeas consideran imprescindible que se proporcione a este Grupo Especial, a sus expertos y a las Comunidades Europeas, para su examen, los datos antiguos mencionados y los métodos utilizados para su medición y evaluación. Sólo entonces podrá extraerse una conclusión adecuada acerca de la exactitud y validez de estos datos antiguos a efectos de la evaluación del riesgo.

Pregunta 12

¿Cómo se procede en general frente a la incertidumbre científica en la evaluación del riesgo? Con respecto a la evaluación del riesgo derivado del consumo de carne tratada con las hormonas del crecimiento en cuestión, ¿qué enfoque ha adoptado el JECFA/Codex respecto de la incertidumbre científica? ¿En qué difiere ese enfoque del adoptado por las Comunidades Europeas al evaluar los riesgos derivados del consumo de carne tratada con las hormonas del crecimiento en cuestión?

Observación de los Estados Unidos

40. Los Estados Unidos, si bien hacen referencia a la respuesta del Dr. Boobis a esta pregunta, en los párrafos 17 y 20 de su comunicación⁴, no mencionan la cuestión de la incertidumbre científica ni formulan observaciones sobre esta cuestión.

Observación del Canadá

41. El Canadá repite de nuevo (párrafo 46) el argumento irrelevante de que las Comunidades Europeas no son coherentes porque prohíben la carne tratada con hormonas pero permiten el consumo de alimentos (como leche, huevos y carne) que contienen concentraciones mucho más altas de algunas de estas hormonas. Pero este argumento fue planteado por ambas partes ante el Grupo Especial de 1997 y fue claramente rechazado por el Órgano de Apelación en su informe de 1998 sobre *Hormonas* (párrafo 221) que lo calificó de "absurdo". De modo que las Comunidades Europeas se preguntan por qué el Canadá continúa repitiendo este argumento.

C. EVALUACIÓN DEL ESTRADIOL-17 β

Pregunta 13

En su opinión, ¿hasta qué punto la evaluación del riesgo de las CE identifica los posibles efectos perjudiciales para la salud humana, entre ellos el potencial cancerígeno y genotóxico, de los residuos de estradiol-17 β encontrados en la carne del vacuno al que se ha administrado hormonas a fin de promover el crecimiento, de conformidad con las buenas prácticas veterinarias? ¿Hasta qué punto la evaluación del riesgo de las CE permite evaluar la posible aparición de estos efectos perjudiciales?

Observación de los Estados Unidos

42. Los Estados Unidos hacen referencia a las respuestas de los expertos (Dres. Boobis, Boisseau y Guttenplan) a esta pregunta en los párrafos 19, 20, 21, 32, 37 y 84 de su comunicación. No obstante, en todas las observaciones de los Estados Unidos subyace la idea fundamentalmente errónea de que estas hormonas, en particular, el estradiol-17 β , no son cancerígenas porque existe un umbral de inocuidad. Las Comunidades Europeas ya han formulado observaciones acerca de este error fundamental en párrafos anteriores (por ejemplo, en las observaciones relativas a la pregunta 7).

⁴ No se hace referencia a la respuesta del Dr. Boisseau a la misma pregunta.

Observación del Canadá

43. La afirmación del Canadá de que los Dres. Boisseau, Boobis y Guttenplan señalaron en sus respuestas "uno u otro tipo de deficiencia de la 'evaluación del riesgo' de las CE [...] en lo que respecta a la evaluación del potencial de que se produzcan efectos adversos" es un resumen muy poco matizado. En particular, el Dr. Guttenplan ha afirmado expresamente que las Comunidades Europeas han realizado un "trabajo concienzudo de identificación de los posibles efectos perjudiciales para la salud humana del estradiol-17 β " y que las Comunidades Europeas han realizado "estudios detallados de los niveles de residuos en el vacuno y en el medio ambiente". Lo que es más importante, el Canadá afirma (en los párrafos 49 al 51) que "no existen pruebas que demuestren que este potencial [genotóxico] se desarrolle *in vivo* (a diferencia de lo que ocurre *in vitro*)", que el Dr. Boisseau está en desacuerdo con las Comunidades Europeas "al igual que la mayoría de los demás expertos y órganos científicos internacionales", y que la decisión de las Comunidades Europeas de no realizar una evaluación del riesgo completa "no está fundamentada por pruebas". Ninguna de estas afirmaciones es correcta. Las Comunidades Europeas han mostrado que hay información suficiente, y cada vez más, de estudios *in vivo* que demuestran la genotoxicidad directa del estradiol-17 β y sus metabolitos catecólicos en tejidos animal y humanos, así como la mutagenicidad de metabolitos del estradiol-17 β en animales de experimentación:

- Li y otros (2004) han comprobado la presencia de aductos de tipo N7-guanina (N7Gua) y N3-adenina (N3Ade) de la E2-3,4-quinona (el metabolito del E2 considerado cancerígeno) en el ADN de la glándula mamaria de ratas del ACI tras la inyección de 4-HO-E2 o de E2-3,4-quinona (Prueba documental 121 presentada por las Comunidades Europeas).
- Markushin y otros (2003) han detectado aductos N3Ade (y, en parte, N7Gua) de 4-HO-E2 y de 4-HO-estrona (E1) en el tejido mamario de mujeres (Prueba documental 118 presentada por las Comunidades Europeas).
- Chakravarti y otros (2001) demostraron la existencia de mutaciones en el gen H-ras de piel de ratones SENCAR tras la aplicación tópica de E2-3,4-quinona; y Chakravarti y otros (2003) encontraron mutaciones similares en glándulas mamarias de ratas del ACI tras la administración de E2-3,4-quinona. Los tipos de mutaciones encontrados en ambos modelos animales *in vivo* pueden explicarse mediante la despurinación de los aductos N3Ade. Estos experimentos se examinan en Cavalieri y otros (2006) (Prueba documental 48 presentada por las Comunidades Europeas).
- Cavalieri y otros (2006) evaluaron la mutagenicidad del E2 y el 4-HO-E2 *in vivo* mediante el modelo de ratas Big Blue[®], y comprobaron que ambos compuestos son mutágenos. El espectro de mutación observado para el 4-HO-E2 era coherente con la formación y despurinación de aductos N3Ade (Prueba documental 125 presentada por las Comunidades Europeas).

44. Debe señalarse que las concentraciones de aductos de ADN y las actividades mutágenas descritas en estos estudios no son muy altas y son, al parecer, mucho menores que las de la mayoría de las genotoxinas conocidas, lo que indica que el estradiol puede ser una genotoxina débil. Es posible que también lo sean las demás hormonas, lo que puede explicar por qué las pruebas de genotoxicidad convencionales dan resultados negativos o no concluyentes para estos compuestos. Además, la actividad genotóxica del estradiol-17 β y de sus metabolitos determinada en estudios *in vivo* con roedores puede estar enmascarada por la dieta, que contiene habitualmente concentraciones altas de fitoestrógenos, por ejemplo los presentes en la soja. Se ha informado recientemente que varios fitoestrógenos inducen la enzima quinona reductasa, que inactiva las

quinonas de los estrógenos de catecol y reduce, por consiguiente, los daños al ADN (Bianco y otros, 2005; Prueba documental 124 presentada por las Comunidades Europeas).

45. La cuestión, por consiguiente, no es que no haya pruebas de la genotoxicidad *in vivo*, sino cuántas pruebas más necesitan las partes demandadas antes de verse forzadas a reconsiderar sus puntos de vista, como hicieron el JECFA y el Canadá recientemente con relación a otras sustancias, por ejemplo el Carbadox.

Pregunta 14

En su opinión, ¿la evaluación del riesgo realizada por las Comunidades Europeas del estradiol-17 β sigue las directrices sobre evaluación de riesgos del Codex, comprendidas las cuatro fases de la evaluación de riesgos, a saber, identificación de los peligros, caracterización de los peligros, evaluación de la exposición y caracterización de los riesgos, con respecto al estradiol-17 β ?

Observación de los Estados Unidos

46. Los Estados Unidos hacen referencia a las respuestas de los expertos (Dres. Boobis, Boisseau y Guttenplan) a esta pregunta en los párrafos 19, 20 y 32 de su comunicación. En el párrafo 19 de su comunicación, los Estados Unidos afirman que "[l]as respuestas de los expertos confirman que, si bien los Dictámenes de las CE se ocupan de la determinación del peligro, la primera etapa de la evaluación del riesgo, no completan ninguno de los otros tres componentes [...]". Las Comunidades Europeas no están de acuerdo con la cita selectiva ni las conclusiones sesgadas de los Estados Unidos. El Dr. Guttenplan ha apoyado sin duda la posición de las CE en este aspecto.

Observación del Canadá

47. Las afirmaciones del Canadá de que "los Dres. Boisseau, Boobis y Guttenplan también están de acuerdo con el Canadá en que las CE no respetaron las directrices del Codex sobre evaluación de riesgos" y de que "[l]os expertos comparten la preocupación del Canadá por los importantes e injustificados atajos tomados por las CE (y el SCVPH) en la realización de su evaluación del riesgo" son sencillamente erróneas.

48. Ni el Dr. Boisseau, ni el Dr. Boobis, ni el Dr. Guttenplan realizan observación específica alguna acerca de las preocupaciones del Canadá. Por consiguiente, presentar las respuestas de los expertos como si hubieran dicho: "Sí, el Canadá tiene razón" es, como poco, dejarse llevar por sus aspiraciones.

49. Más específicamente, la postura del Dr. Boisseau no puede describirse precisamente como "muy crític[a]" con la decisión de las CE de no seguir las directrices del Codex", como afirma el Canadá. El Dr. Boisseau ha afirmado de forma explícita que "[l]as Comunidades Europeas no indican en ningún sitio de su comunicación que no pretendan seguir las directrices sobre evaluación de riesgos del Codex, comprendidas las cuatro fases de identificación de los peligros, caracterización de los peligros, evaluación de la exposición y caracterización de los riesgos. Al contrario, lo siguiente indica que las Comunidades Europeas consideran el mismo planteamiento para evaluar el riesgo asociado con los residuos de los estimulantes del crecimiento". Teniendo esto en cuenta, ¿cómo es posible que el Canadá describa la postura del Dr. Boisseau como "muy crític[a]" con la decisión de las CE de no seguir las directrices del Codex"? Lo cierto es justamente lo contrario.

50. Si bien es cierto que el Dr. Boisseau escribe al final de su respuesta una observación entre paréntesis en la que afirma que "[e]stas dos afirmaciones exigen que se afine la evaluación de la exposición a residuos hormonales" es una tergiversación completa por parte del Canadá interpretar

esta afirmación como una crítica y una indicación de que las Comunidades Europeas no deberían "abandonar por completo la metodología de evaluación del riesgo" y, aún más, considerar esta conclusión como una confirmación de la posición expuesta por el Canadá en su comunicación. De nuevo, la postura del Canadá se basa en poco más que en sus aspiraciones.

51. No es sorprendente que la observación del Canadá sobre la respuesta del Dr. Guttenplan sea también más que selectiva. El Canadá hace referencia a la supuesta crítica del Dr. Guttenplan de la caracterización del peligro y la caracterización del riesgo por las Comunidades Europeas "por motivos que coinciden en gran parte con los mencionados anteriormente por los demás expertos". Las Comunidades Europeas se preguntan quiénes son "los demás expertos" y en qué se basa el Canadá para realizar una afirmación tan rotunda.

52. En esencia, el Canadá pasa también totalmente por alto la afirmación expresa del Dr. Guttenplan de que "[l]as CE han seguido escrupulosamente las directivas de evaluación del riesgo del Codex sobre identificación de los peligros y han sido muy cuidadosas en la evaluación de la exposición". Esto, de hecho, invalida directamente la afirmación del Canadá de que "la labor realizada por las CE se parece muy poco a una evaluación del riesgo".⁵ En este contexto, las Comunidades Europeas están también sorprendidas por la afirmación del Canadá de que las Comunidades Europeas han admitido que "no realizaron, porque no pudieron, una evaluación de la exposición". El párrafo 141 de la Comunicación de réplica de las CE citado por el Canadá no respalda dicha afirmación.

D. CONSUMO DE CARNE QUE CONTIENE HORMONAS

a) Carcinogenicidad

Pregunta 15

¿Indica la identificación del estradiol-17 β como cancerígeno humano que hay posibles efectos perjudiciales para la salud humana cuando se consume en la carne del ganado al que se han administrado hormonas estimuladoras del crecimiento? ¿Depende su respuesta de si se han seguido buenas prácticas veterinarias? [Véanse los párrafos 206 y 207 de la Comunicación de réplica de las CE (asunto EE.UU.), el párrafo 121 de la Comunicación de réplica de las CE (asunto Canadá), los párrafos 97 y 98 de las Réplicas de las CE a las preguntas del Grupo Especial; los párrafos 76 y 77, 150 y 155 y 156 de la Primera comunicación de los Estados Unidos; los párrafos 35-40 y 46 de la Comunicación de réplica de los Estados Unidos.]

Observación de los Estados Unidos

53. Los Estados Unidos hacen referencia a las respuestas de los expertos (Dres. Boobis, Boisseau, Guttenplan y Cogliano) en los párrafos 34, 38, 42 y 43 de su comunicación. Los Estados Unidos, convenientemente, no formulan observaciones sobre la categórica afirmación del Dr. Boisseau acerca de la dependencia de su respuesta de la aplicación eficiente de las buenas prácticas veterinarias.

Observación del Canadá

54. De entrada, es preciso señalar que ninguno de los expertos "[está] de acuerdo con el Canadá" en lo relativo al efecto de la carcinogenicidad del estradiol-17 β . De hecho, ninguno de los expertos adopta posición alguna sobre ninguna afirmación realizada por el Canadá.

⁵ Véase el párrafo 54 de las Observaciones del Canadá sobre las respuestas de los expertos.

55. El burdo resumen del Canadá de las respuestas de los expertos según el cual "la mayoría de los expertos coinciden en afirmar que "no produce un riesgo apreciable" de efectos adversos derivados de la exposición a esta única fuente mínima de estradiol-17 β " es incorrecto, ya que las respuestas de los expertos difieren considerablemente, y la mayoría de éstos se muestra de acuerdo con la posición de las CE.

56. El Dr. Boisseau meramente afirma que "no es probable que el estradiol-17 β [...] tenga efectos perjudiciales en la salud humana cuando se consume en la carne del ganado al que se han administrado hormonas estimuladoras del crecimiento". Sin embargo, la apreciación de qué se considera o no "probable" es bastante subjetiva. Además, incluso el Dr. Boisseau condiciona esta opinión explícitamente al respeto de las buenas prácticas veterinarias, ya que de otro modo todo el trabajo para "proteger la salud humana frente a los residuos de fármacos veterinarios no tiene ningún sentido".

57. El Dr. Cogliano afirma explícitamente que la "[l]a identificación del estradiol-17 β como cancerígeno humano indica que hay posibles efectos perjudiciales para la salud humana cuando se consume estradiol-17 β en la carne del ganado al que se han administrado hormonas estimuladoras del crecimiento". Dificilmente puede considerarse que esta afirmación apoye la teoría del Canadá de que el consumo de carne de vacuno tratada con estradiol-17 β no ocasiona un "riesgo apreciable".

58. Por otra parte, el Dr. Guttenplan afirma que "[s]i consideramos que potenciales significa posibles, no se puede descartar un efecto perjudicial, aunque improbable si se aplican buenas prácticas veterinarias". Así, al igual que el Dr. Boisseau, el Dr. Guttenplan hace referencia a la probabilidad de efectos adversos para la salud humana. No obstante, como pone de manifiesto su respuesta (y es también interesante comparar esta respuesta con la del Dr. Boisseau), esta valoración contiene un juicio subjetivo que justifica que, en el caso de que se adopte una decisión política de asumir "un nivel de riesgo nulo" debería excluirse toda posibilidad, por pequeña que fuera. Esto está aún más justificado en este caso específico en el que existen dudas considerables sobre si se respetan siempre las BPV, lo que, incluso según el Dr. Boisseau, dejaría "[sin] sentido" todas las premisas.

59. Por último, el Canadá argumenta que las pruebas de las CE demuestran que "la aplicación de implantes hormonales múltiples generaban concentraciones de residuos inferiores a las IDA". No obstante, los datos obtenidos mediante el estudio en cuestión de las CE (Daxenberger y otros, 2000) ponían de manifiesto que tras realizarse usos inadecuados las concentraciones de residuos superarían ampliamente las IDA.

Pregunta 16

¿Respaldan las pruebas científicas en que se basan las resoluciones del SCVPH la conclusión de que los efectos cancerígenos de las hormonas en cuestión tienen relación con algún otro mecanismo, distinto de la actividad hormonal? [Véanse el párrafo 148 de las Respuestas de las CE a las preguntas del Grupo Especial y los párrafos 35-40 y 46 de la Comunicación de réplica de los Estados Unidos.]

Observaciones de los Estados Unidos

60. Los Estados Unidos hacen referencia a las respuestas de los expertos (Dres. Boisseau, Boobis y Guttenplan) a esta pregunta en los párrafos 34, 36 y 50 de su comunicación. Aunque dan a entender que todos los expertos confirman la opinión de que no existen pruebas científicas que respalden la conclusión de que los efectos cancerígenos del estradiol-17 β no están relacionados con ningún otro mecanismo distinto de la actividad hormonal, los Estados Unidos se ven obligados a admitir, en el mismo párrafo (34) que la opinión del Dr. Guttenplan sobre esta cuestión es mucho más matizada. La interpretación de los Estados Unidos sobre otras afirmaciones realizadas por el

Dr. Guttenplan, que supuestamente sugieren que vincula los efectos cancerígenos a la actividad hormonal, son sencillamente erróneas. Las Comunidades Europeas han explicado varias veces (también en las observaciones anteriores correspondientes a la pregunta 13) que en 2002 había pruebas suficientes de experimentos *in vivo*, y que hay cada vez más pruebas. Asimismo, hay pruebas de la mutagenicidad del estradiol-17 β determinada en cultivos celulares. Por ejemplo, Kong y otros (Int. J. Oncology, 17: 1141-1149, 2000) describen la mutagenicidad del estradiol-17 β en células ováricas V79 de hámster y, recientemente, Zhao y otros, en un artículo entre cuyos autores estaba el propio Dr. Guttenplan (Chem. Res. Toxicol. 19: 475-479, 2006; Prueba documental 110 presentada por las Comunidades Europeas), han descrito la mutagenicidad del metabolito 4-OH catecol del estradiol-17 β en células embrionarias BBRat2. En este estudio, el tratamiento múltiple de las células con dosis de 50 a 200 nM de 4-OH-estradiol-17 β indujo mutaciones en las células BBRat2, siendo la respuesta dependiente de la dosis y observándose un incremento significativo tras 3 y 3 tratamientos con la dosis de 200 nM. El espectro de mutación resultante del tratamiento con 4-OH estradiol-17 β fue diferente al de las mutaciones "de fondo" detectadas en las células control (no tratadas), lo que constituye un respaldo adicional a la conclusión de que las mutaciones se debían realmente al catecol 4-OH del estrógeno. El 2-OH-estradiol 17 β no indujo mutaciones. Estos resultados demuestran que estos dos metabolitos catecólicos tienen diferentes capacidades cancerígenas y diferentes capacidades para ocasionar la transformación de la estirpe MCF-10F de células epiteliales mamarias humanas normales, según informan Russo y otros (J. Steroid Biochem. Mol. Biol. 87: 1-25, 2003; Prueba documental 115 presentada por las Comunidades Europeas). Además, estos resultados son particularmente significativos, ya que el metabolito catecol 4-OH del estradiol-17 β ha sido detectado en el tejido mamario de ratones en un modelo en el que la génesis de tumores mamarios es dependiente de la presencia de estradiol (Devanesan y otros Carcinogenesis, 22: 1573-1576, 2001 [Prueba documental 122 presentada por las Comunidades Europeas]; Yue y otros J. Steroid Biochem. Mol. Biol. 86: 477-486, 2003 [Prueba documental 90 presentada por las Comunidades Europeas]) y en tejido mamario humano (Yue y otros J. Steroid Biochem. Mol. Biol. 86: 477-486, 2003 [Prueba documental 90 presentada por las Comunidades Europeas]).

61. Con respecto al estudio de Chakravarti y otros (Oncogene, 20: 7945-7953, 2001; Prueba documental 48 presentada por las Comunidades Europeas), que critica el Dr. Boobis, es preciso explicar que detectó mutaciones en el gen H-ras de la piel de ratones SENCAR tras el tratamiento dérmico con E2-3,4-quinona, siendo la naturaleza específica de las mutaciones detectadas coherente con la esperada despurinación de la adenina debido a la formación de un aducto de E2-3,4-quinona y adenina. Este hecho tiene relación con la mutagenicidad potencial del estradiol en seres humanos: en primer lugar, sabemos que el metabolismo oxidativo del estradiol-17 β al metabolito E2-3,4-quinona tiene lugar en tejido mamario humano porque se han detectado aductos de E2-quinona con glutatióna (Yue y otros J. Steroid Biochem. Mol. Biol. 86: 477-486, 2003; Prueba documental 90 presentada por las Comunidades Europeas); en segundo lugar, se han detectado aductos de E2-3,4-quinona con adenina y guanina en el tejido mamario de ratas del ACI a las que se inyectó 4-OH E2 o E2-3,4-quinona en el tejido de las glándulas mamarias (Carcinogenesis, 25: 289-297, 2004; Prueba documental 121 presentada por las Comunidades Europeas). El Dr. Boobis y también los Estados Unidos hacen caso omiso de estos resultados.

Observación del Canadá

62. A diferencia de los Estados Unidos, el Canadá critica el apoyo del Dr. Guttenplan a la conclusión de las CE argumentando que dicho experto no ha realizado un análisis él mismo. El Canadá no encuentra, evidentemente, objeción alguna en confiar en el Dr. Boisseau, quien, a su vez, se limita a invocar informes (antiguos) del JECFA y quien, por consiguiente, tampoco ha realizado un análisis él mismo. Así, el Canadá aplica un doble rasero en beneficio de sus propios fines. En cualquier caso, las Comunidades Europeas han explicado antes que el Dr. Guttenplan ha publicado,

con otros científicos, varios artículos en revistas científicas examinadas por expertos, el más relevante hace pocos meses (Chem. Res. Toxicol. 19: 475-479, 2006; Prueba documental 110 presentada por las Comunidades Europeas) en el que se ha evaluado, basándose en el modelo de rata Big Blue®, la mutagenicidad del estradiol-17 β y del 4-HO-E2 *in vivo* y se ha determinado que ambos compuestos son mutagénicos. El espectro de mutación del 4-HO-E2 observado en dicho estudio es coherente con la formación y despurinación de aductos N3Ade.

Pregunta 17

Sírvase formular sus observaciones sobre la afirmación del Canadá de que "los estudios encargados por las Comunidades Europeas no encontraron tampoco pruebas de la presencia de 'catecoles' -es decir, de los metabolitos del estradiol identificados como el origen del potencial genotóxico- en la carne de los animales tratados". ¿Cuáles serían las consecuencias de la ausencia o la presencia de metabolitos catecólicos? [Véase el párrafo 102 de la Comunicación de réplica del Canadá, CE - Prueba documental 51A.]

Observación de los Estados Unidos

63. Los Estados Unidos hacen referencia a las respuestas de los Dres. Boisseau, Boobis y Cogliano a esta pregunta en el párrafo 44 de su comunicación y, muy convenientemente, no hacen referencia alguna a la respuesta franca del Dr. Guttenplan.

64. Además, su referencia a la respuesta del Dr. Cogliano es engañosa, ya que el Dr. Cogliano no concluye que "no se formaban niveles detectables de metabolitos catecólicos a partir del compuesto madre", sino que "[la] ausencia [de metabolitos catecólicos] sugeriría que 1) no se formaban niveles detectables de metabolitos catecólicos a partir del compuesto madre o 2) se formaban algunos metabolitos catecólicos que no podrían ser detectados porque los métodos de laboratorio no eran suficientemente sensibles para detectarlos". (sin cursivas en el original) De hecho, como han explicado las CE antes (a propósito de la pregunta 13), hay pruebas suficientes y cada vez más abundantes, obtenidas en estudios *in vivo*, que demuestran la genotoxicidad directa del estradiol-17 β y de sus metabolitos de catecol en tejidos de animales y de seres humanos, así como la mutagenicidad de metabolitos del estradiol-17 β en animales de experimentación.

65. Cabe señalar que las concentraciones de aductos de ADN y las actividades mutagénicas descritas en estos estudios quizá no sean muy altas. De hecho, son mucho menores que las correspondientes a la mayoría de las genotoxinas conocidas, lo que indica que el estradiol puede ser una genotoxina débil. No obstante, también las demás hormonas pueden serlo, y esto puede explicar por qué los análisis convencionales realizados de la genotoxicidad de estos compuestos muestran efectos negativos o no concluyentes. Por otra parte, la actividad genotóxica del estradiol-17 β y sus metabolitos determinada en estudios *in vivo* con roedores puede estar enmascarada por la dieta (Bianco y otros, 2005; Prueba documental 124 presentada por las Comunidades Europeas).

66. Por último, se admite actualmente que los estrógenos pueden ser genotóxicos por mecanismos de acción directos o indirectos, e incluso lo admiten los Estados Unidos desde la publicación de su informe de 2002 sobre carcinogénesis, citado antes, de modo que cualquier argumento de los Estados Unidos en sentido contrario ya no es creíble.

Observación del Canadá

67. El Canadá discrepa del Dr. Guttenplan sobre las cantidades de metabolitos de catecol y hace referencia a la confirmación por "otros expertos". Sin embargo, dado que el Canadá no identifica a estos otros expertos, esta observación tiene bastante poco peso. En esencia, las Comunidades Europeas consideran sorprendente que el Canadá no critique la afirmación del Dr. Guttenplan de que

incluso "la ausencia de metabolitos catecólicos en la carne no implica que la carne proveniente de ganado tratado con estrógenos no presente riesgo de genotoxicidad".

68. Además, las Comunidades Europeas quisieran resaltar el hecho de que, ya que no manifiesta lo contrario, el Canadá coincide evidentemente con la afirmación siguiente del Dr. Cogliano: "La presencia de metabolitos catecólicos apoyaría la tesis de que puede haber efectos adversos. Su ausencia sugeriría que 1) no se formaban niveles detectables de metabolitos catecólicos a partir del compuesto madre o 2) se formaban algunos metabolitos catecólicos que no podrían ser detectados porque los métodos de laboratorio no eran suficientemente sensibles para detectarlos". Según se ha indicado antes, esta es la explicación más probable.

Pregunta 18

Sírvase formular sus observaciones sobre la alegación de los Estados Unidos de que las Comunidades Europeas no demuestran con datos científicos que el estradiol-17 β es genotóxico. ¿Habría sido distinta su respuesta cuando se adoptó la Directiva de las CE, en septiembre de 2003? En caso afirmativo, ¿por qué razón? [Véanse los párrafos 118 y 119 de la Comunicación de réplica de las CE (asunto EE.UU.), los párrafos 123-124 de la Comunicación de réplica de las CE (asunto Canadá), los párrafos 87-91 y 153-156 de la Primera comunicación de los Estados Unidos, los párrafos 35-40 y 46 de la Comunicación de réplica de los Estados Unidos, y los párrafos 90-97 de la Comunicación de réplica del Canadá.]

Observación de los Estados Unidos

69. Los Estados Unidos hacen referencia a las respuestas de los Dres. Boobis y Cogliano a esta pregunta en los párrafos 35 y 44 de su comunicación y, muy convenientemente, no hacen referencia alguna a las respuestas de los Dres. Boisseau y Guttenplan. La respuesta de este último, desde luego, no "confirma", como afirman los Estados Unidos (párrafo 35), "que las pruebas científicas citadas por las CE en sus Dictámenes no avalan la conclusión de que el estradiol-17 β sea genotóxico a las concentraciones presentes en los residuos de carne de ganado vacuno tratado con hormonas estimuladoras del crecimiento", sino que, muy al contrario, el Dr. Guttenplan confirma la existencia de dichas pruebas y afirma, citando un estudio de 2004, que "las pruebas son ahora mucho más sólidas".

70. Por otra parte, los Estados Unidos argumentan (párrafo 36) que las Comunidades Europeas no han explicado por qué su evaluación del estradiol-17 β no se basó en un documento de orientación del CVMP que exige que un positivo *in vitro* sea confirmado mediante un estudio *in vivo* adecuado. Esta observación no es sincera, porque quienes deberían presentar pruebas que demuestren que el estradiol-17 β no es genotóxico *in vivo* son la industria farmacéutica, los países demandados y el JECFA, es decir, quienes argumentan que estas sustancias son inocuas. Las CE han cumplido sus obligaciones mediante la financiación de varios estudios, y también reuniendo el creciente número de pruebas obtenidas en experimentos *in vivo* que demuestran la genotoxicidad directa de estas hormonas, en particular del estradiol-17 β . Ya va siendo hora de que los Estados Unidos (y el Canadá) dejen de criticar a las Comunidades Europeas alegando la ausencia de pruebas que ellos mismos no tenían cuando aprobaron estas hormonas hace más de 30 años, y hagan un esfuerzo por demostrar lo que predicen, es decir que estas hormonas no son genotóxicas por acción directa. En lugar de criticar a las Comunidades Europeas basándose en premisas puramente hipotéticas, los Estados Unidos deberían haber tratado de explicar las afirmaciones siguientes de su informe de 2002 sobre la carcinogénesis:

"Hay pruebas sólidas de que la carcinogénesis de los estrógenos actúa por mediación de la activación del receptor de estrógenos. Además, hay pruebas de que puede haber otros mecanismos involucrados en los efectos cancerígenos de los estrógenos en

algunos tejidos. La exposición prolongada a estrógenos induce la proliferación celular en células diana con receptores estrogénicos, afecta a la diferenciación celular y altera la expresión génica. Aunque no se comprenden bien los mecanismos moleculares responsables de la carcinogenicidad de los estrógenos, las pruebas indican que la carcinogénesis de los estrógenos es compleja, y comprende efectos proliferativos así como, posiblemente, efectos genotóxicos directos e indirectos. La importancia relativa de cada mecanismo es probablemente función del estrógeno específico y del tipo de célula o tejido expuestos, así como de su estado metabólico (Yager y Liehr, 1996)." (sin cursivas ni subrayar en el original)

Observación del Canadá

71. La interpretación del Canadá de la respuesta del Dr. Boisseau es asombrosa. En primer lugar, el Canadá pretende deducir de la respuesta del Dr. Boisseau que no es lo mismo que una sustancia tenga "potencial genotóxico" a que sea "genotóxica". Sin embargo, el Dr. Boisseau no aborda esta cuestión en ninguna parte de su respuesta, de modo que no está justificado que el Canadá interprete esta respuesta como respaldo de su propia teoría. Por otra parte, según la descripción del Canadá de la respuesta del Dr. Boisseau acerca del establecimiento por el JECFA de una IDA en 1999, éste "señala la necesidad de situar en su contexto la exposición al estradiol-17 β procedente de esta fuente". Sólo el Canadá sabe qué quiere manifestar mediante esta descripción, ya que el Dr. Boisseau afirmó, por el contrario, que el JECFA estableció la IDA "para presentar el resultado de su evaluación de manera más convincente".

72. Con respecto a la respuesta del Dr. Boisseau, es también difícil ver cómo puede el Canadá afirmar que respalda su premisa de que el estradiol-17 β no es genotóxico *in vivo*, ya que Dr. Boisseau no lo afirma en su respuesta a la pregunta 18 y ni siquiera su respuesta a la pregunta 13 contiene tal afirmación general.

73. Las observaciones del Canadá (en los párrafos 72 y 73) merecen las mismas críticas expuestas antes acerca de las afirmaciones realizadas por los Estados Unidos. De hecho, el VPC del Reino Unido constituye un caso bastante destacado de evolución en relación a esta cuestión con respecto a su evaluación anterior de estas hormonas en 1995, y es, desde luego, menos rotundo que el Canadá en sus conclusiones (utiliza la expresión "es probable"). No obstante, la afirmación citada por el Canadá (párrafo 72) contrasta en cualquier caso acusadamente con las conclusiones del informe de los Estados Unidos de 2002 sobre carcinogénesis citado antes por las Comunidades Europeas, del que el Canadá ha decidido hacer caso omiso.

Pregunta 19

Las Comunidades Europeas dicen que "... se reconoce generalmente la imposibilidad de identificar un umbral para las sustancias que presentan potencial genotóxico (como en el caso del estradiol-17 β). Por lo tanto, no se puede decir que hay un nivel por debajo del cual la ingesta de residuos debe considerarse segura. No es por lo tanto pertinente el hecho de que las dosis utilizadas para promover el crecimiento son bajas". ¿Apoyan los datos científicos presentados por las Comunidades Europeas estas conclusiones? ¿Habría sido distinta su respuesta en el momento en que se adoptó la Directiva de las CE, en septiembre de 2003? En caso afirmativo, ¿por qué razón? [Véanse el párrafo 201 de la Comunicación de réplica de las CE (asunto EE.UU.), los párrafos 120-122 de la Comunicación de réplica de las CE (asunto Canadá), los párrafos 73 y 86-98 de la Comunicación de réplica del Canadá, los párrafos 87-91 y 153-156 de la Primera comunicación de los Estados Unidos y los párrafos 35-40 y 46 de la Comunicación de réplica de los Estados Unidos.]

Observación de los Estados Unidos

74. Los Estados Unidos hacen referencia a las respuestas de los expertos (Dres. Boobis, Boisseau, Cogliano y Guttenplan) a esta pregunta en los párrafos 37 a 40 de su comunicación. Su interpretación de las respuestas de los Dres. Guttenplan y Cogliano es errónea. Los Estados Unidos afirman que el Dr. Guttenplan no adopta una posición clara sobre si el estradiol-17 β es genotóxico en la concentración presente en los residuos de carne de ganado vacuno tratado con hormonas del crecimiento. Sin embargo, esto no es lo que dijo el Dr. Guttenplan.

75. En cuanto al Dr. Cogliano, los Estados Unidos afirman que "coincide [con el Dr. Boobis] y señala que las pruebas científicas han demostrado la afirmación de las CE sobre la inexistencia de un umbral". Sin embargo, el Dr. Cogliano afirma en realidad lo siguiente: "La afirmación de las CE de que no se puede identificar un umbral refleja su opinión acerca de los mecanismos genotóxicos, de la misma manera que la afirmación contraria, a saber, que existe un umbral y que ese umbral está por encima de los niveles presentes en los residuos en la carne, refleja la opinión del Canadá y de los Estados Unidos respecto de los mecanismos genotóxicos. Ninguna de las dos ha sido demostrada con pruebas científicas, y las dos son en cambio suposiciones diferentes que cada una de las partes utiliza para interpretar los datos disponibles."

Observación del Canadá

76. La afirmación del Canadá de que las respuestas de los Dres. Boobis y Cogliano apoyarían su propio argumento de que para las sustancias producidas endógenamente por el organismo humano debe haber un umbral es, como mínimo, una conclusión cuestionable. De hecho, ni el Dr. Boobis ni el Dr. Cogliano, quienes, con independencia de su posición respecto de esta pregunta, tienen obviamente percepciones diferentes sobre la genotoxicidad de estas hormonas, abordan en absoluto este argumento. El Canadá expone (párrafo 74) el argumento retórico de que "el cáncer habría exterminado a la humanidad hace miles de años". Esta afirmación tiene muy poco rigor científico. En primer lugar, la humanidad no ha comido carne tratada con hormonas hasta los aproximadamente últimos 30 años y sólo en los Estados Unidos (así como, algo más tarde, en el Canadá). En segundo lugar, la incidencia de cáncer en general (incluidos los de próstata y de mama) está aumentando, en particular en los Estados Unidos, donde es alrededor de un 20 por ciento mayor que en Europa. En tercer lugar, como han explicado antes las Comunidades Europeas, es posible que estas hormonas sean sustancias con carcinogenicidad débil, lo que explica por qué no pudieron ser detectadas mediante los análisis antiguos y la mayoría de los existentes. Pero las tasas de cáncer observadas hoy son una causa grave de preocupación. Además, la consecuencia de la afirmación del Canadá de que una sustancia producida endógenamente no puede ser cancerígena cuando se administra exógenamente es incomprensible.

77. Lo mismo ocurre con la afirmación del Canadá (párrafos 75 y 76) de que incluso la EFSA ha reconocido la existencia de umbrales de inocuidad para sustancias genotóxicas. Esto sencillamente no es cierto, porque el dictamen de la EFSA citado por el Canadá, aunque tenía otra finalidad, simplemente afirma que es posible que la incidencia de cáncer no aumente, pero no afirma que dichas sustancias no ocasionen riesgos.

78. El Canadá declara (párrafo 74) que "expertos de todo el mundo" contradicen la afirmación de las CE, pero únicamente cita al VPC del Reino Unido y los informes del JECFA. Estos son los "expertos de todo el mundo". No obstante, el Canadá no cita los conocidos informes del CIHC, que, como su nombre indica, es la institución internacional en mejor posición para tratar cuestiones relativas a la investigación sobre el cáncer y su prevención, ni tampoco presta atención alguna al informe de los Estados Unidos sobre carcinogénesis.

79. De las respuestas de los expertos se deduce claramente que están divididos sobre esta cuestión (dos contra dos), pero si se añaden las respuestas previstas de los otros dos expertos, la mayoría de los expertos coincide en esencia con la posición de las CE.

Pregunta 20

Sírvase indicar cómo se relacionan, en su opinión, las conclusiones de las Comunidades Europeas antes citadas con la conclusión del Codex por la que "se consideró innecesario establecer una IDA o un LMR para una hormona que es producida endógenamente a niveles variables en los seres humanos". En su opinión, ¿hasta qué punto la conclusión del JECFA de que el estradiol "tiene un potencial genotóxico" ha afectado sus recomendaciones para esta hormona?

Observación de los Estados Unidos

80. Los Estados Unidos hacen referencia a las respuestas de los expertos (Dres. Boobis, Boisseau, Guttenplan y Cogliano) a esta pregunta y a la del JECFA (a una relacionada)⁶ en el párrafo 41 de su comunicación. Las Comunidades Europeas no están de acuerdo con el resumen de las declaraciones expuesto por los Estados Unidos en dicho párrafo. No existe ya duda de que el estradiol-17 β tiene carcinogenicidad por mecanismos tanto directos como mediados por receptores (véase el artículo más reciente de Cavalieri y otros, 2006; Prueba documental 125 presentada por las Comunidades Europeas). El informe de los Estados Unidos sobre carcinogénesis viene afirmando también lo mismo desde 2002, aunque los Estados Unidos no hacen referencia al mismo.

Observación del Canadá

81. La conclusión que extrae el Canadá de las respuestas de los expertos, que "[l]os Dres. Boisseau, Boobis y Guttenplan consideran que las conclusiones de las CE sobre la ausencia de umbrales no concuerdan con las normas del Codex", no está justificada. Sin embargo, las respuestas de estos expertos contienen muchos más matices que lo que da a entender el Canadá. Por ejemplo, el Dr. Boisseau únicamente afirma que las "conclusiones de las Comunidades Europeas son cuestionables". Es evidente que no es lo mismo decir que las conclusiones "no concuerdan" (como lo expresa el Canadá) que decir que son "cuestionables". Lo mismo ocurre en el caso del Dr. Boobis, quien afirma que "las conclusiones de las CE sobre la ausencia de inocuidad a cualquier nivel de exposición son un tanto disconformes con el fundamento de la conclusión del Codex acerca de la necesidad de una IDA o un LMR". De nuevo, no es lo mismo decir que algo "[es] un tanto [disconforme]" que decir que "no concuerda". Por último, el Dr. Guttenplan meramente afirma que las conclusiones anteriores de las Comunidades Europeas "son distintas" que las del Codex. Es difícil entender la relación entre esta afirmación y la del Canadá de que las conclusiones de las CE "no concuerdan" con la norma del Codex.

82. En este contexto, la afirmación del Canadá de que "teniendo en cuenta que la mayoría de los expertos consideró que las conclusiones de las CE sobre la cuestión no están respaldadas por las pruebas y son "cuestionables", éstos apoyan las normas del Codex existentes" tampoco está justificada. En efecto, la mera comparación entre una norma del Codex y una conclusión relacionada de las CE no proporciona respaldo alguno al valor de dicha norma.

83. Por último, las Comunidades Europeas discrepan de la conclusión infundada del Canadá de que "[l]as respuestas de los expertos confirman asimismo que aunque el JECFA admitió que el estradiol-17 β tiene "potencial genotóxico", su decisión no motivó ninguna preocupación sobre la

⁶ La pregunta 20 de las preguntas formuladas al Codex, el JECFA y el CIIC se refiere a

inocuidad de las sustancias y, por consiguiente, no afectó a su recomendación", ya que ninguno de los expertos realiza una afirmación fundamentada en este sentido y la conclusión que extrae el Canadá de las respuestas de los expertos es, por consiguiente, completamente infundada. Como mucho, el Dr. Boobis afirmó que "[no creía] que la conclusión del JECFA de que el estradiol tiene un "potencial genotóxico" haya afectado sus recomendaciones sobre esta hormona [...]". Como puede verse fácilmente, se trata tan solo de una suposición sin fundamento y la opinión personal de un experto, mientras que los demás expertos no se pronuncian sobre esta cuestión. Por consiguiente, la interpretación del Canadá dista mucho de ser una descripción objetiva de los hechos.

84. Lo que es aún más importante, las afirmaciones del Dr. Boisseau y el Dr. Boobis son parciales porque no tienen en cuenta todas las pruebas existentes, como las mencionadas por las Comunidades Europeas y, en particular, los informes del CIIC y el informe de los Estados Unidos sobre carcinogénesis que les fueron proporcionados. El Dr. Boobis se centra únicamente en los informes del JECFA, que se basan en datos muy antiguos.

Pregunta 21

Sírvase indicar si las pruebas científicas a que se refieren las Comunidades Europeas demuestran que las cinco hormonas distintas del estradiol-17 β tienen potencial genotóxico cuando se consumen en la forma de residuos en la carne. ¿Depende su respuesta de si han aplicado buenas prácticas veterinarias? ¿Habría sido diferente su respuesta en el momento en que se adoptó la Directiva de las CE, en septiembre de 2003? En caso afirmativo, ¿por qué razón? [Véanse, entre otros, los Dictámenes del SCVPH y los párrafos 63, 83, 89 a 91 y 93 de la Primera comunicación de los Estados Unidos y los párrafos 131 a 136 de la Comunicación de réplica del Canadá.]

Observación de los Estados Unidos

85. Los Estados Unidos hacen referencia a las respuestas de los expertos (Dres. Boobis, Guttenplan y Boisseau) a esta pregunta en el párrafo 50 de su comunicación. En términos generales, las respuestas de los expertos presentan muchos más matices que lo que sugieren los Estados Unidos cuando afirman que todos "confirman que los documentos científicos citados por las CE en sus Dictámenes no demuestran ni avalan la conclusión de que ninguna de las cinco hormonas tenga potencial genotóxico ni sea cancerígena por un mecanismo distinto a su actividad hormonal". Según informan tanto el Dr. Boobis como el Dr. Guttenplan, hay algunos datos que indican la posibilidad de efectos genotóxicos. Los datos probablemente no sean "concluyentes" (Dr. Guttenplan) y quizá no sean "convincientes" (Dr. Boobis) para todo el mundo, pero constituyen una base más que suficiente y legítima para que un legislador que actúa conforme a un criterio de precaución adopte medidas provisionales.

Observación del Canadá

86. La contundente aseveración del Canadá de que "[l]os Dres. Boisseau, Boobis y Guttenplan rebaten las afirmaciones de las CE sobre la genotoxicidad potencial de las otras cinco hormonas" no está avalada por las respuestas de los expertos. Por ejemplo, el Dr. Boobis afirma únicamente que "[n]o hay pruebas convincentes de que el acetato de trembolona, el acetato de melengestrol y el zeranol sean genotóxicos". Pero, ¿qué son "pruebas convincentes"? Del mismo modo, el Dr. Guttenplan afirma que "[n]o hay pruebas concluyentes" y que "[h]ay algunos indicios de que algunas de estas hormonas tienen un potencial genotóxico". Pero, ¿qué son "pruebas concluyentes"? y ¿qué significa "algunos indicios"? Sea cual sea el significado de estas expresiones, no justifican, en cualquier caso, la conclusión rotunda del Canadá sobre la inexistencia de "genotoxicidad potencial de las otras cinco hormonas". Al contrario: sus afirmaciones confirman la posición de las CE de que nuestros conocimientos presentan lagunas e incertidumbres considerables, lo que justifica la

aplicación del párrafo 7 del artículo 5 del *Acuerdo MSF* para lograr el nivel de protección de la salud elegido.

Pregunta 22

¿Cómo definiría usted los mecanismos de reparación *in vivo* del ADN? ¿Cuál es la eficacia o relevancia de los mecanismos de reparación *in vivo* del ADN en cuanto a los posibles efectos genotóxicos de las hormonas estimuladoras del crecimiento en cuestión cuando se consumen en la carne? ¿Depende su respuesta de la aplicación de buenas prácticas veterinarias en la administración de estas hormonas? ¿En qué medida se tienen en cuenta en el material científico al que hacen referencia las Comunidades Europeas estos mecanismos al evaluar la posible aparición de efectos perjudiciales de los residuos de las hormonas estimuladoras del crecimiento? ¿Habría sido diferente su respuesta en el momento de la adopción de la Directiva, en septiembre de 2003 y, en caso afirmativo, por qué razón? [Véanse los párrafos 40 y 46 de la Comunicación de réplica de los Estados Unidos, nota 107 de la Primera comunicación, y el párrafo 89 de la Comunicación de réplica del Canadá.]

Observación de los Estados Unidos

87. Los Estados Unidos hacen referencia a las respuestas de los expertos (Dres. Boobis y Guttenplan) en el párrafo 31 de su comunicación. Los Estados Unidos de nuevo tergiversan las opiniones de los científicos, en particular las del Dr. Guttenplan, quien afirmó, entre otras cosas, que "una pequeña fracción de las lesiones escapa inevitablemente a la reparación" y que el examen de esta cuestión por el SCVPH es en realidad irrelevante para el debate (aunque encontró algunas referencias en la evaluación del SCVPH que debatían esta cuestión).

Observación del Canadá

88. El Canadá dedica de nuevo varios párrafos (del 85 al 89) a tratar de presentar las respuestas de los expertos como favorables a sus opiniones sobre esta cuestión. Pero, como ha explicado el Dr. Guttenplan en su respuesta, no hay motivo para creer que el mecanismo de reparación sea diferente en el caso de estas hormonas que en otros casos. Es también inevitable que algunas lesiones del ADN queden sin reparar, como ocurre con tantas otras sustancias con capacidad genotóxica directa. Según establece el informe de los Estados Unidos de 2002 sobre carcinogénesis: "*La exposición prolongada a estrógenos induce la proliferación celular en células diana con receptores estrogénicos, afecta a la diferenciación celular y altera la expresión génica*" y "*La importancia relativa de cada mecanismo es probablemente función del estrógeno específico y del tipo de célula o tejido expuestos, así como de su estado metabólico*". Esto significa que no sería posible adoptar el método que defienden las partes demandadas y el Dr. Boobis, es decir, tratar de determinar qué proporción de las lesiones del ADN serán probablemente reparadas por unidad de tiempo y cuál sería el potencial cancerígeno de las lesiones que queden sin reparar, dado el gran número de circunstancias específicas que intervienen, suponiendo que fuera posible realizar este tipo de cálculo de forma confiable. De ahí la afirmación del Dr. Guttenplan de que esta cuestión es irrelevante para el debate acerca de la genotoxicidad del estradiol y sobre si puede o debe establecerse una IDA para estas sustancias.

Pregunta 23

¿En qué medida es necesario o posible tener en cuenta el "período de latencia prolongado" del cáncer en la realización de una evaluación del riesgo, que se supone que debe evaluar los efectos carcinógenos de estas hormonas cuando se consumen en la carne? ¿Se han usado las hormonas en cuestión como estimuladoras del crecimiento durante un número suficiente de años para que se haga una evaluación de sus efectos a largo plazo en la salud

humana? [Véanse el párrafo 149 de la Comunicación de réplica de las CE (asunto EE.UU.) y el párrafo 143 de la Comunicación de réplica de las CE (asunto Canadá).]

Observación de los Estados Unidos

89. Los Estados Unidos hacen referencia a las respuestas de los expertos (Dres. Boobis, Boisseau, Guttenplan y Cogliano) a esta pregunta en los párrafos 57 y 58 de su comunicación.

90. En la nota 127, los Estados Unidos sugieren que no hay pruebas de efectos adversos tras más de 20 años de consumo de carne de ganado vacuno tratado para fines de promoción del crecimiento. Sin embargo, según concluye acertadamente el Dr. Boobis, "un resultado negativo de un estudio observacional de este tipo no resolvería el problema".

91. Además, los Estados Unidos malinterpretan la afirmación del Dr. Guttenplan de que "las hormonas en la carne [...] se han consumido durante un número suficiente de años para observar aumentos marcados o moderados del riesgo". Los Estados Unidos dan a entender que el Dr. Guttenplan sugiere con dicha afirmación que no existen tales pruebas. Sin embargo, las Comunidades Europeas no interpretan las palabras del Dr. Guttenplan del mismo modo, sino en el sentido contrario.

Observación del Canadá

92. El Canadá resume en los párrafos 90 a 93 las respuestas de los científicos con parcialidad y concluye "que la exposición a residuos de hormonas presentes en carne de animales tratados es únicamente una fracción pequeña de la exposición general a la sustancia por diversas fuentes, incluida la producción endógena por el organismo humano". Sin embargo, una lectura cuidadosa de las respuestas de los científicos no avala esta conclusión. En efecto, ninguno de los científicos afirma explícitamente que la exposición sea únicamente "una fracción pequeña", porque no es fácil determinar la concentración de los residuos. Por ejemplo, el informe de los Estados Unidos de 2002 sobre carcinogénesis simplemente indicaba que el uso de estas hormonas para la promoción del crecimiento aumenta la concentración de residuos "por encima de sus concentraciones normales". El hecho, por consiguiente, es que los dos científicos citados por el Canadá no han concluido -y no podrían haberlo hecho- que los residuos constituyen una fracción pequeña de la exposición general, entre otras cosas porque no lo saben y no podrían demostrarlo (debido a la concentración de fondo y a otros factores de confusión).

Pregunta 24

¿En qué medida es posible identificar posibles factores de confusión causantes de cáncer y atribuirlos a fuentes identificadas? ¿Cuáles son las implicaciones de estos factores para la realización de una valoración del riesgo que evalúe los efectos adversos causados por los residuos de las hormonas estimuladoras del crecimiento en la carne? ¿Habría sido diferente su respuesta en el momento de la adopción de la Directiva de las CE, en septiembre de 2003? En caso afirmativo, ¿por qué razón?

Observaciones de los Estados Unidos y el Canadá

93. Los Estados Unidos hacen referencia a las respuestas de los expertos (Dres. Boobis, Boisseau, Guttenplan y Cogliano) a esta pregunta en el párrafo 59 de su comunicación. Ambos países aceptan al parecer (y también todos los científicos) que se ha demostrado actualmente la existencia de una asociación entre consumo de carne y cáncer, pero niegan que existan pruebas que demuestren claramente una relación causal entre los residuos de la carne de ganado vacuno tratado con hormonas y la incidencia alta de cáncer. Pero las Comunidades Europeas no han defendido este argumento y no

ponen en cuestión la dificultad de establecer dicha relación causal. No obstante, es muy importante señalar que las partes demandadas no pueden argumentar que la dificultad de establecer dicha relación causal justifique que deba suponerse que dicho riesgo es insignificante o nulo porque, según se cree, la carga adicional es pequeña. Además, las partes demandadas ya no pueden plantear el argumento simplista de que los seres humanos están expuestos a residuos hormonales de tantas otras fuentes que una pequeña exposición adicional debida a los residuos presentes en carne tratada no tendría repercusión alguna. Las partes demandadas han expuesto este argumento simplista una y otra vez al Grupo Especial y es ahora evidente que tal afirmación no tiene base científica porque no pueden demostrar la relación causal en la que basan su argumento. No obstante, existen pruebas y, de hecho, cada vez más numerosas, que asocian incidencias altas de cáncer con el consumo de carne, y estas incidencias de cáncer son mayores en los Estados Unidos que en Europa; si un día los Estados Unidos y el Canadá desearan obtener más información sobre cualquier posible relación causal entre las dos circunstancias para proteger a sus ciudadanos del mismo modo que lo hacen las Comunidades Europeas, podrían realizar los estudios que han sugerido los Dres. Cogliano y Guttenplan.

Pregunta 25

¿En qué medida los tres estudios recientes a que hacen referencia las Comunidades Europeas confirman un riesgo para la salud humana resultante del consumo de carne de ganado tratado con hormonas estimuladoras del crecimiento? Sírvase también formular sus observaciones sobre la declaración de las CE de que uno de los estudios "se llevó a cabo después de la introducción de la prohibición del uso de hormonas para la estimulación del crecimiento en Europa, lo que significa que los sujetos del estudio debían haber estado expuestos a carne libre de hormonas en su dieta. Esto puede también implicar que no se puede descartar que el riesgo de cáncer pueda aumentar más si se fuera a consumir carne tratada con hormonas estimuladoras del crecimiento de los animales". [Véanse los párrafos 145-148 de la Comunicación de réplica de las CE (asunto EE.UU.) y los párrafos 139-142 de la Comunicación de réplica de las CE (asunto Canadá), nota 97 al párrafo 147 de la Comunicación de réplica de las CE (asunto EE.UU.) y CE - Pruebas documentales 71, 72 y 73.]

Observaciones de los Estados Unidos y el Canadá

94. Los Estados Unidos hacen referencia a las respuestas de los expertos (Dres. Boobis, Boisseau, Guttenplan y Cogliano) a esta pregunta en los párrafos 61 a 63 de su comunicación. Al contrario de lo que sugieren los Estados Unidos, los expertos están lejos de "[coincidir] en que los tres estudios no demuestran dicho riesgo". Si bien el Dr. Boobis mantiene esta opinión, tanto el Dr. Cogliano como el Dr. Guttenplan confirman, por el contrario, que estos estudios indican o sugieren la existencia de riesgos. De hecho, como han explicado antes las Comunidades Europeas, al menos dos de los cuatro científicos parecen coincidir en que este tipo de pruebas epidemiológicas podrían proporcionar información indirecta indicativa de una posible relación causal.

95. La observación del Canadá (párrafo 102) de que las Comunidades Europeas "[manipulan] un interés científico genuino" es, por consiguiente, sorprendente. Este tipo de táctica manipuladora ha sido empleada por las partes demandadas desde 1997, en su argumento de que el riesgo derivado de los residuos en carne tratada con estas hormonas es minúsculo comparado con el mayor grado de exposición de las personas por consumo de otros alimentos naturales (carne, brécol, soja, huevos, etc.), una afirmación que el Órgano de Apelación ha descartado en su informe de 1998 sobre *Hormonas* (párrafo 221) por considerarla "absurda". Por el contrario, el argumento de las CE ha sido respaldado por al menos un experto del Grupo Especial que se ocupó del asunto *Hormonas* de 1998 y dos de los expertos actuales lo consideran, al parecer, pertinente. De hecho, se recuerda que en el informe del Grupo Especial que se ocupó del asunto *Hormonas* de 1997 uno de los expertos (el Dr. G. Lucier) afirmó:

"Por cada millón de mujeres vivas hoy en día en los Estados Unidos, el Canadá y Europa, habrá alrededor de 110.000 que contraerán cáncer de mama. Evidentemente, esto constituye un inmenso problema de salud pública. De esas 110.000 mujeres que contraerán cáncer de mama, quizá haya varios miles en los que la enfermedad estará relacionada con la ingesta total de estrógenos de origen exógeno de todos los orígenes, incluidos los huevos, la carne, los fitoestrógenos, los estrógenos micóticos, toda la carga de estrógenos exógenos del organismo. Y, según mis estimaciones, uno de esos 110.000 casos se debería al consumo de carne que contiene estrógenos como estimuladores del crecimiento, si éstos se utilizan de acuerdo con lo prescrito."

96. No obstante, el Órgano de Apelación negó en 1998 que la afirmación del Dr. Lucier tuviera valor probatorio ya que su opinión "[...] no pretende ser el resultado de estudios científicos realizados por él mismo o bajo su supervisión y centrados específicamente en residuos de hormonas en la carne de ganado engordado con esas hormonas" (párrafo 198 del informe del Órgano de Apelación de 1998).

Pregunta 26

¿Permiten las pruebas científicas remitidas por las Comunidades Europeas, en particular los estudios epidemiológicos, identificar alguna relación entre el cáncer y los residuos de hormonas promotoras del crecimiento? En su evaluación del riesgo de 1999, las Comunidades Europeas hacen referencia a las tasas más elevadas de cáncer de mama y de próstata que se observan en los Estados Unidos, en comparación con las Comunidades Europeas. ¿Se puede establecer una relación entre estas estadísticas y el consumo de carne de animales tratados con las hormonas en cuestión? ¿Habría sido diferente su respuesta en el momento en que se adoptó la Directiva de las CE, en septiembre de 2003? En caso afirmativo, ¿por qué razón? [Véanse las páginas 17-19 del Dictamen del SCVPH, 1999, y los cuadros A4-A5 conexos en las páginas 83-91.]

Observación de los Estados Unidos

97. Los Estados Unidos hacen referencia a las respuestas de los expertos (Dres. Boobis, Boisseau, Guttenplan y Cogliano) a esta pregunta en los párrafos 59, 60 y 63 de su comunicación. La audaz afirmación de los Estados Unidos de que "[l]as respuestas de los expertos confirman que los estudios epidemiológicos citados por las CE en sus Dictámenes no identifican ninguna conexión entre los residuos de las hormonas en la carne y el cáncer" es, una vez más, una tergiversación de las verdaderas palabras de los expertos. Por ejemplo, si bien es cierto que el Dr. Boobis afirma que "[n]o hay pruebas científicas que demuestren asociación alguna entre el consumo de carne de animales tratados con hormonas estimuladoras del crecimiento y el riesgo de cáncer en seres humanos", matiza dicha afirmación en la frase inmediatamente posterior en la que menciona la existencia de "estudios que parecen indicar esta asociación [...]" (estudios cuyos resultados, hay que admitir, considera tienen otras explicaciones posibles, algunas de las cuales son más verosímiles que la asignación de una función causal a las hormonas de la carne). Del mismo modo, el Dr. Guttenplan admite también que "los resultados son al menos compatibles con un posible efecto de las hormonas respecto del cáncer de mama y de próstata".

Observación del Canadá

98. El Canadá sostiene que las incidencias de cánceres de mama y próstata son "relativamente similares" en Europa y América del Norte. No obstante, basándose en las cifras mencionadas por el Dr. Boobis, la incidencia sería aún de alrededor del 20 por ciento mayor en los Estados Unidos; dada esta diferencia, no resulta razonable decir que las cifras son "relativamente similares". En este

contexto, es también sorprendente el modo en que el Dr. Boobis minimiza el posible efecto de la carne de vacuno tratada con hormonas en estas diferencias, vinculándolas en cambio al mayor consumo de carne. Aparte del hecho de que el Dr. Boobis se limita a "plantear meras hipótesis", no puede negarse la vinculación intrínseca entre un mayor consumo de carne y un mayor consumo de hormonas. Por consiguiente, choca con toda lógica y sentido común la mención por el Dr. Boobis de una única cifra de consumo obviando el importante hecho de que un mayor consumo de carne conlleva inevitablemente un mayor consumo de hormonas.

b) Análisis de residuos

Pregunta 27

¿En qué difieren los residuos presentes en la carne de vacuno tratada con las tres hormonas sintéticas estimuladoras del crecimiento de los residuos presentes en la carne de vacuno tratada con las tres hormonas estimuladoras del crecimiento de origen natural?

Observaciones de los Estados Unidos y el Canadá

99. Los Estados Unidos y el Canadá no hacen referencia ni formulan observaciones sobre las respuestas de los expertos (Dres. Boisseau y De Brabander) a esta pregunta.

Pregunta 28

¿En qué difieren las hormonas presentes en forma natural en los animales, la carne o los seres humanos de los residuos en la carne de las tres hormonas naturales utilizadas para estimular el crecimiento?

Observación de los Estados Unidos

100. Los Estados Unidos no hacen referencia ni formulan observaciones sobre las respuestas de los expertos (Dres. Boisseau y De Brabander) a esta pregunta.

Observación del Canadá

101. En contra de lo que manifiesta el Canadá, la opinión del Dr. De Brabander no es "mucho menos clara". En realidad, la respuesta del Dr. Brabander, en la que sugiere que los residuos de las tres hormonas naturales utilizadas para fines de promoción del crecimiento presentes en la carne no son idénticos a las hormonas presentes en los animales de forma natural, es muy explícita y pormenorizada. Todavía más cuestionable es la crítica del Canadá a la afirmación del Dr. De Brabander con el argumento siguiente: "su posición no sería conforme con la información pormenorizada sobre residuos examinada por el JECFA en su monografía sobre residuos de 1999. Esta monografía presenta datos detallados sobre concentraciones de hormonas en diversos tejidos, incluidos el muscular y adiposo, en novillas y novillos sin tratar. Lo que sugiere el Dr. De Brabander sobre esta cuestión simplemente no resiste un análisis cuidadoso." Sin embargo, como sabemos y como admitieron abiertamente el JECFA y el Codex en sus respuestas -incluida la del Dr. Boisseau- los datos de residuos utilizados por el JECFA en 1999 son esencialmente los mismos que los utilizados en 1988 y que, en su mayoría, son de las décadas de los 60 y los 70, mientras que los utilizados por el Dr. De Brabander son los más recientes. Por consiguiente, no es posible tomarse en serio la afirmación del Canadá. Las Comunidades Europeas reiteran de nuevo su solicitud a las partes demandadas de que proporcionen sus datos de residuos y al Grupo Especial de que solicite estos datos al JECFA y se los proporcione a los expertos, de modo que puedan realmente ser analizados en profundidad.

Pregunta 29

¿Hasta qué punto los Dictámenes del SCVPH permiten comprobar las concentraciones reales de residuos de las hormonas sintéticas encontradas en la carne al evaluar los riesgos relacionados con estos residuos? ¿Se proporcionan referencias específicas acerca de la forma en que se relacionan los datos probatorios sobre los residuos con la observancia o no observancia de las buenas prácticas veterinarias? ¿Cómo se comparan con los límites máximos de residuos (LMR) establecidos por el Codex? [Véanse los párrafos 165-176 de la Comunicación de réplica de las CE (asunto EE.UU.); las páginas 55-68 del Dictamen del SCVPH de 30 de abril de 1999 en la Prueba documental 4 presentada por los Estados Unidos, el párrafo 144 de la Primera comunicación de los Estados Unidos, las Pruebas documentales 6 y 7 presentadas por los Estados Unidos, y la nota 46 de la Comunicación de réplica de los Estados Unidos.]

Observaciones de los Estados Unidos y el Canadá

102. Los Estados Unidos hacen referencia a las respuestas de los expertos (Dres. Boisseau y De Brabander) a esta pregunta en los párrafos 90 y 91 a 93 de su comunicación. Los Estados Unidos critican la respuesta del Dr. De Brabander por no basarse en pruebas concretas. Asimismo, los Estados Unidos citan las siguientes palabras del Dr. Boisseau: "[...] los datos antiguos no son datos irrelevantes ni "malos" por el simple hecho de su antigüedad. Al contrario, lo importante es la calidad y la cantidad de los datos, y para las hormonas en litigio existe una gran cantidad de datos de gran calidad". Las Comunidades Europeas, desde luego, están de acuerdo con esta afirmación general. No obstante, por lo que refiere a los datos sobre el acetato de melengestrol utilizados por el JECFA, son de las décadas de los 60 y los 80, proceden de estudios de la industria que no han sido publicados en ninguna revista científica examinada por expertos, y no los ha visto nadie excepto los Estados Unidos y el JECFA (véase la Prueba documental 127 presentada por las Comunidades Europeas). Además, mientras estas partes se nieguen a proporcionarlos para su comprobación, es legítimo que un experto y las Comunidades Europeas cuestionen su calidad y credibilidad científicas, ya que los datos más recientes obtenidos en los estudios de las CE y los disponibles en la bibliografía de acceso público no respaldan las conclusiones que las partes demandadas y el JECFA pretenden sacar de esos datos antiguos.

103. Por estos motivos, la observación realizada por el Canadá (párrafo 111) de que los métodos utilizados por el JECFA son métodos "modernos" y validados es muy inexacta y engañosa. El problema no es únicamente si los métodos son modernos y han sido validados, sino si las mediciones de los residuos, que deberán realizarse en el caso de que el Codex Alimentarius establezca algún día los LMR, se realizan con estos métodos modernos o en las décadas de los 60 y los 80 cuando estos métodos "modernos" ni siquiera existían. Esta es la cuestión. De hecho, el Canadá (y los Estados Unidos) critican, de forma injustificada e incorrecta, la respuesta del Dr. De Brabander, cuyo argumento es el siguiente: *"En el momento en que se realizaron [los análisis de los residuos] (1987) no se disponía de métodos analíticos para cuantificar correctamente estos residuos en esas concentraciones (métodos como la cromatografía de gases acoplada a espectrometría de masas en tandem [GC-MS-MS] o la cromatografía líquida acoplada a espectrometría de masas en tandem [LC-MS-MS])."* Es evidente, por lo tanto, que la siguiente observación del Canadá (párrafo 111): "[...] su conclusión superficial contrasta acusadamente con la evaluación exhaustiva de los datos sobre residuos realizada por el JECFA. En particular, en la monografía sobre residuos elaborada por el JECFA para la 58ª reunión se evaluaron datos recientes sobre residuos obtenidos en estudios que utilizaron métodos 'modernos' validados (HPLC-MS, GC-MS y LC-MS). Los 10 estudios citados fueron realizados entre 1999 y 2002" es inexacta porque: en primer lugar, el JECFA no realizó en 2000 ninguna evaluación exhaustiva de los datos, sino que se limitó a aceptar los datos antiguos, no publicados, de la industria farmacéutica; en segundo lugar, los 10 estudios citados en la 58ª reunión del JECFA son los que se utilizarán si la Comisión del Codex llegara a aceptar en el

futuro los LMR para el acetato de melengestrol propuestos por el JECFA, pero claramente no son los utilizados para generar los datos obtenidos en las décadas de los 60 y los 70.

104. Además, el resumen del Canadá de la respuesta del Dr. Boisseau es engañoso. El Dr. Boisseau no afirmó simplemente que el SCVPH no realizó una evaluación cuantitativa, sino que sus palabras concretas fueron: "En su informe de 1999, el Comité científico de las medidas veterinarias relacionadas con la salud pública concluyó "que no se puede establecer ningún umbral de concentración y, por consiguiente, ninguna IDA para ninguna de las seis hormonas" (incluidas las tres sintéticas). *En consecuencia, no hubo necesidad de que el Comité científico* llevara a cabo una evaluación cuantitativa [...]" (sin cursivas en el original) Es evidente que no es lo mismo decir que el SCVPH no realizó una evaluación cuantitativa, como insinúa el Canadá, que decir, como afirma el Dr. Boisseau, que había un muy buen motivo para que el SCVPH no realizara tal evaluación.

Pregunta 30

¿Hasta qué punto los Dictámenes del SCVPH permiten evaluar los datos probatorios sobre los niveles de residuos reales de las tres hormonas naturales en la carne obtenidos en su evaluación del riesgo de esos residuos? ¿Es posible compararlos con las IDA recomendadas por el JECFA en 1999? ¿Se proporcionan referencias específicas acerca de la forma en que se relacionan los datos probatorios sobre los residuos con la observancia o no de las buenas prácticas veterinarias? [Véanse los párrafos 120-123 y 155-164 de la Comunicación de réplica de las CE (asunto EE.UU.), las páginas 33-54 del Dictamen de 1999 en la Prueba documental 4 presentada por los Estados Unidos, el párrafo 144 de la Primera comunicación de los Estados Unidos y el Informe 52 del JECFA en la Prueba documental 5 presentada por los Estados Unidos.]

Observaciones de los Estados Unidos y el Canadá

105. Los Estados Unidos hacen referencia a la respuesta del Dr. Boobis a esta pregunta en el párrafo 90 de su comunicación. No hacen referencia a la respuesta del Dr. De Brabander. Como han señalado las Comunidades Europeas en sus observaciones de 30 de junio de 2006 sobre la respuesta del Dr. Boobis a esta pregunta, su posición es incorrecta porque el SCVPH sí comparó los valores de IDA y LMR propuestos por el JECFA con los generados por los estudios de las CE que examinó el SCVPH. Además, la respuesta del Dr. De Brabander confirma la constatación por las CE de que los datos utilizados por el JECFA son antiguos y su validez puede cuestionarse, en tanto no se nos proporcione la posibilidad de verlos y examinarlos. La observación realizada por los Estados Unidos (párrafo 90) sobre la respuesta del Dr. Boobis es engañosa, porque al parecer ninguno de los dos ha comprendido que el JECFA examinó datos antiguos que no tuvieron en cuenta condiciones de uso realistas de estas hormonas, a diferencia de los datos generados por los estudios de las CE por vez primera y examinados por el SCVPH. El Dr. Boobis se plantea, retóricamente, la cuestión de la ausencia de información sobre "la frecuencia del uso incorrecto de los productos en cuestión". Sin embargo, los estudios citados en las Pruebas documentales 65, 67, 68, 69, 70 y 70 a 73 presentadas por las Comunidades Europeas demuestran que cuanto mayor sea la frecuencia mayor será el riesgo. Pero en el caso de los menores prepúberes, los estudios de las CE han indicado de forma explícita que incluso un único caso o un caso ocasional bastaría para producir concentraciones de residuos en la carne que superarían en varios múltiplos su producción endógena de estas hormonas.

106. Dado que en su respuesta a esta pregunta el Dr. Boisseau hizo referencia a su respuesta a la pregunta 29, cabe hacer aquí la misma crítica sobre el resumen del Canadá de la exposición del Dr. Boisseau.

Pregunta 31

Sírvase formular sus observaciones sobre la afirmación de los Estados Unidos de que "las concentraciones de estradiol-17 β en la carne procedente del ganado vacuno tratado no varían significativamente con respecto a las concentraciones observadas en el ganado sin tratar, es decir, que los niveles de residuos en la carne procedente del ganado vacuno tratado con hormona se encuentran enteramente dentro del rango fisiológico de los niveles de residuos en el ganado vacuno sin tratar. Aunque las concentraciones tisulares de estradiol-17 β en el ganado vacuno tratado pueden ser ligeramente más elevadas que las del ganado vacuno sin tratar, este aumento es mucho menor que las grandes variaciones observadas en las hembras con ciclo estral y preñadas (en reproducción) y están por consiguiente enteramente dentro del rango de concentraciones observadas en forma natural". Sírvase tomar en consideración en su respuesta el Informe 11 sobre carcinogénesis de los Estados Unidos, donde se establece que "La carne y la leche pueden contener estrógenos. El uso veterinario de estrógenos esteroides (para estimular el crecimiento y tratar enfermedades) puede aumentar los estrógenos en los tejidos de animales utilizados en la producción de alimentos y llevarlos por encima de sus concentraciones normales", y la declaración de las Comunidades Europeas de que "el consumo de carne procedente de novillas preñadas es excepcional, ya que normalmente no se sacrifican estos animales". [Véanse los párrafos 51 y 144 de la Primera comunicación de los Estados Unidos y las Pruebas documentales 6 y 7 presentadas por los Estados Unidos, el párrafo 98 de las Respuestas de las CE a las preguntas del Grupo Especial, la Prueba documental 101 presentada por las Comunidades Europeas y el párrafo 2.3.2.3 del Informe del SCVPH de 1999.]

Observación de los Estados Unidos

107. Los Estados Unidos hacen referencia a la respuesta del Dr. De Brabander a esta pregunta en el párrafo 96 de su comunicación. No hacen referencia a la respuesta del Dr. Boisseau. Los Estados Unidos afirman que la opinión manifestada por el Dr. De Brabander de que "no hay necesidad de agregar más [sustancias hormonales] de modo artificial" es una "opinión personal o declaración de política" de dicho experto. De hecho, el Dr. Boisseau adopta, al parecer, la opinión contraria al calificar de "teoría" el hecho de que "no [sea] aceptable la ingesta adicional de residuos". Lo que expresan ambos expertos es realmente una declaración de política del tipo que las Comunidades Europeas, como regulador del riesgo, están plenamente legitimadas a realizar.

Observación del Canadá

108. En sus observaciones sobre las respuestas de los expertos, el Canadá demuestra de nuevo tener una percepción muy selectiva de lo que realmente dijeron los expertos. Cita extensamente las palabras del Dr. Boisseau (quien puede considerarse que apoya la posición del Canadá), pero hace prácticamente caso omiso de los comentarios muy críticos del Dr. De Brabander acerca del aumento significativo de la concentración de estradiol-17 β que se produciría en los alimentos para consumo humano si todos los animales fueran tratados del modo descrito. El Grupo Especial haría bien en tomar buena nota de la respuesta del Dr. De Brabander y en sacar sus propias conclusiones sobre por qué el Canadá no quiere o no puede hacer observaciones sobre las graves cuestiones planteadas por el Dr. De Brabander acerca de la protección del bienestar animal, el medio ambiente y los consumidores.

109. No obstante, aún más importante es el hecho de que el Canadá recurra (párrafos 116 y 117) a su manido argumento (a falta de otro) de que "[...] para comprender adecuadamente los riesgos asociados con el uso de hormonas del crecimiento, la exposición a estas hormonas debe contemplarse en su contexto general, incluida la exposición alta a las hormonas naturales presentes en otras fuentes alimenticias y la producción endógena de hormonas naturales". Sin embargo, este tipo de argumento ha sido rechazado claramente por el Órgano de Apelación en *Hormonas* de 1998 como "algo absurdo". Además, el Órgano de Apelación ha determinado también (en los párrafos 222 al 225

de su informe) que el uso ocasional de carne de vacas en gestación o tratadas para fines terapéuticos o zootécnicos no genera una discriminación arbitraria o no justificable y no puede socavar el nivel de protección de la salud de las CE.

Pregunta 32

Sírvase formular sus observaciones sobre las conclusiones de la evaluación del riesgo de las CE (Dictamen del SCVPH de abril de 2002) en cuanto a que se dispone de métodos ultrasensibles para detectar residuos de hormonas en los tejidos de animales, pero esos métodos necesitan validación adicional. ¿Qué trascendencia tiene esto con relación a la posibilidad de determinar si las hormonas naturales presentes en la carne son producidas endógenamente o son residuos de hormonas utilizadas con fines de estimulación del crecimiento?

Observaciones de los Estados Unidos y el Canadá

110. Los Estados Unidos hacen referencia a la respuesta del Dr. Boisseau a esta pregunta en el párrafo 93 de su comunicación. No hacen referencia a la respuesta del Dr. De Brabander. Sin embargo, el Dr. De Brabander afirma que "[l]as investigaciones en curso muestran modificaciones de la composición hormonal después de la aplicación de las hormonas "naturales" utilizadas con el fin de estimular el crecimiento". Esto contradice directamente la afirmación del Dr. Boisseau de que los métodos de detección ultrasensibles serían "menos útiles en el caso de las tres hormonas naturales que se originan de manera endógena en los animales para el consumo". Los Estados Unidos coinciden, al parecer, con la observación del Dr. Boisseau, pero no realizan ninguna observación clara acerca de esta contradicción. El argumento básico de la respuesta del Dr. De Brabander es que los datos sobre residuos examinados por el JECFA fueron generados con los métodos antiguos y que deberían utilizarse ahora métodos nuevos para su reevaluación. Esta posición coincide con la de las Comunidades Europeas. La respuesta del Dr. Boisseau no viene al caso, porque los nuevos métodos, potentes y ultrasensibles, siempre serán necesarios para determinar el origen de los residuos presentes en la carne, por ejemplo para determinar si son endógenos o si proceden de la administración exógena, y si se ha producido un uso indebido o abuso.

Pregunta 33

¿Por qué motivo el JECFA revaluó las tres hormonas naturales en 1999? ¿Eran los datos sobre los residuos de las tres hormonas naturales utilizados en 1999 los mismos que se utilizaron en 1988? ¿Qué información adicional que no estaba disponible en 1988 se utilizó en la evaluación de las tres hormonas naturales realizada por el JECFA en 1999? ¿En qué se diferenciaban las conclusiones? ¿Qué llevó al JECFA a establecer una IDA para las tres hormonas naturales? ¿Cuáles son las consecuencias del establecimiento de una IDA? ¿Por qué motivo el Comité del Codex sobre Residuos de Medicamentos Veterinarios en los Alimentos no tuvo en cuenta las recomendaciones más recientes del JECFA? ¿En qué situación se encuentran esas recomendaciones? [Véanse los párrafos 96 y 97 de la Comunicación de réplica de las CE (asunto EE.UU.), y los párrafos 79 y 80 de la Comunicación de réplica de las CE (asunto Canadá).]

Observación de los Estados Unidos

111. Los Estados Unidos hacen referencia a las respuestas de los expertos (Dres. Boisseau, Boobis y De Brabander) a esta pregunta en los párrafos 97 a 99 de su comunicación y también a las respuestas del Codex y el JECFA a preguntas relacionadas.⁷ Al contrario de lo que dan a entender los Estados Unidos, los expertos discrepan absolutamente sobre los motivos que llevaron al JECFA a

⁷ Pregunta 20 de las preguntas formuladas al Codex, el JECFA y el CIIC.

revaluar las tres hormonas naturales⁸, y se remite aquí al Grupo Especial a la respuesta del JECFA en la que admite que el establecimiento de las IDA se debió a las nuevas pruebas que se hicieron disponibles entretanto.

Observación del Canadá

112. No está claro si la observación del Canadá es plenamente coherente con su observación sobre la pregunta 18. En su observación a propósito de la pregunta presente, el Canadá afirma que las "pruebas nuevas [sobre el carácter] cancerígeno genotóxico de acción directa [del estradiol-17β] promovieron, al parecer, al menos en parte, la revaluación del JECFA de 1999", mientras que en su observación correspondiente a la pregunta 18 el Canadá niega que el establecimiento por el JECFA de una IDA estuviera relacionado con su conclusión sobre la "genotoxicidad potencial" (véase la última frase del párrafo 71).

113. Además, lo interesante es que el Dr. Boobis reconozca que "en el tiempo transcurrido entre la primera y la segunda evaluación, resultó evidente que la exposición a las hormonas naturales, aunque a niveles considerablemente más altos que los observados en la carne del ganado tratado, podía producir efectos adversos en los seres humanos". Esto es sorprendente, ya que admite la existencia de una cuestión de principios (a pesar de todo lo dicho sobre los huevos, la leche, el brécol y otros alimentos), y que se trata más bien de determinar qué niveles de exposición son aceptables (véase también la observación del Canadá a este respecto en la última frase del párrafo 125).

114. La observación del Canadá (en los párrafos 127 y 128) en la que aprueba, al parecer, las explicaciones proporcionadas por el JECFA y el Dr. Boobis no es adecuada. En efecto, después de que el CCRVDF se negara a considerar la revaluación en 1999 de las tres hormonas naturales, en la que se consideró necesario establecer valores de IDA para evitar el riesgo de cáncer determinado, la continuación de la indicación de 1988 de que no son "necesarios" LMR no habilita a los países que utilizan estas hormonas a comprobar si se alcanzan o superan las IDA. Sería, por consiguiente, imprescindible que el JECFA y el Codex examinaran de nuevo todas estas hormonas en un plazo breve, teniendo en cuenta todas las pruebas y datos más recientes disponibles, en particular los generados en los estudios financiados por las Comunidades Europeas.

Pregunta 34

Sírvase formular sus observaciones sobre el argumento de las CE de que en su Informe de 1999, el JECFA basó sus conclusiones en: a) datos sobre residuos obsoletos y b) no en datos sobre residuos en la carne sino en estudios con animales de experimentación y en estudios generales del CIIC. Si los datos no eran nuevos, ¿tuvo esto en cuenta el JECFA al hacer su evaluación? ¿Qué consecuencias tiene la utilización de esos datos con el fin de evaluar el riesgo? ¿Qué fiabilidad tiene la extrapolación de estudios realizados en animales a los posibles efectos adversos en los seres humanos? ¿De qué modo se compara esto con el tipo de datos y estudios utilizados con respecto a otros medicamentos veterinarios? [Véanse el párrafo 120 de la Comunicación de réplica de las CE (asunto EE.UU.) y el párrafo 102 de la Comunicación de réplica de las CE (asunto Canadá).]

⁸ Desde luego, existe acuerdo sobre el resultado de dicha evaluación, pero esa no es la pregunta que se formuló a los expertos. El resultado -la conclusión del JECFA de que estas hormonas son inocuas para los consumidores- es un hecho y no está sujeto a valoración.

Observación de los Estados Unidos

115. Los Estados Unidos hacen referencia a la respuesta del Dr. Boisseau a esta pregunta en los párrafos 49, 92 y 111 de su comunicación. No hacen referencia a la respuesta del Dr. De Brabander. La referencia al Dr. Boisseau es siempre la misma: su afirmación de que "la calidad y la cantidad de los datos disponibles son más importantes que las fechas en las que se han obtenido esos datos". Las Comunidades Europeas ya han realizado observaciones acerca de esta afirmación, que consideran sin base científica (véanse las Observaciones de las CE sobre las respuestas a la pregunta 34).

116. Los Estados Unidos afirman también (párrafo 111) que "[c]omo observan los Estados Unidos en su Comunicación de réplica y confirma el análisis del Dr. Boobis, *supra*, incluso en las hipótesis artificiales elaboradas por los científicos de las CE, en la mayoría de los casos más extremos de uso indebido y sobredosis de implantes, no se alcanzaron niveles de residuos ilegales, es decir, niveles por encima de la IDA y el LMR". Esta afirmación no es correcta porque las nuevas pruebas generadas por las Comunidades Europeas sí demuestran que las concentraciones de residuos resultantes del uso indebido o abuso superarán las IDA y los LMR. Dada la insistencia de los Estados Unidos (y, en esta cuestión, también del Canadá) en que los casos extremos de uso indebido no produjeron concentraciones de residuos superiores a los límites establecidos, es importante citar la conclusión del estudio pertinente de las CE (Prueba documental 17 presentada por las Comunidades Europeas):

"El tratamiento con zeranol y propionato de testosterona, incluso tras aplicaciones múltiples, no causa problemas, en términos de superación de los umbrales establecidos. No obstante, la administración de acetato de trembolona y de benzoato de estradiol para fines diferentes de los indicados pueden generar concentraciones superiores a los límites establecidos. Se determinaron concentraciones superiores al LMR en el hígado de uno de cada dos animales tras la aplicación de una dosis tres veces mayor que la aprobada de implantes de 200 mg de acetato de trembolona y en dos de cada dos animales tras la aplicación de una dosis 10 veces mayor. Se superaron las concentraciones umbral de estradiol en el hígado y en el riñón incluso tras una dosis de Synovex-H tres veces mayor que la aprobada. El engorde de terneros con los productos Synovex-H y Synovex Plus generó concentraciones de residuos similares a las existentes tras el tratamiento de novillas con Synovex-H o Finaplix-H."

117. El resumen de los Estados Unidos anteriormente descrito sobre las conclusiones del estudio es, por consiguiente, engañoso.

Observación del Canadá

118. El Canadá no realiza observación alguna sobre la respuesta del Dr. De Brabander, sino que se limita a buscar apoyo en la respuesta del Dr. Boisseau. No obstante, en contra de lo que el Canadá trata de presentar como "la opinión general de la comunidad científica: que los datos científicos no se deterioran simplemente por el paso del tiempo", el Dr. De Brabander afirma que "[l]a consecuencia de no utilizar esos datos (modernos) es un sesgo en los resultados de la evaluación del riesgo en favor del "aporte" de hormonas", y el Canadá hubiera hecho bien en abordar esta afirmación. En efecto, es evidente que al obtenerse datos nuevos pueden sacarse conclusiones diferentes y es, por consiguiente, indispensable actualizar y examinar constantemente la información científica disponible. Es evidente que el Canadá no lo hace.

119. El Canadá tergiversa también la respuesta del Dr. Boisseau acerca de la evaluación de las hormonas. El Dr. Boisseau únicamente afirma que "[a]l evaluar los promotores del crecimiento, el JECFA ha utilizado el mismo procedimiento que ha utilizado para todos los demás medicamentos veterinarios". En la versión del Canadá, esta afirmación se transforma en la siguiente: "Según

confirman los expertos, *los datos* y el proceso utilizados para evaluar la inocuidad de las hormonas en cuestión son los mismos que los utilizados para otros medicamentos veterinarios." (sin cursivas en el original) Así, el Canadá añade, por pura conveniencia, la palabra "datos" y da a entender que se trata de una opinión común de "los expertos", a pesar de que el Dr. De Brabander (el único experto, además del Dr. Boisseau, que responde a esta pregunta) no realiza tal afirmación. Este es tan sólo un ejemplo más del modo en que el Canadá trata de manipular al Grupo Especial mediante su interpretación de las respuestas de los expertos.

Pregunta 35

Sírvase formular sus observaciones sobre la afirmación de las Comunidades Europeas de que casi todos los estudios mencionados en el informe del JECFA de 2000 sobre el acetato de melengestrol datan de los años sesenta y setenta. ¿Es esto correcto? ¿Se basaron también los informes posteriores del JECFA, anteriores o posteriores a la adopción de la Directiva, en los mismos estudios? [Véanse el párrafo 171 de la Comunicación de réplica de las CE (asunto EE.UU.), el párrafo 161 de la Comunicación de réplica de las CE (asunto Canadá), el párrafo 55, incluida la nota 60, de la Primera comunicación de los Estados Unidos y las Pruebas documentales 20, 33, 34 y 35 presentadas por el Canadá.]

Observación de los Estados Unidos

120. Los Estados Unidos admiten que los expertos (Dres. Boisseau y De Brabander) han confirmado que los estudios mencionados son, efectivamente, de las décadas de los 60 y los 70 (párrafo 49 de su comunicación). Los Estados Unidos se basan en la afirmación del Dr. Boisseau antes citada (pregunta 34), que las Comunidades Europeas consideran carente de rigor científico por los motivos explicados antes.

Observación del Canadá

121. El Canadá hace caso omiso de la respuesta del Dr. De Brabander, por motivos obvios, pero el Canadá acepta también, al parecer, que los datos correspondientes al acetato de melengestrol examinados por el JECFA en 2000 y de nuevo en 2004 son de las décadas de los 60 y los 70.

c) Relación dosis-respuesta

Pregunta 36

Sírvase describir una evaluación dosis-respuesta. ¿Es verdad, como sugirió el Canadá en el párrafo 78 de su Comunicación de réplica, que "se acepta de forma general, si no universal, que los efectos adversos producidos por actividades hormonales dependen de la dosis"? ¿Es la evaluación de la relación dosis-respuesta un componente necesario de la caracterización del peligro, o hay un método alternativo que puede sustituir a la evaluación de la relación dosis-respuesta? ¿Es esa evaluación factible/necesaria con respecto a las sustancias que se determinen que son genotóxicas o que tienen un potencial genotóxico? [Véanse el párrafo 153 de las Respuestas de las CE a las preguntas del Grupo Especial, el párrafo 200 de la Comunicación de réplica de las CE (asunto EE.UU.); los párrafos 143, 154 y 156 de la Primera comunicación de los Estados Unidos, los párrafos 70-74 de las Respuestas de los Estados Unidos a las preguntas del Grupo Especial, y los párrafos 34 y 37-40 de la Comunicación de réplica de los Estados Unidos; y los párrafos 76-82 de la Comunicación de réplica del Canadá.]

Observación de los Estados Unidos

122. Los Estados Unidos hacen referencia a las respuestas de los Dres. Boisseau y Boobis a esta pregunta en el párrafo 21 de su comunicación. No hacen referencia a la respuesta del Dr. Cogliano. Al contrario de lo que afirman los Estados Unidos, no hay consenso entre los expertos sobre si la evaluación de la relación dosis-respuesta es un componente necesario de la caracterización del peligro. De hecho, el Dr. Cogliano adopta el punto de vista exactamente opuesto. Asimismo, el Dr. Boobis reconoce que la perspectiva de Europa con respecto a la evaluación de compuestos que han "[sido identificados] como mutágeno[s] reactivo[s] del ADN *in vivo*, o como causante de una respuesta carcinógena a través de un mecanismo de acción genotóxico" puede ser diferente que la de los Estados Unidos y el Canadá.

Observación del Canadá

123. Aunque todos los expertos, así como el Codex y el JECFA, coinciden en que no existen técnicas de evaluación del riesgo de aplicación obligatoria conforme al párrafo 1 del artículo 5 del *Acuerdo MSF* para este tipo de sustancias, el Canadá afirma (párrafo 141), sin fundamento, que el planteamiento basado en el peligro supondría una vulneración de la obligación establecida en el *Acuerdo MSF* de evaluar el "potencial de una sustancia para producir" un efecto adverso. Las Comunidades Europeas no encuentran en la expresión "potencial para producir un efecto adverso", según la interpreta el Órgano de Apelación en *Hormonas*, nada que justifique dicha afirmación, teniendo además en cuenta que también se permite realizar una evaluación del riesgo cualitativa. En cualquier caso, las Comunidades Europeas han realizado dicho análisis de la probabilidad de que se produzca el riesgo determinado científicamente en el caso de estas hormonas.

Pregunta 37

¿Confirman los materiales del JECFA o del Codex la afirmación que hace el Canadá en el párrafo 80 de su Comunicación de réplica de que "... mientras que las técnicas internacionales de evaluación del riesgo sugieren que la evaluación de la dosis-respuesta es opcional para los agentes biológicos o físicos cuando no es posible obtener los datos, siempre debe realizarse en el caso de los agentes químicos ..."? [Véase la Prueba documental 25 presentada por el Canadá.]

Observación de los Estados Unidos

124. Los Estados Unidos no hacen referencia ni formulan observaciones sobre las respuestas de los expertos (Dres. Boisseau y Boobis) a esta pregunta.

Observación del Canadá

125. Las Comunidades Europeas consideran que la referencia del Canadá (párrafo 142) a "la opinión universal de que los efectos adversos de las hormonas son dependientes de la dosis" es errónea dado que, según demuestran las pruebas presentadas por las Comunidades Europeas, no se atiene a los hechos. De hecho, excepto el JECFA y los dos expertos (Dres. Boisseau y Boobis) que participaron en la evaluación del riesgo del JECFA, la opinión mayoritaria (y que crece continuamente desde 1999) es la expresada por el CIIC y por el informe de 2002 de los Estados Unidos sobre carcinogénesis: que estas hormonas actúan por medio de mecanismos directos e indirectos.

d) Poblaciones sensibles

Pregunta 38

Sírvase describir el rango de niveles fisiológicos (o de fondo) de las hormonas sexuales en los seres humanos e identificar las variaciones de estos niveles en función de la edad, el grupo de sexo y las fases fisiológicas.

Observación de los Estados Unidos

126. Los Estados Unidos hacen referencia a la respuesta del Dr. Boisseau a esta pregunta en el párrafo 65 de su comunicación, en el contexto de sus observaciones sobre las respuestas proporcionadas a la pregunta 40 (a continuación).

Observación del Canadá

127. El Canadá afirma que el Dr. Boisseau plantea en su respuesta "su preocupación, como han hecho muchos otros, sobre el hecho de que las CE se basen en un nuevo "bioanálisis ultrasensible". Sin embargo, en primer lugar, el Dr. Boisseau no muestra "preocupación" sino que se limita a afirmar que "[s]ería importante saber si estos nuevos bioanálisis se han validado adecuadamente [...]". Es decir, el Dr. Boisseau se limita a plantear una pregunta. En segundo lugar, el Canadá hace referencia a "muchos otros" expertos, mientras que, en realidad, ninguno de los demás expertos ha mostrado preocupación. El Canadá, por consiguiente, realiza una afirmación general engañosa, que no está respaldada por los hechos.

Pregunta 39

Sírvase formular sus observaciones sobre la opinión del SCVPH de que: "toda exposición excesiva al estradiol-17 β y sus metabolitos resultante del consumo de carne y productos cárnicos plantea un riesgo potencial para la salud pública, en particular para los grupos de población que han sido identificados como especialmente sensibles, como los niños prepúberes". [Véase el párrafo 147 de las Respuestas de las CE a las preguntas del Grupo Especial.]

Observación de los Estados Unidos

128. Los Estados Unidos hacen referencia a las respuestas de los expertos (Dres. Boisseau y Sippell) en los párrafos 67 y siguientes de su comunicación. Al contrario de lo que afirman los Estados Unidos, el Dr. Boisseau no dice que "las CE no han evaluado el riesgo en absoluto", sino sólo que, en su opinión, hubiera sido necesaria una evaluación cuantitativa (en lugar de cualitativa) de la relación dosis-respuesta.

129. Los Estados Unidos analizan en detalle (párrafos 64 al 82) la respuesta del Dr. Sippell a esta pregunta. Por lo que se refiere a la validación del análisis de Klein, el principio del ensayo basado en el uso de levaduras ha sido validado en un estudio internacional comparativo de diferentes análisis de estrógenos (Andersen y otros, Comparison of short-term estrogenicity tests for identification of hormone-disrupting chemicals. *Environmental Health Perspectives*; 107 (Suppl. 1): 89-108, 1999, Prueba documental 123 presentada por las Comunidades Europeas), de modo que su validez ya no debería estar en cuestión. Además, ¿cómo pueden los Estados Unidos (y, en este aspecto, también el Canadá) afirmar que un análisis no puede utilizarse porque no ha sido validado adecuadamente, dado que es evidente que el JECFA utilizó valores "históricos" antiguos de las concentraciones en niños de hormonas endógenas que son, clara e indiscutiblemente, inexactos porque los análisis antiguos utilizados (radioinmunoanálisis) no pueden medir tales concentraciones? Por consiguiente, el JECFA

utilizó los valores del LÍMITE DE DETECCIÓN como "valores reales" en menores, lo que es, evidentemente, inexacto e inaceptable desde el punto de vista científico.

130. Los Estados Unidos critican la expresión "toda exposición excesiva" que utilizan las CE, pero el concepto de aditividad de las concentraciones ha sido demostrado en el caso de los estrógenos, incluido el concepto " $0+0 \approx 0$ " (es decir, que dos dosis que por separado no producen efectos detectables, pueden ocasionar un efecto observable cuando se suman). En consecuencia, cualquier dosis debe tenerse en cuenta. El concepto de aditividad de las dosis se explica en: Rajapakse N., Silva E., Kortenkamp A.: *Combining Xenoestrogens at Levels below Individual No-Observed-Effect Concentrations Dramatically Enhances Steroid Hormone Action*, en *Envir. Health Perspec.* 110, 917-921 (2002) (Prueba documental 116 presentada por las Comunidades Europeas), y también en: Tinwell H., Ashby J.: *Sensitivity of the Immature Rat Uterotrophic Assay to Mixtures of Estrogens*, en *Envir. Health Perspec.* 112, 575-582 (2004) (Prueba documental 112 presentada por las Comunidades Europeas).

131. Los Estados Unidos critican (párrafo 67) la respuesta del Dr. Sippell ya que "[propone] un resultado diferente al de su propia investigación". No obstante, la frase del Dr. Sippell citada es de un estudio de 2000 (publicado en 2001), y han pasado muchas cosas desde entonces, incluida la publicación de muchos de los artículos citados. Así, el Dr. Sippell demuestra su integridad científica ajustando su opinión en función de la evolución de las investigaciones científicas. No hace lo mismo, por ejemplo, el Dr. Boobis, quien afirma una y otra vez que su opinión no ha cambiado desde 1999, a pesar de la publicación después de dicha fecha de numerosos artículos sobre mecanismos de acción genotóxica directa.

132. En el párrafo 68, los Estados Unidos citan el estudio de Schmidt que demuestra que existe una asociación general entre las concentraciones de estradiol y el desarrollo posnatal de mamas en el conjunto de los grupos. Pero el estudio muestra también grandes variaciones en las concentraciones de estradiol, incluida una demostración de desarrollo de mamas sin concentraciones mensurables de estradiol. Esto subraya la dificultad de medir las concentraciones muy bajas de estradiol, y el estudio muestra claramente casos de desarrollo de mamas, probablemente ocasionado por el estradiol, también en niñas, en los que la concentración de estradiol no puede determinarse mediante radioinmunoanálisis. No puede determinarse si este efecto es patológico hasta comprobar un posible desenlace de desarrollo mamario anormal (cáncer de mama), es decir, en unos 40 a 50 años, pero investigaciones recientes sobre el origen del cáncer de mama sugieren que, efectivamente, pueden influir significativamente los cambios en el desarrollo de la glándula mamaria (véase Baik I., Becker P.S., DeVito W.J., Ligiou P., Ballen K., Quesenberry P.J., Hsieh C.C.: *Stem cells and prenatal origin of breast cancer*, en *Cancer Causes and Control* 15: 517-530, 2004).

133. En el párrafo 69 los Estados Unidos describen el estudio de Lampit y otros, que demuestra claramente un efecto del estradiol administrado en el desarrollo de los menores. No obstante, los Estados Unidos critican el hecho de que el estudio de Lampit y otros "no cuantifica la cantidad de estradiol [...] que sería necesaria para acelerar el crecimiento de los niños normales [...]". No obstante, esto es consecuencia de la falta de análisis suficientemente sensibles, ya que Lampit y otros no pudieron medir las concentraciones séricas de estradiol, ni antes ni después de la administración de dicha sustancia. Por consiguiente, a pesar de que las concentraciones séricas no alcanzan el límite de detección actual de los análisis, el estudio de Lampit y otros demuestra claramente un efecto del estradiol administrado. Este resultado, que los Estados Unidos evitan afrontar con objetividad, es muy importante y extremadamente pertinente.

134. En los párrafos 70 y 71, los Estados Unidos exponen varios argumentos carentes de rigor científico. La gran influencia del estradiol en el inicio de la pubertad en las niñas es un hecho documentado en los libros de texto. ¿Acaso lo ponen en duda los Estados Unidos y el Canadá? Dado que no hay duda alguna de que el estradiol es el determinante principal del inicio de la pubertad en las

niñas, parece razonable que el Dr. Sippell plantee la posibilidad de que la exposición a un exceso de hormonas en los Estados Unidos pueda influir en las tendencias de los trastornos de la pubertad.

135. En el párrafo 73, los Estados Unidos describen las otras publicaciones citadas. Pero, en consonancia con muchas otras publicaciones, el artículo de Felner y White muestra claramente que una pequeña cantidad de estradiol afecta en gran medida el desarrollo mamario en los menores.

136. Es preciso aclarar numerosos aspectos acerca de la afirmación que hacen los Estados Unidos en el párrafo 74. En primer lugar, varias publicaciones muestran concentraciones de estrógenos mayores en gemelos (de 1,7 a 3 veces mayores en *embarazos gemelares* que en embarazos únicos) (Kappel 1985; TambyRaja 1981; Ikeno 1985). En segundo lugar, numerosas publicaciones muestran concentraciones menores de estrógenos en mujeres con preeclampsia (Goldkrand 1978; Long 1979; Shibata 2000). Por consiguiente, en ausencia de otros factores de riesgo de cáncer de mama que cambien en estos grupos de forma exactamente igual a como lo hacen las concentraciones de estrógenos, es razonable relacionar los cambios en el riesgo de cáncer de mama con los cambios en las concentraciones de la causa más probable del cambio del riesgo, es decir con las diferencias en las concentraciones de estrógenos. Los Estados Unidos piden pruebas sobre el tipo de mecanismo. Sin embargo, existen numerosos artículos examinados por expertos que relacionan el cáncer de mama con los estrógenos. Además, la publicación de Baik y otros 2004 (citada en un párrafo anterior) sugiere un posible mecanismo, sobre todo cuando se combina con otras publicaciones que vinculan las células descritas por Baik y otros con los tipos de células que son las principales sospechosas de ser el origen del cáncer de mama (por ejemplo, Petersen y otros, 2003). Para más información sobre la comparación entre las concentraciones de estrógenos en embarazos gemelares y únicos véase: B. Kappel, K. Hansen, J. Moller, J. Faaborg-Andersen: *Human placental lactogen and dU-estrogen levels in normal twin pregnancies*, Acta Genet Med Gemellol (Roma) 34 (1985) (1-2), páginas 59-65; R.L. TambyRaja, S.S. Ratnam: *Plasma steroid changes in twin pregnancies*, Prog Clin Biol Res 69A (1981), páginas 189-195; y N. Ikeno y K. Takahashi: *Studies on changes in serum estrone, estradiol, estriol, DHA-S, and cortisol and urinary estriol excretion*, Nippon Sanka Fujinka Gakkai Zasshi 37 (1985) (1), páginas 99-106. Acerca de las concentraciones de estrógenos en mujeres con preeclampsia, véase también: W. Goldkrand: *Unconjugated estriol and cortisol in maternal and cord serum and amniotic fluid in normal and abnormal pregnancy*, Obstet Gynecol 52 (1978) (3), páginas 264-271; P.A. Long, D.A. Abell, N.A. Beischer: *Fetal growth and placental function assessed by urinary estriol excretion before the onset of pre-eclampsia*, Am J Obstet Gynecol 135 (1979) (3), páginas 344-347; y A. Shibata, A.Y. Minn. *Perinatal sex hormones and risk of breast and prostate cancers in adulthood*, Epidemiol Rev 22 (2000) (2), páginas 239-248. Sobre el cáncer de mama, véase: Petersen O.W., Gudjonsson T., Villadsen R., Bissell M.J., y Ronnov-Jessen L: *Epithelial progenitor cell lines as models of normal breast morphogenesis and neoplasia*, Cell Proliferation 36, Suppl. 33-44 (2003).

137. En el párrafo 76, los Estados Unidos abordan el "síndrome de disgénesis testicular" (SDT o TDS), que describe un síndrome que afecta al SER HUMANO y que se observa en consultorios. La relación con los estudios con animales se plantea únicamente como intento de extrapolar posibles causas del síndrome. Por lo general, los estudios con animales se diseñan para mostrar efectos en pocos animales y, por consiguiente, se utilizan dosis altas con el fin de obtener efectos en la práctica totalidad de los animales expuestos. No obstante, en el ser humano la situación es diferente, ya que se observan síntomas semejantes a los del SDT en un porcentaje relativamente pequeño de hombres. Por consiguiente, cuando se tiene en cuenta la variación genética, la exposición de cientos de millones de personas a dosis bajas puede producir, en un porcentaje pequeño de las personas expuestas, efectos similares a los observados con dosis altas en todos los animales de un grupo pequeño de animales expuestos. Además, las personas se exponen a una combinación de compuestos y se ha demostrado que los efectos son consecuencia de la suma de todas las exposiciones diferentes (es decir, se produce una acción aditiva de las concentraciones).

138. En el párrafo 77, los Estados Unidos descartan los efectos del dibutilftalato porque es "un plastificante cuya toxicidad para el sistema reproductivo es bien conocida". No obstante, el dibutilftalato es un disruptor endocrino y actúa reduciendo la producción de testosterona en las células de Leydig de los testículos, de modo de modo que es un ejemplo de compuesto que induce síntomas semejantes a los del SDT por medio de su influencia en el sistema endocrino, reduciendo las concentraciones de testosterona.

139. Al contrario de lo que afirman los Estados Unidos en los párrafos 79 y 81, parece evidente que la conclusión del Dr. Sippell de que "[l]a exposición durante el embarazo podría producir una grave virilización, por vía transplacentaria, de un feto femenino" es razonable, ya que se ha demostrado que la trembolona es unas tres veces más potente que la testosterona y es una sustancia ampliamente utilizada como andrógeno por culturistas. Esto es una clara indicación de que la trembolona es un potente andrógeno en seres humanos.

140. A pesar de las observaciones que realizan los Estados Unidos en el párrafo 80, existen ahora varios estudios sobre la potencia estrógena del zeranol (por ejemplo, Guevel y Pakdel, 2001; Liu y Lin, 2004) y todos describen potencias esencialmente iguales (similares a la del estradiol). El estudio de Leffers y otros analizó la inducción de varios genes regulados por estrógenos y determinó que genes diferentes respondían de forma diferente a los estrógenos analizados. No obstante, el estudio de Leffers y otros no midió la proliferación celular y ninguno de los genes analizados eran sensibles a la proliferación. La observación de equipotencia del dietilestilbestrol y el estradiol (y el zeranol) dependía de qué genes se utilizaran para el análisis. El resultado crucial del estudio de Leffers y otros, que, al parecer, los Estados Unidos no aceptan o no desean aceptar, es que el zeranol es tan potente como el estradiol, lo que han confirmado ya otros estudios; véanse, en particular, los siguientes: Le Guevel R., Pakdel F.: *Assessment of oestrogenic potency of chemicals used as growth promoter by in-vitro methods*, en Hum Reprod. 2001 16,1030-1036 (Prueba documental 108 presentada por las Comunidades Europeas), y Liu S., Lin Y.C.: *Transformation of MCF-10A human breast epithelial cells by zeranol and estradiol-17beta*, en Breast J. 2004 10, 514-521 (Prueba documental 62 presentada por las Comunidades Europeas).

Observación del Canadá

141. Al contrario de lo que afirma el Canadá, el Dr. Boisseau no critica la "exposición excesiva", sino que se limita a solicitar su evaluación y comparación. En otras palabras, mediante su respuesta, el Dr. Boisseau en realidad confirma que existe una "exposición excesiva".

142. En sus observaciones sobre la respuesta del Dr. Sippell, el Canadá realiza de nuevo una aseveración sin matices acerca del "controvertido" método bioanalítico. Sin embargo, el Canadá no ofrece argumentos que respalden su contundente aseveración. Además, el Canadá da a entender que "los expertos han refutado" en otra parte las conclusiones de la cita de las Comunidades Europeas. Esto no es cierto. El Canadá haría bien en respetar de forma más exacta las diversas respuestas de los expertos, en lugar de utilizar expresiones rotundas y engañosas para manipular al Grupo Especial.

Pregunta 40

Las Comunidades Europeas dicen que "los niveles de producción endógena de hormonas de los niños prepúberes son mucho más bajos de lo que se creía previamente y este resultado, que es posterior al informe del JECFA de 1999, plantea serias dudas sobre la validez de los resultados del JECFA sobre la relación dosis-respuesta ...". Sírvase formular sus observaciones sobre la metodología utilizada por el SCVPH en apoyo de la conclusión de que las concentraciones de hormonas son más bajas de lo que se creía previamente, y en particular sobre la validez de estas metodologías y sus conclusiones. ¿Habrían sido iguales sus conclusiones en el momento de la adopción de la Directiva, en septiembre de 2003?

Observación de los Estados Unidos

143. Los Estados Unidos hacen referencia a la respuesta del Dr. Boobis a esta pregunta en los párrafos 28, 65 a 67 y 83 de su comunicación. En el párrafo 66 de la comunicación se aborda la opinión del Dr. Sippell sobre la validación de los análisis, sobre la que las Comunidades Europeas ya han realizado observaciones en párrafos anteriores.

Observación del Canadá

144. El Canadá hace referencia a la "preocupación" del Dr. Boisseau expresada en su respuesta a la pregunta 38. No obstante, como ya se ha mencionado antes, el Canadá no interpreta correctamente la respuesta del Dr. Boisseau y tergiversa la respuesta del experto en pro de su objetivo en el litigio. Asimismo, la referencia del Canadá, en el párrafo 150, a "[l]os reparos señalados por los expertos sobre el uso de este método por el SCVPH" es bastante superficial. Hay, en todo caso, únicamente un experto, el Dr. Boobis, que realiza algunas observaciones críticas, mientras que el Dr. Boisseau se muestra neutral, el Dr. Sippell apoya el método y los Dres. Guttenplan, Cogliano y De Brabander no manifiestan su opinión en esa ocasión. Es más, en su respuesta a la pregunta 52, el Dr. Guttenplan afirma que: "[a]unque los Estados Unidos y el Canadá cuestionan la exactitud del análisis usado originalmente para determinar las concentraciones bajas de estrógenos existentes en niños, informes recientes [...] indican que las concentraciones publicadas más recientemente que utilizan las CE son exactas".

145. Con respecto al análisis *in vitro* desarrollado de forma independiente por Klein y otros y por F. Paris y otros para analizar cantidades pequeñas de estrógenos con actividad en los receptores estrogénicos, debe añadirse a lo explicado antes que estos análisis biológicos no son absolutos, es decir no proporcionan valores precisos y absolutos. En efecto, son análisis validados internamente, pero todavía no se ha realizado aún una comparación interlaboratorios. Pero si bien esto puede considerarse un inconveniente, el análisis es muy útil ya que es mucho más sensible que cualquier otro análisis espectrofísico basado en la espectrometría de masas. No obstante, esta comparación de técnicas diferentes se realizará bastante pronto gracias a la nueva generación de instrumentos de espectrometría de masas basados en la transformada de Fourier. Este progreso tecnológico debería ser útil para realizar exploraciones hormonales completas (andrógenos y estrógenos) en plasma de niñas y niños impúberes y prepúberes y los resultados serán fundamentales para la evaluación del riesgo. Por el contrario, la evaluación del JECFA se basó en datos antiguos y muy cuestionables que no fueron obtenidos en su momento mediante ningún método de análisis espectrofísico sino únicamente mediante radioinmunoanálisis.

Pregunta 41

¿Por qué sería el riesgo especialmente alto para los individuos con las concentraciones endógenas más bajas de la hormona? ¿En qué diferirían los riesgos para estos individuos resultantes de las hormonas naturalmente presentes en la carne de los riesgos originados por los residuos de los promotores del crecimiento hormonales?

Observación de los Estados Unidos

146. Los Estados Unidos no cuestionan las respuestas de los expertos (Dres. Boisseau y Sippell) a esta pregunta, lo que confirma el punto de vista de las Comunidades Europeas de que los menores prepúberes son particularmente sensibles a la exposición a las hormonas.

Observación del Canadá

147. Al igual que en sus observaciones a la pregunta anterior, el Canadá afirma que su crítica del análisis de Klein cuenta con el apoyo de "los expertos"; no obstante, los hechos no respaldan tal afirmación. Por consiguiente, la crítica del Canadá a la detallada respuesta del Dr. Sippell carece completamente de fundamento.

Pregunta 42

En su opinión, ¿en qué medida el JECFA ha tenido en cuenta la situación particular de las poblaciones susceptibles, en particular los niños prepúberes, en sus evaluaciones del riesgo con respecto al estradiol-17β? Sírvase comparar los datos originales referentes a la producción endógena de hormonas naturales por los niños prepúberes, en que el JECFA basó su evaluación, con los datos usados por las Comunidades Europeas en su evaluación del riesgo. En su opinión, ¿requiere el material científico a que hacen referencia las Comunidades Europeas que se revise la recomendación del Codex con respecto al estradiol-17β? [En relación con las preguntas en esta sección, véanse los párrafos 121 y 122 de la Comunicación de réplica de las CE (asunto EE.UU.), los párrafos 103 y 104 de la Comunicación de réplica de las CE (asunto Canadá), las Pruebas documentales 88 y 99 presentadas por las Comunidades Europeas, los párrafos 42 al 45 de la Comunicación de réplica de los Estados Unidos, y los párrafos 84 y 159 de la Primera comunicación de los Estados Unidos, y en relación con la labor del JECFA, las Pruebas documentales 11, 16, 17, 18 y 39 presentadas por el Canadá.]

Observaciones de los Estados Unidos y el Canadá

148. Los Estados Unidos hacen referencia a las respuestas de los Dres. Boobis y Sippell a esta pregunta en los párrafos 67, 84 y 85 de su comunicación. No hacen referencia alguna al Dr. Boisseau. En la nota 178 de su comunicación, los Estados Unidos rechazan la opinión del Dr. Sippell de que el JECFA no ha tenido adecuadamente en cuenta la situación particular de grupos de población sensibles, en particular los lactantes y los menores prepúberes. Los Estados Unidos afirman que no está claro si el Dr. Sippell conoce los coeficientes de seguridad del JECFA o por qué piensa, si lo piensa, que son inadecuados. No obstante, ninguna de las observaciones de los Estados Unidos es válida porque los llamados coeficientes de seguridad no pueden sustituir la necesidad de que el JECFA examine estas hormonas basándose en los datos científicos más recientes, incluidos, en particular, los correspondientes a la genotoxicidad directa y los niveles bajos de producción endógena por menores prepúberes.

149. De forma similar, el Canadá no hace referencia a la crítica detallada y documentada de las conclusiones del JECFA realizada por el Dr. Sippell. Las Comunidades Europeas lamentan la percepción selectiva del Canadá de todas las respuestas de los expertos y que no haya respondido adecuadamente a las críticas sobre el uso de hormonas como promotores del crecimiento.

e) Biodisponibilidad

Pregunta 43

Sírvase definir la biodisponibilidad, y formular sus observaciones sobre la importancia de la biodisponibilidad para la evaluación del riesgo y sobre el grado de biodisponibilidad de los residuos de las hormonas en cuestión cuando se consumen en la carne, teniendo en cuenta los diferentes puntos de vista de las partes sobre esta cuestión. [Véanse los párrafos 123-124 de la Comunicación de réplica de las CE (asunto EE.UU.), los párrafos 105-106 de la Comunicación de réplica de las CE (asunto Canadá), los párrafos 100, 155-159 de las Respuestas de las CE a las preguntas del Grupo Especial, los párrafos 32 y 41-42 de la Comunicación de réplica de los

Estados Unidos, los párrafos 69, 71, 88-89 y 146 de la Primera comunicación de los Estados Unidos, y el párrafo 134 de la Comunicación de réplica del Canadá.]

Observación de los Estados Unidos

150. Al exponer su argumento de que las Comunidades Europeas no han tenido en cuenta la biodisponibilidad baja del estradiol-17 β en su evaluación de dicha hormona (véase el párrafo 27 de su comunicación), los Estados Unidos afirman que "ninguna de las respuestas de los expertos [indica] lo contrario". Esto es sencillamente falso, ya que el Dr. Guttenplan manifiesta la conclusión opuesta: "Parece que la biodisponibilidad de estrógenos es baja, pero no insignificante (probablemente se encuentre entre el 5 y el 20 por ciento, si también se tiene en cuenta la estrona). (La estrona se convierte fácilmente en estrógeno y viceversa.) En la referencia mencionada anteriormente se presentan cálculos que sugieren que, incluso con porcentajes bajos de biodisponibilidad de estrógenos, la concentración en la carne podría producir estrógenos biodisponibles en cantidades cercanas a la tasa de producción diaria de estradiol en los niños prepúberes (Comunicación de réplica de las CE, párrafo 122). Esto representaría un factor de riesgo (Comunicación de réplica de las CE, párrafo 122)."

151. En efecto, los Estados Unidos tratan de rebatir la opinión manifestada por el Dr. Guttenplan argumentando que: "1) se basa en textos citados por las CE que no demuestran realmente que la biodisponibilidad del estradiol-17 β sea mayor que lo que previamente se creía; y 2) califica impropiamente de 'paradójico' un argumento de los Estados Unidos relativo a la biodisponibilidad" (párrafos 28 y siguientes de la comunicación de los Estados Unidos).

152. Por lo que se refiere al primer argumento, debe recordarse que los seres humanos se consideran monogástricos y es, por consiguiente, evidente que debería aplicarse una tasa alta de digestibilidad de los nutrientes. Por consiguiente, para fines de evaluación del riesgo, se considera que la digestibilidad y, en consecuencia, la biodisponibilidad de esteroides ("biodisponibilidad primaria" o cantidad de xenobióticos absorbidos de una matriz o formulación dada) y, en particular, de estrógenos es más o menos completa. A falta de estudios específicos sobre la biodisponibilidad de los esteroides que tengan en cuenta las concentraciones bajas de residuos presentes en tejidos comestibles de ganado vacuno tratado, es necesario considerar que este parámetro de biodisponibilidad adopta su valor máximo, debido a una absorción intestinal completa. Esta cuestión ya se había previsto con anterioridad en terneras alimentadas con leche que han mantenido una fisiología digestiva aparentemente monogástrica y en las que la excreción de estrógenos se realiza principalmente por vía urinaria, excreción que difiere notablemente de la observada en animales con fisiología digestiva rumiante, lo que demuestra que el ciclo enterohepático es importante en el metabolismo de los estrógenos y, en consecuencia, que éstos se absorben en grado muy considerable en el intestino. Esto explica también la biodisponibilidad de hormonas presentes en el intestino, incluso cuando son excretadas por la vía biliar. Además, es necesario ponerse de acuerdo sobre la definición de biodisponibilidad de las hormonas esteroides, dada la gran variabilidad existente entre el intestino, el hígado y los tejidos periféricos, debido al metabolismo progresivo de estas hormonas. De nuevo, debemos considerar que la absorción intestinal es absoluta y que las hormonas producen un efecto completo, al menos en las células intestinales y hepatocitos, antes de su degradación metabólica. Por consiguiente, la premisa del JECFA y el Dr. Boobis de que es correcto suponer una tasa de biodisponibilidad oral del 5 por ciento (Fortherby, 1996), en lo que se basan para afirmar que el efecto hormonal de las hormonas administradas por vía oral es bajo, es muy dudosa. Este resultado puede haberse obtenido únicamente por comparación del efecto hormonal correspondiente a dos vías de administración diferentes en tejidos diana convencionales y no está relacionado con la biodisponibilidad sino con la bioequivalencia bruta medida en un tejido diana dado. Por lo que se refiere a los residuos de hormonas en carne, no se han obtenido resultados específicos sobre la respuesta hormonal de células intestinales expuestas a estos residuos hormonales, ni se han realizado mediciones en hepatocitos.

153. También debe prestarse cierta atención específica a las diferentes tasas de biodisponibilidad de los estrógenos, teniendo en cuenta que algunos se ingieren como compuestos libres o conjugados (y son, por lo tanto, fácilmente hidrolizadas por la microflora intestinal) y otros son compuestos lipófilos (ésteres de estrógenos) y pueden tomar la vía linfática tras la absorción intestinal (véase Paris y otros, 2000). Por consiguiente, esta clase de residuos de estrógenos de carácter lipóide evitará en parte la etapa de degradación en el hígado. Esta biodisponibilidad específica de los ésteres de estrógenos puede explicar por qué, incluso cuando se administran por vía oral, tienen una capacidad unas 10 veces mayor que la del estradiol de inducir una respuesta uterotrófica significativa en el modelo de rata hembra juvenil (Paris y otros, APMIS 109 (2001) 365-375) (Prueba documental 117 presentada por las Comunidades Europeas). El SCVPH ha tenido este hecho en cuenta, a diferencia del JECFA y el Dr. Boobis, quienes hacen, al parecer, caso omiso.

Observación del Canadá

154. El Canadá no hace referencia de forma específica a la conclusión del Dr. Guttenplan de que "[e]n la referencia mencionada anteriormente se presentan cálculos que sugieren que, incluso con porcentajes bajos de biodisponibilidad de estrógenos, la concentración en la carne podría producir estrógenos biodisponibles en cantidades cercanas a la tasa de producción diaria de estradiol en los niños prepúberes (Comunicación de réplica de las CE, párrafo 122). Esto representaría un factor de riesgo (Comunicación de réplica de las CE, párrafo 122)".

f) Buenas prácticas veterinarias (BPV)

Pregunta 44

Sírvase definir "buenas prácticas veterinarias" y "buenas prácticas en el uso de medicamentos veterinarios (BPMV)". ¿Cuáles son las normas, directrices o recomendaciones pertinentes del Codex, relativas a las buenas prácticas veterinarias/buenas prácticas en el uso de medicamentos veterinarios (BPMV)? Sírvase formular sus observaciones sobre la afirmación de las Comunidades Europeas de que la definición de las BPMV es "circular y, en consecuencia, problemática". [Véase el párrafo 88 de las Respuestas de las Comunidades Europeas a las preguntas del Grupo Especial.]

Observación de los Estados Unidos

155. Los Estados Unidos no formulan observaciones sobre esta cuestión ni sobre las respuestas proporcionadas por los Dres. De Brabander y Boisseau (véanse las observaciones relativas al párrafo 107 de su comunicación, en la pregunta 45 *infra*).

Observación del Canadá

156. El Canadá, por desgracia, no comenta la respuesta del Dr. De Brabander sobre el motivo por el que la definición de BPMV se considera "un tanto circular, y por lo tanto, problemática". Por el contrario, el Canadá se limita a reproducir una afirmación general del Dr. Boisseau, a pesar de que incluso este experto proporciona una interpretación de la que el Canadá, de nuevo, hace caso omiso.

Pregunta 45

Al llevar a cabo una evaluación del riesgo de medicamentos veterinarios específicos, ¿qué suposiciones se hicieron con respecto a las buenas prácticas veterinarias? ¿Cómo se encaran los riesgos resultantes de la no observancia de las buenas prácticas veterinarias en la administración de medicamentos veterinarios?

Observación de los Estados Unidos

157. En el contexto de esta pregunta, los Estados Unidos formulan observaciones sobre la respuesta proporcionada por el Dr. De Brabander en el párrafo 107 de su comunicación, en el que rechazan la referencia que hace a pruebas de abuso de sustancias hormonales en los Estados Unidos. Si bien el estudio al que hace referencia el Dr. De Brabander es ciertamente interesante, las Comunidades Europeas quisieran recordar que han realizado estudios propios para evaluar la posibilidad de uso indebido o abuso en los Estados Unidos y el Canadá. La evaluación del riesgo de las CE se basa en estos estudios.

Observación del Canadá

158. El Canadá no realiza observaciones acerca de la pertinente respuesta del Dr. De Brabander en la que afirma que "los ganaderos (y los veterinarios) tienen en efecto incentivos económicos para usar indebidamente sustancias estimuladoras del crecimiento (implantes u otras)". El Grupo Especial podrá sacar su propia conclusión de esta omisión del Canadá.

Pregunta 46

¿En qué medida evaluó el JECFA el riesgo del uso indebido o el abuso en su evaluación de las hormonas en cuestión? ¿En qué medida son las buenas prácticas veterinarias pertinentes para la determinación de los LMR por el JECFA en lo que respecta a las tres hormonas sintéticas en cuestión?

Observaciones de los Estados Unidos y el Canadá

159. Los Estados Unidos y el Canadá no hacen referencia a las respuestas de los expertos (Dres. De Brabander, Boisseau y Boobis) a esta pregunta, ni las comentan en detalle.

Pregunta 47

¿Cuán significativas son las diferencias en las buenas prácticas veterinarias entre las Comunidades Europeas, los Estados Unidos y el Canadá? ¿Se tienen en cuenta en la evaluación del riesgo de las CE los mecanismos de control pertinentes con respecto a las buenas prácticas veterinarias existentes en los Estados Unidos y el Canadá? En caso afirmativo, ¿cuáles son sus conclusiones?

Observaciones de los Estados Unidos y el Canadá

160. Las observaciones anteriores correspondientes a la pregunta 45 son también aplicables a esta. Además, el Canadá argumenta (párrafo 182) que la observación del Dr. De Brabander relativa a "todo mecanismo de control que no consista en una prohibición absoluta" "no se sostiene". No obstante, el Canadá, así como los Estados Unidos, omite toda referencia a los numerosos casos de uso indebido y abuso documentados en inspecciones de las CE en sus territorios, ni tampoco a los resultados de los estudios descritos en las Pruebas documentales 67 a 73 presentadas por las Comunidades Europeas.

Pregunta 48

¿En qué medida los datos científicos a que hacen referencia las Comunidades Europeas evalúan el riesgo para la salud de las personas de los residuos procedentes de implantes mal colocados o de una administración inadecuada (es decir, cuando se administran de manera diferente de la indicada en la etiqueta del fabricante o contraria a las buenas prácticas veterinarias) de cualquiera de las seis hormonas? ¿Habría sido diferente su respuesta cuando se adoptó la Directiva de las CE, en septiembre de 2003? ¿Cuáles son los peligros potenciales para

la salud de las personas del uso de grandes cantidades o dosis superiores a las recomendadas de cualquiera de las seis hormonas objeto de controversia?

Observación de los Estados Unidos

161. Los Estados Unidos hacen referencia a las respuestas de los expertos (Dres. Boobis, De Brabander y Boisseau) a esta pregunta en los párrafos 103, 104 y 109 de su comunicación. Según indican los Dres. Boisseau y Boobis en sus propias observaciones, sus conclusiones se basan en la premisa de que es necesaria una evaluación cuantitativa. De hecho, el Dr. Boobis admite que esta no es la opinión de los responsables de la evaluación del riesgo de las CE, una observación a la que los Estados Unidos, convenientemente, evitan hacer referencia u observaciones. Los Estados Unidos critican las declaraciones del Dr. De Brabander por no estar basadas en pruebas, pero, según se ha explicado antes a propósito de la pregunta 47, las pruebas están incluidas en las Pruebas documentales pertinentes presentadas por las CE, de las que los Estados Unidos han decidido hacer caso omiso.

Observación del Canadá

162. El criterio seguido por el Canadá en sus observaciones sobre las respuestas de los tres expertos es, de nuevo, un ejemplo interesante y típico del modo en que el Canadá país trata de influir en el Grupo Especial mediante una reproducción selectiva únicamente de aquellas respuestas de los expertos que, en opinión del Canadá, apoyan su posición. No obstante, en lugar de buscar consuelo en respuestas que se limitan, supuestamente, a confirmar su propia posición (un proceder natural y conveniente, pero insuficiente en este caso), el Canadá hubiera debido hacer referencia a la conclusión muy crítica del Dr. De Brabander según la cual "[c]ada vez son más los datos científicos que apoyan la prohibición del empleo de hormonas: los beneficios económicos que se obtienen del uso de hormonas no compensan el peligro potencial [relativo, entre otros, al bienestar de los animales, el medio ambiente y la transformación de las hormonas] **en todos sus aspectos**". (las negritas figuran en el original)

Pregunta 49

¿Qué métodos analíticos u otros medios técnicos de detección de residuos en tejidos existen que permitan controlar el uso de las seis hormonas objeto de controversia para estimular el crecimiento de conformidad con las buenas prácticas ganaderas y veterinarias? ¿Qué medios existen que permitan controlar el uso por los ganaderos de las seis hormonas objeto de controversia para estimular el crecimiento de conformidad con las buenas prácticas ganaderas y/o veterinarias?

Observación de los Estados Unidos

163. Los Estados Unidos no hacen referencia ni formulan observaciones sobre la respuesta del Dr. De Brabander a esta pregunta. Como han explicado las Comunidades Europeas, estas hormonas se venden sin receta en los Estados Unidos y el Canadá. En tal situación, el concepto de BPV no puede aplicarse y puede incluso ser engañoso. Los veterinarios no participan en la totalidad del proceso de distribución y administración de estas hormonas a los animales, ya que cualquier ganadero puede usarlas según estime oportuno. Por consiguiente, la afirmación inicial del Dr. Boobis de que el acetato de trembolona "[...] se ha utilizado como agente anabólico en la práctica veterinaria" es totalmente engañosa con respecto a las condiciones realistas de uso de estas hormonas en los Estados Unidos y el Canadá. Además, el pabellón auricular es el único lugar de aplicación autorizado.⁹ Si se

⁹ El documento *US Freedom of information summary, supplemental new animal drug application, NADA 140-897* indica: Vía de administración: implante subcutáneo, mediante pistola de implante, en la parte posterior del tercio medio de la oreja. También en *Freedom of information summary, supplemental new animal*

incumple este requisito, el contenido del implante va directamente a la parte comestible del animal. Por consiguiente, es extremadamente sorprendente que ninguna de las respuestas de las partes demandadas ni de los expertos aborden esta cuestión de la máxima importancia. El Dr. Boisseau afirma que el implante se administra "[...] por implantación subcutánea en la base de la oreja". En tal caso, esta misma práctica constituye un uso gravemente indebido de estos implantes.

Observación del Canadá

164. Las Comunidades Europeas coinciden en que puede pedirse al Dr. De Brabander que proporcione la información adicional que solicita el Canadá. Las Comunidades Europeas confían en que dicha información también respaldará su posición.

Pregunta 50

¿Existen otras medidas a disposición de las Comunidades Europeas (aparte de la prohibición completa) con las que se podría hacer frente a los riesgos provenientes del uso indebido y la no observancia de las buenas prácticas veterinarias con respecto al uso de las hormonas en cuestión para estimular el crecimiento? ¿Habría sido diferente su respuesta cuando se adoptó la Directiva de las CE, en septiembre de 2003? En caso afirmativo, ¿por qué razón?

Observación de los Estados Unidos

165. Los Estados Unidos no hacen referencia ni formulan observaciones sobre la respuesta del Dr. De Brabander a esta pregunta, que apoya plenamente la posición adoptada por las Comunidades Europeas.

Observación del Canadá

166. En sus observaciones sobre la respuesta del Dr. De Brabander, el Canadá no percibe la diferencia entre, por un lado, las posibilidades teóricas de control, según expone el Dr. De Brabander en su respuesta a la pregunta 49, y, por otro, la posibilidad real de reducir los riesgos derivados del uso indebido y el incumplimiento de las BPV que, en opinión del Dr. De Brabander, sólo pueden lograr las Comunidades Europeas mediante una prohibición completa. No existe contradicción entre estas dos afirmaciones.

Pregunta 51

¿Se pone en tela de juicio en el material presentado por las Comunidades Europeas con respecto al uso indebido o el abuso de las hormonas en cuestión en los Estados Unidos y el Canadá la posible aplicabilidad de las normas del Codex con respecto a las importaciones de los Estados Unidos y del Canadá de carne de ganado vacuno tratado con hormonas? [En relación con las buenas prácticas veterinarias, véase el informe el SCVPH en las Pruebas documentales 1, 4 y 17 presentadas por las Comunidades Europeas, los párrafos 125-127 de la Comunicación de réplica de las CE (asunto EE.UU.), los párrafos 107-109 Comunicación de réplica de las CE (asunto Canadá), el párrafo 154 de las Respuestas de las CE a las preguntas del Grupo Especial, Pruebas documentales 12, 67, 68, 69, 70, 73, 96, 102, 103 presentadas por

drug application, NADA 140-897: el Center for Veterinary Medicine (centro para la medicina veterinaria) ha concluido que se han proporcionado instrucciones adecuadas para el uso de estos productos por personas profanas y podrán expendirse sin receta. El prospecto comprende diagramas pictóricos e instrucciones detalladas en lenguaje sencillo. Los medicamentos no son sustancias controladas. Continúa autorizándose la venta sin receta de los productos. El etiquetado es adecuado para el uso previsto e incluye avisos y declaraciones suficientes para prevenir su uso ilegal en terneras jóvenes.

las Comunidades Europeas, los párrafos 32 y 54-65 Comunicación de réplica de los Estados Unidos, el párrafo 75 de la Primera comunicación de los Estados Unidos, los párrafos 107-111 Comunicación de réplica del Canadá, y la página 40 de la Prueba documental 27 presentada por el Canadá.]

Observación de los Estados Unidos

167. Los Estados Unidos hacen referencia a la respuesta del Dr. Boisseau en el párrafo 108 de su comunicación y formulan observaciones sobre la respuesta del Dr. De Brabander en el párrafo 111. Los Estados Unidos se basan de nuevo en las afirmaciones del Dr. Boobis (en los párrafos 109 y 110) para rebatir las pruebas de usos indebidos y abusos proporcionadas por las Comunidades Europeas. Pero ni el Dr. Boobis ni los Estados Unidos rebaten la veracidad, como tal, de los resultados científicos descritos en tales estudios. El Dr. Boobis se limita a afirmar (párrafo 109) que la "probabilidad" de que ocurran es "extremadamente baja". No obstante, no se define qué significa "extremadamente baja", además, desde luego, de que no es cierto.

Observación del Canadá

168. El Canadá deduce de la respuesta del Dr. Boisseau que "en el caso improbable de que no se cumplan las BPV, la aplicabilidad de las normas del Codex no se pone en duda". Sin embargo, en ningún momento ha dicho eso el Dr. Boisseau. Al contrario, el Dr. Boisseau afirma explícitamente que "las Comunidades Europeas están en lo cierto cuando afirman que, en el caso de estos diferentes usos indebidos o abusos, la exposición de los consumidores puede ser totalmente diferente" (respuesta del Dr. Boisseau a la pregunta 48).

g) Otros

Pregunta 52

¿Demuestra la evaluación del riesgo de las Comunidades Europeas, o cualquier otro documento científico citado por las Comunidades Europeas, que el consumo de carne de ganado vacuno tratado con cualquiera de las seis hormonas en cuestión para estimular el crecimiento puede tener efectos adversos para la salud de las personas? En caso afirmativo, ¿por qué razón? De no ser así, ¿qué tipo de pruebas se necesitarían para demostrar esos posibles efectos adversos? ¿Habría sido diferente su respuesta cuando se adoptó la Directiva, en septiembre de 2003?

Observación de los Estados Unidos

169. Aparte de una referencia general a la respuesta del Dr. Boobis en la nota 41, los Estados Unidos no hacen referencia ni comentan las respuestas de los expertos (Dres. Boobis, Boisseau y Guttenplan) a esta pregunta.

Observación del Canadá

170. El Canadá trata de nuevo de inducir a error al Grupo Especial, sacando conclusiones injustificadas, en particular al falsear (en los párrafos 197 y 198) la respuesta del Dr. Guttenplan. Si a la respuesta del Dr. Guttenplan se añaden las de los otros tres científicos que respondieron en sus ámbitos de conocimiento, entonces cuatro de los seis científicos, en opinión de las Comunidades Europeas, coinciden con su planteamiento científico y con la evaluación del riesgo correspondiente a estas hormonas que han realizado. Las Comunidades Europeas sugieren al Grupo Especial que solicite, si lo estima oportuno, a cada uno de los expertos que responda a esta pregunta basándose en sus ámbitos de conocimiento respectivos.

Pregunta 53

Sírvase formular sus observaciones sobre la declaración de las Comunidades Europeas de que las hormonas naturales progesterona y testosterona se utilizan únicamente en combinación con el estradiol-17 β u otros compuestos estrogénicos en los preparados comerciales. ¿Tendría el uso sistemático de estas hormonas en combinación con las sintéticas alguna repercusión en la forma en que deberían realizarse los experimentos científicos y las evaluaciones del riesgo? En caso afirmativo, ¿han tenido en cuenta los documentos científicos citados por las Comunidades Europeas o los informes del JECFA pertinentes los posibles efectos sinérgicos de dichas combinaciones en la salud humana? [Véanse los apartados 4.2 y 4.3 del Dictamen del SCVPH de 2002 en la Prueba documental 1 presentada por los Estados Unidos.]

Observación de los Estados Unidos

171. Los Estados Unidos no hacen referencia ni formulan observaciones sobre las respuestas de los expertos (Dres. Boisseau y Guttenplan) a esta pregunta.

Observación del Canadá

172. La exposición del Canadá es, como mínimo, confusa. El Canadá afirma primero que el Dr. Boisseau y el Dr. Guttenplan "sugieren que la exposición a estas hormonas, tanto por separado como en combinación, es tan baja que la probabilidad de que al evaluarlas en combinación el riesgo aumente es muy reducida". Sin embargo, esta descripción no se corresponde con lo que realmente dijeron el Dr. Boisseau y el Dr. Guttenplan. El Dr. Boisseau se limita a afirmar que "[t]eniendo en cuenta que se ha demostrado que la progesterona y la testosterona no son genotóxicas, no es probable que los análisis de las combinaciones de progesterona o testosterona con estradiol-17 β hubieran detectado efectos sinérgicos distintos de los obtenidos con cada sustancia por separado". Por su parte, el Dr. Guttenplan afirma que "el uso de mezclas debería complicar las evaluaciones del riesgo y los experimentos científicos, ya que habría que evaluar o investigar cada componente por separado y en combinación, y esta es una empresa laboriosa, dado que los agentes individuales pueden producir efectos aditivos, inhibidores o sinérgicos, o no producir ningún efecto. A la luz de las pruebas presentadas, parece que el estrógeno es, con mucho, el agente que genera un riesgo mayor, y, dado que las concentraciones de todas las hormonas en la carne de vacuno son muy reducidas, es poco probable que afecten a la potencia del estrógeno. Sin embargo, no parecen haberse realizado experimentos sobre los efectos de las combinaciones, de modo que existe cierta incertidumbre al respecto".

173. Teniendo en cuenta esta información, la conclusión del Canadá de que "tras demostrarse que el estradiol-17 β no tiene efectos adversos cuando se utiliza como promotor del crecimiento, el riesgo de que su uso en combinación con las otras hormonas produzca efectos adversos es muy reducido" no se basa en ninguna de las declaraciones de los expertos.

Pregunta 54

¿Cuál es el nivel de riesgo aceptable que contemplan las normas del Codex para cada una de las cinco hormonas en cuestión? ¿Qué relación tiene esto con el objetivo expreso de las Comunidades Europeas de "no asumir riesgos derivados de la exposición a residuos adicionales innecesarios en la carne de animales a los que se ha administrado hormonas para estimular el crecimiento"? [Véase el párrafo 149 de la Comunicación de réplica de las CE (asunto EE.UU.).]

Observación de los Estados Unidos

174. Los Estados Unidos no hacen referencia ni formulan observaciones sobre las respuestas de los expertos (Dres. Boisseau, Boobis y Guttenplan) a esta pregunta.

Observación del Canadá

175. Las observaciones del Canadá sobre el riesgo "teórico" y "real" son, de nuevo, engañosas, porque los científicos (Dres. Guttenplan, De Brabander y Sippell) y las Comunidades Europeas han determinado que el consumo de residuos presentes en la carne de animales tratados con estas hormonas para fines de promoción del crecimiento ocasiona un riesgo real. La existencia de dicho riesgo real ha sido confirmada también por el informe de 2002 de los Estados Unidos sobre carcinogénesis y lo que ha llevado hasta ahora a las partes demandadas a hacer caso omiso de las consecuencias reglamentarias de esa conclusión es simplemente una cuestión de definición del nivel de protección adecuado, que es mucho menor en los Estados Unidos y el Canadá que en las Comunidades Europeas. La situación no es diferente de la que se planteó hace pocos años en el caso del Carbadox, argumentado por las partes demandadas ante la OMC en 1997. Es útil recordar aquí el modo en que el Canadá explicó su giro de 360 grados en la cuestión del Carbadox en 2000, sólo tres años después de su persistente insistencia en la OMC sobre la inocuidad del Carbadox:

"El Carbadox es un antibiótico aprobado en la década de los 70 para prevenir y tratar enfermedades del ganado porcino, así como para mantener la ganancia de peso durante períodos de estrés, como en el destete. Se ha comprobado que el medicamento y los subproductos derivados de su metabolismo en el organismo pueden producir cáncer en ratas. No obstante, cuando se respeta un período de suspensión del tratamiento (es decir, el cese de la administración del medicamento antes del sacrificio) adecuado, no se detectan el medicamento ni sus productos de degradación en los alimentos obtenidos del animal tratado. El Carbadox se aprobó con la condición de que se cumpliera estrictamente este período de suspensión especificado de 35 días.

No obstante, **los informes de uso indebido y contaminación accidental**, combinados con **una mayor capacidad científica** de detectar los productos de la degradación del Carbadox, generaron una gran preocupación por la inocuidad del producto. El primer incidente notificado se produjo en el otoño de 2000 cuando los cerdos de una granja en Québec fueron alimentados accidentalmente con Carbadox y fueron sacrificados sin respetar el período de suspensión. Se paralizó la comercialización de todos los productos afectados, fueron retirados de los estantes de las tiendas y se puso en marcha una investigación del incidente, que se amplió posteriormente, examinándose el uso de Carbadox en toda la industria porcina del Canadá.

En febrero de 2001, en respuesta a la auditoría de la Unión Europea en el otoño de 2000 del programa de control de residuos del Canadá, este país se comprometió públicamente a reevaluar el uso de Carbadox en cerdos.

Basándose en la reevaluación, el ministerio de sanidad del Canadá (Health Canada) propuso modificar la legislación alimentaria del país para prohibir la venta de cualquier medicamento que contuviera Carbadox destinado a ser administrado a animales destinados a la producción de alimentos."¹⁰ (sin negritas ni subrayar en el original)

¹⁰ Véase el sitio Web de Health Canada en: http://www.hc-sc.gc.ca/ahc-asc/media/nr-cp/2001/2001_88_e.html, visitado el 11 de julio de 2006.

Pregunta 55

¿Se evalúa en los Dictámenes de las Comunidades Europeas, o en otros documentos científicos citados por las CE, en qué medida contribuyen los residuos de las hormonas promotoras del crecimiento en la carne a lo que las Comunidades Europeas denominan "riesgos aditivos derivados de las exposiciones acumulativas de las personas a peligros múltiples, además de la producción endógena de algunas de estas hormonas por los animales y las personas"? ¿Habría sido diferente su respuesta cuando se adoptó la Directiva de las CE, en septiembre de 2003? En caso afirmativo, ¿por qué razón? [Véanse el párrafo 151 de las Respuestas de las CE a las preguntas del Grupo Especial, los párrafos 43-44 de la Comunicación de réplica de los Estados Unidos, y los párrafos 83-85 de la Comunicación de réplica del Canadá.]

Observaciones de los Estados Unidos y el Canadá

176. Los Estados Unidos hacen referencia a las respuestas de los Dres. Boisseau y Guttenplan en los párrafos 23 y 25 de su comunicación, pero no ponen en duda la exactitud de las observaciones del Dr. Guttenplan. La realidad es que la decisión del JECFA de establecer una IDA para el estradiol-17 β se basó en la supuesta ausencia de pruebas sobre la genotoxicidad *in vivo* y el uso aparentemente inocuo de anticonceptivos orales y de sustitutos de los estrógenos en la posmenopausia, que implicaba la existencia de un umbral para el efecto cancerígeno del estradiol-17 β . Pero ambas premisas son erróneas y, en cualquier caso, las circunstancias han cambiado desde entonces, ya que existen ahora pruebas claras de la genotoxicidad *in vivo* y pruebas de un mayor riesgo de cáncer en mujeres que toman anticonceptivos orales y en las que se someten a terapias estrogénicas en la posmenopausia. Incluso si existiera un umbral (y no debería existir, debido a la genotoxicidad), la producción endógena de estradiol-17 β supera evidentemente dicho umbral, ya que se dan casos de cáncer de mama, endometrio y ovario mediados por estrógenos en mujeres. De modo que cualquier exposición adicional a estrógenos, por ejemplo a los presentes en los alimentos, aumentaría inevitablemente el riesgo.

177. Además, como han explicado antes las CE, la crítica de los Estados Unidos a la afirmación de las CE de que "cualquier exposición excesiva" aumentaría el riesgo es incorrecta porque se ha demostrado el concepto de aditividad de las concentraciones de estrógenos, incluida la demostración del principio " $0+0 \approx 0$ " (es decir, que dos dosis que no producen efectos detectables por separado producen un efecto observable cuando se suman). En consecuencia, es evidente que cualquier dosis es importante.

Pregunta 56

¿Ha tenido el JECFA/Codex en cuenta estos "riesgos aditivos" en su evaluación del riesgo de las cinco hormonas? ¿Hay directrices reconocidas internacionalmente para la realización de evaluaciones de los "riesgos aditivos"?

Observación de los Estados Unidos

178. Las Comunidades Europeas sugieren que se aclare en la audiencia si el JECFA tiene en cuenta en su evaluación la cuestión de los riesgos aditivos. Los Estados Unidos hacen referencia a las respuestas de los Dres. Boisseau y Boobis a esta pregunta en el párrafo 26 de su comunicación, pero de nuevo recurren a la idea de "aumento nimio", algo que, evidentemente, no pueden demostrar mediante pruebas científicas. De hecho, lo cierto es exactamente lo contrario: se ha demostrado que la adición de una dosis exógena a una hormona endógena que ya ocasiona respuestas aumentará el riesgo y no habrá umbral (véase: Hoel D.G., *Incorporation of background in dose-response models*, en Fed. Proc. 39, 73-75 (1980)). No obstante, se aplica la premisa de la no linealidad (existencia de un umbral).

Observación del Canadá

179. Las observaciones del Canadá sobre las respuestas de los expertos describen la cuestión a medias. En efecto, el Canadá no se da cuenta de que el Dr. Boisseau afirmó que en el caso de las hormonas sintéticas promotoras del crecimiento, el JECFA/CODEX no tuvo en cuenta estos "riesgos aditivos", probablemente porque no existen directrices reconocidas internacionalmente para la evaluación de "riesgos aditivos". El Canadá cita, y aprueba, en sus observaciones la respuesta del Dr. Boobis. Pero el riesgo "aditivo" que ambos tienen en mente es muy diferente al descrito por las Comunidades Europeas. Para el Canadá y el Dr. Boobis, el JECFA supuestamente tiene en cuenta tales riesgos mediante el mecanismo de "márgenes de seguridad" y basándose en premisas que son, obviamente, totalmente insuficientes y científicamente inadecuadas para este tipo de sustancias genotóxicas.

Pregunta 57

El Canadá señala que "una única molécula, que las Comunidades Europeas consideran tan peligrosa cuando está presente en la carne de animales tratados con hormonas promotoras del crecimiento, deja de pronto de considerarse en absoluto peligrosa cuando se consume en la carne de animales tratados con fines terapéuticos o zootécnicos. La preocupación de las Comunidades Europeas por la capacidad genotóxica del estradiol-17 β desaparece de pronto y de forma inexplicable". ¿En qué medida tienen en cuenta las Comunidades Europeas los tratamientos hormonales del ganado vacuno para fines diferentes de la promoción del crecimiento, por ejemplo con fines terapéuticos o zootécnicos, en su evaluación de los efectos acumulativos del consumo de carne que contiene residuos de las hormonas en cuestión? ¿Habría sido diferente su respuesta cuando se adoptó la Directiva de las CE, en septiembre de 2003? En caso afirmativo, ¿por qué razón? [Véanse el párrafo 97 de la Comunicación de réplica del Canadá y los párrafos 17-20 de la declaración de apertura de los Estados Unidos.]

Observación de los Estados Unidos

180. Los Estados Unidos hacen referencia a las respuestas de los expertos (Dres. Boisseau, Boobis y Guttenplan) a esta pregunta en el párrafo 24 de su comunicación. Al contrario de lo que afirman los Estados Unidos, el Dr. Guttenplan sí responde a la pregunta del Grupo Especial sobre si las Comunidades Europeas, en sus Dictámenes, tuvieron estos tratamientos en cuenta en una evaluación de los efectos acumulativos. El Dr. Guttenplan afirma que las Comunidades Europeas "no [los] tienen en realidad en cuenta en sus evaluaciones del riesgo"; a continuación menciona los motivos y afirma que la respuesta de las CE es "razonable".

Observación del Canadá

181. El Canadá extrae la conclusión equivocada de la respuesta de los expertos cuando afirma que "las observaciones de los expertos indican que las CE intentan mantener una postura que encierra una contradicción: que las hormonas son genotóxicas para algunos fines y no para otros". En efecto, mientras el Dr. Boisseau cuestiona la lógica de la excepción limitada que plantean las CE para el uso de hormonas por motivos zootécnicos y terapéuticos, el Dr. Guttenplan manifiesta expresamente su apoyo al planteamiento de las CE. Lo que está en cuestión no es la genotoxicidad de las hormonas, como trata de hacer ver el Canadá, sino que se trata puramente de una decisión de gestión del riesgo: se supone que en estas circunstancias limitadas las hormonas no entrarán en la cadena alimentaria y, por consiguiente, que no supondrán un riesgo para la salud de los consumidores. Por el mismo motivo, por cierto, es también incorrecta la conclusión del Dr. Boisseau de que esta excepción limitada pondría en cuestión la totalidad del planteamiento adoptado por las Comunidades Europeas. De hecho, las Comunidades Europeas siempre han perseguido el objetivo de la protección de la salud. El uso de estas hormonas por motivos zootécnicos y terapéuticos no pone en peligro este objetivo y, en cualquier caso, el Órgano de Apelación ya rechazó esta posibilidad en 1998.

Pregunta 58

Sírvase formular sus observaciones sobre la declaración de las CE que figura en el párrafo 94 de las Respuestas de las CE a las preguntas del Grupo Especial de que "la única conclusión que puede deducirse de la información científica disponible es que cuanto mayor sea la exposición a los residuos de estas hormonas mayor será probablemente el riesgo", teniendo en cuenta el párrafo 105 de la Comunicación de réplica del Canadá.

Observación de los Estados Unidos

182. Los Estados Unidos hacen referencia a las respuestas de los expertos (Dres. Boobis, Guttenplan y Boisseau) a esta pregunta en los párrafos 24 y 25 de su comunicación. Citan las palabras siguientes del Dr. Guttenplan: "Esta afirmación de las CE es realmente muy poco sólida.", pero, convenientemente, omiten el resto de su declaración: "No obstante, la alternativa sería sugerir un riesgo que podría ser muy inexacto, debido a las limitaciones derivadas de la ausencia de datos fiables sobre las concentraciones de hormonas en la carne. Quizá habría sido mejor sugerir varias hipótesis, que se podrían validar o refutar en estudios posteriores." Por consiguiente, el Dr. Guttenplan sugiere que [se consideren] otras hipótesis. Las Comunidades Europeas sugieren al Grupo Especial que solicite, si lo estima oportuno, al Dr. Guttenplan que explique qué otras hipótesis tiene en mente.

Observación del Canadá

183. La observación del Canadá (párrafo 210) es también incompleta y en parte falsa, porque las Comunidades Europeas han demostrado que si se tienen en cuenta las concentraciones de producción endógena pertinentes, se alcanzarán, e incluso se superarán con facilidad las IDA establecidas por JECFA.

Pregunta 59

¿Se identifica en la información científica citada por las Comunidades Europeas algún efecto adverso sobre el sistema inmunitario resultante del consumo de carne de ganado vacuno tratado con las hormonas promotoras del crecimiento en cuestión? ¿Habría sido diferente su respuesta cuando se adoptó la Directiva, en septiembre de 2003? En caso afirmativo, ¿por qué razón? [Véase el párrafo 132 de la Comunicación de réplica del Canadá.]

Observaciones de los Estados Unidos y el Canadá

184. Los Estados Unidos hacen referencia a las respuestas de los expertos (Dres. Boobis, Boisseau y Guttenplan) a esta pregunta en el párrafo 86 de su comunicación. El Canadá aborda la cuestión en el párrafo 211 de su comunicación. Ni uno ni otro formulan observaciones sobre la evidente contradicción existente en las afirmaciones que citan. Mientras el Dr. Boobis niega que existan pruebas de efectos adversos sobre el sistema inmunitario, tanto el Dr. Boisseau como el Dr. Guttenplan reconocen que sí existen tales pruebas.

Pregunta 60

¿Se señala y evalúa en la información científica citada por las Comunidades Europeas si hay alguna diferencia, en términos de posibles efectos adversos sobre la salud humana resultantes del consumo de carne de ganado vacuno tratado con hormonas con fines de promoción del crecimiento, entre la administración de estas hormonas como aditivos del pienso (MGA) o por medio de implantes? ¿Tiene usted conocimiento de alguna diferencia?

Observación de los Estados Unidos

185. Los Estados Unidos únicamente hacen referencia a la respuesta del Dr. Guttenplan a esta pregunta. En la nota 114 de su comunicación indican que la afirmación del Dr. Guttenplan de que el acetato de melengestrol puede administrarse como aditivo en el pienso o como implante es incorrecta.

Observación del Canadá

186. La afirmación del Canadá (párrafo 212) de que el Dr. Boobis acierta al argumentar que no se produciría un uso indebido "si la administración es en forma de aditivos en el pienso" no tiene fundamento. El ejemplo del Carbadox puede resultar útil de nuevo, ya que esta sustancia también se administraba como aditivo en el pienso. Pero, según han explicado antes las Comunidades Europeas a propósito de la pregunta 54, el Canadá ha admitido que se ha producido un uso indebido de este producto y, de hecho, en un grado tal que llevó a prohibirlo también por este motivo.

Pregunta 61

En su opinión, y teniendo en cuenta la información proporcionada por las partes, así como la labor realizada por el JECFA y el Codex, ¿permitía la información científica con que contaban las Comunidades Europeas cuando aprobaron su Directiva (en septiembre de 2003) hacer una evaluación (cuantitativa o cualitativa) de la probabilidad de efectos adversos en la salud humana como consecuencia del consumo de carne de ganado vacuno tratado con: a) progesterona, b) testosterona, c) trembolona, d) zeranol, y e) acetato de melengestrol? ¿Sería diferente su respuesta si tuviera en cuenta la información científica proporcionada después de la aprobación de la Directiva?

Observaciones de los Estados Unidos y el Canadá

187. Como en tantas ocasiones anteriores, la afirmación de los Estados Unidos de que "[l]as respuestas de los expertos confirman que las pruebas científicas y la información relativa a las cinco hormonas son suficientes para evaluar los riesgos" no refleja lo que han dicho los expertos en realidad. De hecho, únicamente el Dr. Boobis ha manifestado esta opinión (párrafos 48 y 49 de su comunicación).

188. El Dr. Boisseau declina formular observaciones sobre la pregunta y él mismo señala que "no [sabe] realmente con qué información contaban las Comunidades Europeas cuando aprobaron su Directiva". Además, el Dr. Guttenplan adopta una posición muy matizada y, en parte, opuesta. Acerca de la trembolona y el zeranol, declara que "con la información disponible cuando se adoptó la Directiva, no podía descartarse la posibilidad de que existieran efectos adversos". Los Estados Unidos tratan de desautorizar esta afirmación señalando que el Dr. Guttenplan piensa, equivocadamente, que la trembolona es un estrógeno.

189. Sin embargo, es posible que el Dr. Guttenplan no esté completamente equivocado, ya que, según han documentado Bauer y otros, la trembolona presenta tres actividades hormonales independientes, combinadas en una sola sustancia. Se une al receptor de andrógenos, al receptor de progestágenos y al receptor de glucocorticoides. Estas propiedades no se habían documentado antes. El Dr. Boobis y, desde luego, los Estados Unidos (párrafo 49) todavía se refieren en sus afirmaciones a la trembolona como un andrógeno. El resultado mencionado es claramente relevante para la evaluación del riesgo del acetato de trembolona. Si un único compuesto muestra múltiples actividades hormonales, es preciso considerar el potencial de la actividad sinérgica. Véase Bauer E.R.S., Daxenberger A., Petri T., Sauerwein H. y Meyer H.H.D.: *Characterisation of the affinity of different anabolics and synthetic hormones to the human androgen receptor, human sex*

hormone binding globulin and to the bovine progestin receptor, en APMIS 108: 838-846 (2000) (Prueba documental 15 presentada por las Comunidades Europeas).

190. Las Comunidades Europeas están, no obstante, en desacuerdo con la afirmación del Dr. Guttenplan de que la información relativa al acetato de melengestrol y su evaluación "parece correcta" y desearían que el Grupo Especial solicitara al Dr. Guttenplan que proporcione una explicación más detallada de dicha afirmación, teniendo en cuenta, en particular, las nuevas pruebas proporcionadas por las Comunidades Europeas.

191. Las Comunidades Europeas consideran que el Grupo Especial también debería solicitar a los otros expertos que no han opinado sobre esta cuestión que adopten una posición basada en sus propios ámbitos de conocimiento, ya que las Comunidades Europeas entienden que, en opinión de los expertos -por sus respuestas a las otras preguntas-, la información disponible no permitió a las Comunidades Europeas realizar una evaluación del riesgo plena y completa.

Pregunta 62

¿Respalda la información científica en la que se basan las Comunidades Europeas la opinión de las CE de que los nuevos estudios científicos iniciados desde 1997 han detectado nuevas e importantes lagunas, insuficiencias y contradicciones en la información y los conocimientos científicos actualmente disponibles sobre estas hormonas, que hacen necesario realizar estudios científicos adicionales antes de poder evaluar el riesgo para la salud humana derivado del consumo de carne de ganado vacuno tratado con estas hormonas con fines de promoción del crecimiento? ¿Habría sido diferente su respuesta cuando se adoptó la Directiva, en septiembre de 2003? En caso afirmativo, ¿por qué razón? [Véase the following references for the two questions above:

- párrafos 58-94 y 125-129 de la Primera comunicación de los Estados Unidos, párrafos 28-32 de la Comunicación de réplica de los Estados Unidos
- párrafos 116-124 de la Primera comunicación del Canadá, párrafos 74, 130-135 de la Comunicación de réplica del Canadá (Canadá - Prueba documental 23)
- párrafos 108, 147, 162-169 de las Respuestas de las CE a las preguntas del Grupo Especial, párrafos 143-174 de la Comunicación de réplica de las CE (asunto EE.UU.), y párrafos 148-166 de la Comunicación de réplica de las CE (asunto Canadá)
- Canadá - Prueba documental 32 provides a detailed table outlining the chronology of JECFA's assessment of these hormones and the resulting documentation]

Observaciones de los Estados Unidos y el Canadá

192. Los Estados Unidos hacen referencia a las respuestas de los expertos (Dres. Boisseau, Boobis y Guttenplan) a esta pregunta en los párrafos 49 a 53, 90, 103, 109 y 110. Como en tantas ocasiones anteriores, tratan de hacer creer que "las respuestas de los expertos" confirman su opinión, cuando sólo uno o dos lo han hecho y otro ha adoptado la opinión contraria (párrafos 51 y siguientes). De hecho, el Dr. Guttenplan ha mencionado varios ejemplos de lagunas importantes señaladas en los 17 estudios. Los Estados Unidos afirman que la mayoría se refieren al estradiol-17 β y que, por consiguiente, no son relevantes a efectos de la prohibición provisional de las otras cinco sustancias hormonales (párrafo 52). Esta afirmación es errónea.

193. En particular, es de nuevo útil examinar algunas de las observaciones realizadas por el Dr. Boobis sobre cada uno de los estudios financiados por las Comunidades Europeas para determinar su relevancia y las lagunas y nivel de incertidumbre que han determinado.

194. Con respecto al estudio "*Experimental studies in rabbits*", de Rajpert-De Meyts y otros, hasta ahora sólo se ha publicado una parte del mismo relativa al metabolismo y la transferencia transplacentaria (Lange y otros *Xenobiotica* 2002). Los resultados relativos a los efectos sobre el sistema reproductor del zeranol, el acetato de trembolona y el acetato de melengestrol en conejos expuestos durante su desarrollo se resumieron en un informe detallado (por Rajpert-De Meyts y otros) enviado a las Comunidades Europeas en diciembre de 2001 el cual se complementó con información adicional en la primavera de 2002. El estudio no se ha presentado aún para su publicación en otros medios por los motivos siguientes:

- Se habían publicado previamente resultados similares relativos a los efectos del zeranol y el estradiol sobre la espermatogénesis y las reservas epididimales en otro modelo con animales (toros) por Veeramachaneni y otros: *Environ & Appl Toxicol* 1988; 10: 73-81, de modo que esta parte del estudio con conejos tenía únicamente valor de confirmación;
- En el transcurso del estudio con conejos, se recogieron y almacenaron cientos de muestras de tejidos, sueros y semen, y sólo se ha completado una parte de las investigaciones, por falta de financiación. Algunos de los estudios subsiguientes aún están realizándose. El estudio se presentará para su publicación cuando hayan finalizado estas investigaciones.

195. La evaluación que hace el Dr. Boobis del estudio de Lange y otros y del correspondiente informe (Rajpert-De Meyts y otros) es parcial. La frase en la que afirma que "*no se producía una acumulación neta de los compuestos en los tejidos fetales*" sólo es cierta en parte, ya que no menciona que las concentraciones de los residuos tras el tratamiento con acetato de melengestrol fueron en realidad mayores en el músculo fetal que en el materno.

196. La parte no publicada del estudio de la exposición en tres etapas diferentes del desarrollo proporcionó abundantes datos que el Dr. Boobis rechaza con la siguiente declaración: "*No está claro si los cambios que se observaron eran constantes y, por tanto, estaban asociados al compuesto, ya que se utilizó una única dosis de cada compuesto.*" En realidad, el informe sí indicaba muy claramente que el estudio estuvo precedido por un estudio piloto de determinación de la dosis en el que se investigaron tres dosis diferentes de los tres compuestos. Únicamente se seleccionaron para el estudio definitivo las dosis más bajas, porque las dosis más altas ocasionaron cambios adversos abundantes. En contra de la afirmación del Dr. Boobis de que "*[t]ampoco es evidente si la magnitud de todos los cambios observados era estadísticamente significativa*", se realizó un análisis estadístico pormenorizado, y se destacaron claramente en el informe todos los cambios significativos, con valores $p < 0,01$ y $p < 0,05$, que mostraban los efectos del esteroide anabólico utilizado.

197. Con respecto al estudio *Genotoxic potential of xenobiotic growth promoters and their metabolites*, si bien es cierto que no ha proporcionado pruebas claras de la genotoxicidad de la trembolona, el acetato de melengestrol y el zeranol en varios sistemas de análisis *in vitro*, los estudios del metabolismo han mostrado claramente que los tres compuestos generan numerosos metabolitos antes desconocidos, que pueden o no ocasionar efectos adversos. Por consiguiente, el valor de este estudio es que demuestra que el metabolismo en el organismo de los tres promotores del crecimiento xenobióticos puede ser mucho más complejo que lo que se pensaba anteriormente. Por desgracia, no pudo determinarse la estructura de ninguno de los metabolitos nuevos en el tiempo limitado en que se desarrolló el estudio, lo que impidió su publicación en revistas científicas examinadas por expertos. No obstante, es preciso estudiar más a fondo las estructuras de estos metabolitos nuevos y sus

actividades biológicas para mejorar la evaluación del riesgo. Lo mismo cabe decir de la observación de la formación de aductos de ADN, aunque en concentraciones bajas, con trembolona en hepatocitos de rata mediante el análisis de posmarcado. Tanto si estos aductos contienen trembolona como si no, deben caracterizarse más a fondo para asegurarse de que no ocasionan riesgos.

198. Con respecto al conjunto de estudios sobre el metabolismo del estradiol en el ganado vacuno, el Dr. Boobis ha señalado correctamente la presencia de ésteres de estradiol-17 como residuos tisulares. No obstante, su observación no contempla una posible vía de absorción diferente por la circulación linfática. Esta posibilidad específica se ha comprobado en el mismo conjunto de estudios en cochinillos provistos de cánulas. Con respecto a este tipo específico de estrógenos, no se conoce actualmente la medida en que producen algún efecto hormonal, no solo en tejidos periféricos sino también en el intestino, al ser ingeridos. Además, cuando se considera la formación *in situ* de estrógenos de catecol en tejidos diana de consumidores expuestos (en particular en el intestino), no se dispone aún de información completa sobre los residuos del compuesto originario ni tampoco sobre los metabolitos, concretamente el estradiol-alfa. Este último compuesto proporciona el mismo patrón de formación de aductos de ADN y catecoles que el estradiol (Jouanin y otros, *Steroids* 67 (2002), 1091-1099). Esta información es fundamental para evaluar el riesgo de genotoxicidad de los residuos de todos los estrógenos, no sólo del estradiol. Es preciso recordar que todos los datos sobre residuos tisulares de estrógenos se obtuvieron mediante un procedimiento espectrofísico plenamente validado, lo que descarta cualquier duda relacionada con señales de falsos positivos. Nunca se habían obtenido datos de referencia con tanta sensibilidad y precisión de ninguna de las otras hormonas consideradas anteriormente.

199. Por lo que se refiere a la crítica del Dr. Boobis sobre el estudio de Chakravarti y otros, en particular la observación de que los dos principales aductos formados por la E2-3,4-quinona son de tipo N3Ade y N7Gua, cabe señalar que ambos tipos de aductos son liberados espontáneamente del ADN (un proceso conocido como despurinación) pero a velocidades diferentes (Zahid y otros, 2006): la despurinación del N3Ade es mucho más rápida que la del N7Gua. Por consiguiente, en el caso del aducto N7Gua puede producirse una reparación exacta del ADN mientras que el aducto N3Ade puede no ser reparado correctamente y generar mutaciones del tipo observado en los estudios de la mutagenicidad. Lo que es importante destacar, no obstante, es que Chakravarti y otros (*Oncogene*, 20; 7945-7953, 2001) han detectado mutaciones en el gen *H-ras* en la piel de ratones SENCAR tras el tratamiento dérmico con E2-3,4-quinona, y la naturaleza específica de las mutaciones detectadas concuerda con la esperada despurinación de la adenina debida a la formación de un aducto E2-3,4-quinona-adenina. Este hecho tiene relación con la mutagenicidad potencial del estradiol en seres humanos: en primer lugar, sabemos que se produce metabolismo oxidativo del E2 al metabolito E2-3,4-quinona en tejido mamario humano porque se han detectado aductos de E2-quinona con glutatona (Yue y otros *J. Steroid Biochem. Mol. Biol.* 86: 477-486, 2003); en segundo lugar, se han detectado aductos de E2-3,4-quinona con adenina y guanina en el tejido mamario de ratas del ACI a las que se inyectó 4-OH E2 o E2-3,4-quinona en el tejido de las glándulas mamarias (*Carcinogenesis*, 25; 289-297, 2004). De modo que la crítica del Dr. Boobis no tiene, al parecer, en cuenta el importante hecho de que la mutagenicidad *in vivo* es ahora un hecho demostrado, gracias a este y a los otros estudios citados por las Comunidades Europeas en relación con la anterior pregunta 13.

200. Por consiguiente, el Dr. Boobis proporciona una descripción parcial y selectiva de determinados aspectos de estos estudios. No obstante, la importancia de estos estudios no se cuestiona. Si algunos de los resultados obtenidos por algunos de estos estudios no son claros o inequívocos, esto simplemente fortalece la posición de las CE de que han aparecido recientemente lagunas importantes en nuestros conocimientos que impidieron completar una evaluación del riesgo en el período 2000-2002, e incluso hoy, de las cinco hormonas (con la excepción del estradiol-17 β).

ANEXO F-4

OBSERVACIONES DE LOS ESTADOS UNIDOS SOBRE LAS RESPUESTAS DE LOS EXPERTOS CIENTÍFICOS, EL CODEX, EL JECFA Y EL CIIC A LAS PREGUNTAS FORMULADAS POR EL GRUPO ESPECIAL

(30 de junio de 2006)

A. INTRODUCCIÓN

1. Los Estados Unidos agradecen esta oportunidad de formular observaciones sobre las respuestas recibidas de los seis expertos científicos y de las tres organizaciones internacionales escogidas por el Grupo Especial. Los Estados Unidos situarán en primer lugar el contexto de las respuestas de los expertos y de las organizaciones a la vista de la función que corresponde a los expertos científicos en este procedimiento; después formularán observaciones sobre las respuestas y sugerirán aclaraciones que podrían mejorar la utilidad de las respuestas en el contexto de la presente diferencia; finalmente, los Estados Unidos presentarán un resumen de las conclusiones que pueden extraerse de las respuestas de los expertos.

B. FUNCIÓN DE LOS EXPERTOS CIENTÍFICOS

2. Como ya señalaron los Estados Unidos en sus observaciones de 3 de noviembre de 2005 acerca de los procedimientos de consulta a los expertos propuestos por el Grupo Especial, la función de los expertos científicos es limitada. Los expertos científicos pueden aportar a los grupos especiales información y asesoramiento, así como sus opiniones sobre determinados aspectos del asunto objeto de la diferencia.¹ Los expertos pueden proporcionar a los grupos especiales perspectivas, información y asesoramiento cruciales sobre temas técnicos y científicos, habilitando a los grupos especiales a adoptar determinaciones jurídicas, por ejemplo, si una medida se basa realmente en una evaluación del riesgo o cumple las condiciones de una medida provisional en el sentido del *Acuerdo sobre la Aplicación de Medidas Sanitarias y Fitosanitarias* ("Acuerdo MSF") de la OMC.

C. OBSERVACIONES SOBRE LAS RESPUESTAS DE LOS EXPERTOS

3. Las preguntas del Grupo Especial a los expertos y a las organizaciones internacionales tocaban varios temas. Si bien los expertos no dieron respuestas idénticas a todas las preguntas, lo que no es sorprendente, están de acuerdo en diversas cuestiones clave.

4. Los Estados Unidos han identificado los siguientes temas en las preguntas del Grupo Especial:

- 1) Evaluación del riesgo²: ¿Qué documentos internacionales de orientación existen relativos a la realización de una evaluación del riesgo derivado de los residuos de fármacos veterinarios? ¿Qué pasos se deben seguir para hacer una evaluación del

¹ Véanse el *Acuerdo sobre la Aplicación de Medidas Sanitarias y Fitosanitarias*, párrafo 2 del artículo 11; y el *Entendimiento relativo a las normas y procedimientos por los que se rige la solución de diferencias*, artículo 13.

² Véanse, por ejemplo, las preguntas 3 a 14, 36, 37, 55 y 57 del Grupo Especial a los expertos.

riesgo? ¿Los Dictámenes³ de las Comunidades Europeas ("las CE") cumplen los pasos necesarios que forman parte de una evaluación del riesgo?

- 2) Pruebas científicas relativas al estradiol-17 β ⁴: ¿Las pruebas científicas citadas en los Dictámenes de las CE demuestran que los efectos cancerígenos del estradiol-17 β están relacionados con algún mecanismo distinto de la actividad hormonal? ¿Las pruebas científicas demuestran que el estradiol-17 β es genotóxico cuando se consume como residuo de la carne? ¿Las pruebas científicas demuestran que el estradiol-17 β tendrá efectos cancerígenos o tumorigenos en las concentraciones encontradas en residuos en carne de vacuno tratado?
- 3) Pruebas científicas relativas a las cinco hormonas prohibidas provisionalmente⁵: ¿Las pruebas científicas y la información relativa a las cinco hormonas son suficientes para hacer una evaluación del riesgo para la salud humana derivado del consumo de carne de vacuno tratado con las cinco hormonas para estimular su crecimiento? ¿Las pruebas científicas citadas por las CE en sus Dictámenes demuestran que alguna de las cinco hormonas tiene potencial genotóxico o es cancerígena mediante algún mecanismo distinto de su actividad hormonal? ¿La documentación científica elaborada y citada por las CE (incluidos los "17 estudios"⁶) señalan alguna carencia o insuficiencia en las pruebas científicas que hagan necesarios más estudios antes de poder evaluar el riesgo derivado del consumo de carne de vacuno tratado con las cinco hormonas del crecimiento?
- 4) Pruebas científicas relativas a las hormonas en general⁷: ¿Cada una de las hormonas utilizadas para la promoción del crecimiento en ganado vacuno se ha evaluado durante un tiempo suficiente, sin que se hayan detectado indicios de efectos adversos,

³ Los Dictámenes de las CE, o "evaluaciones del riesgo", comprenden los documentos siguientes: *Opinion of the Scientific Committee on Veterinary Measures Relating to Public Health: Assessment of potential risks to human health from hormone residues in bovine meat and meat products* (Dictamen del Comité científico de las medidas veterinarias relacionadas con la salud pública (SCVPH): evaluación de los posibles riesgos para la salud humana de los residuos de hormonas contenidos en la carne y los productos cárnicos de bovino), de 30 de abril de 1999 (Dictamen de 1999) (Estados Unidos - Prueba documental 4); *Review of specific documents relating to the SCVPH opinion of 30 April 99 on the potential risks to human health from hormone residues in bovine meat and meat products* (Examen de documentos específicos relativos al Dictamen del SCVPH, de 30 de abril de 1999, sobre los posibles riesgos para la salud humana de los residuos de hormonas contenidos en la carne y los productos cárnicos de bovino), de 3 de mayo de 2000 (Examen de 2000) (Estados Unidos - Prueba documental 17); y *Opinion of the Scientific Committee on Veterinary Measures Relating to Public Health on Review of previous SCVPH opinions of 30 April 1999 and 3 May 2000 on the potential risks to human health from hormone residues in bovine meat and meat products* (Dictamen sobre el examen de Dictámenes previos, de 30 de abril de 1999 y 3 de mayo de 2000, emitidos por el SCVPH sobre los posibles riesgos para la salud humana de los residuos de hormonas contenidos en la carne y los productos cárnicos de bovino), de 10 de abril de 2002 (Dictamen de 2002) (Estados Unidos - Prueba documental 1).

⁴ Véanse, por ejemplo, las preguntas 13 a 20 del Grupo Especial a los expertos.

⁵ Véanse, por ejemplo, las preguntas 21, 25, 38 a 42, 61 y 62 del Grupo Especial a los expertos.

⁶ En 1998 y 1999 las CE encargaron 17 estudios (denominados colectivamente "los 17 estudios") con la finalidad declarada de suplir las carencias de información y generar apoyo para las conclusiones alcanzadas en los Dictámenes. Véase la Primera comunicación escrita de los Estados Unidos, párrafo 24; la Primera comunicación escrita de las CE, párrafo 142.

⁷ Véanse, por ejemplo, las preguntas 22 a 24, 26, 43, 52 a 54, 59 y 60 del Grupo Especial a los expertos.

para resolver adecuadamente cualquier preocupación relacionada con períodos de latencia del cáncer prolongados? ¿Los estudios epidemiológicos citados por las CE detectan alguna relación entre el cáncer y los residuos de las hormonas en la carne? ¿La documentación citada por las CE demuestra que la carne de vacuno tratado con hormonas del crecimiento constituye un riesgo para los grupos de población sensibles? ¿La documentación citada por las CE demuestra otros riesgos para la salud humana derivados del consumo de residuos de las hormonas presente en carne de vacuno tratado para estimular su crecimiento, por ejemplo, efectos sobre el sistema inmunitario?

- 5) Pruebas científicas relativas a los residuos⁸: ¿Hasta qué punto las CE han evaluado información sobre los niveles reales de residuos de hormonas naturales y sintéticas? ¿Las CE han tenido en cuenta estos niveles en sus Dictámenes? ¿Por qué y cómo volvió a evaluar el Comité Mixto FAO/OMS de Expertos en Aditivos Alimentarios ("JECFA") las tres hormonas naturales en 1999?
- 6) Pruebas científicas relativas a las buenas prácticas veterinarias⁹: ¿La documentación citada por las CE demuestra que existe riesgo para la salud humana derivado del uso indebido de las hormonas del crecimiento en los Estados Unidos? ¿Las CE han evaluado este riesgo? ¿La documentación citada por las CE sobre el uso indebido o el abuso de hormonas pone en cuestión las normas de la Comisión del Codex Alimentarius ("Codex") sobre la inocuidad de la carne de ganado vacuno tratado con hormonas para la promoción del crecimiento?

5. Estos temas están relacionados con el Anexo A, párrafo 4 (definición de la evaluación del riesgo) y con el artículo 5 del Acuerdo MSF, sobre todo con el párrafo 1 de ese artículo (si la prohibición de las CE del estradiol-17 β se basa en una evaluación del riesgo adecuada a las circunstancias); con el párrafo 2 (si la pretendida evaluación del riesgo de las CE tiene en cuenta los testimonios científicos existentes; los procesos y métodos de producción pertinentes; los métodos pertinentes de inspección, muestreo y prueba); con el párrafo 6 (si la prohibición por las CE de la importación de carne y productos cárnicos no entraña un grado de restricción del comercio mayor del requerido para lograr su nivel adecuado de protección sanitaria); y con el párrafo 7 (sobre todo los dos primeros elementos de la prueba acumulativa de cuatro partes del párrafo 7: si las prohibiciones provisionales de las CE se han impuesto en un caso en el que los testimonios científicos pertinentes son insuficientes y si se han adoptado basándose en la información pertinente de la que se dispone).

6. Además, estos temas se enmarcan en el siguiente contexto objetivo descrito con mayor detalle en la Primera comunicación escrita de los Estados Unidos.¹⁰ La prohibición de las hormonas por las CE conlleva la prohibición de la importación y comercialización de carne y productos cárnicos de ganado bovino al cual se haya administrado cualquiera de las seis hormonas (estradiol-17 β , testosterona, progesterona, zeranol, acetato de trembolona, y acetato de melengestrol) para estimular su crecimiento. Los Estados Unidos permiten la administración de estas hormonas al ganado para ese fin concreto. Cinco de las seis hormonas (estradiol-17 β , progesterona, testosterona, zeranol y acetato de trembolona) se administran al ganado mediante implantes subcutáneos en las orejas. Posteriormente, en el matadero, las orejas se desechan y no se destinan a la alimentación humana. La sexta hormona, el acetato de melengestrol, un progestágeno sintético, se administra en forma de aditivo en piensos.

⁸ Véanse, por ejemplo, las preguntas 27 a 35 del Grupo Especial a los expertos.

⁹ Véanse, por ejemplo, las preguntas 44 a 51 del Grupo Especial a los expertos.

¹⁰ Véase la Primera comunicación escrita de Estados Unidos, secciones III.B y III.C (páginas 10-25).

7. Tres de las seis hormonas objeto de este procedimiento (estradiol-17 β , progesterona y testosterona) son hormonas "endógenas" naturales producidas tanto por las personas como por los animales destinados a la producción de alimentos. Cada una de estas hormonas se elabora durante toda la vida de cualquier hombre, mujer o niño, y es necesaria para una fisiología y desarrollo normales. Por lo que se refiere a su estructura química, las hormonas naturales utilizadas para estimular el crecimiento del ganado bovino son idénticas al estradiol-17 β , la progesterona y la testosterona producidas naturalmente por el organismo humano. Además, cuando se administran de forma exógena, cada una de estas hormonas entra en la misma vía metabólica que las hormonas de origen endógeno y sus metabolitos no se pueden distinguir de los que se producen de forma natural. La producción endógena de estradiol-17 β , progesterona y testosterona en seres humanos es varios órdenes de magnitud superior a las cantidades relativamente pequeñas de estas hormonas ingeridas como residuos de la carne.

8. Las otras tres hormonas (zeranol, acetato de trembolona y acetato de melengestrol) son hormonas sintéticas que imitan la actividad biológica de las hormonas naturales. El acetato de trembolona imita la testosterona, el zeranol imita el estradiol-17 β , y el MGA imita la progesterona.

9. Existen normas del Codex sobre el uso de cinco de las seis hormonas para estimular el crecimiento. Tras examinar las evaluaciones del riesgo realizadas por el JECFA y las recomendaciones del Comité del Codex sobre Residuos de Medicamentos Veterinarios en los Alimentos ("CCRVDF"), el Codex¹¹ adoptó unos límites máximos de residuos (LMR) recomendados, cuando lo consideró pertinente, para el estradiol-17 β , la progesterona, la testosterona, el acetato de trembolona y el zeranol. El Codex adoptó estos LMR recomendados para garantizar que el consumo de tejidos animales que contengan residuos de estas hormonas no constituya un riesgo para los consumidores. El JECFA recomendó, en su 62ª reunión, celebrada en 2004 una ingesta diaria admisible (IDA) de acetato de melengestrol.

10. En estas circunstancias, las CE han argumentado que está ahora justificada su prohibición permanente de la importación de carne y productos cárnicos de ganado bovino tratado con estradiol-17 β para estimular su crecimiento y su prohibición provisional de la importación de carne y productos cárnicos de ganado bovino tratado con las otras cinco hormonas para la estimulación del crecimiento. Las CE afirman haber basado su prohibición del estradiol-17 β en una "evaluación del riesgo" en el sentido del párrafo 1 del artículo 5 y del párrafo 4 del Anexo A del Acuerdo MSF y haber aplicado una prohibición provisional para las otras cinco hormonas en el sentido del párrafo 7 del artículo 5 del Acuerdo MSF porque, a diferencia del JECFA, no han sido capaces de hacer una evaluación del riesgo completa de ninguna de las hormonas.¹² A la vez que prohíben la carne del ganado bovino tratado con cualquiera de las seis hormonas para estimulación de su crecimiento, las CE permiten la administración de hormonas al ganado con determinados fines terapéuticos y zootécnicos, así como la subsiguiente comercialización de la carne de estos animales.

¹¹ La Comisión del Codex está reconocida en el Acuerdo MSF como el órgano de normalización internacional pertinente. Véase el párrafo 3 a) del Anexo A del Acuerdo MSF.

¹² Véase, por ejemplo, el párrafo 17 de la Primera comunicación escrita de las CE, donde éstas señalan que su prohibición, en virtud de la Directiva 2003/74/CE, "está basada en una evaluación del riesgo exhaustiva y, por lo tanto, cumple plenamente las recomendaciones y resoluciones del OSD. Concretamente, como estipula el Órgano de Apelación, los resultados de la evaluación del riesgo '[justifican] suficientemente' la prohibición definitiva de la importación con respecto a una de las hormonas (párrafo 1 del artículo 5 del Acuerdo MSF) y aportan la 'información pertinente [de la que disponen]' en la que se ha basado la promulgación de la prohibición provisional relativa a las otras cinco hormonas" (párrafo 7 del artículo 5 del Acuerdo MSF).

1. Evaluación del riesgo

11. La cuestión de qué constituye una evaluación del riesgo es pertinente a efectos de la obligación contemplada en el párrafo 1 del artículo 5 del Acuerdo MSF, en el sentido de que los Miembros deben basar sus medidas en una evaluación del riesgo según se define en el párrafo 4 del Anexo A del Acuerdo MSF. Las respuestas de los expertos confirman que existe cierto formato reconocido internacionalmente que deberían adoptar las evaluaciones del riesgo y que existe consenso entre los expertos sobre que la evaluación del riesgo del estradiol-17 β que supuestamente han realizado las CE no contiene los elementos necesarios de este tipo de evaluaciones.

a) Procedimientos de evaluación del riesgo en general

12. Las respuestas de los expertos confirman varios aspectos relacionados con los procedimientos de evaluación del riesgo, concretamente: 1) hay abundantes documentos internacionales de orientación para realizar una evaluación del riesgo derivado de los residuos de medicamentos veterinarios; 2) tanto las evaluaciones del riesgo cualitativas como las cuantitativas deben cumplir las cuatro etapas de la evaluación del riesgo (determinación del peligro, caracterización del peligro, evaluación de la exposición y caracterización del riesgo); 3) las evaluaciones del riesgo, incluidas las realizadas por el JECFA relativas a las seis hormonas, no han estado limitadas por la aplicación de un "enfoque determinista"¹³; y 4) el JECFA necesita una base de datos completa para recomendar una ingesta diaria admisible (IDA) excepto si puede basarse, por omisión, en supuestos que, si acaso, conducirán a una evaluación del riesgo más prudente.

13. Como han señalado el Codex, el JECFA y el Dr. Boobis, hay numerosos documentos y textos de orientación internacionales pertinentes para la evaluación de los medicamentos veterinarios en los alimentos que datan de al menos 1987.¹⁴ Además, el Dr. Boisseau indica que la evaluación de estos fármacos "se ha armonizado a nivel internacional en conferencias científicas y es posible afirmar que ha habido un consenso internacional no escrito al respecto".¹⁵ Como observa el JECFA, "[t]odos estos documentos son resultado de reuniones internacionales de expertos y representan los puntos de vista acordados de los expertos participantes, y muchos de ellos también han sido publicados".¹⁶ A pesar de que no existen normas del Codex que traten específicamente sobre la realización de una evaluación del riesgo (hay actualmente una orientación de este tipo en proyecto¹⁷), como ha señalado

¹³ Un "enfoque determinista" de la evaluación del riesgo significa que se realizan estimaciones del riesgo simples y de valor único. La evaluación "determinista" del riesgo no determina la incertidumbre ni la variabilidad de los parámetros de la evaluación del riesgo, como las exposiciones y las relaciones dosis-respuesta, ni tampoco la variabilidad normal de las poblaciones expuestas, y normalmente conlleva la aplicación de premisas sumamente prudentes para las peores situaciones posibles, acerca de la exposición, las dosis y las poblaciones sensibles. Véase, por ejemplo, Hattis y Burmaster, *Risk Analysis* 14(5), 1994, páginas 713-730.

¹⁴ Véanse las respuestas del Codex a las preguntas 3 y 4 del Grupo Especial ("respuestas del Codex"); las respuestas del JECFA a la pregunta 3 del Grupo Especial ("respuestas del JECFA"); y la respuesta del Dr. Alan Boobis a la pregunta 3 del Grupo Especial ("respuesta del Dr. Boobis").

¹⁵ Respuesta del Dr. Jacques Boisseau a la pregunta 4 del Grupo Especial. En efecto, tal como observaron los Estados Unidos en su Primera comunicación escrita, las CE confirman que existe un formato general que deben adoptar las evaluaciones del riesgo. Véase el párrafo 139 de la Primera comunicación escrita de los Estados Unidos, que cita el Dictamen de 1999 de las CE ("resumen") (Estados Unidos - Prueba documental 4).

¹⁶ Respuesta del JECFA a la pregunta 3.

¹⁷ Respuesta del Codex a la pregunta 4; respuesta del Dr. Boobis a la pregunta 3.

el JECFA, "[l]os órganos de expertos científicos [es decir, el JECFA] son los responsables de la elaboración y aplicación de los principios de evaluación del riesgo".¹⁸

14. Por lo que se refiere a los componentes de una evaluación del riesgo, las respuestas de los expertos confirman que hay cuatro elementos esenciales: 1) determinación del peligro; 2) caracterización del peligro; 3) evaluación de la exposición y 4) caracterización del riesgo.¹⁹ La única salvedad a esta norma la aporta el Dr. Vincent Coglianò al señalar que a efectos de caracterización del peligro "[u]na evaluación cualitativa del riesgo [...] puede tomar en consideración la existencia o no de relaciones entre dosis y respuesta".²⁰ La respuesta del JECFA va más allá, y observa que la evaluación de la relación dosis-respuesta forma parte integral de la caracterización del peligro y que se puede hacer "desde un punto de vista cuantitativo o cualitativo. La determinación cualitativa es la determinación de un nivel sin efectos [...] en un estudio experimental o epidemiológico. El JECFA utilizó este enfoque para las hormonas".²¹ La definición de "caracterización del peligro" aportada por el Codex confirma que la evaluación de la dosis-respuesta forma parte integral de esta etapa de la evaluación del riesgo.²² Los Dictámenes de las CE no contemplan tal evaluación, sino que se basan en la conclusión de que el estradiol-17 β es genotóxico; sin embargo, como se explica con mayor detalle *infra*, y confirman los expertos científicos, las CE no aportan pruebas de efectos genotóxicos ni cancerígenos a concentraciones inferiores a las asociadas a una respuesta hormonal.

15. Por último, las respuestas de los expertos aclaran otros dos aspectos clave del procedimiento de evaluación del riesgo del JECFA: que las evaluaciones del JECFA de las seis hormonas no están limitadas por la aplicación de un "enfoque determinista", y que el JECFA necesita una base de datos completa para realizar una evaluación del riesgo y establecer una IDA (como ha hecho para las hormonas en cuestión) excepto si puede basarse, por omisión, en supuestos que, si acaso, conducirán a una evaluación del riesgo más prudente.²³ Con respecto al primer punto, el Dr. Boisseau observa que, en lugar de adoptar un enfoque "determinista", el "JECFA era perfectamente consciente de la existencia de este tipo de situaciones que no responden a una relación de tipo lineal" y que si bien "[e]n 1999, en su 52ª reunión, el JECFA reconoció que el estradiol-17 β 'tiene capacidad genotóxica'; no obstante, concluyó que 'el poder cancerígeno del estradiol-17 β es probablemente consecuencia de su interacción con receptores hormonales'. Por consiguiente, en la evaluación del riesgo correspondiente a este compuesto el JECFA no tuvo en cuenta una situación de tipo no lineal".²⁴

¹⁸ Respuesta del JECFA a la pregunta 3.

¹⁹ Respuestas del JECFA, el Codex, el Dr. Boobis, el Dr. Boisseau y el Dr. Joseph Guttenplan a la pregunta 6 de las preguntas del Grupo Especial.

²⁰ Respuesta del Dr. Vincent Coglianò a la pregunta 11 del Grupo Especial.

²¹ Respuesta del JECFA a la pregunta 8.

²² Respuesta del Codex a la pregunta 6. ("**Caracterización del peligro:** Evaluación cualitativa y/o cuantitativa de la naturaleza de los efectos nocivos para la salud relacionados con agentes biológicos, químicos y físicos que pueden estar presentes en los alimentos. En el caso de los agentes químicos, deberá realizarse una evaluación de la relación dosis-respuesta. En lo que respecta a los agentes biológicos o físicos, deberá realizarse una evaluación de la relación dosis-respuesta, si se dispone de los datos necesarios.") (sin subrayar en el original) Véase la respuesta del JECFA a la pregunta 6 ("Caracterización del peligro: incluye la evaluación dosis-respuesta, consideraciones sobre la sensibilidad de las especies, la pertinencia de efectos específicos para los seres humanos, etc.").

²³ Véase la respuesta del Dr. Boobis a la pregunta 9.

²⁴ Respuesta del Dr. Boisseau a la pregunta 7.

16. El Dr. Boobis reitera este punto, y señala que los resultados de la evaluación del riesgo del JECFA no están predeterminados, sino que se basan en pruebas científicas: "[l]a evaluación del riesgo del JECFA llegó a la conclusión de que la relación entre dosis y respuesta respecto de todos los criterios de valoración era no lineal y que existía una dosis umbral por debajo de la cual no se producían riesgos apreciables tras la exposición a lo largo de toda una vida. Por consiguiente, era correcto, conforme a los procedimientos seguidos por el Comité, adoptar un enfoque determinista, mediante el establecimiento de IDA".²⁵ Finalmente, como observa el propio JECFA, "[e]l proceso de evaluación del JECFA se basa en el mecanismo de acción del compuesto que debe evaluarse y se presume la no linealidad si el efecto perjudicial de un compuesto se produce a través de un mecanismo con un umbral de efecto. En tal caso, como ocurre [...] con las hormonas, es posible determinar un nivel sin efecto".²⁶

17. Con respecto al último punto, los doctores Boisseau y Boobis, y el JECFA confirman que el JECFA sólo establece una IDA [final] para un medicamento veterinario si la base de datos científicos es completa y no quedan cuestiones científicas pendientes. Como observa el JECFA, "[s]i hay lagunas considerables en los datos y falta información importante, el JECFA no puede determinar una IDA".²⁷ La única alternativa a esta regla general es una situación en la que el JECFA pueda "basarse, por omisión, en supuestos que, si acaso, conducirán a una evaluación del riesgo más prudente".²⁸ El JECFA ha establecido IDA finales para cada una de las hormonas en cuestión, y ha indicado que, en su opinión, la base de datos científicos de las hormonas estaba completa y exenta de lagunas considerables. Como observa el Dr. Boisseau, "[e]n cuanto a las hormonas del crecimiento, el JECFA ha considerado que, dada la calidad y cantidad de la información disponible, podía llevarse a cabo una evaluación cuantitativa completa del riesgo".²⁹

b) Las CE no han hecho una "evaluación del riesgo" completa del estradiol-17 β ³⁰

18. Las respuestas de los expertos confirman que las CE no han hecho una evaluación completa del riesgo del estradiol-17 β . En respuesta a la petición de que examinen los Dictámenes de las CE teniendo en cuenta las cuatro etapas de la evaluación del riesgo descritas *supra*, los expertos exponen numerosos puntos débiles de las supuestas evaluaciones del riesgo de las CE; indican que las CE no han completado las etapas necesarias; y evalúan factores cruciales, como la biodisponibilidad del estradiol-17 β y los mecanismos de reparación de ADN en el organismo humano.

²⁵ Respuesta del Dr. Boobis a la pregunta 7.

²⁶ Respuesta del JECFA a la pregunta 7.

²⁷ Respuesta del JECFA a la pregunta 11.

²⁸ Respuesta del Dr. Boobis a la pregunta 9; véase la respuesta del Dr. Boisseau a la pregunta 9 ("La afirmación del Canadá que asevera que: 'el JECFA sólo establece una IDA para un aditivo alimentario o un medicamento veterinario objeto de examen cuando considera que su base de datos científicos es completa y no quedan cuestiones científicas pendientes' es correcta"); respuesta del JECFA a la pregunta 11.

²⁹ Respuesta del Dr. Boisseau a la pregunta 12.

³⁰ Esta sección de la comunicación se centra en si las CE han consumado o no las etapas pertinentes de la realización de una evaluación del riesgo. Más adelante, en las secciones C.2), C.4) y C.5) a C.6), se analiza si las conclusiones científicas relativas al estradiol-17 β alcanzadas por las CE están o no avaladas realmente por las pruebas científicas.

19. Las respuestas de los expertos confirman que, si bien los Dictámenes de las CE se ocupan de la determinación del peligro³¹, la primera etapa de la evaluación del riesgo, no completan ninguno de los otros tres componentes (caracterización del peligro, evaluación de la exposición y caracterización del riesgo). El Dr. Boobis observa que "[l]as CE no han identificado el potencial de efectos adversos para la salud humana de los residuos de estradiol encontrados en la carne del vacuno tratado. Esto se debe a que el análisis que realizaron se centró principalmente en la identificación de los peligros. No se encontró gran cosa en la caracterización de los peligros, por lo que no se hizo una evaluación independiente de la exposición"³², lo que indica que los Dictámenes de las CE "no sigue[n] los cuatro pasos del paradigma de evaluación del riesgo del Codex. Incluso si se hubiera llegado a la conclusión de que el estradiol es un cancerígeno genotóxico, se deberían haber seguido los cuatro pasos".³³ En otras palabras, "[n]o se hizo ningún intento de estimar la posible aparición de efectos adversos en seres humanos tras la exposición a las concentraciones de hormonas que se encuentran en la carne de animales tratados".³⁴

20. El Dr. Joseph Guttenplan coincide en que las CE han satisfecho el primer elemento de una evaluación del riesgo (la determinación del peligro) mediante la "identificación de los posibles efectos adversos para la salud humana del estradiol-17β".³⁵ Sin embargo, como el Dr. Boobis, el Dr. Guttenplan opina que "considerado en conjunto, el cumplimiento de las directrices del Codex en [los Dictámenes de las CE] no es enteramente satisfactorio"³⁶, y señala que "[l]a caracterización del peligro es más limitada porque solamente hay un modelo animal bien caracterizado, que es el riñón de hámster. Puesto que el riñón no es un objetivo conocido del estradiol en los seres humanos, la extrapolación a los seres humanos es incierta. En el mejor de los casos la caracterización del riesgo es muy cualitativa".³⁷ El Dr. Boobis opina que las CE parecen haber detenido su evaluación del estradiol-17β prematuramente (en la fase de determinación del peligro) basándose en "los resultados de un número reducido de pruebas de genotoxicidad no estandarizadas, con respuestas ambiguas o poco fiables. No está claro si las CE aplicaron un planteamiento basado en la valoración de la totalidad de la información disponible para evaluar la genotoxicidad de todos los compuestos, como hizo el JECFA".³⁸ En consecuencia, los Dictámenes de las CE van poco más allá del primer paso de la evaluación del riesgo, la determinación del peligro.

³¹ Véase la Primera comunicación escrita de los Estados Unidos, párrafo 140 ("No es muy difícil realizar este primer paso de una evaluación del riesgo de las hormonas, ya que los posibles efectos biológicos de las hormonas, algunos de ellos adversos, no son, por lo general, objeto de controversia entre la comunidad científica.").

³² Respuesta del Dr. Boobis a la pregunta 13.

³³ Respuesta del Dr. Boobis a la pregunta 14. Sobre el concepto de que las concentraciones de residuos presentes en la carne del ganado bovino tratado causan efectos genotóxicos, el Dr. Boisseau opina que "la evaluación del riesgo de las CE no apoya la conclusión de que los residuos del estradiol-17β, a pesar del potencial genotóxico de esta hormona, puedan iniciar y estimular la aparición de tumores en seres humanos". Respuesta del Dr. Boisseau a la pregunta 13.

³⁴ Respuesta del Dr. Boobis a la pregunta 13.

³⁵ Respuesta del Dr. Guttenplan a la pregunta 13.

³⁶ Respuesta del Dr. Guttenplan a la pregunta 14.

³⁷ *Ibid.*

³⁸ Respuesta del Dr. Boobis a la pregunta 12.

21. Las respuestas de los expertos confirman que los Dictámenes de las CE no comprenden una evaluación de la relación dosis-respuesta, que forma parte de la fase de caracterización del peligro (la segunda etapa de la evaluación del riesgo). Esta evaluación habría sido adecuada para el análisis de una hormona como el estradiol-17 β , para la que existen abundantes pruebas científicas que indican que los efectos del estradiol-17 β se deben a la actividad estimuladora de la división celular, mediada por receptores, de la hormona (efectos endocrinos), y no son efectos genotóxicos (no endocrinos). En lugar de evaluar estas pruebas en sus Dictámenes, las CE utilizan su afirmación de que el estradiol-17 β es genotóxico como excusa para no evaluar la relación dosis-respuesta.³⁹ Como observa el Dr. Boobis, las CE no debieron detener su evaluación del estradiol-17 β en esa fase, "[porque] en los compuestos que se sabe o se supone que son genotóxicos por su capacidad de reacción con el ADN, el potencial de genotoxicidad tendría que confirmarse normalmente *in vivo* antes de utilizar este criterio de valoración como base para evaluar el riesgo".⁴⁰ Como se explica con mayor detalle más adelante, y según han confirmado los expertos, los estudios científicos citados por las CE no demuestran ese potencial *in vivo*.⁴¹

22. Las respuestas de los expertos también confirman que las CE no han hecho una evaluación adecuada de la exposición al estradiol-17 β , el tercer paso de la evaluación del riesgo. Las CE definen lo que consideran los elementos necesarios de una evaluación adecuada de la exposición como sigue:

[A] efectos de la evaluación de la exposición a los residuos de estas hormonas, no hay necesidad de comparar (si tal cosa fuera posible) las dos situaciones y tratar luego de cuantificar en qué medida un riesgo es superior al otro, y qué nivel mensurable de riesgo es probable que se produzca, sino que más bien se trata de evaluar una situación [de riesgos aditivos], derivado[s] de exposiciones acumulativas de las personas a peligros múltiples, además de la producción endógena de algunas de estas hormonas por los animales y las personas.⁴²

En consecuencia, el Grupo Especial preguntó a los expertos si las CE habían cumplido este objetivo evaluando los "riesgos aditivos", y de este modo completado la etapa de evaluación de la exposición de su pretendida evaluación del riesgo. Los expertos confirman que las CE no lo han cumplido.

23. El Dr. Boisseau observa que "[l]as Comunidades Europeas no evaluaron de forma cuantitativa en qué medida los residuos de las hormonas del crecimiento en la carne potencian [dichos riesgos]".⁴³ El Dr. Boobis señala que "[n]i en los Dictámenes de las CE ni en otros documentos citados por las CE se cuantifica la contribución de los residuos de las hormonas a las exposiciones globales o acumuladas a peligros múltiples". Finalmente, el Dr. Guttenplan opina que "[e]n general, las CE no tratan de evaluar 'los riesgos aditivos derivados de las exposiciones acumulativas de las personas a peligros

³⁹ Véase la respuesta del Dr. Boobis a la pregunta 13.

⁴⁰ Respuesta del Dr. Boobis a la pregunta 36, que cita al CVMP (2004). *Studies to Evaluate the Safety of Residues of Veterinary Drugs in Human Food: Genotoxicity Testing*; respuesta del Dr. Boisseau a la pregunta 36 ("No es factible realizar una evaluación de la relación dosis-respuesta en sustancias que se determine que son genotóxicas o que tienen un potencial genotóxico si [...] se cree que este potencial genotóxico se puede expresar en condiciones *in vivo*.").

⁴¹ Véase la respuesta del Dr. Boobis a las preguntas 16, 18, 20 y 52 (en la que concluye que el estradiol-17 β no es genotóxico *in vivo*); la respuesta del Dr. Boisseau a la pregunta 13; sección C.2) b), *infra*.

⁴² Respuestas de las CE a las preguntas del Grupo Especial, párrafo 151.

⁴³ Respuesta del Dr. Boisseau a la pregunta 55.

múltiples, además de la producción endógena de algunas de estas hormonas por los animales y las personas".⁴⁴

24. Por ejemplo, las respuestas de los expertos confirman que los Dictámenes de las CE no tienen en cuenta los tratamientos del ganado bovino con hormonas con fines distintos de la estimulación del crecimiento, como la administración terapéutica o zootécnica de las hormonas. Como observa el Dr. Boisseau:

Tan pronto como [las CE] aceptan considerar insignificantes estos residuos derivados de estos usos terapéuticos y zootécnicos del estradiol-17 β [esto es, al permitir su uso continuado a esos efectos], [...] inician un procedimiento de evaluación cuantitativa o, por lo menos semicuantitativa, de la exposición a estos residuos [...] y, a partir de ese momento, no tienen razones válidas para oponerse a considerar una evaluación de la exposición más amplia, que abarque todos los residuos derivados de las diferentes fuentes de estradiol-17 β .⁴⁵

El Dr. Boobis observa lo siguiente: "Que yo sepa, las CE no tienen en cuenta los tratamientos hormonales del ganado bovino para fines diferentes de la promoción del crecimiento, como los fines terapéuticos, en su evaluación de los efectos globales o acumulativos del consumo de carne de ganado bovino tratado con promotores del crecimiento."⁴⁶ El Dr. Guttenplan indica que la decisión de las CE de exceptuar los tratamientos zootécnicos o terapéuticos de su prohibición es "una respuesta razonable", aunque no parece responder a la pregunta del Grupo Especial, es decir, si las CE tuvieron en cuenta esos tratamientos en sus Dictámenes para la evaluación de los efectos acumulativos.⁴⁷

25. Para defender su decisión de no evaluar la exposición, las CE argumentan que "el único juicio que se puede deducir de los datos científicos disponibles es que cuanto mayor es la exposición a los residuos de estas hormonas, el riesgo parece ser mayor".⁴⁸ Las respuestas de los expertos confirman que "[e]sta afirmación de las CE es realmente muy poco sólida".⁴⁹ El Dr. Boisseau reitera su observación de que las CE simplemente no han "evalua[do] de forma cuantitativa en qué medida los residuos de las hormonas del crecimiento en la carne potencian los 'riesgos aditivos'".⁵⁰ El Dr. Boobis

⁴⁴ Respuesta del Dr. Guttenplan a la pregunta 55. Obsérvese que la respuesta del Dr. Guttenplan entra, al parecer, en conflicto con su opinión anterior de que las CE han realizado una evaluación de la exposición completa. No está claro cómo pueden haber realizado las CE una evaluación de la exposición realmente completa, dado que, tal como confirma el Dr. Guttenplan en su respuesta a la pregunta 55, no han realizado el análisis necesario.

⁴⁵ Respuesta del Dr. Boisseau a la pregunta 57. Véase también la respuesta del Dr. Boisseau a la pregunta 58 ("Las Comunidades Europeas no evaluaron de forma cuantitativa en qué medida los residuos de las hormonas del crecimiento en la carne potencian los 'riesgos aditivos' derivados de las exposiciones acumulativas de las personas a peligros múltiples, además de la producción endógena de algunas de estas hormonas por los animales y las personas").

⁴⁶ Respuesta del Dr. Boobis a la pregunta 57.

⁴⁷ Respuesta del Dr. Guttenplan a la pregunta 57.

⁴⁸ Respuestas de las CE a las preguntas del Grupo Especial, párrafo 94.

⁴⁹ Respuesta del Dr. Guttenplan a la pregunta 58.

⁵⁰ Respuesta del Dr. Boisseau a la pregunta 55.

coincide, y observa que "dentro de límites muy amplios, un aumento de la exposición no aumentaría el riesgo".⁵¹

26. El hecho de que las CE no hayan hecho una evaluación de la exposición resulta aun más chocante cuando se tiene en cuenta que el JECFA realizó este tipo de evaluación para el estradiol-17β. Como señala el Dr. Boisseau, "[e]l JECFA/Codex tuvo en cuenta estos 'riesgos aditivos' en su evaluación del riesgo de las hormonas naturales y concluyó que, dado el amplio margen de seguridad [...], la ingesta estimada de estos residuos no ocasionaba ningún riesgo para la salud de los consumidores".⁵² El Dr. Boobis coincide en que el JECFA evaluó el riesgo aditivo o agregado y en que se consideró que las exposiciones a residuos presentes en la carne del ganado bovino tratado con las hormonas naturales para la estimulación del crecimiento "producían un aumento nimio de la exposición general a sustancias con actividad hormonal de otras fuentes exógenas y, en particular, de fuentes endógenas".⁵³

27. Además de no realizar los cuatro pasos de una evaluación del riesgo, los Dictámenes de las CE tampoco se ocupaban adecuadamente de factores críticos tales como la biodisponibilidad del estradiol-17β⁵⁴ y los mecanismos de reparación del ADN.⁵⁵ En sus respuestas, los expertos observan que la biodisponibilidad guarda relación con la vía oral de exposición a los residuos hormonales, una vía que "no es la más eficaz"⁵⁶, y que "es preciso tener en cuenta la biodisponibilidad [de una sustancia, en este caso el estradiol-17β] en la evaluación del riesgo, en particular en el tercer paso, con respecto a la evaluación de la exposición a residuos".⁵⁷ De hecho, como regla general, "sólo la fracción biodisponible de la dosis es pertinente desde el punto de vista toxicológico".⁵⁸ Los Estados Unidos han argumentado que las CE no han tenido en cuenta la biodisponibilidad baja del estradiol-17β en su evaluación de dicha hormona, y no parece que ninguna de las respuestas de los expertos indique lo contrario.⁵⁹

⁵¹ Respuesta del Dr. Boobis a la pregunta 58. El Dr. Boobis señala que "[n]i en los Dictámenes de las CE ni en otros documentos citados por las CE se cuantifica la contribución de los residuos de las hormonas a las exposiciones globales o acumuladas a peligros múltiples". Respuesta del Dr. Boobis a la pregunta 55.

⁵² Respuesta del Dr. Boisseau a la pregunta 56.

⁵³ Respuesta del Dr. Boobis a la pregunta 56.

⁵⁴ Obsérvese que las CE tampoco han tenido en cuenta la biodisponibilidad de las cinco hormonas provisionalmente prohibidas. No obstante, la cuestión de la biodisponibilidad tal vez sea más pertinente tratándose del estradiol-17β, dado que las CE afirman haber realizado una evaluación completa del riesgo derivado de dicha hormona.

⁵⁵ Si las CE hubieran realizado una evaluación completa de la exposición deberían haber considerado la biodisponibilidad y los mecanismos de reparación del ADN.

⁵⁶ Respuesta del Dr. Boisseau a la pregunta 43.

⁵⁷ *Ibid.*

⁵⁸ *Ibid.* Véase la respuesta del Dr. Guttenplan a la pregunta 43: "sólo el producto químico biodisponible puede producir efectos adversos (o algún efecto) y por consiguiente, en lo que se refiere a la evaluación del riesgo, sólo la porción de la dosis del producto químico que es biodisponible es importante".

⁵⁹ Véase la Primera comunicación escrita de los Estados Unidos, párrafos 146, 88 y 89.

28. Los expertos coinciden en que la biodisponibilidad oral del estradiol-17 β es baja. Efectivamente, el Dr. Boisseau señala que "el estradiol-17 β es inactivo por vía oral"⁶⁰, y el Dr. Boobis afirma que la "exposición [al estradiol] es por vía oral y la biodisponibilidad por esta vía es muy baja (< 5 por ciento)".⁶¹ Por el contrario, el Dr. Guttenplan opina que "la biodisponibilidad de estrógenos es baja, pero no insignificante".⁶² Sin embargo, la respuesta del Dr. Guttenplan: 1) se basa en textos citados por las CE que no demuestran realmente que la biodisponibilidad del estradiol-17 β sea mayor que lo que previamente se creía; y 2) califica impropriadamente de "paradójico" un argumento de los Estados Unidos relativo a la biodisponibilidad.

29. Los textos citados por las CE en sus Dictámenes y por el Dr. Guttenplan en sus respuestas no demuestran que la biodisponibilidad del estradiol-17 β sea mayor que lo que previamente se creía. Para apoyar la afirmación de que la biodisponibilidad es mayor que lo que previamente se creía, el Dr. Guttenplan cita directamente la Comunicación de réplica de las CE y su afirmación de que "[l]os estudios metabólicos del estradiol-17 β administrado por vía oral indican que se absorbe hasta el 20 por ciento de una dosis de 2 mg de E₂ micronizado, con una semivida en suero en el rango de 2 a 16 horas (Zimmermann y otros (1998); Vree y Timmer (1988); Ginsburg y otros (1998))".⁶³ Sin embargo, el examen de estos estudios deja claro que ninguna de estas referencias contiene datos que permitan estimar la biodisponibilidad, sino que todos ellos se realizaron con un objetivo completamente distinto: demostrar la bioequivalencia. En consecuencia, no avalan la conclusión para la que han sido citados por las CE y el Dr. Guttenplan.

30. El Dr. Guttenplan indica que una conclusión alcanzada por los Estados Unidos (que la biodisponibilidad del estradiol-17 β es baja)⁶⁴ basada en parte en un estudio de las CE que evalúa el metabolismo del estradiol-17 β es "paradójica", dados los resultados del estudio, porque, según el Dr. Guttenplan, en el estudio "el estradiol se convirtió a estrona, de modo que debe haber entrado en la célula".⁶⁵ Es cierto que el estradiol se convirtió en estrona en el estudio; sin embargo, el argumento de los Estados Unidos se centraba en la evaluación de si el estradiol-17 β , el supuesto "agente perjudicial" considerado por las CE como cancerígeno genotóxico, se transportaba a través de la capa monocelular (utilizada en el estudio para simular la pared del intestino humano). El que el estradiol-17 β entrase o no en las células es irrelevante para la argumentación de los Estados Unidos.

⁶⁰ Respuesta del Dr. Boisseau a la pregunta 43. El Dr. Boisseau observa que "las hormonas naturales tienen poca biodisponibilidad en los seres humanos", y que la biodisponibilidad de las hormonas sintéticas "no ha sido determinada". Por tanto, en una evaluación del riesgo de dichas hormonas, como en la evaluación del JECFA, "todos sus residuos se consideran totalmente biodisponibles". Véase la respuesta del Dr. Boobis a la pregunta 43.

⁶¹ Respuesta del Dr. Boobis a la pregunta 40.

⁶² Respuesta del Dr. Guttenplan a la pregunta 43. En opinión del Dr. Guttenplan, "[p]arece que la biodisponibilidad de estrógenos es baja, pero no insignificante (probablemente se encuentre entre el 5 y el 20 por ciento, si también se tiene en cuenta la estrona)".

⁶³ Véase la respuesta del Dr. Guttenplan a la pregunta 43.

⁶⁴ Véase la Comunicación de réplica de los Estados Unidos, párrafo 41. Obsérvese que el autor del estudio confirma el argumento de los Estados Unidos sobre la biodisponibilidad del estradiol-17 β , al concluir que el resultado del estudio "indica que el estradiol-17 β no se absorbe intacto en el tracto intestinal humano". Hoogenboom, *Investigations on the metabolism of 17 β -estradiol by bovine hepatocytes, human intestinal and breast cells, and the genotoxic and estrogenic properties of the metabolites* (no publicado) (CE - Prueba documental 6 (Estados Unidos)).

⁶⁵ Respuesta del Dr. Guttenplan a la pregunta 43.

En lugar de ser transportado a través de la capa monocelular, todo el estradiol-17 β que entró en las células se metabolizó a estrona u otros metabolitos, que son sustancias benignas, en términos de carcinogénesis genotóxica, según se ha demostrado en los estudios citados por las CE.⁶⁶

31. Por último, los expertos están de acuerdo con que los Dictámenes de las CE tampoco tienen en cuenta las pruebas científicas disponibles referentes a los mecanismos de reparación del ADN. El Dr. Boobis afirma que "los datos probatorios están en contra de la modificación directa *in vivo* del ADN por hormonas presentes en la carne de animales tratados o por sus metabolitos producidos *in vivo*", en parte porque "[l]os procesos de reparación del ADN para estas situaciones están entre los más eficientes (Arai y otros (2006); Russo y otros (2004)) e incluso en caso de producirse efectivamente dicha modificación, se prevé que no se producirá ningún cambio de carácter hereditario, en razón de la reparación del ADN".⁶⁷ Según el Dr. Boobis, "[e]sto sería cierto incluso a los niveles de exposición que podrían producirse en caso de no seguirse las buenas prácticas veterinarias".⁶⁸ El Dr. Guttenplan observa que "[n]o hay ninguna razón para suponer que los procesos de reparación del ADN que intervienen en las lesiones producidas en el ADN por metabolitos de los estrógenos sean más o menos eficaces que los que intervienen en la reparación de otros carcinógenos", y que "[e]l material científico al que hacen referencia las Comunidades Europeas no se refiere en su mayor parte a la reparación del ADN".⁶⁹

c) Conclusión

32. Las respuestas de los expertos sobre los componentes o elementos necesarios en una evaluación del riesgo y sus opiniones sobre si las CE han realizado o no cada uno de dichos elementos confirman que las CE no han realizado una evaluación del riesgo derivado del estradiol-17 β , la única hormona para la que afirman haberlo hecho.⁷⁰ Por lo tanto, las CE no han basado su prohibición permanente de la carne y los productos cárnicos del ganado bovino tratado con estradiol-17 β en una evaluación del riesgo como exige el párrafo 1 del artículo 5 y se define en el párrafo 4 del Anexo A del Acuerdo MSF.

⁶⁶ Además, las estronas que se absorban en el intestino serán transportadas rápidamente al hígado donde sufrirán un extenso metabolismo de primer paso, minimizando así los efectos potenciales que pudieran derivarse de la reconversión de la estrona a estradiol.

⁶⁷ Respuesta del Dr. Boobis a la pregunta 22.

⁶⁸ *Ibid.*

⁶⁹ Respuesta del Dr. Guttenplan a la pregunta 22. El Dr. Guttenplan afirma que "puesto que no es probable que [la reparación del ADN] sea diferente en el caso de las lesiones derivadas de los estrógenos y en otros tipos de lesión, ello no es realmente relevante". Esta afirmación requiere una aclaración, porque los Estados Unidos opinan que la reparación de los daños provocados en el ADN por los estrógenos es extremadamente importante para analizar si se produce o no ese tipo específico de daño y la consiguiente probabilidad de que se produzcan dichos daños.

⁷⁰ Obsérvese que las observaciones de los expertos acerca de si las CE han realizado el cuarto paso de la evaluación del riesgo (caracterización del riesgo) se incluyen en la explicación anterior. Brevemente: las CE no han realizado este paso. Según del Dr. Boobis, "[n]o se hizo una evaluación adecuada de la exposición tras el uso acorde con las buenas prácticas veterinarias. Por lo tanto, no se pudo completar la fase de caracterización de los peligros de la evaluación" (respuesta del Dr. Boobis a la pregunta 13). Según el Dr. Guttenplan, "[e]n el mejor de los casos la caracterización del riesgo es muy cualitativa" (respuesta del Dr. Guttenplan a la pregunta 14).

2. Pruebas científicas relativas al estradiol-17 β

33. La cuestión de si las pruebas científicas citadas en una evaluación del riesgo avalan las conclusiones alcanzadas en la evaluación es pertinente con respecto a la obligación contemplada en el párrafo 1 del artículo 5 del Acuerdo MSF, que dice que las medidas de los Miembros deben basarse en una evaluación del riesgo adecuada a las circunstancias⁷¹, así como por la prescripción del párrafo 2 del artículo 5 de que las evaluaciones del riesgo tengan en cuenta los testimonios científicos existentes. Las respuestas de los expertos confirman los siguientes puntos con respecto a las pruebas científicas relativas al estradiol-17 β citadas por las CE: 1) las pruebas científicas no avalan la conclusión de que pueda haber efectos cancerígenos del estradiol-17 β relacionados con un mecanismo distinto a su actividad hormonal (efecto endocrino); 2) las pruebas científicas no avalan la conclusión de que el estradiol-17 β sea genotóxico en las concentraciones encontradas en los residuos presentes en la carne de ganado bovino tratado con hormonas estimuladoras del crecimiento; y 3) las pruebas científicas no demuestran que el estradiol-17 β tenga efectos cancerígenos ni tumorígenos a las concentraciones de residuos presentes en la carne de ganado bovino tratado con hormonas estimuladoras del crecimiento.

- a) Las pruebas científicas no avalan la conclusión de que pueda haber efectos cancerígenos del estradiol-17 β relacionados con un mecanismo distinto de su actividad hormonal

34. Las respuestas de los expertos confirman que las pruebas científicas citadas por las CE en sus Dictámenes no avalan la conclusión de que los efectos cancerígenos del estradiol-17 β estén relacionados con un mecanismo distinto de la actividad hormonal. El Dr. Boisseau afirma que "las pruebas científicas en que se basan los Dictámenes del SCVPH no respaldan la conclusión de que los efectos cancerígenos del estradiol-17 β tienen relación con algún otro mecanismo, distinto de la actividad hormonal".⁷² El Dr. Boobis coincide con esta opinión y afirma que "los efectos cancerígenos del estradiol son una consecuencia de su actividad endocrina".⁷³ Un experto, el Dr. Guttenplan, cita nuevamente las conclusiones de ambas partes y señala que si bien las CE han citado documentos que "indican que es posible que haya un mecanismo distinto de la actividad hormonal", "los Estados Unidos y el Canadá citan otros informes que indican que es improbable que los estrógenos tengan efectos genotóxicos".⁷⁴ Aunque esta afirmación probablemente necesita una aclaración adicional, los Estados Unidos señalan que las respuestas adicionales del Dr. Guttenplan indican, según parece, que es de la opinión de que cualquier efecto cancerígeno del estradiol-17 β está efectivamente ligado a su actividad hormonal o a concentraciones mayores que las de los residuos presentes en la carne de ganado bovino tratado con hormonas estimuladoras del crecimiento. Por

⁷¹ En los párrafos 8.145 y 8.146 del informe del Grupo Especial en el asunto *Japón - Medidas que afectan a la importación de manzanas - Recurso de los Estados Unidos al párrafo 5 del artículo 21 del ESD*, WT/DS245/RW, adoptado el 20 de julio de 2005, se concluye lo siguiente: "Teniendo en cuenta que los testimonios científicos en que se basa el Japón no respaldan las conclusiones que saca en su ARP de 2004, llegamos a la conclusión de que el ARP de 2004 no constituye una evaluación adecuada a las circunstancias, de los riesgos existentes para la preservación de los vegetales, en el sentido del párrafo 1 del artículo 5 del Acuerdo MSF."

⁷² Respuesta del Dr. Boisseau a la pregunta 16.

⁷³ Respuesta del Dr. Boobis a la pregunta 16.

⁷⁴ Respuesta del Dr. Guttenplan a la pregunta 16. El Dr. Guttenplan no explica cómo respaldan los Dictámenes de las CE (con pruebas científicas) la conclusión de que los efectos cancerígenos de las hormonas en cuestión están relacionados con un mecanismo distinto de la actividad hormonal, sino que simplemente cita textualmente la conclusión de los Dictámenes en tal sentido.

ejemplo, el Dr. Guttenplan concluye que cualquier efecto cancerígeno del estradiol-17 β en la carne del ganado bovino tratado es "improbable si se aplican buenas prácticas veterinarias".⁷⁵

- b) Las pruebas científicas no avalan la conclusión de que el estradiol-17 β sea genotóxico en las concentraciones encontradas en los residuos presentes en la carne de ganado bovino tratado con hormonas estimuladoras del crecimiento

35. Las respuestas de los expertos confirman que las pruebas científicas citadas por las CE en sus Dictámenes no avalan la conclusión de que el estradiol-17 β sea genotóxico a las concentraciones presentes en los residuos de carne de ganado bovino tratado con hormonas estimuladoras del crecimiento. Como observa el Dr. Coglianò, "las CE no han demostrado que los niveles que se encuentran en los residuos en la carne, agregados a los niveles preexistentes presentes en los seres humanos expuestos, podrían inducir genotoxicidad y proliferación celular".⁷⁶ El Dr. Boobis afirma que "aunque existen estudios confiables que demuestran la genotoxicidad del estradiol en algunas pruebas *in vitro*, las pruebas son contrarias a la genotoxicidad *in vivo*. Cabría esperar que parte, si no toda, de la genotoxicidad observada *in vitro* se manifestara con un umbral".⁷⁷

36. Con respecto a los estudios específicos en los que se han basado las CE para llegar a la conclusión de que el estradiol-17 β es genotóxico, el Dr. Boobis observa que los estudios "se deberían haber evaluado en función del peso de las pruebas. Algunos de los estudios adolecían de limitaciones significativas y había un buen número de estudios bien realizados con diversidad de conclusiones que se deberían haber incluido en esa evaluación".⁷⁸ El Dr. Boobis aporta numerosas citas sobre la cuestión de la genotoxicidad y el estradiol que las CE no consideraron en sus Dictámenes, todas ellas publicadas a partir de 2000.⁷⁹ De acuerdo con el análisis del Dr. Boobis de este tema, ninguna de las pruebas disponibles demuestra que el estradiol-17 β sea genotóxico *in vivo*.⁸⁰ Subraya la importancia de esta afirmación el hecho de que el propio Comité de medicamentos de uso veterinario (CVMP) de las CE haya publicado directrices para evaluar la inocuidad de los residuos de medicamentos veterinarios en los alimentos humanos que "requieren que los positivos *in vitro* se confirmen con un ensayo *in vivo* adecuado".⁸¹ Las CE no han explicado por qué su evaluación del estradiol-17 β no está sujeta a esas directrices.

37. El Dr. Boisseau observa que las CE "no aporta[n] datos que indiquen que el estradiol-17 β vaya asociado a un incremento de tumores en tejidos u órganos que no dependen de hormonas", y que "[e]n conclusión, la evaluación del riesgo de las CE no apoya la conclusión de que los residuos del estradiol-17 β , a pesar del potencial genotóxico de esta hormona, puedan iniciar y estimular la aparición de tumores en seres humanos".⁸² Esta observación del Dr. Boisseau se ve reforzada por la

⁷⁵ Respuesta del Dr. Guttenplan a la pregunta 15.

⁷⁶ Respuesta del Dr. Coglianò a la pregunta 18.

⁷⁷ Respuesta del Dr. Boobis a la pregunta 18.

⁷⁸ Respuesta del Dr. Boobis a la pregunta 16. Véase, en general, la respuesta del Dr. Boobis a la pregunta 62, en la que el Dr. Boobis expone críticas específicas de varios de los 17 estudios y otros documentos científicos citados por las CE.

⁷⁹ Véase la respuesta del Dr. Boobis a la pregunta 16.

⁸⁰ *Ibid.*

⁸¹ *Ibid.*

⁸² Respuesta del Dr. Boisseau a la pregunta 13.

afirmación del Dr. Boobis de que "lo importante en este caso es que lo que preocupa es el efecto carcinógeno, y no la genotoxicidad *in vitro*".⁸³

38. Las respuestas del Dr. Guttenplan no dejan claro si coincide o no con la opinión de que el estradiol-17 β sea genotóxico en las concentraciones presentes en los residuos de la carne de ganado bovino tratado con hormonas estimuladoras del crecimiento. Su respuesta, como tal, no parece reforzar ni poner en duda las respuestas de los otros expertos que examinaron la cuestión de la genotoxicidad. Por un lado, el Dr. Guttenplan reconoce un mecanismo genotóxico, mientras que por otro señala la existencia de un mecanismo hormonal.⁸⁴ Al mismo tiempo, discrepa de la conclusión global de las CE de que "no se puede decir que hay un nivel por debajo del cual la ingesta de residuos debe considerarse segura". Con respecto a este punto el Dr. Guttenplan opina que la conclusión de las CE "no es necesariamente cierta" y que "[p]ara cualquier toxina, la dosis determina el riesgo".⁸⁵ Además, como se ha observado antes, el Dr. Guttenplan ha expresado la opinión de que cualquier efecto cancerígeno del estradiol-17 β presente en la carne de ganado bovino tratado "es improbable si se aplican buenas prácticas veterinarias"⁸⁶, una conclusión de la que cabe deducir que las concentraciones de residuos de estradiol-17 β en la carne de ganado bovino tratado son inocuas para los consumidores.

39. El hecho de que las pruebas científicas citadas por las CE en sus Dictámenes no avalen la conclusión de que el estradiol-17 β sea genotóxico a las concentraciones presentes en residuos de carne de ganado bovino tratado con hormonas estimuladoras del crecimiento es fundamental con respecto a la conclusión correspondiente de las CE de que no se puede determinar un umbral de residuos de la hormona y que no hay "un nivel por debajo del cual la ingesta de residuos debe considerarse segura".⁸⁷ Las respuestas de los expertos confirman que las CE no han presentado las pruebas científicas necesarias para avalar esta conclusión. Como observa el Dr. Boisseau, "[l]os datos científicos a que se refieren las Comunidades Europeas no demuestran que esta declaración también pueda aplicarse en el caso del estradiol-17 β , [...], ya que [esta hormona natural es producida] tanto por los seres humanos como por los animales destinados al consumo. Por lo tanto, los seres humanos están expuestos natural y continuamente a estas hormonas naturales incluso si no consumen alimentos procedentes de animales tratados con hormonas promotoras del crecimiento".⁸⁸

40. El Dr. Boobis está de acuerdo, y afirma que "[n]o hay pruebas concluyentes de que el estradiol sea genotóxico *in vivo* ni de que cause cáncer mediante un mecanismo genotóxico. Los datos demuestran que no es así. Por lo tanto, los datos científicos no respaldan el argumento de las CE de que los niveles de las hormonas presentes en la carne del ganado tratado no tienen ninguna importancia".⁸⁹ El Dr. Cogliano coincide, y señala que las pruebas científicas no han demostrado la afirmación de las CE sobre la inexistencia de un umbral.⁹⁰ El Dr. Cogliano también opina que la postura de los Estados Unidos sobre los umbrales no está avalada por las pruebas científicas, pero esta

⁸³ Respuesta del Dr. Boobis a la pregunta 19.

⁸⁴ Respuesta del Dr. Guttenplan a la pregunta 19.

⁸⁵ *Ibid.*

⁸⁶ Respuesta del Dr. Guttenplan a la pregunta 15.

⁸⁷ Pregunta 19 del Grupo Especial a los expertos.

⁸⁸ Respuesta del Dr. Boisseau a la pregunta 19.

⁸⁹ Respuesta del Dr. Boobis a la pregunta 19.

⁹⁰ Respuesta del Dr. Cogliano a la pregunta 19.

opinión no es pertinente para la cuestión que está evaluándose: si las CE aportan o no las pruebas científicas necesarias relativas, entre otras cosas, a los efectos genotóxicos de la hormona, para servir de base a su prohibición de la importación de carne de ganado bovino tratado con estradiol-17 β con fines estimuladores del crecimiento.⁹¹

41. Los expertos discrepan con la afirmación de las CE de que la decisión del JECFA de establecer una IDA para el estradiol-17 β estuvo afectada por la conclusión de su 52º informe de que el estradiol-17 β tiene "potencial genotóxico". Las CE alegan que esta constatación fue esencial para que el JECFA propusiera una IDA para el estradiol-17 β por primera vez en 1999 en su 52ª reunión.⁹² El Dr. Boisseau señala que "[l]as conclusiones del JECFA sobre el 'potencial genotóxico' del estradiol-17 β no afectaron sus recomendaciones relativas a esta hormona".⁹³ El Dr. Boobis coincide con esta afirmación, y destaca el fundamento en el que se basa la conclusión del JECFA:

No creo que la conclusión del JECFA de que el estradiol tiene un "potencial genotóxico" haya afectado sus recomendaciones sobre esta hormona, que se basaron en la conclusión de que existe un umbral para sus efectos carcinogénicos. La conclusión del JECFA acerca de la genotoxicidad se basó en los resultados positivos obtenidos en algunas pruebas *in vitro*, pero los resultados fueron negativos en la detección de una respuesta mutagénica *in vivo*.⁹⁴

En sus respuestas, cuando explica las diferencias entre sus conclusiones de 1999 (52ª reunión) y las de 1987 (32ª reunión), el JECFA no hace ninguna mención sobre la constatación de que el estradiol-17 β tenga "potencial genotóxico"⁹⁵, sino que afirma que su decisión de establecer una IDA para el estradiol-17 β , tomada en su 52ª reunión, se basaba en el examen de:

los datos publicados de estudios sobre biodisponibilidad oral, metabolismo, toxicidad a corto plazo, toxicidad reproductiva, genotoxicidad y toxicidad/carcinogenicidad a largo plazo de los estrógenos exógenos. Se examinaron numerosos informes sobre estudios del uso de estrógenos exógenos en mujeres, así como sobre estudios en

⁹¹ Como se ha observado en el párrafo 38 *supra*, la respuesta del Dr. Guttenplan, al parecer, no confirma ni desmiente la existencia de un umbral. Sin embargo, su respuesta sí parece indicar que las CE habrían podido determinar un nivel inocuo del estradiol-17 β o examinar los efectos de las dosis bajas, en lugar de simplemente detener su evaluación una vez que concluyeron que el estradiol-17 β es genotóxico. ("La afirmación de que 'el hecho que las dosis utilizadas para promover el crecimiento son bajas no es importante' no es necesariamente cierta. [...] Para cualquier toxina, la dosis determina el riesgo. Cuando la exposición es muy baja, el riesgo será muy bajo." Los efectos cancerígenos son "improbable[s] si se aplican buenas prácticas veterinarias".) Respuesta del Dr. Guttenplan a las preguntas 15 y 19.

⁹² Las CE aseguran que la constatación del JECFA de que el estradiol-17 β "tiene potencial genotóxico" fue esencial "en comparación con su evaluación anterior de 1988 [...] [para que el JECFA propusiera] la definición de una ingesta diaria aceptable (IDA) para el estradiol-17 β , una situación que no era la anterior". Respuestas de las CE a las preguntas del Grupo Especial, párrafo 97.

⁹³ Respuesta del Dr. Boisseau a la pregunta 20.

⁹⁴ Respuesta del Dr. Boobis a la pregunta 20.

⁹⁵ El JECFA señala que su definición de una IDA para el estradiol-17 β (y para las otras dos hormonas naturales) se basaba en "suficientes datos nuevos de observaciones en seres humanos adecuados para calcular las IDA". En lugar de basar su decisión de establecer una IDA en la constatación del potencial genotóxico del estradiol, como argumentan las CE, el JECFA afirma que "el establecimiento de una IDA implica que existe un umbral de efecto para ese compuesto por debajo del cual no hay efectos toxicológicos". Respuesta del JECFA a la pregunta 20.

animales experimentales del mecanismo de acción del estradiol-17 β . Para evaluar la inocuidad del estradiol-17 β se utilizaron bases de datos amplias derivadas de estudios epidemiológicos de mujeres que utilizaban anticonceptivos orales que contenían estrógenos o terapias de sustitución hormonal con estrógenos en la posmenopausia.⁹⁶

El Dr. Coglianó y el Dr. Guttenplan realizan observaciones sobre esta cuestión, pero, al parecer, ninguno de ellos trata el tema (ni la pregunta del Grupo Especial) de si la conclusión del JECFA sobre el potencial genotóxico afectó a la conclusión del JECFA relativa a la definición de una IDA, como alegan las CE.⁹⁷

- c) Las pruebas científicas no demuestran que el estradiol-17 β tenga efectos cancerígenos ni tumorigénicos a las concentraciones presentes en la carne de ganado bovino tratado con hormonas estimuladoras del crecimiento

42. Las respuestas de los expertos confirman que las pruebas científicas citadas por las CE en sus Dictámenes no avalan la conclusión de que el estradiol-17 β sea cancerígeno ni tumorigénico a las concentraciones encontradas en la carne de ganado bovino tratado con hormonas estimuladoras del crecimiento. Como observa el Dr. Boisseau, "es legítimo concluir que 1) el potencial cancerígeno del estradiol-17 β es el resultado de su actividad hormonal; 2) es posible establecer una NOAEL y, si se aplica el factor de seguridad adecuado, deducir una IDA adecuada de esta NOAEL que represente la cantidad máxima de estradiol-17 β que no tiene ningún efecto hormonal en seres humanos y, por lo tanto, ningún efecto cancerígeno".⁹⁸ Por lo tanto, el Dr. Boisseau concluye que "no es probable que el estradiol-17 β , pese a haberse reconocido que es capaz de provocar tumores, tenga efectos adversos en la salud humana cuando se consume en la carne del ganado al que se han administrado hormonas estimuladoras del crecimiento".⁹⁹ El Dr. Boobis comenta que "un factor adicional en la evaluación del riesgo de este compuesto será si los niveles resultantes del consumo de carne de animales tratados afectan a las concentraciones circulantes de la hormona. Si no es así, no debería haber ningún cambio en el riesgo"¹⁰⁰, e incluso "la exposición ocasional por encima de la IDA, como puede suceder si no se

⁹⁶ Respuesta del JECFA a la pregunta 20. Véase también la respuesta del Dr. Boisseau a las preguntas 33 y 34 y la respuesta del Dr. Boobis a la pregunta 33, así como el párrafo 56 de la Primera comunicación escrita de los Estados Unidos.

⁹⁷ El Dr. Coglianó señala que "las conclusiones de las CE parecen reflejar una preocupación de que los niveles de hormonas endógenas sean variables", aunque también concluye que "el Codex reconoce la variabilidad de los niveles de hormonas producidas endógenamente" (respuesta del Dr. Coglianó a la pregunta 20). No está claro qué relación tiene esta afirmación con la decisión que adoptó el JECFA en su 52ª reunión, ni si la constatación de que el estradiol-17 β tiene "potencial genotóxico" afectó o no a la conclusión ulterior del JECFA de establecer una IDA para la hormona. El Dr. Guttenplan parece haber malinterpretado la pregunta del Grupo Especial, al opinar que la conclusión del JECFA "[...] tuvo algún efecto en las conclusiones de las Comunidades Europeas" (respuesta del Dr. Guttenplan a la pregunta 20). Esta afirmación no es sorprendente, puesto que las CE siempre han argumentado e intentado demostrar que el estradiol-17 β es genotóxico a las concentraciones presentes en los residuos en la carne de ganado bovino tratado con hormonas estimuladoras del crecimiento. De hecho, han sacado a la luz esta constatación limitada del JECFA varias veces para intentar respaldar decisiones propias. Véase, por ejemplo, el párrafo 97 de las respuestas de las CE a las preguntas del Grupo Especial.

⁹⁸ Respuesta del Dr. Boisseau a la pregunta 15.

⁹⁹ *Ibid.*

¹⁰⁰ Las CE no han presentado ninguna prueba de que el consumo de carne de vacuno afecte a las concentraciones circulantes (en sangre) de estradiol-17 β en ningún segmento de la población humana.

aplican buenas prácticas veterinarias, no estaría asociada con ningún incremento del riesgo de cáncer".¹⁰¹ El Dr. Guttenplan se muestra, al parecer, de acuerdo y señala que si bien "no se puede descartar un efecto perjudicial, [...] [es] improbable si se aplican buenas prácticas veterinarias".¹⁰²

43. El Dr. Cogliano, si bien señala que la identificación del estradiol-17 β como cancerígeno humano "indica que hay posibles efectos adversos para la salud humana"¹⁰³ cuando se consume en la carne de ganado bovino tratado, también afirma que "las CE no han demostrado que los niveles que se encuentran en los residuos en la carne, agregados a los niveles preexistentes presentes en los seres humanos expuestos, podrían inducir genotoxicidad y proliferación celular"¹⁰⁴, una afirmación que, según parece, avala la conclusión de que las CE no han demostrado que los residuos del estradiol-17 β en la carne de ganado bovino tratado ocasionen efectos cancerígenos o genotóxicos.

44. Por último, puesto que el metabolismo del estradiol-17 β a estrógenos catecólicos es un elemento central del argumento de las CE de que el estradiol-17 β es cancerígeno debido a un mecanismo genotóxico, el Grupo Especial pidió a los expertos que formularan observaciones sobre los documentos presentados por las CE para avalar su teoría. A pesar de que los expertos coinciden en que sería importante tener en cuenta la presencia de estos metabolitos al evaluar el potencial genotóxico del estradiol-17 β , también coinciden en que los documentos en los que se basaron las CE no detectaron residuos de catecoles en la carne. El Dr. Boobis concluye que "[l]os datos analíticos demuestran sin duda que los niveles de metabolitos catecólicos en la carne de los animales tratados están por debajo de los límites de detección del método".¹⁰⁵ El Dr. Boisseau afirma que "se puede decir que este estudio no pudo demostrar la presencia de metabolitos derivados de la biosíntesis de estrógenos catecol".¹⁰⁶ Por último, el Dr. Cogliano concluye que "no se formaban niveles detectables de metabolitos catecólicos a partir del compuesto madre".¹⁰⁷ En ausencia de pruebas científicas de la presencia de dichos residuos en la carne de ganado bovino tratado con estradiol-17 β para estimular su crecimiento, es imposible que las CE lleguen a la conclusión de que los estrógenos catecólicos procedentes de tejidos comestibles de ganado bovino sean genotóxicos y, por lo tanto, produzcan efectos cancerígenos o tumorigenos.

d) Conclusión

45. Las respuestas de los expertos confirman que las pruebas científicas citadas por las CE en sus Dictámenes no avalan las conclusiones sobre el estradiol-17 β expresadas por las CE en dichos Dictámenes. Por lo tanto, las CE no han basado su prohibición permanente de la carne y productos cárnicos de ganado bovino tratado con estradiol-17 β para estimular su crecimiento en una evaluación del riesgo, adecuada a las circunstancias, en el sentido del párrafo 1 del artículo 5 del Acuerdo MSF.¹⁰⁸ Además, las respuestas de los expertos confirman que los Dictámenes de las CE no

¹⁰¹ Respuesta del Dr. Boobis a la pregunta 15.

¹⁰² Respuesta del Dr. Guttenplan a la pregunta 15.

¹⁰³ Respuesta del Dr. Cogliano a la pregunta 15.

¹⁰⁴ Respuesta del Dr. Cogliano a la pregunta 18.

¹⁰⁵ Respuesta del Dr. Boobis a la pregunta 17.

¹⁰⁶ Respuesta del Dr. Boisseau a la pregunta 17.

¹⁰⁷ Respuesta del Dr. Cogliano a la pregunta 17.

¹⁰⁸ Véase el informe del Grupo Especial, *Japón - Manzanas (párrafo 5 del artículo 21)*, párrafos 8.145 y 8.146.

han tenido en cuenta los testimonios científicos existentes, como exige el párrafo 2 del artículo 5 del Acuerdo MSF.

3. Pruebas científicas relativas a las cinco hormonas prohibidas provisionalmente

46. La cuestión de la suficiencia de las pruebas científicas relativas a las cinco hormonas prohibidas provisionalmente y la cuestión de qué conclusiones científicas se pueden extraer de dichas pruebas son fundamentales para la determinación de si las pruebas científicas relativas a las hormonas eran verdaderamente insuficientes para que las CE hicieran una evaluación del riesgo, y de si las prohibiciones provisionales de las CE se han adoptado sobre la base de la información pertinente disponible en el sentido del párrafo 7 del artículo 5 del Acuerdo MSF.

47. Las respuestas de los expertos confirman las conclusiones siguientes sobre las pruebas científicas relativas a las cinco hormonas prohibidas provisionalmente (progesterona, testosterona, acetato de trembolona, zeranol y acetato de melengestrol): a) las pruebas científicas y la información relativa a las cinco hormonas son suficientes para evaluar los riesgos para la salud humana derivados del consumo de carne de ganado bovino tratado con las cinco hormonas para estimular su crecimiento; b) las pruebas científicas citadas por las CE en sus Dictámenes no demuestran que ninguna de las cinco hormonas tenga potencial genotóxico ni sea cancerígena por un mecanismo distinto a su actividad hormonal; y c) los documentos científicos elaborados y citados por las CE (incluidos los "17 estudios") no han identificado ninguna carencia ni insuficiencia en las pruebas científicas que hagan necesarios más estudios antes de poder evaluar el riesgo derivado del consumo de carne de ganado bovino tratado con las cinco hormonas para estimular su crecimiento.

a) Las pruebas científicas y la información relativa a las cinco hormonas son suficientes para evaluar los riesgos para la salud humana derivados del consumo de carne de ganado vacuno tratado con las cinco hormonas para estimular su crecimiento

48. Las respuestas de los expertos confirman que las pruebas científicas y la información relativa a las cinco hormonas son suficientes para evaluar los riesgos para la salud humana derivados del consumo de carne de ganado bovino tratado con las cinco hormonas para estimular su crecimiento. En opinión del Dr. Boobis, "las CE disponían de información suficiente para estar en condiciones de evaluar los riesgos para la salud humana derivados del consumo de carne de ganado bovino tratado con cualquiera de las seis hormonas en cuestión".¹⁰⁹ El Dr. Guttenplan afirma que el JECFA pudo realizar evaluaciones del riesgo para las cinco hormonas, y señala que se ha hecho un análisis sustancial de la progesterona, la testosterona y el MGA. Observa que "[l]a información disponible sobre la trembolona y el zeranol es más limitada"¹¹⁰, pero no indica si este hecho impediría que las CE hicieran una evaluación del riesgo completa para estas hormonas. Además, uno de los motivos que da para opinar que las pruebas disponibles para la trembolona son más limitadas es que "[tiene], al parecer, una capacidad estrogénica potencialmente significativa". Los Estados Unidos no han logrado encontrar ninguna prueba que respalde esta conclusión porque la trembolona es un andrógeno (imita el efecto de la testosterona) y no un estrógeno.¹¹¹

¹⁰⁹ Respuesta del Dr. Boobis a la pregunta 61.

¹¹⁰ Respuesta del Dr. Guttenplan a la pregunta 61.

¹¹¹ *Ibid.* El Dr. Guttenplan no ha citado ninguna prueba que avale su conclusión sobre la disponibilidad de pruebas relativas a la trembolona y el zeranol. Por ejemplo, podría ser útil saber en qué pruebas se basa el Dr. Guttenplan para concluir que la trembolona tiene "una capacidad estrogénica potencialmente significativa". El Dr. Boisseau señala que no dispone de los datos necesarios para responder a la pregunta sobre la suficiencia de las pruebas, pero señala que la exigencia continua de más y más datos debe detenerse en algún momento, no sea que el proceso de evaluación se haga "interminable" (respuesta del Dr. Boisseau, a la pregunta 61).

49. Con relación a la suficiencia de pruebas científicas referentes al MGA, el Grupo Especial preguntó si "casi todos los estudios mencionados en el informe del JECFA de 2000 sobre el acetato de melengestrol data[ba]n de los años sesenta y setenta", y si los informes posteriores del JECFA se basaban en esos mismos estudios. Las respuestas de los expertos indican que, en efecto, es así.¹¹² Sin embargo, como señala el Dr. Boisseau, es esencial tener en cuenta el hecho de que las fechas de los estudios utilizados en una evaluación no son un factor tan crítico como indicaron las CE: "la calidad y la cantidad de los datos disponibles son más importantes que las fechas en las que se han obtenido esos datos".¹¹³ Tal como pone de manifiesto la valoración que hace el Dr. Guttenplan de la evaluación por el JECFA del MGA, la calidad y la cantidad de las pruebas eran sobradamente adecuadas: "La evaluación del acetato de melengestrol parece correcta. Se han realizado estudios concienzudos sobre su metabolismo y capacidad estrogénica."¹¹⁴ Además, en el tiempo transcurrido desde los estudios anteriores en los que se basó el JECFA, no han surgido pruebas científicas ni estudios nuevos que hayan arrojado dudas sobre dichos estudios, lo que reafirma que las fechas de dichos estudios y datos son irrelevantes para una evaluación de la inocuidad de la hormona.¹¹⁵

- b) Los documentos científicos citados por las CE en sus Dictámenes no demuestran que ninguna de las cinco hormonas tenga potencial genotóxico ni sea cancerígena por un mecanismo distinto a su actividad hormonal

50. Las respuestas de los expertos confirman que los documentos científicos citados por las CE en sus Dictámenes no demuestran ni avalan la conclusión de que ninguna de las cinco hormonas tenga potencial genotóxico ni sea cancerígena por un mecanismo distinto a su actividad hormonal. El Dr. Boisseau señala para cada una de las cinco hormonas que "las pruebas científicas en que se basan los Dictámenes del SCVPH no respaldan la conclusión de que los efectos cancerígenos [de ninguna de las hormonas] tienen relación con algún otro mecanismo, distinto de la actividad hormonal".¹¹⁶ El Dr. Boobis está de acuerdo y comenta que "[n]o hay pruebas de que las hormonas testosterona o progesterona tengan potencial genotóxico [ni] hay pruebas convincentes de que el acetato de trembolona, el acetato de melengestrol y el zeranol sean genotóxicos. Los resultados fueron negativos en una serie de pruebas para determinar la genotoxicidad".¹¹⁷ Por lo tanto, "[n]o hay [...] prueba de

¹¹² Véase, por ejemplo, la respuesta del Dr. Hubert De Brabander y del Dr. Boisseau a la pregunta 35 del Grupo Especial.

¹¹³ Respuesta del Dr. Boisseau a la pregunta 34.

¹¹⁴ Respuesta del Dr. Guttenplan a la pregunta 61. Como aclaración relativa al MGA, el Dr. Guttenplan indica en su respuesta a la pregunta 60 que el MGA se puede administrar como aditivo para piensos o como implante ("el MGA es la única hormona que podría administrarse por ambos métodos"). Esto es incorrecto: el MGA solamente se administra como aditivo para piensos.

¹¹⁵ Véase la respuesta del Dr. Boobis a la pregunta 62. "Los estudios científicos iniciados por las CE desde 1997 proporcionan poca información que respalde la opinión de que se han detectado nuevas e importantes lagunas, insuficiencias y contradicciones en la información y los conocimientos científicos actualmente disponibles sobre estas hormonas y que es necesario realizar estudios adicionales antes de que sea posible evaluar los riesgos para la salud derivados del consumo de carne de animales tratados. Si bien se ha obtenido información adicional sobre varios aspectos de las hormonas en cuestión, gran parte de la información no era concluyente, en ocasiones no era relevante y en algunos casos simplemente confirmaba o ampliaba conocimientos previos. Los resultados obtenidos no descubrieron ningún nuevo motivo de preocupación sobre el riesgo de la exposición a los residuos de hormonas en la carne de ganado vacuno tratado para estimular su crecimiento."

¹¹⁶ Respuesta del Dr. Boisseau a la pregunta 16.

¹¹⁷ Respuesta del Dr. Boobis a la pregunta 21.

que ninguna de las hormonas sea genotóxica *in vivo* a los niveles presentes en la carne de los animales tratados".¹¹⁸ La respuesta del Dr. Guttenplan confirma esta conclusión: "No hay pruebas concluyentes de las CE de que las cinco hormonas [...] tengan potencial genotóxico cuando se consumen como residuos en la carne."¹¹⁹

- c) Los documentos científicos elaborados y citados por las CE (incluidos los "17 estudios") no han identificado ninguna carencia ni insuficiencia en las pruebas científicas que hagan necesarios más estudios antes de poder evaluar el riesgo derivado del consumo de carne de ganado bovino tratado con las cinco hormonas para estimular su crecimiento

51. Las respuestas de los expertos confirman que los documentos científicos elaborados y citados por las CE (incluidos los "17 estudios") no han identificado ninguna carencia ni insuficiencia sustanciales que hagan necesarios más estudios antes de poder evaluar el riesgo derivado del consumo de carne de ganado bovino tratado con las cinco hormonas para estimular su crecimiento. El Dr. Boisseau señala que "estos nuevos datos [de las CE] no demuestran que haya importantes lagunas, insuficiencias y contradicciones en la información científica".¹²⁰ El Dr. Boobis está de acuerdo: "los estudios científicos iniciados por las CE desde 1997 proporcionan poca información que respalde la opinión de que se han detectado nuevas e importantes lagunas, insuficiencias y contradicciones en la información y los conocimientos científicos actualmente disponibles sobre estas hormonas y que es necesario realizar estudios adicionales antes de que sea posible evaluar los riesgos para la salud derivados del consumo de carne de animales tratados".¹²¹ Y añade, "los resultados obtenidos no descubrieron ningún nuevo motivo de preocupación sobre el riesgo de la exposición a los residuos de hormonas en la carne de ganado bovino tratado para estimular su crecimiento".¹²²

52. El Dr. Guttenplan es el único experto que identifica presuntas "lagunas" en las pruebas o datos científicos. Sin embargo, la mayoría de estas supuestas lagunas en los datos están, al parecer, relacionadas con el estradiol-17 β , la hormona para la cual las CE afirman haber completado una evaluación del riesgo, en el sentido del párrafo 1 del artículo 5 del Acuerdo MSF, como fundamento de su prohibición permanente de la carne de ganado bovino tratado con estradiol-17 β para estimular su crecimiento.¹²³ Las observaciones del Dr. Guttenplan no contemplan, al parecer, específicamente las hormonas para las que uno esperaría que existieran esas supuestas lagunas, es decir, las hormonas provisionalmente prohibidas sobre las que según las CE no hay información científica suficiente para completar una evaluación del riesgo.¹²⁴

¹¹⁸ *Ibid.*

¹¹⁹ Respuesta del Dr. Guttenplan a la pregunta 21.

¹²⁰ Respuesta del Dr. Boisseau a la pregunta 62.

¹²¹ Respuesta del Dr. Boobis a la pregunta 62.

¹²² *Ibid.*

¹²³ Véase la respuesta del Dr. Guttenplan a la pregunta 62. El Dr. Guttenplan identifica "lagunas" en los siguientes aspectos: niveles de estrógenos en niños; identificación y cuantificación de ésteres de lípidos; y estudios que comparen los efectos adversos en poblaciones equivalentes de niños.

¹²⁴ Sería necesario aclarar si el Dr. Guttenplan opinaba que existían "lagunas" en los datos de alguna de las cinco hormonas prohibidas provisionalmente.

53. Las CE no han alegado la existencia de lagunas en la información que han presentado en defensa de su prohibición permanente de la carne y productos cárnicos de ganado bovino tratado con estradiol-17 β . Si el motivo para prohibir las importaciones de carne tratada con estradiol fuera la falta de pruebas, por la existencia de lagunas o insuficiencias, presumiblemente las CE habrían incluido el estradiol-17 β con las otras hormonas prohibidas provisionalmente. En lugar de eso, las CE sostienen que las pruebas y los datos son suficientes y suficientemente claros para concluir que los residuos en la carne de ganado bovino tratado con estradiol-17 β para estimular su crecimiento constituyen un riesgo para la salud de los consumidores.¹²⁵ En cualquier caso, las supuestas lagunas en los datos de las pruebas relativas al estradiol-17 β no tienen relevancia para la suficiencia de las pruebas para las otras cinco hormonas. Siempre se pueden hacer más estudios con respecto a cualquier tema científico, y la respuesta del Dr. Guttenplan refleja el deseo de todo científico responsable de obtener tanta información como sea posible. Sin embargo, al mismo tiempo, el Dr. Guttenplan no dice que ninguna de esas supuestas lagunas haya impedido realizar una evaluación del riesgo de ninguna de las hormonas.

d) Conclusión

54. Las respuestas de los expertos confirman que las pruebas o información científicas relativas a las cinco hormonas prohibidas provisionalmente son, en efecto, suficientes (o, más bien, no son insuficientes) para que las CE puedan completar una evaluación del riesgo para cada una de las hormonas. Además, las respuestas de los expertos confirman que las prohibiciones provisionales de las CE no se han aprobado sobre la base de información pertinente disponible, en el sentido del párrafo 7 del artículo 5 del Acuerdo MSF, porque la información pertinente disponible indica que el consumo de residuos de las hormonas en carne de ganado bovino tratado para estimular su crecimiento es inocuo para los consumidores. En resumen, las CE no han aplicado prohibiciones provisionales para ninguna de las cinco hormonas que cumplan las condiciones acumulativas del párrafo 7 del artículo 5 del Acuerdo MSF.

4. Pruebas científicas relativas a las hormonas en general

55. Es esencial una evaluación de las pruebas científicas relacionadas con las seis hormonas en general para determinar, por un lado, si las CE han hecho una evaluación del riesgo para el estradiol-17 β en el sentido del párrafo 1 del artículo 5 y si en ella se tienen en cuenta los testimonios científicos existentes en el sentido del párrafo 2 del artículo 5 del Acuerdo MSF, y por otro lado, si las CE han aplicado una prohibición provisional para las otras cinco hormonas en el sentido del párrafo 7 del artículo 5 del Acuerdo MSF.¹²⁶ En algunas de las preguntas del Grupo Especial se pide a los expertos su opinión sobre la situación de las pruebas científicas relativas a las seis hormonas en general.

56. Las respuestas de los expertos confirman los siguientes puntos respecto a las pruebas científicas relacionadas con las hormonas en general: 1) cada una de las hormonas se ha utilizado para la estimulación del crecimiento en el ganado bovino y se ha evaluado sin indicios de efectos

¹²⁵ Véase, por ejemplo, el párrafo 17 de la Primera comunicación escrita de las CE: "[La prohibición de las CE] está basada en una evaluación del riesgo exhaustiva y, por lo tanto, cumple plenamente las recomendaciones y resoluciones del OSD. Concretamente, como estipula el Órgano de Apelación, los resultados de la evaluación del riesgo 'justifican suficientemente' la prohibición definitiva de la importación con respecto a una de las hormonas (párrafo 1 del artículo 5 del Acuerdo MSF)."

¹²⁶ Obsérvese que la mayoría de estas cuestiones esenciales sobre el estado de los datos científicos relativos a las seis hormonas ya se han tratado antes al examinar el estradiol-17 β y las cinco hormonas prohibidas provisionalmente.

adversos durante un período suficiente para disipar toda preocupación acerca de los períodos de latencia prolongados del cáncer; 2) los estudios epidemiológicos citados por las CE no identifican ninguna conexión entre el cáncer y los residuos de las hormonas en la carne; 3) las CE no han demostrado que la carne de vacuno tratado con hormonas para la estimulación del crecimiento constituya un riesgo para las poblaciones sensibles; y 4) las CE no han demostrado "otros riesgos" para la salud humana derivados del consumo de residuos de las hormonas en la carne de vacuno tratado para la estimulación del crecimiento, como por ejemplo, efectos sobre el sistema inmunitario.

- a) Cada una de las hormonas se ha utilizado para la estimulación del crecimiento del ganado bovino y se ha evaluado sin indicios de efectos adversos durante un período suficiente para disipar toda preocupación acerca de los períodos de latencia prolongados del cáncer

57. Las respuestas de los expertos confirman que, si bien es necesario tener en cuenta el período de latencia prolongado del cáncer para evaluar la inocuidad de las seis hormonas, todas ellas se han utilizado para estimular el crecimiento del ganado bovino y se ha evaluado durante un período suficiente sin indicios de efectos adversos para los consumidores para disipar adecuadamente estas preocupaciones.¹²⁷ El Dr. Boobis observa que "el período de latencia es un aspecto importante que se debe tener en cuenta", pero confirma que los estudios en animales y en personas abarcan "un período suficientemente prolongado para incluir el período de latencia de cualquier efecto carcinógeno en las hormonas".¹²⁸ Además, "[e]n los estudios a largo plazo de las hormonas realizados en animales de experimentación y en seres humanos se han utilizado dosis mucho más altas que las que se habrían encontrado a raíz del consumo de carne de animales tratados con hormonas estimuladoras del crecimiento".¹²⁹

58. El Dr. Boisseau observa la dificultad de distinguir los resultados debidos al efecto de los residuos de las hormonas en la carne, las hormonas de origen natural y otros factores, pero confirma que aunque "las hormonas en cuestión se han utilizado ya como estimuladoras del crecimiento durante un número suficiente de años, los estudios epidemiológicos en seres humanos que se han llevado a cabo en este campo no han logrado identificar ninguna relación entre la aparición de tumores hormonodependientes y el consumo de carne que contiene residuos hormonalmente activos resultantes del tratamiento del ganado con estimuladores del crecimiento".¹³⁰ El Dr. Guttenplan coincide en que las hormonas se han consumido en la carne durante un "número suficiente de años para observar aumentos marcados o moderados del riesgo".¹³¹ Sin embargo, como se explica detalladamente en el examen de los estudios epidemiológicos y textos recientes citados por las CE más adelante, no hay pruebas de dichos aumentos.

¹²⁷ El Dr. Coglianò observa la importancia de considerar los períodos de latencia y cita textos del CIIC que indican que se debería tener en cuenta un plazo de 20 años por lo menos. Respuesta del Dr. Coglianò a la pregunta 23. Las tres hormonas naturales objeto de la presente diferencia se han consumido como residuos en la carne durante milenios, sin que haya pruebas de efectos adversos para la salud humana. Todas las hormonas se han consumido como residuos en la carne tratada para estimular el crecimiento durante más de 20 años.

¹²⁸ Respuesta del Dr. Boobis a la pregunta 23.

¹²⁹ *Ibid.*

¹³⁰ Respuesta del Dr. Boisseau a la pregunta 23.

¹³¹ Respuesta del Dr. Guttenplan a la pregunta 23.

- b) Los estudios epidemiológicos citados por las CE no identifican ninguna conexión entre el cáncer y los residuos de las hormonas en la carne

59. Las respuestas de los expertos confirman que los estudios epidemiológicos citados por las CE en sus Dictámenes no identifican ninguna conexión entre los residuos de las hormonas en la carne y el cáncer.¹³² El Dr. Guttenplan concluye que "[l]os estudios epidemiológicos no permiten identificar una relación entre el cáncer y los residuos de hormonas estimuladoras del crecimiento".¹³³ Como observa el Dr. Boobis, "[n]o hay pruebas científicas que demuestren asociación alguna entre el consumo de carne de animales tratados con hormonas estimuladoras del crecimiento y el riesgo de cáncer en seres humanos".¹³⁴ De hecho la correlación existe no entre los residuos hormonales y el cáncer; en cambio, la asociación con el cáncer "más estrecha se observa con el consumo de carne, y hay escasa relación con el hecho de que la carne provenga de animales tratados con hormonas estimuladoras del crecimiento o no".¹³⁵

60. El Dr. Boisseau hace referencia a una respuesta anterior en la que comentaba que "los estudios epidemiológicos en seres humanos que se han llevado a cabo en este campo no han logrado identificar ninguna relación entre la aparición de tumores hormonodependientes y el consumo de carne que contiene residuos hormonalmente activos resultantes del tratamiento del ganado con estimuladores del crecimiento".¹³⁶ El Dr. Cogliano está de acuerdo con esto al afirmar que "[l]a diferencia entre las tasas de cáncer de mama y de próstata de los Estados Unidos y las CE tiene casi con certeza causas múltiples", y que si bien es "posible que las diferencias en la exposición a hormonas exógenas sea una de las causas, [] los datos no son suficientemente específicos para establecer una relación entre estas observaciones".¹³⁷

61. Las observaciones de los expertos sobre los estudios epidemiológicos están relacionadas con otra de las preguntas del Grupo Especial, concretamente si los tres estudios citados recientemente por las CE demuestran un riesgo para la salud humana derivado del consumo de carne de ganado bovino tratado con hormonas para estimular el crecimiento. Los expertos coinciden en que los tres estudios no demuestran dicho riesgo. El Dr. Boobis concluye que ninguno de los estudios confirma un riesgo

¹³² Los factores de confusión tienen importancia en la evaluación de los datos epidemiológicos. Los expertos no están de acuerdo sobre si estos factores se pueden identificar y sus efectos se pueden atribuir a una fuente concreta. Véase la respuesta del Dr. Boisseau a la pregunta 24. Sin embargo, hay acuerdo en cuanto a que estos factores existen y se deberían tener en cuenta en la interpretación de los datos utilizados en una evaluación de riesgo. Véanse la respuesta del Dr. Boobis a la pregunta 24; la respuesta del Dr. Cogliano a la pregunta 24; la respuesta del Dr. Guttenplan a la pregunta 24 ("Estos son aspectos importantes que deben tenerse en cuenta para evaluar el riesgo de efectos adversos causados por residuos de las hormonas estimuladoras del crecimiento en la carne, ya que es probable que los efectos de las hormonas (si los hay) sean pequeños y que estén enmascarados por factores de confusión."). Ninguno de los expertos expresó la opinión de que los Dictámenes de las CE tuvieran en cuenta los factores de confusión para la evaluación de la inocuidad de las hormonas.

¹³³ Respuesta del Dr. Guttenplan a la pregunta 26. El Dr. Guttenplan también observa que "[l]as referencias a las tasas más elevadas de cáncer de mama y de próstata observadas en los Estados Unidos comparadas con las de las [CE] no son muy convincentes" y que "las diferencias entre las tasas de cáncer de mama y de próstata ... son relativamente pequeñas". Respuesta del Dr. Guttenplan a la pregunta 24.

¹³⁴ Respuesta del Dr. Boobis a la pregunta 26.

¹³⁵ *Ibid.*

¹³⁶ Respuesta del Dr. Boisseau a la pregunta 26, en que se citan respuestas anteriores.

¹³⁷ Respuesta del Dr. Cogliano a la pregunta 26.

para la salud humana derivado del consumo de carne de ganado bovino tratado con hormonas para estimular el crecimiento.¹³⁸ El Dr. Guttenplan está de acuerdo, y observa que en el primer estudio "los resultados se obtuvieron en células cultivadas y que la pertinencia para la exposición humana al tratamiento con hormonas no puede extrapolarse a partir de este estudio a causa de un gran número de incertidumbres en dicha extrapolación".¹³⁹ Con respecto a los estudios segundo y tercero, el Dr. Guttenplan simplemente observa que "[l]os otros dos estudios no confirman ningún riesgo resultante de la carne tratada con hormonas".¹⁴⁰ También observa que "[l]a declaración de las [CE] de que uno de los estudios se llevó a cabo después de la introducción de la prohibición del uso de hormonas para la estimulación del crecimiento en Europa, elimina toda pertinencia para la posible conexión entre el consumo de carne tratada con hormonas y el cáncer".¹⁴¹

62. El Dr. Boisseau cita algunas de sus respuestas anteriores, repitiendo su conclusión de que "[l]as pruebas científicas en que se basan los Dictámenes del SCVPH no respaldan la conclusión de que los efectos cancerígenos del zeranol están relacionados con un mecanismo distinto de su actividad hormonal"¹⁴², como prueba de su opinión de que el primer estudio de las CE no llevaba a esa conclusión. Con respecto al segundo estudio, el Dr. Boisseau reafirma su conclusión de que los estudios epidemiológicos en seres humanos no han logrado identificar ninguna relación entre los tumores y el consumo de carne tratada, lo que en su opinión indica que este nuevo estudio no demuestra dicha relación.¹⁴³ Finalmente el Dr. Boisseau observa que, a pesar de la preocupación de las CE sobre el presunto riesgo de cáncer resultante de la carne de vacuno tratado con hormonas para estimular el crecimiento, las CE no han aportado "ninguna prueba científica que apoye esta inquietud".¹⁴⁴

63. El último experto, el Dr. Coglianò, parece respaldar las conclusiones de los otros expertos al observar que "[e]l estudio de Norat y colaboradores (2005) indica un riesgo para la salud humana resultante del consumo de carne".¹⁴⁵ Como se ha observado antes, esta conclusión no es excepcional porque no hay pruebas de que el riesgo proceda de los residuos en la carne tratada con ninguna de las seis hormonas, y se relaciona más bien con el consumo de carne en general.¹⁴⁶ Por ejemplo, como se explica en el párrafo 59 *supra*, el Dr. Boobis coincide con que la correlación entre consumo de carne y cualquier tipo de riesgo de cáncer no se encuentra entre los residuos de hormonas y el cáncer, y que en cambio la correlación "más estrecha se observa con el consumo de carne, y hay escasa relación con el hecho de que la carne provenga de animales tratados con hormonas estimuladoras del crecimiento o no".¹⁴⁷ Con respecto a los otros dos estudios, el Dr. Coglianò concluye que los estudios

¹³⁸ Véase la respuesta del Dr. Boobis a la pregunta 25.

¹³⁹ Respuesta del Dr. Guttenplan a la pregunta 25.

¹⁴⁰ *Ibid.*

¹⁴¹ *Ibid.*

¹⁴² Respuesta del Dr. Boisseau a la pregunta 25.

¹⁴³ *Ibid.* El Dr. Boisseau observa que el tercer estudio no está dentro de su especialidad.

¹⁴⁴ Respuesta del Dr. Boisseau a la pregunta 25.

¹⁴⁵ Respuesta del Dr. Coglianò a la pregunta 25.

¹⁴⁶ Véase la respuesta del Dr. Boobis a la pregunta 26.

¹⁴⁷ Respuesta del Dr. Boobis a la pregunta 26.

simplemente "sugieren un riesgo para la salud humana" y explica su respuesta observando que se usa la palabra "sugieren" en lugar de "indican" porque "los niveles de exposición en estos estudios son más altos que los encontrados en los residuos en la carne".¹⁴⁸

- c) Las CE no han demostrado que la carne de vacuno tratado con hormonas para la estimulación del crecimiento constituya un riesgo para las poblaciones sensibles

64. Las respuestas de los expertos indican que las CE no han demostrado que la carne de vacuno tratado con hormonas entrañe un riesgo para las poblaciones sensibles porque: 1) el ensayo en que se basaron las CE para detectar niveles bajos de estradiol-17 β en niños no se ha validado; 2) las CE no han demostrado que la exposición a los residuos de estradiol-17 β en carne de vacuno tratado con hormonas del crecimiento plantee un riesgo potencial para los niños prepúberes u otras poblaciones sensibles; y 3) los textos citados por las CE no ponen en duda las conclusiones del Codex sobre la inocuidad de las hormonas.

- i) *El ensayo en que se basaron las CE para detectar niveles bajos de estradiol-17 β en niños no se ha validado*

65. Las respuestas de los expertos confirman que es fundamental que los ensayos se validen antes de usarse como base para extraer conclusiones en una evaluación del riesgo.¹⁴⁹ Sin embargo, aún no se ha presentado ninguna prueba que demuestre que el ensayo del estradiol-17 β en el que se basaron las CE, el ensayo de Klein¹⁵⁰, se haya validado adecuadamente desde que se usó por primera vez en 1994. Como observa el Dr. Boobis, el ensayo original de Klein (1994) "ha comunicado concentraciones muy bajas de estradiol [...] en niños varones, pero en un estudio posterior (Klein y otros (1998)) el mismo grupo comunicó concentraciones promedio algo superiores, de 0,27 pg/ml. La fiabilidad del ensayo de Klein y otros todavía no se ha determinado".¹⁵¹ El Dr. Boobis comenta que "[e]l ensayo es particularmente sensible al estradiol, pero no hay ninguna explicación obvia para ello, ya que se basa en la afinidad por el receptor de estrógeno".¹⁵² Cuando se compara con otros

¹⁴⁸ Respuesta del Dr. Cogliano a la pregunta 25.

¹⁴⁹ Véase la respuesta del Dr. Boisseau a la pregunta 38 ("Sería importante saber si estos nuevos bioanálisis se han validado adecuadamente, ya que en el Dictamen del SCVPH no se indica nada al respecto, y si los datos obtenidos con estos métodos, tanto para hombres como para mujeres, también son totalmente diferentes a los obtenidos con los métodos de RIA.").

¹⁵⁰ El propio CVMP de las CE concluye lo siguiente con respecto al ensayo de Klein: "Se observó que el artículo de Klein y otros (1994) identificaba concentraciones de estradiol en plasma muy inferiores cuando se medían con un nuevo método, basado en la expresión del gen de la galactosidasa en levaduras genéticamente modificadas, que con los clásicos métodos de RIA (Klein y otros, 1994). Sin embargo, i) la medición solamente se hizo en plasma, y para poder hacer una comparación entre la ingesta de estradiol residual y las concentraciones endógenas es preciso que se haga en otros tejidos, [y] ii) la metodología necesita validación, y (todavía) no está generalmente aceptada." CVMP (1999), *Report of the CVMP on the Safety Evaluation of Steroidal Sex Hormones in particular for 17 β -Oestradiol, Progesterone, Altrenogest, Flugestone acetate and Norgestomet in the Light of New Data/Information made available by the European Commission* (informe del CVMP sobre la evaluación de la inocuidad de las hormonas sexuales esteroideas, particularmente del estradiol-17 β , la progesterona, el altrenogest, el acetato de flugestona y el norgestomet a la luz de los nuevos datos/información proporcionados por la Comisión Europea) (EMEA/CVMP/885/99) ("informe del CVMP de 1999"). (Estados Unidos - Prueba documental 5) Véase el Dictamen de las CE de 1999, § 2.2.2.1 ("Physiological levels of steroids in serum during childhood and puberty") (Concentraciones fisiológicas de esteroides en suero durante la infancia y la pubertad; cuadro 1. (Estados Unidos - Prueba documental 4)

¹⁵¹ Respuesta del Dr. Boobis a la pregunta 40.

¹⁵² *Ibid.*

resultados de ensayos basados en levaduras queda claro que "los resultados obtenidos con el ensayo de actividad transcripcional de levaduras no son coherentes, para el uso de dichos datos para la valoración de riesgo es preciso que el ensayo se valide adecuadamente".¹⁵³

66. Un paso importante en la validación de los ensayos es la confirmación por científicos de otro laboratorio independiente de los resultados publicados por el/los autor(es) original(es). El Dr. Sippell observa que la "validez del [ensayo de Klein] ha sido confirmada por otro [ensayo] para E₂ [estradiol-17β] desarrollado por el grupo de Charles Sultan de la Universidad de Montpellier, Francia (Paris y otros (2002)). Lamentablemente, la complejidad del [ensayo] impide por ahora su uso más amplio para las mediciones de rutina en muestras de suero pequeñas de lactantes y niños prepúberes".¹⁵⁴ Sin embargo, el ensayo de Klein y el de Paris citados por el Dr. Sippell difieren en aspectos significativos, por lo que no se puede afirmar que el segundo confirme independientemente los resultados del primero ni que lo valide. Por ejemplo, los dos ensayos emplean medios diferentes -el de Klein usa células de levaduras y el de Paris células de mamíferos (una estirpe celular cancerosa del ser humano (células HeLa))- . Además, el ensayo de Paris revela concentraciones circulantes de estradiol-17β por los menos un orden de magnitud mayor que las identificadas en el ensayo de Klein de 1994.¹⁵⁵ Para concluir que el trabajo de Paris valida el ensayo en el que se basan las CE en sus Dictámenes debería haber congruencia en los resultados de ambos ensayos. Por lo tanto, las CE han basado las conclusiones de sus Dictámenes sobre las concentraciones de hormonas en las poblaciones sensibles en un ensayo que no ha sido debidamente validado.

ii) *Las respuestas de los expertos confirman que las CE no han demostrado que la carne de vacuno tratado con hormonas con fines de estimulación del crecimiento constituya un riesgo para las poblaciones sensibles*

67. Las respuestas de los expertos no avalan la conclusión de que la exposición a residuos de estradiol-17β en la carne de vacuno tratado con hormonas del crecimiento constituya un riesgo para los niños prepúberes o para las poblaciones sensibles. De hecho, uno de los expertos observa que las CE no han evaluado el riesgo en absoluto.¹⁵⁶ Otro observa que los textos presentados por las CE no requieren cambios en las normas del JECFA y el Codex sobre las hormonas estimuladoras del crecimiento.¹⁵⁷ Uno de los expertos, el Dr. Sippell no está de acuerdo pero, en sus respuestas, propone diversas conclusiones sobre las poblaciones sensibles que no responden a las preguntas del Grupo Especial ni están avaladas por los textos científicos citados en sus respuestas. Basándose en el ensayo de Klein (sin validar)¹⁵⁸, las respuestas del Dr. Sippell postulan que la concentración de estradiol-17β circulante en los niños es "100 veces más baja" que lo que se creía y que el "riesgo potencial de la exposición a E₂ [estradiol-17β] resultante del consumo de carne y productos cárnicos ha aumentado mucho (por lo menos 160 veces)".¹⁵⁹ El Dr. Sippell extrae las siguientes conclusiones adicionales con respecto a las poblaciones sensibles:

¹⁵³ *Ibid.*

¹⁵⁴ Respuesta del Dr. Wolfgang Sippell a la pregunta 40.

¹⁵⁵ Véase la respuesta del Dr. Boobis a la pregunta 40.

¹⁵⁶ Véase la respuesta del Dr. Boisseau a la pregunta 39.

¹⁵⁷ Véase la respuesta del Dr. Boobis a la pregunta 42.

¹⁵⁸ Véase la respuesta del Dr. Boobis a la pregunta 40 ("para el uso de dichos datos para la valoración de riesgo es preciso que el ensayo se valide adecuadamente").

¹⁵⁹ Respuesta del Dr. Sippell a la pregunta 39.

[e]n numerosas publicaciones científicas se ha demostrado *in vitro*, *in vivo* y en el ser humano, que los lactantes y los niños prepúberes son muy sensibles a los aumentos de concentración de E₂, que dan por resultado el desarrollo prematuro de mamas (Schmidt y otros (2002)), la aceleración del crecimiento (Lampit y otros (2002)), la maduración sexual más temprana en las niñas, en particular en los Estados Unidos (Sun y otros (2002); Wu y otros (2002)) y en menor grado en Europa (Muinck-Keizer y Mul (2001)) y la bien conocida incidencia significativamente superior de pubertad precoz en las niñas que en los niños (Teilmann y otros (2005)). La exposición accidental de niños prepúberes a estrógenos ha producido ginecomastia y maduración ósea precoz.¹⁶⁰

Los textos citados por el Dr. Sippell no parecen responder a la pregunta del Grupo Especial, que pedía observaciones sobre la declaración de las CE de que "toda exposición excesiva" al estradiol-17β resultante del consumo de carne plantea un riesgo potencial para la salud pública, en particular para las poblaciones sensibles como los niños prepúberes. Ninguna de las citas del Dr. Sippell se refiere a esta pregunta concreta, y los estudios citados por el Dr. Sippell no presentan ninguna prueba de que las concentraciones bajas de estradiol-17β en la carne (de vacuno tratado o no tratado) serían suficientes para afectar a la salud o el desarrollo de los niños prepúberes. Además, las respuestas del Dr. Sippell parecen proponer un resultado diferente al de su propia investigación, en la que concluyó que "[a]unque existe la preocupación de que el consumo de estrógenos a través de los alimentos pueda tener efectos adversos para el desarrollo puberal y la salud humana, no existen datos publicados que avalen el concepto de que una mayor exposición global a los estrógenos del entorno haya provocado una mayor incidencia de pubertades precoces o un inicio más precoz del desarrollo puberal".¹⁶¹

68. El estudio Schmidt citado por el Dr. Sippell como prueba de un desarrollo prematuro de las mamas concluye que el estímulo de la glándula mamaria por el estradiol-17β en la infancia puede constituir una ventana de gran significado biológico para el desarrollo de las mamas en la edad adulta. Sin embargo, el estudio Schmidt no es pertinente para el análisis actual ni guarda relación con la pregunta del Grupo Especial porque los autores caracterizan sus resultados como fisiológicos, es decir, normales. El estudio no describe ninguna constatación patológica (como implica el uso que hace el Dr. Sippell de la frase "desarrollo prematuro de mamas") ni fue diseñado para examinar la relación entre el tejido mamario de los lactantes y el estradiol-17β de la dieta (es decir, la forma de estrógeno pertinente para el consumo de carne).

69. El Dr. Sippell también citó un estudio de Lampit y otros para avalar su teoría de que los residuos de estradiol-17β encontrados en la carne de vacuno tratado para estimular el crecimiento provocará una "aceleración del crecimiento". En el estudio de Lampit se examinaron niñas con pubertad precoz central y se demostró que una "minidosis" de estradiol-17β podía mantener un crecimiento puberal normal en esas niñas. Sin embargo, los resultados del estudio no se pueden extrapolar para llegar a la conclusión de que los residuos de estradiol-17β en la carne provocarán una aceleración del crecimiento en las poblaciones sensibles. Por ejemplo, los resultados obtenidos en pacientes con trastornos endocrinos, como una pubertad precoz central, se deben extrapolar con gran precaución, porque la función de su eje reproductivo es fundamentalmente distinta de la de los niños normales y es posible que su sensibilidad al estradiol-17β esté alterada en comparación con los niños normales. Lo que es más importante, el estudio de Lampit no cuantifica la cantidad de estradiol-17β (endógeno o exógeno) que sería necesaria para acelerar el crecimiento de los niños normales ni

¹⁶⁰ *Ibid.*

¹⁶¹ Partsch y Sippell, *Pathogenesis and epidemiology of precocious puberty. Effects of exogenous oestrogens*. Hum Reprod Update 2001; 7: 292-302. (sin subrayar en el original)

tampoco demuestra que exista un riesgo de crecimiento acelerado resultante del consumo de estradiol-17 β en los alimentos.

70. El artículo de Sun hacía referencia a un estudio en gran escala de desarrollo sexual en niños blancos, negros y de origen mexicano de los Estados Unidos. El estudio, que presenta datos de referencia a escala nacional, concluyó que la edad de madurez sexual de las niñas y niños negros no hispanos era más baja que la de los otros dos grupos. El artículo se limita a estadísticas de niños de los Estados Unidos y no hace ningún intento de comparar estos datos con los correspondientes a niños europeos. No resulta así claro cómo llega el Dr. Sippell a su conclusión de que este fenómeno ocurre "en particular en los Estados Unidos y en menor grado en Europa".¹⁶² En cualquier caso, el estudio no examina ni mide el estradiol-17 β , por lo que no se puede utilizar como prueba para avalar la conclusión del Dr. Sippell de que la exposición al estradiol-17 β provoca una "maduración sexual más temprana en las niñas, en particular en los Estados Unidos".¹⁶³ El artículo de Wu utiliza el mismo conjunto de datos que el artículo de Sun, y llega a la conclusión de que las niñas negras y de origen mexicano alcanzan la pubertad a edades más tempranas que las niñas blancas. Igual que en el caso del artículo de Sun, Wu simplemente no avala las conclusiones que de él extrae el Dr. Sippell. Además, no hay absolutamente ninguna prueba en el artículo de Sun ni en el de Wu que sugiera que las diferencias observadas en la edad de la pubertad puedan atribuirse a la presencia de residuos de estradiol-17 β en la carne.

71. El artículo de recapitulación de de Muinck Keizer-Schrama y Mul (2001) concluye que la edad de la pubertad en Europa ha bajado en el último siglo, pero que en las últimas décadas este descenso ha sido más lento. No se aporta ninguna prueba científica que identifique definitivamente el fundamento de estos cambios, aunque los autores citan las condiciones socioeconómicas y una mejor prevención y atención de la salud como los "factores más importantes". También se citan posibles influencias de la dieta en la edad de la pubertad en Europa, entre ellas la proteína animal, las grasas saturadas, los productos lácteos y los fitoestrógenos. En la recapitulación de Muinck Keizer-Schrama no se presenta ninguna prueba de que los residuos del estradiol-17 β en la carne hayan influido de algún modo en la edad de la pubertad en Europa ni en los Estados Unidos.

72. El artículo de Teilmann concluye que la frecuencia de la pubertad precoz¹⁶⁴ en Dinamarca era muy baja (< 1 por 10.000), que era más alta en las niñas que en los niños y que la tasa se mantuvo constante entre 1993 y 2001. Sin embargo, el estudio de Teilmann no aporta ninguna prueba que avale la conclusión del Dr. Sippell de que una gran sensibilidad a niveles elevados de estradiol-17 β provoque más incidencias de pubertad precoz en las niñas que en los niños. No sólo se desconoce la causa de la pubertad precoz sino que los autores del artículo Teilmann ni siquiera la examinan.

73. Finalmente, en el artículo de Felner y White se examinaron tres niños prepúberes con ginecomastia, todos ellos expuestos a una crema de estrógenos usada por sus madres. Los tres niños tenían concentraciones elevadas de estradiol-17 β en sangre que volvieron a la normalidad cuando sus madres dejaron de usar la crema. Los autores concluyeron que: "[l]a exposición indirecta a cantidades excesivas de estrógeno tópico puede provocar ginecomastia, cambios rápidos del crecimiento y avance de la edad ósea en niños prepúberes".¹⁶⁵ No se pueden extrapolar datos

¹⁶² Respuesta del Dr. Sippell a la pregunta 39.

¹⁶³ *Ibid.*

¹⁶⁴ En este estudio, la pubertad precoz se definió como el inicio de la pubertad antes de los 9 años de edad en las niñas y de los 10 años en los niños.

¹⁶⁵ Felner y White, *Prepubertal ginecomastia: indirect exposure to estrogen cream*. Pediatrics 105 (2000), E55. (sin subrayar en el original)

referentes a una exposición "a cantidades excesivas" de crema de estrógenos a conclusiones relativas a residuos de estradiol-17 β en la carne de vacuno tratado para estimular el crecimiento. Además, la exposición al estradiol-17 β en el artículo de Felner y White ocurrió por vía trasdérmica, un método de administración que no pasa por el importante metabolismo de primer paso del estradiol-17 β y que por lo tanto da lugar a niveles de exposición mucho más altos que los que aparecen tras la administración oral del estradiol-17 β (la vía aplicable para el consumo de residuos de estradiol-17 β en la carne).

74. El Dr. Sippell también concluye que "[h]ay en la actualidad cada vez más pruebas epidemiológicas que indican que la exposición a concentraciones elevadas de estrógenos a edad temprana (prenatal y posnatal) conlleva un riesgo incrementado de cáncer de mama en la edad adulta, en tanto que las condiciones con concentraciones de E₂ bajas, como la preeclampsia, parecen tener un efecto protector".¹⁶⁶ El Dr. Sippell cita ocho artículos para avalar esta afirmación, pero ninguno de ellos demuestra que la conclusión sea correcta ni que responda a la pregunta del Grupo Especial. Por ejemplo, cuatro de los artículos (Ekbom (1997); Swerdlow (1997); Weiss (1997); e Innes y Byers (1999)) son estudios epidemiológicos en seres humanos que pretenden documentar un mayor riesgo de cáncer de mama en gemelos adultos (que podrían haber estado expuestos a niveles más altos de estradiol-17 β en el útero que los no gemelos) y un menor riesgo de cáncer de mama en mujeres cuyas madres tuvieron preeclampsia (que podría estar asociada a concentraciones más bajas de estradiol-17 β que las gestaciones normales). Sin embargo, los resultados de cada uno de estos estudios se basan por completo en una correlación/supuesto, sin probar ningún tipo de mecanismo. El quinto artículo, de Halkavi-Clarke y otros, es un estudio con ratas que demuestra que la exposición intrauterina al tamoxifeno¹⁶⁷ aumenta la sensibilidad al cáncer de mama (inducido por el tratamiento con el cancerígeno DMBA). Los resultados de este estudio son difíciles de interpretar porque el tamoxifeno tiene una actividad mixta agonista/antagonista de estrógenos; causan confusión porque el tamoxifeno provocó un desarrollo reproductivo anormal; y no son pertinentes para el examen de los posibles efectos del estradiol-17 β resultantes del consumo de carne y productos cárnicos (y por lo tanto no responden a la pregunta del Grupo Especial).

75. Además, el Dr. Sippell concluye de los otros tres artículos que "las pruebas indirectas sugieren también que los trastornos del sistema reproductivo masculino, como el cáncer de testículo, la criptorquidia, el hipospadias y la mala calidad del esperma, también pueden tener su origen en perturbaciones hormonales inducidas por E₂ y/o sustancias estrogénicas durante la etapa fetal (Skakkebaek y otros (2001)) y también durante la infancia (Higuchi y otros (2003); Ramaswamy (2005))".¹⁶⁸ Nuevamente la conclusión del Dr. Sippell basada en "pruebas indirectas" que "pueden" demostrar un efecto no está avalada por la prueba citada ni responde a la pregunta del Grupo Especial.

76. Por ejemplo, el artículo de Skakkebaek especula que el "[síndrome de disgénesis testicular] es el resultado de una perturbación de la programación embrionaria y el desarrollo gonadal durante la vida fetal". Sin embargo, las pruebas para avalar esta afirmación se limitan a estudios con animales expuestos in útero a productos sintéticos como el DES y el etinilestradiol, pero no al estradiol-17 β ni a ninguna de las otras hormonas utilizadas para estimular el crecimiento del ganado.¹⁶⁹ Existen abundantes pruebas en estudios realizados con animales de que, a niveles de exposición mayores que los resultantes de los residuos presentes en la carne de vacuno tratado, la exposición in útero a

¹⁶⁶ Respuesta del Dr. Sippell a la pregunta 39.

¹⁶⁷ El tamoxifeno es un fármaco que se ha utilizado en los seres humanos para tratar el cáncer de mama.

¹⁶⁸ Respuesta del Dr. Sippell a la pregunta 39.

¹⁶⁹ El hecho de que en estos estudios se utilizaran estrógenos sintéticos es una distinción importante porque la biodisponibilidad de estos estrógenos es mucho mayor que la biodisponibilidad del estradiol-17 β .

estrógenos puede afectar al desarrollo del feto masculino. Sin embargo, es preciso destacar que esto sucede solamente cuando los niveles de exposición son varios órdenes de magnitud mayores que los pertinentes para un análisis de residuos en la carne de vacuno tratado con hormonas del crecimiento.¹⁷⁰ Además, las pruebas de efectos latentes o demorados en la función reproductiva de los adultos provocados por la exposición a las hormonas son en el mejor de los casos limitadas y se confunden por muchos otros factores. El Dr. Sippell demuestra estar de acuerdo con esto al observar que la prueba es (en el mejor de los casos) "indirecta".

77. El artículo de Higuchi dice que la función reproductiva de los conejos machos adultos se alteraba tras la exposición in útero al ftalato de dibutilo (DBP), un plastificante cuya toxicidad para el sistema reproductivo es bien conocida. Los autores suponen que estos efectos se debían a un efecto tóxico directo sobre los testículos, no a la alteración del medio endocrino como sugiere la respuesta del Dr. Sippell. Además, y quizá de mayor importancia para el análisis que nos ocupa, el estudio se centra en los efectos de un producto (DBP) que no guarda relación con las hormonas en litigio (como el estradiol-17 β o el zeranol). Se ha comprobado que la potencia estrogénica del DBP es muy baja en relación con el estradiol-17 β ¹⁷¹ y se ha demostrado que tiene efectos antiandrogénicos que pueden ser más perjudiciales que su estrogenicidad.¹⁷² Parece así muy probable que los mecanismos de toxicidad del DBP no impliquen "perturbaciones hormonales", contrariamente a la conclusión alcanzada por el Dr. Sippell.

78. El último artículo, de Ramaswamy, tiene una aplicación muy limitada para los posibles riesgos asociados con el consumo de residuos en carne de vacuno tratado con hormonas del crecimiento y por lo tanto una aplicación limitada para la pregunta del Grupo Especial. El estudio de Ramaswamy se basaba en la administración subcutánea de estradiol-17 β (y no por vía oral como en el caso de los residuos consumidos, de modo que no pasaba por el metabolismo de primer paso en el intestino y en el hígado); con dosis de estradiol-17 β muy superiores a las que se podrían alcanzar con el consumo de carne de vacuno; y con un incremento de 40 veces de la concentración de estradiol-17 β en sangre, mantenida durante 5-20 semanas, una situación que no es comparable con la exposición intermitente y de bajo nivel al estradiol-17 β que podría ocurrir por el consumo de carne.

79. Finalmente, en respuesta a la pregunta del Grupo Especial sobre en qué difieren los riesgos para los individuos de "las hormonas naturalmente presentes en la carne de los riesgos originados por los residuos de los promotores del crecimiento hormonales", el Dr. Sippell concluye que "[s]e ha demostrado que las hormonas sintéticas promotoras del crecimiento, como el zeranol y sus metabolitos, son tan potentes como E₂ y el dietilestilbestrol (DES) en lo que respecta a aumentar la expresión de genes relacionados con estrógenos en las células del cáncer de mama humano (Leffers y otros (2001)). Por otra parte, el andrógeno sintético trembolona y el gestágeno melengestrol se unen con alta afinidad a los receptores de andrógenos y de progesterona humanos, respectivamente (Bauer y otros (2000))".¹⁷³ El Dr. Sippell no cita ninguna prueba científica para avalar su conclusión de que

¹⁷⁰ El Dr. Sippell hace aquí una extrapolación no fundamentada para sugerir que los efectos adversos causados por niveles muy altos de estradiol-17 β observados en estudios con animales también podrían producirse en seres humanos.

¹⁷¹ Milligan S.R. y otros, *Relative potency of xenobiotic estrogens in an acute in vivo mammalian assay*. Environ Health Perspect 106: 23-26 (1998).

¹⁷² Leffers y otros, Hum Reproduction (2001); 16: 1037-1045 (Uno de los "17 estudios"). Un análisis basado en levaduras demostró que la potencia estrogénica del DBP es 1 millón de veces menor que la del estradiol-17 β y que el DBP no presenta capacidad estrogénica en una prueba *in vivo* con ratonas ovariectomizadas. Véase Ohtani H. y otros, Environmental Health Perspectives (2000); 108: 1189-1193.

¹⁷³ Respuesta del Dr. Sippell a la pregunta 41. Además, el Dr. Sippell observa que "[el mayor porcentaje de estradiol-17 β consumido con la carne de vacuno tratado en lugar de vacuno sin tratar], y por ende

"[l]a exposición durante el embarazo podría producir una grave virilización, por vía transplacentaria, de un feto femenino".¹⁷⁴ La respuesta del Dr. Sippell da a entender que interpreta erróneamente la pregunta del Grupo Especial porque explica los efectos hipotéticos de las hormonas sintéticas en lugar de explicar las diferencias de concentración de las hormonas naturales en comparación con las concentraciones de residuos resultantes del uso de hormonas del crecimiento.

80. El Dr. Sippell parece opinar que los posibles riesgos derivados de las hormonas sintéticas pueden ser distintos de los que plantean las hormonas naturalmente presentes en la carne porque las hormonas sintéticas son más potentes que sus equivalentes naturales. Por ejemplo, cita un artículo de Leffers (uno de los "17 estudios" de las CE) para avalar la afirmación de que el zeranol, el estradiol-17 β y el DES son equipotentes. Sin embargo, como sucede con la mayoría de estudios *in vitro* citados por las CE, la pertinencia fisiológica de los resultados de Leffer es cuestionable porque: 1) en el análisis se utilizó una línea de células de cáncer de mama (MCF-7) que podría no reflejar con exactitud la sensibilidad del tejido mamario normal a los estrógenos (es decir, las poblaciones de receptores de estrógenos con células MCF-7 podrían ser distintas de los receptores con células mamarias normales), y 2) hay numerosos artículos en la bibliografía especializada que demuestran que el DES es más potente que el estradiol-17 β , aunque inexplicablemente en el artículo de Leffers se registran como equipotentes. Además, el artículo de Leffers no aporta simplemente ninguna prueba pertinente para la cuestión que nos ocupa, es decir, si los residuos de zeranol en la carne de vacuno plantean algún riesgo para las poblaciones sensibles distinto de los riesgos derivados de las hormonas normalmente presentes en la carne de vacuno.

81. El estudio de Bauer también es uno de los "17 estudios" encomendados por las CE. En el estudio de Bauer, el principal metabolito del acetato de trembolona encontrado en el músculo del ganado bovino (17 β -TBOH) se unía al receptor andrógeno humano con gran afinidad. Si bien este resultado hace surgir el temor de que los residuos del acetato de trembolona en la carne puedan tener un efecto androgénico en los seres humanos, el Dr. Sippell no aporta ninguna prueba científica que demuestre que esto ocurre. Por el contrario, las pruebas presentadas hasta ahora indican que un efecto androgénico de estos residuos es sumamente improbable, debido a sus concentraciones extremadamente bajas en la carne y a su escasa biodisponibilidad. Además, Bauer y otros midieron la capacidad de unión del MGA y sus metabolitos al receptor bovino de la progesterona, no al receptor humano. Por lo tanto, la afirmación del Dr. Sippell de que el MGA se une con alta afinidad al receptor de progesterona humano no está avalada por la cita del estudio de Bauer.

82. En resumen, ninguno de los artículos citados por el Dr. Sippell apoya la conclusión de que la exposición a los residuos de estradiol-17 β en la carne de vacuno tratado con hormonas del crecimiento constituye un riesgo para los niños prepúberes o para las poblaciones sensibles. En concreto, ninguno de los estudios presenta pruebas de que las cantidades extremadamente bajas de estradiol-17 β en la carne sean suficientes para afectar a la salud o el desarrollo de los niños prepúberes.

el riesgo potencial para la salud, será considerablemente superior si se tiene en cuenta la ingesta de alimentos que contienen carne de cerdo, aves de corral, huevos y productos lácteos provenientes de animales de granja tratados con E₂". Sin embargo, el estradiol-17 β no se usa para estimular el crecimiento en el porcino ni en la avicultura. Véase la respuesta del Dr. Sippell a la pregunta 41.

¹⁷⁴ Respuesta del Dr. Sippell a la pregunta 41.

iii) *Los textos citados por las CE no ponen en duda las conclusiones del Codex sobre la inocuidad de las hormonas*

83. Las respuestas de los expertos confirman que los textos citados por las CE no ponen en duda las conclusiones del Codex sobre la inocuidad de las seis hormonas. El Dr. Boobis opina que incluso si las concentraciones circulantes de estradiol-17 β en niños prepúberes son menores que las consideradas anteriormente¹⁷⁵, la IDA de estradiol-17 β del JECFA seguiría pareciendo "adecuada para todos los grupos de población"¹⁷⁶, incluidos los niños prepúberes. El Dr. Boobis observa que se deben tener en cuenta varios pasos y factores intermedios para evaluar un riesgo para esta población: "esta exposición es por vía oral y la biodisponibilidad por esta vía es muy baja (<5 por ciento) (Fortherby (1996)). Además, será muy poca la hormona absorbida que se encuentre en forma libre: más del 95 por ciento estará unida a proteínas plasmáticas como la globulina transportadora de hormonas sexuales (SHBG). Esta unión reduce la actividad biológica de la hormona (Teeguarden y Barton (2004))".¹⁷⁷ Por lo tanto, e incluso aunque una prueba indique que las concentraciones de estradiol-17 β circulantes son bajas, la fiabilidad de este único factor no basta para evaluar un riesgo potencial.

84. Además, tal como se ha explicado detalladamente en las respuestas de los expertos, el JECFA ha tenido en cuenta factores de seguridad adicionales para compensar adecuadamente las concentraciones circulantes de hormonas más bajas en poblaciones sensibles, como los niños prepúberes. Como observa el Dr. Boobis, el JECFA multiplica por 10 el factor de seguridad para proteger a las poblaciones sensibles, además de un factor de 10 para tener en cuenta la variación entre individuos.¹⁷⁸ En otras palabras, "[s]iguiendo sus principios de valoración del riesgo, la IDA establecida por el JECFA se habría diseñado para proteger todos los segmentos de la población, incluidos los niños prepúberes".¹⁷⁹ Por lo tanto, la IDA del estradiol-17 β tiene un factor de seguridad de 100. El Dr. Boisseau coincide en que el JECFA tuvo en cuenta las poblaciones sensibles en sus evaluaciones del riesgo y observa que "[d]esde un punto de vista cualitativo, los riesgos que plantean

¹⁷⁵ Los expertos parecen coincidir en que los resultados obtenidos usando el análisis del estradiol-17 β publicados por Paris y otros (2002) merecen mayor consideración. Sin embargo, este análisis también necesita más validación. En los Dictámenes de las CE no se ha utilizado el análisis de Paris para estimar las concentraciones de estradiol-17 β ; en cambio las CE utilizan datos del análisis no validado de Klein, que estimaba las concentraciones de estradiol-17 β en niños prepúberes a niveles por lo menos un orden de magnitud inferior a los del análisis de Paris. Véase el Dictamen de las CE de 1999, § 2.2.2.1; cuadro 1.

¹⁷⁶ Respuesta del Dr. Boobis a la pregunta 40.

¹⁷⁷ *Ibid.*

¹⁷⁸ Respuesta del Dr. Boobis a la pregunta 42. El Dr. Boisseau confirma que el JECFA "ha considerado oportuno establecer una dosis sin efecto adverso observado ("NOAEL") en función de los cambios observados en diversos parámetros dependientes de las hormonas en las mujeres posmenopáusicas y calcular a partir de ella una IDA aplicando dos factores de seguridad de 10, uno para tener en cuenta la variación normal entre individuos y otro para proteger a las poblaciones humanas sensibles". Respuesta del Dr. Boisseau a la pregunta 13. Hay que observar que el CVMP de las CE, al determinar que el estradiol-17 β es inocuo para su uso con fines zootécnicos y terapéuticos en el ganado bovino "basó su evaluación del riesgo en la relación entre cualquier posible exceso de hormonas procedente de animales con un tratamiento zootécnico en la dieta y la producción endógena diaria de estradiol en niños prepúberes". Informe del CVMP de 1999. (Estados Unidos - Prueba documental 5) El Dr. Sippell no está de acuerdo en que el JECFA haya tenido adecuadamente en cuenta las poblaciones sensibles, pero en su respuesta no queda claro si está familiarizado con los factores de seguridad del JECFA o si considera que estos factores son inadecuados y por qué. Respuesta del Dr. Sippell a la pregunta 42.

¹⁷⁹ Respuesta del Dr. Boobis a la pregunta 42.

para estos individuos los residuos resultantes del uso de hormonas promotoras del crecimiento en el ganado no difieren de los que tienen su origen en los residuos hormonales naturalmente presentes en la carne. El problema potencial es sólo cuantitativo".¹⁸⁰

85. Según el Dr. Boisseau, las CE no tuvieron en cuenta esta información en su supuesta evaluación del riesgo. Señala que "[e]s preciso evaluar y comparar la exposición excesiva de estas poblaciones sensibles con la exposición resultante del consumo diario de carne de ganado que no ha sido tratado con promotores de crecimiento, de otros alimentos y productos de origen animal, y de su propia producción de hormonas".¹⁸¹ El Dr. Boobis concluye que "[n]o hay ... ninguna necesidad de revisar la recomendación del Codex con respecto al estradiol-17β sobre la base del material citado por las CE".¹⁸²

- d) Las pruebas científicas citadas por las CE no demuestran ningún efecto perjudicial para el sistema inmunitario ni "otros riesgos" para la salud humana derivados del consumo de carne de vacuno tratado con las hormonas estimuladoras del crecimiento en litigio

86. Las respuestas de los expertos confirman que las pruebas científicas citadas por las CE no demuestran ningún efecto perjudicial para el sistema inmunitario ni "otros riesgos" para la salud humana derivados del consumo de carne de vacuno tratado con las hormonas estimuladoras del crecimiento en litigio. El Dr. Boobis afirma que "[e]n la información relativa a los efectos de hormonas como el estradiol sobre el sistema inmunitario citada por las CE no se identifica ningún efecto adverso resultante del consumo de carne de ganado bovino tratado. En general, sólo se observaron pruebas claras de efectos sobre el sistema inmunitario a dosis altas".¹⁸³ Observa que "[d]ado el amplio margen de exposición correspondiente a la ingesta prevista de residuos en carne de animales tratados, no se prevé ningún efecto sobre el sistema inmunitario, ya que la modulación del sistema inmunitario es dependiente de la dosis y estos efectos presentan umbrales".¹⁸⁴ El Dr. Guttenplan observa que si bien hay pruebas de que en términos generales puede haber una relación entre los estrógenos y determinados trastornos, "[n]ingún estudio concluyente ha relacionado las enfermedades mencionadas con la ingesta de carne de animales tratados con hormonas".¹⁸⁵ Finalmente el Dr. Boisseau observa que, aunque la prueba citada por las CE permitiría identificar efectos adversos potenciales (es decir identificación del peligro), las CE no han hecho ninguna evaluación de los efectos potenciales relacionados con el consumo de residuos en la carne de vacuno tratado y por lo tanto "no es posible concluir que esta información científica permite determinar ningún efecto adverso sobre el sistema inmunitario asociado al consumo de carne de ganado bovino tratado con los promotores del crecimiento en cuestión".¹⁸⁶

¹⁸⁰ Respuesta del Dr. Boisseau a la pregunta 41.

¹⁸¹ Respuesta del Dr. Boisseau a la pregunta 39.

¹⁸² Respuesta del Dr. Boobis a la pregunta 42.

¹⁸³ Respuesta del Dr. Boobis a la pregunta 59.

¹⁸⁴ *Ibid.*

¹⁸⁵ Respuesta del Dr. Guttenplan a la pregunta 59.

¹⁸⁶ Respuesta del Dr. Boisseau a la pregunta 59.

e) Conclusión

87. Las respuestas de los expertos confirman que las pruebas científicas relativas a las seis hormonas demuestran en general que las hormonas se han estudiado durante un tiempo suficiente para tener en cuenta los períodos de latencia del cáncer; que los estudios epidemiológicos no demuestran una conexión entre los residuos de las hormonas en la carne y el cáncer; que las CE no han demostrado que la carne del vacuno tratado con hormonas para estimular el crecimiento constituya un riesgo para las poblaciones sensibles; y que las CE no han demostrado "otros riesgos" derivados del consumo de residuos de las hormonas en la carne de vacuno tratado para la estimulación del crecimiento, como efectos sobre el sistema inmunitario. Por lo tanto, las respuestas de los expertos demuestran que las CE no han basado su prohibición permanente de la carne tratada con estradiol-17 β en una evaluación del riesgo en el sentido del párrafo 1 del artículo 5 del Acuerdo MSF y que los Dictámenes de las CE no han tenido en cuenta los testimonios científicos existentes según el párrafo 2 del artículo 5 del Acuerdo MSF. Además, las respuestas de los expertos demuestran que las prohibiciones provisionales de las CE no se han adoptado sobre la base de la información pertinente disponible en el sentido del párrafo 7 del artículo 5 del Acuerdo MSF.

5. Pruebas científicas relativas a los residuos

88. Las pruebas científicas relativas a los residuos en la carne de vacuno tratado con una de las seis hormonas para promover el crecimiento son pertinentes para la obligación contenida en el párrafo 1 del artículo 5 del Acuerdo MSF de que los Miembros deben basar sus medidas en una evaluación del riesgo adecuada a las circunstancias, y al párrafo 2 del artículo 5, que exige que las evaluaciones del riesgo tengan en cuenta los testimonios científicos disponibles. Los testimonios científicos relativos a los residuos hormonales también son pertinentes para el párrafo 7 del artículo 5 del Acuerdo MSF y para el análisis de si la prohibición provisional de las CE se basa en la información pertinente disponible.

89. Las respuestas de los expertos avalan las conclusiones siguientes respecto de los testimonios científicos relacionados con los residuos de las seis hormonas: 1) las CE no han aportado pruebas que demuestren que los residuos de ninguna de las seis hormonas presentes en la carne sean mayores de lo que se creía anteriormente ni que evalúen el riesgo para los consumidores derivado de la exposición a los residuos de ninguna de las hormonas provenientes del ganado tratado con hormonas para estimular el crecimiento; y 2) la reciente reevaluación del JECFA de las tres hormonas naturales llegó a las mismas conclusiones de fondo que las evaluaciones anteriores.

a) Las CE no han aportado pruebas que demuestren que los residuos de ninguna de las seis hormonas presentes en la carne sean mayores de lo que se creía anteriormente ni que evalúen el riesgo para los consumidores derivado de la exposición a los residuos de ninguna de las hormonas provenientes del ganado tratado con hormonas para estimular el crecimiento

90. Las respuestas de los expertos indican que las CE no han aportado pruebas que demuestren que los residuos de ninguna de las seis hormonas en la carne sean mayores de lo que se creía anteriormente ni que evalúen el riesgo para los consumidores derivado de la exposición a los residuos de ninguna de las hormonas provenientes del ganado tratado con hormonas para estimular el crecimiento. El Dr. Boisseau cita el Dictamen de las CE de 1999 y su determinación de que no existe umbral para ninguna de las hormonas, y observa que como consecuencia de esta conclusión, las CE no llevaron a cabo "una evaluación cuantitativa de la exposición de los consumidores a los residuos de las hormonas estimuladoras del crecimiento, incluida la determinación de las concentraciones de residuos en los alimentos procedentes de animales tratados".¹⁸⁷ En ausencia de esta evaluación,

¹⁸⁷ Respuesta del Dr. Boisseau a la pregunta 29.

las CE no podían hacer ninguna "comparación entre estas concentraciones y los LMR establecidos por el Codex" que fuera significativa.¹⁸⁸ El Dr. Boobis coincide en que las CE no han evaluado ni determinado los niveles reales de residuos en la carne:

En su Dictamen de 2002, el Comité [es decir, el SCVPH de las CE] no volvió a tratar la exposición tras el uso de buenas prácticas veterinarias. Antes bien, el Comité consideró la exposición en varias situaciones posibles de uso inapropiado. Esto se basó en una serie de estudios experimentales para determinar las consecuencias de varias situaciones posibles de uso incorrecto, en las concentraciones de hormonas en la carne. Sin embargo, aunque es posible que sean útiles para la evaluación del riesgo, estos datos son limitados en ausencia de información sobre la frecuencia del uso incorrecto de los productos en cuestión en la práctica veterinaria habitual.¹⁸⁹

El Dr. Boobis hace una crítica detallada de estos estudios de "uso inapropiado" en la que concluye que incluso en la hipótesis más extrema de uso indebido elaborada por las CE no se superan los niveles de seguridad de residuos hormonales.¹⁹⁰

91. Aunque el Dr. De Brabander plantea varias preocupaciones hipotéticas sobre los residuos hormonales en la carne, sus observaciones no parecen responder a la pregunta del Grupo Especial sobre si las CE comprobaron de hecho en sus Dictámenes las concentraciones de residuos en la carne de vacuno tratado con alguna de las seis hormonas para la estimulación del crecimiento, ni cita en sus respuestas ninguna prueba científica en ese sentido. Además, las preocupaciones planteadas por el Dr. De Brabander no parecen pertinentes para el examen del asunto que nos ocupa, a saber, los residuos en la carne de vacuno tratado con alguna de las seis hormonas para promover el crecimiento. Por ejemplo, el Dr. De Brabander opina que los primeros estudios sobre residuos son "antiguos", que "se centran demasiado sólo en el efecto directo sobre la salud humana" y que los LMR para las hormonas "son elevados en relación con los límites analíticos modernos (normalmente $\leq 1 \mu\text{g/kg}$)" y "no son admisibles".¹⁹¹

92. Sin embargo, como ha observado el Dr. Boisseau, los datos antiguos no son datos irrelevantes ni "malos" por el simple hecho de su antigüedad. Al contrario, lo importante es la calidad y la cantidad de los datos¹⁹², y para las hormonas en litigio existe una gran cantidad de datos de gran calidad.¹⁹³ Además, el LMR para un fármaco veterinario es la concentración máxima de residuos

¹⁸⁸ *Ibid.*

¹⁸⁹ Respuesta del Dr. Boobis a la pregunta 30.

¹⁹⁰ Respuesta del Dr. Boobis a la pregunta 62. Véase en la sección C 6) *supra* un análisis detallado de los estudios de uso incorrecto.

¹⁹¹ Respuesta del Dr. De Brabander a la pregunta 29.

¹⁹² Véase la respuesta del Dr. Boisseau a la pregunta 34. ("La calidad y la cantidad de los datos disponibles son más importantes que las fechas en las que se han obtenido esos datos.")

¹⁹³ Como se explica en las respuestas del JECFA, el JECFA tiene requisitos específicos y abundantes para los datos sobre residuos que se utilizan para determinar los LMR. Entre ellos se incluye información sobre el método analítico utilizado para medir cada residuo y sobre los factores de desempeño del método. Es importante destacar que al comparar las evaluaciones de los estudios sobre residuos hormonales de 1988 y 1999, el JECFA afirma que "[l]a mayoría de los estudios eran los mismos. Sin embargo, también se examinaron algunos estudios de investigación adicionales. El JECFA hizo también un examen minucioso más detallado de la validez de los métodos de análisis utilizados en los estudios y utilizó solamente los datos generados mediante el empleo de métodos válidos". Por lo tanto, la afirmación del Dr. De Brabander de que "desde un punto de vista analítico, estos límites máximos de residuos no son admisibles" carece de fundamento.

permitida legalmente o reconocida como aceptable, basada en el peligro toxicológico para la salud humana (expresada como IDA).¹⁹⁴ Por lo tanto, la afirmación del Dr. De Brabander de que los LMR de las hormonas "son elevados en relación con los límites analíticos modernos" no tiene nada de extraordinaria; de hecho, por definición, el LMR de un residuo de un fármaco debe ser mayor que el límite analítico de detección.¹⁹⁵

93. El Dr. De Brabander parece equipar los objetivos de detección de fármacos anabolizantes ilegales en seres humanos (dopaje) con la detección de residuos de fármacos veterinarios en animales para el consumo. A efectos de detectar fármacos ilegales (en que la concentración tolerable del producto en cuestión es cero), es esencial que el método analítico mida con exactitud concentraciones tan próximas a cero como sea posible. En el caso de la mayoría de los fármacos veterinarios destinados a animales para el consumo, el objetivo de los métodos de análisis de los residuos no es detectar cualquier concentración del residuo mayor que cero sino determinar si los residuos superan las concentraciones finitas que se ha comprobado que son inocuas; en general, estos niveles no se acercan a cero y no requieren métodos ultrasensibles como sugiere el Dr. De Brabander. El Dr. Boisseau confirma este punto:

No obstante, es preciso recordar que, una vez establecidos los límites máximos de residuos para una sustancia dada, no existe ya la necesidad de contar con métodos analíticos altamente sensibles sino con un método analítico validado de sensibilidad compatible con los límites máximos de residuos que se han establecido. Además, si bien es cierto que los métodos analíticos ultrasensibles siguen siendo útiles para controlar el uso de fármacos veterinarios prohibidos, como, por ejemplo, los estimuladores del crecimiento en la Unión Europea, son menos útiles en el caso de las tres hormonas naturales que se originan de manera endógena en los animales para el consumo.¹⁹⁶

En lo que respecta a los niveles reales de residuos de hormonas en la carne, el Dr. De Brabander no ha presentado ninguna prueba que demuestre que los niveles de residuos hormonales son superiores a lo que se creía, y en realidad especula que "es posible que las concentraciones hayan sido muy subestimadas".¹⁹⁷

94. En lo concerniente a la concentración de los primeros estudios en la salud humana, los análisis del efecto potencial en la salud humana son el criterio de valoración lógico para una evaluación de residuos hormonales destinados al consumo por seres humanos. El Dr. De Brabander indica que esos estudios deberían haber examinado en cambio las hormonas excretadas en las heces y la orina de los animales.¹⁹⁸ El Dr. De Brabander alude en este caso al posible impacto ambiental del uso de hormonas estimuladoras del crecimiento en el ganado. Este análisis no es pertinente para la

¹⁹⁴ Respuesta del Codex a la pregunta 9.

¹⁹⁵ Cabe señalar que los datos sobre residuos utilizados para obtener los LMR en cuestión se generaron utilizando métodos analíticos válidos examinados detalladamente por el JECFA.

¹⁹⁶ Respuesta del Dr. Boisseau a la pregunta 32.

¹⁹⁷ Respuesta del Dr. De Brabander a la pregunta 29.

¹⁹⁸ Respuestas del Dr. De Brabander a las preguntas 29 y 30. (*Por ejemplo*, "[c]omo se demostró en varios estudios, una fracción muy importante de las hormonas utilizadas se elimina a través de la orina y las heces, y la administración de hormonas naturales a la manada aumenta la concentración de estas hormonas en el medio ambiente". Obsérvese que el "medio ambiente" a que se hace referencia en esta afirmación sería los Estados Unidos, donde está la explotación ganadera, y no las CE).

cuestión de si la carne y los productos cárnicos del ganado tratado con cualquiera de las hormonas son inocuos para la importación y el consumo; los efectos hipotéticos planteados por el Dr. De Brabander se producirían presumiblemente en los Estados Unidos (donde está realmente el ganado) y no en los mercados a los que se exporta (donde no está).

95. El Dr. De Brabander también aporta información anecdótica sobre un aerosol sexual de testosterona y sobre el uso de una sustancia llamada "ZMA" (una sustancia supuestamente utilizada por los atletas). Sin embargo, nada en esta información responde a la pregunta del Grupo Especial ni aporta prueba alguna sobre los niveles de residuos hormonales en la carne de animales tratados con una de las seis hormonas para estimular el crecimiento. Por ejemplo, el análisis del aerosol de androstenona (feromona del verraco) no aporta ninguna información sobre dosis ni es pertinente para la vía que se discute del consumo de residuos hormonales en la carne (a saber, la vía oral). El ZMA no es una de las hormonas objeto de la presente diferencia y la explicación anecdótica de su uso por los atletas no parece pertinente para un análisis de los residuos en la carne del ganado tratado con alguna de las seis hormonas para estimular el crecimiento.

96. El Dr. De Brabander concluye que los seres humanos ya consumen alimentos como la carne y la leche, que contienen estrógenos, que "no plantean problemas si el nivel de consumo de alimentos es normal", y "por consiguiente no hay necesidad de agregar más de modo artificial".¹⁹⁹ Sin embargo, no da ninguna explicación científica de la forma en que las pequeñas cantidades adicionales de una de las hormonas presentes en la carne de ganado tratado para promover el crecimiento puede plantear un mayor riesgo para los consumidores. Su observación parece en cambio una opinión personal o una declaración de política más que una conclusión científica. Los seres humanos han consumido residuos hormonales en los alimentos durante milenios sin que haya indicios de ningún riesgo para la salud derivado de esos residuos. De manera análoga, los seres humanos han consumido residuos en la carne de animales tratados con las seis hormonas del crecimiento durante décadas sin que haya pruebas de riesgo para la salud humana derivado de estos residuos "adicionales".²⁰⁰

b) La reciente reevaluación del JECFA de las tres hormonas naturales alcanzó las mismas conclusiones de fondo que las evaluaciones anteriores

97. Las respuestas de los expertos confirman que la reciente reevaluación del JECFA de las tres hormonas naturales llegó a las mismas conclusiones que las evaluaciones anteriores, a saber, que los residuos de las hormonas en la carne del ganado tratado para estimular el crecimiento son inocuos para los consumidores. Las CE argumentan que el hecho de que el JECFA definiera una IDA para las tres hormonas naturales en su 52ª reunión de 1999 marcó un cambio en su opinión con respecto a la inocuidad de las hormonas en la carne cuando se usan para estimular el crecimiento.²⁰¹ Los expertos

¹⁹⁹ Respuesta del Dr. De Brabander a la pregunta 31.

²⁰⁰ Véase por ejemplo, el análisis de los expertos de estudios epidemiológicos relativos al uso de hormonas para la estimulación del crecimiento en la carne y la ausencia de una relación con pruebas de cáncer en la sección C.4) b) *supra*.

²⁰¹ Las CE afirman en sus respuestas a las preguntas del Grupo Especial tras la primera reunión sustantiva que: "Sin embargo, como ya se ha explicado, en los informes antes mencionados del JECFA se señaló que el estradiol-17β 'tiene potencial genotóxico' y que las pruebas relativas a la progesterona se interpretaron 'a fin de cuentas' como carente de potencial genotóxico. Basándose en estos resultados, el JECFA consideró por primera vez que era necesario fijar las IDA, pero no los LMR, debido a la producción endógena de estas hormonas naturales y a las dificultades de aplicación de los métodos de detección disponibles para determinar el origen de cualquier residuo en la carne." Respuestas de las CE a las preguntas del Grupo Especial, párrafo 129. Véanse también las respuestas de las CE a las preguntas del Grupo Especial, párrafo 97 (donde observa que la conclusión del JECFA de que el estradiol-17β tiene "potencial genotóxico" "lo ha llevado ahora, de nuevo por primera vez, a proponer la definición de una ingesta diaria aceptable (IDA) para el estradiol-17β,

indican que no es así. El Dr. Boisseau observa que "[a]unque la redacción de las conclusiones adoptadas por el JECFA ha sido diferente en su forma, el contenido de dichas conclusiones no ha cambiado", y que "[e]l establecimiento de estas IDA no tenía consecuencias concretas, ya que no se habían establecido LMR".²⁰² Además, "[el] Comité del Codex sobre Residuos de Medicamentos Veterinarios en los Alimentos (CCRVDF) no ha tenido en cuenta estas nuevas recomendaciones porque este Comité no solicitó al JECFA que evaluara estas hormonas y porque las nuevas propuestas del JECFA no cambiaban el contenido de las anteriores".²⁰³

98. El Dr. Boobis observa que en la reevaluación de las hormonas se tuvieron en cuenta "varios estudios adicionales sobre la evaluación de los efectos toxicológicos de las exposiciones terapéuticas a las hormonas (por ejemplo, en forma de anticonceptivos orales o de tratamiento de reemplazo hormonal) en los seres humanos (incluidos datos epidemiológicos); estos estudios no estaban disponibles en 1988".²⁰⁴ Estos estudios terapéuticos en seres humanos indicaban que la exposición a las hormonas podría tener efectos adversos en las personas "aunque a niveles considerablemente más altos que los observados en la carne del ganado tratado".²⁰⁵ El hecho de establecer una IDA serviría de "referencia para hacer comparaciones con la exposición a través de la dieta".²⁰⁶ Sobre la base de este punto de referencia se tomó la decisión de no recomendar un LMR a causa del amplio margen de seguridad y el "CCRVDF aprobó la recomendación de que no era necesario especificar los LMR para las hormonas naturales".²⁰⁷

99. El Dr. De Brabander es el único experto que discrepa de estas conclusiones observando que la conclusión del JECFA de establecer una IDA "supone el reconocimiento del peligro de las hormonas para la salud y el bienestar de los seres humanos en todos sus aspectos".²⁰⁸ El Dr. De Brabander no aporta nada para respaldar esta afirmación ni explica si el "peligro ... para la salud ... de los seres humanos ... en todos sus aspectos" incluye las concentraciones de hormonas presentes en los residuos de la carne de animales tratados para estimular el crecimiento. Las respuestas del JECFA, del Codex y de todos los expertos indican que la decisión de establecer una IDA no es una prueba de dicho

una situación que no era la anterior"). Los Estados Unidos se han referido al argumento de que la determinación del JECFA de que el estradiol-17 β tiene "potencial genotóxico" no afecta de ninguna forma a su decisión sobre esas hormonas. Los expertos han confirmado esto. Véase la sección C.2) b) *supra*.

²⁰² Respuesta del Dr. Boisseau a la pregunta 33.

²⁰³ *Ibid.* El Codex confirma la opinión del Dr. Boisseau. Véase la respuesta del Codex a la pregunta 18.

²⁰⁴ Respuesta del Dr. Boobis a la pregunta 33.

²⁰⁵ *Ibid.*

²⁰⁶ *Ibid.*

²⁰⁷ *Ibid.* De hecho, en base a su análisis detallado, el JECFA concluyó que no era necesario establecer un LMR para las tres hormonas naturales porque los residuos en la carne del ganado tratado con las hormonas del crecimiento eran iguales o inferiores al 3 por ciento de la IDA en el caso del estradiol-17 β , y muy inferiores al 1 por ciento de la IDA en el caso de la progesterona y la testosterona. Véase el 52º Informe del JECFA (2000), § 3.5. (Estados Unidos - Prueba documental 5)

²⁰⁸ Respuesta del Dr. De Brabander a la pregunta 33. La falta de acuerdo entre la respuesta del Dr. De Brabander a la pregunta de por qué el JECFA estableció una IDA en 1999 y la justificación del JECFA para establecer estas IDA puede indicar que el Dr. De Brabander no está familiarizado con los procedimientos internacionales aplicados para evaluar la inocuidad de los residuos de fármacos veterinarios en animales destinados al consumo.

peligro.²⁰⁹ El establecimiento de una IDA permitió en cambio una evaluación de las concentraciones de residuos de las tres hormonas que se podrían ingerir sin peligro ni riesgo para los consumidores.²¹⁰

c) Conclusión

100. Las respuestas de los expertos indican que las CE no han presentado ninguna prueba científica que demuestre que los residuos de ninguna de las seis hormonas en la carne sea superior a lo que se creía, ni han evaluado el riesgo relacionado con la exposición de los consumidores a los residuos de ninguna de las hormonas en la carne de ganado tratado con hormonas del crecimiento. Estas respuestas también confirman que la decisión del JECFA de establecer una IDA para las hormonas naturales no indicaba ningún cambio en la opinión del JECFA ni del Codex sobre la inocuidad de las hormonas consumidas como residuos en la carne del ganado tratado para estimular el crecimiento. Por lo tanto, las CE no han basado su prohibición permanente de la carne tratada con estradiol-17β en una evaluación del riesgo en el sentido del párrafo 1 del artículo 5 del Acuerdo MSF ni han tenido en cuenta los testimonios científicos existentes en el sentido del párrafo 2 del artículo 5 del Acuerdo MSF. Las CE no han adoptado tampoco las prohibiciones provisionales sobre la base de la información pertinente de que disponían según el significado del párrafo 7 del artículo 5 del Acuerdo MSF.

6. Pruebas científicas relativas a las buenas prácticas veterinarias

101. Las pruebas científicas relativas a las buenas prácticas veterinarias son pertinentes para la obligación contenida en el párrafo 1 del artículo 5 del Acuerdo MSF de que los Miembros deben basar sus medidas en una evaluación del riesgo adecuada a las circunstancias, y para la prescripción del párrafo 2 del artículo 5 de que las evaluaciones del riesgo tengan en cuenta los procesos y métodos de producción pertinentes y los métodos pertinentes de inspección, muestreo y prueba.²¹¹ Además, un

²⁰⁹ Véase la respuesta del Codex a la pregunta 18 ("El estradiol-17β, la progesterona y la testosterona fueron revaluadas por el JECFA en su 52ª reunión (1999) por iniciativa del JECFA. En su 12ª reunión (2000), el CCRVDF, reconociendo que no había solicitado la reevaluación de las tres sustancias y que los nuevos LMR recomendados por el JECFA en su 52ª reunión no diferían significativamente de los LMR vigentes, decidió no considerar la nueva recomendación formulada en la 52ª reunión del JECFA.") (sin subrayar en el original); respuestas del JECFA a la pregunta 20. ("En la 52ª reunión del JECFA se dispuso de suficientes datos nuevos de observaciones en seres humanos adecuados para calcular las IDA. Además de proporcionar una estimación de las ingestas diarias que pueden aceptarse para toda la vida sin riesgos apreciables para la salud, la IDA también permite una comparación cuantitativa de la ingesta excesiva calculada sobre la base de la peor hipótesis mencionada anteriormente (véase el punto 4). El Comité determinó que la ingesta excesiva era solamente del orden de 0,02 por ciento a 4 por ciento de la IDA, dependiendo de la sustancia y el producto utilizado para el tratamiento de los animales. Además, el establecimiento de una IDA implica que existe un umbral de efecto para ese compuesto por debajo del cual no hay efectos toxicológicos.") (sin subrayar en el original)

²¹⁰ De hecho, el Codex no adopta ninguna medida sobre las IDA ni basa las normas de salud pública en ellas, y sólo lo hace basándose en las recomendaciones de LMR.

²¹¹ A efectos de la evaluación de las medidas sanitarias y fitosanitarias, el Órgano de Apelación afirmó que "[d]ebemos hacer hincapié ... en que el artículo 5 y el Anexo A del Acuerdo MSF hablan sólo de 'evaluación de riesgo' y que la expresión 'gestión de riesgo' no se encuentra ni en el artículo 5 ni en ninguna otra disposición del Acuerdo MSF". Además, el Órgano de Apelación concluyó que el uso indebido y el análisis de la posibilidad de fallo de los controles son aspectos incluidos en una "evaluación de riesgos" a efectos del Acuerdo MSF:

Se debe recordar que [el párrafo 2 del artículo 5] prescribe que, al evaluar los riesgos, los Miembros tendrán en cuenta, además de "los testimonios científicos existentes", "los procesos y métodos de producción pertinentes; [y] los métodos pertinentes de inspección, muestreo y prueba". Observamos también que el artículo 8 impone a los Miembros la obligación de

análisis de las buenas prácticas veterinarias es pertinente para el párrafo 7 del artículo 5 del Acuerdo MSF, y un análisis de si la prohibición provisional de las CE se basa en la información pertinente disponible. Sin embargo, la cuestión de las condiciones de uso quizá se entienda mejor en el contexto del párrafo 6 del artículo 5 del Acuerdo MSF, que estipula que los Miembros deben asegurarse de que sus medidas sanitarias y fitosanitarias no entrañen un grado de restricción del comercio mayor del requerido para lograr su nivel adecuado de protección sanitaria y fitosanitaria. El hecho de que las CE hayan planteado la cuestión del uso indebido²¹² y destinado una cantidad considerable de recursos a demostrar las posibles consecuencias de un uso indebido implica que de hecho reconocen que existen condiciones en las cuales los residuos de las seis hormonas usadas para estimular el crecimiento son inocuos. La única cuestión con respecto a la salud sería entonces determinar si existen condiciones concretas de uso en las cuales habría un riesgo para la salud. De ser así, la cuestión pasa a ser si las medidas de las CE entrañan un grado de restricción del comercio mayor del requerido para lograr su nivel adecuado de protección frente a ese riesgo, en el sentido del párrafo 6 del artículo 5 del Acuerdo MSF.

102. Las respuestas de los expertos indican que: 1) las CE no han demostrado que exista un riesgo para la salud humana derivado del uso indebido de las hormonas del crecimiento en los Estados Unidos; y 2) la documentación presentada por las CE sobre el uso indebido o el abuso de las hormonas en litigio no pone en cuestión las normas del Codex sobre la inocuidad de la carne de los animales tratados con hormonas para estimular el crecimiento.

observar "las disposiciones del Anexo C al aplicar procedimientos de control, inspección y aprobación ...". La nota de pie de página del Anexo C señala que "los procedimientos de control, inspección y aprobación comprenden, entre otros, los procedimientos de muestreo, prueba y certificación". Estimamos que esta redacción es lo suficientemente amplia como para autorizar que se tengan en cuenta los riesgos derivados de la falta de cumplimiento del requisito de buenas prácticas veterinarias en la administración de hormonas para estimular el crecimiento, así como los riesgos derivados de las dificultades de control, inspección y cumplimiento de los requisitos de buenas prácticas veterinarias.

...

No estamos de acuerdo con la sugerencia del Grupo Especial de que la exclusión de los riesgos resultantes de la combinación de un posible abuso y de dificultades de control está justificada por la distinción entre "evaluación del riesgo" y "gestión del riesgo". Como se ha señalado anteriormente, el concepto de "gestión del riesgo" no se menciona en ninguna disposición del Acuerdo MSF y, por lo tanto, no se puede utilizar para defender una interpretación más restrictiva de "evaluación del riesgo" de la que justifican los términos efectivos del párrafo 2 del artículo 5, el artículo 8 y el Anexo C del Acuerdo MSF. La cuestión que se plantea es, por consiguiente, la de saber si las Comunidades Europeas presentaron, de hecho, una evaluación del riesgo que demostraba y evaluaba la existencia y el nivel de riesgo derivado en el caso presente de la utilización abusiva de hormonas y de las dificultades de control de la administración de hormonas para estimular el crecimiento, dentro de los Estados Unidos y el Canadá como países exportadores, y en las fronteras de las Comunidades Europeas como país importador.

CE - Medidas que afectan a la carne y los productos cárnicos (Hormonas), informe del Órgano de Apelación adoptado el 13 de febrero de 1998, WT/DS26/AB/R ("*Hormonas*" o "*CE - Hormonas*"), párrafos 181, 205 a 207.

²¹² Véase, por ejemplo, las respuestas de las CE a las preguntas del Grupo Especial, párrafo 91.

- a) Las CE no han demostrado que exista un riesgo para la salud humana derivado del uso incorrecto de las hormonas estimuladoras del crecimiento en los Estados Unidos

103. Aunque hay algún desacuerdo entre los expertos sobre hasta qué punto las CE han evaluado el riesgo para la salud humana derivado del uso incorrecto de las hormonas estimuladoras del crecimiento en los Estados Unidos, un examen cuidadoso de sus respuestas indica que las CE no han demostrado que dicho riesgo exista. El Dr. Boisseau observa que "dado que las [CE] no hicieron ninguna evaluación del riesgo cuantitativa para los estimuladores del crecimiento, no es posible decir que las pruebas científicas a que hacen referencia las [CE] evalúen el riesgo para la salud de las personas de los residuos provenientes de esos usos indebidos o abusos".²¹³ El Dr. Boobis está de acuerdo al afirmar: "no se hizo ningún intento de evaluar los riesgos resultantes de exposiciones resultantes del uso indebido o el abuso en las publicaciones citadas ni en la evaluación de estos estudios realizada por el SCVPH (2002). En efecto, el SCVPH (2002) se limitó a señalar que '[p]or lo tanto, estos datos deben tenerse en cuenta en cualquier proceso de evaluación cuantitativa de la exposición', sin llevar a cabo ese proceso".²¹⁴

104. El Dr. De Brabander no está aparentemente de acuerdo con el Dr. Boobis y el Dr. Boisseau, pero sus respuestas no responden a las preguntas planteadas por el Grupo Especial, y en algunos casos sus opiniones se basan simplemente en información anecdótica o en consideraciones de política más que en pruebas científicas o citas de las supuestas evaluaciones del riesgo de las CE. Por ejemplo, en respuesta a la pregunta del Grupo Especial de si las CE evaluaron el riesgo de los implantes mal colocados (pregunta 48), el Dr. De Brabander simplemente observa que "un mecanismo de control que sólo se base en auditorías y publicaciones no evitará que los ganaderos empleen de modo incorrecto productos legales para la mejora de la producción, o que usen otros estimuladores del crecimiento ilegales que se obtienen fácilmente en los Estados Unidos y el Canadá por Internet". El Dr. De Brabander no proporciona información en apoyo de esta afirmación que es simplemente una conjetura; no aporta ninguna prueba de la falla de los controles en los Estados Unidos ni cita ninguna parte de la supuesta evaluación del riesgo de las CE en que las CE hayan evaluado realmente el riesgo de las fallas de los controles o del uso indebido. De todas formas, no se puede pretender nunca que ninguna medida, ya se trate de una prohibición o de un sistema de controles, "evite" por completo que algo ocurra. Esto se demuestra por el hecho de que, a pesar de imponer una prohibición del uso de las hormonas del crecimiento, las CE no han podido "evitar" su venta y su uso en el mercado negro.²¹⁵

105. Como ya han explicado los Estados Unidos en su Comunicación de réplica, el sistema de controles de los Estados Unidos no consiste simplemente en auditorías y documentación.²¹⁶ Los Estados Unidos tienen programas rigurosos en los que cooperan el Servicio de Seguridad e Inspección Alimentaria ("FSIS") del Departamento de Agricultura de los Estados Unidos ("USDA") y la FDA, que brindan una protección en los casos hipotéticos de falla de los controles en la producción de carne y productos cárnicos. Estos programas incluyen el establecimiento de niveles de inocuidad de los

²¹³ Respuesta del Dr. Boisseau a la pregunta 48.

²¹⁴ Respuesta del Dr. Boobis a la pregunta 48. Véase la respuesta del Dr. Boobis a la pregunta 62 ("la información generada por la investigación en cuestión de la UE no proporciona ninguna indicación de que no sea posible realizar una evaluación del riesgo derivado del uso de las hormonas como promotores del crecimiento".)

²¹⁵ Véase la Comunicación de réplica de los Estados Unidos, párrafos 64 y 65, en que citan, por ejemplo, Stephany, *Hormones in meat: different approaches in the EU and in the USA*, APMIS 109, p. S 357 (2001) ("Se llega a la conclusión de que en algunos Estados miembros de la UE existe un gran mercado negro. En los Estados Unidos no hay pruebas experimentales de la existencia de un mercado negro.") (Estados Unidos - Prueba documental 29)

²¹⁶ Véase la Comunicación de réplica de los Estados Unidos, párrafos 54-66.

fármacos veterinarios, la vigilancia de los residuos ilegales y la inspección de la carne en las fases *ante mortem*, *post mortem* y de elaboración. Por ser grandes empresas comerciales, las explotaciones productoras de carne de los Estados Unidos tienen un gran interés en cumplir con las normas legales establecidas y aplicadas por el USDA y la FDA. Además de las normas a nivel federal, muchos Estados e incluso algunas explotaciones individuales tienen programas de garantía de calidad de la carne que establecen normas muy altas de gestión del ganado para maximizar la inocuidad y la calidad.²¹⁷ Son componentes clave de estos programas la formación adecuada de los empleados y los administradores de la explotación ganadera para garantizar que las prácticas de gestión no generen residuos ilegales ni defectos de calidad.

106. En todos los implantes estimuladores del crecimiento se indica muy claramente que deben aplicarse por vía subcutánea en el tercio medio de la oreja y que en el matadero se deben cortar y eliminar todas las orejas. Si se detectan en el matadero usos indebidos de implantes estimuladores del crecimiento, que las CE alegan que es una práctica corriente en los Estados Unidos, aunque no aportan ningún dato para demostrarlo, ello daría por resultado el decomiso de la canal por los inspectores del FSIS e importantes pérdidas económicas para el ganadero. Por lo tanto, la especulación de las CE sobre los efectos para los consumidores derivados del consumo de implantes enteros, puntos de implante o carne de ganado tratado con sobredosis²¹⁸ son en el mejor de los casos simples especulaciones que ignoran las prácticas de inspección de los Estados Unidos y las pruebas de décadas de experiencia con el uso inocuo de estos productos. El sistema de producción de carne de los Estados Unidos incluye numerosos controles a múltiples niveles (federal, estatal y en la explotación) que reducen de hecho el riesgo para la salud humana derivado del uso indebido de hormonas estimuladoras del crecimiento en el ganado.

107. El Dr. De Brabander cita dos pruebas para avalar su conclusión de que el sistema de control de los Estados Unidos no funciona o sufre fallas, ninguna de las cuales es convincente ni aplicable a la cuestión de si las CE han evaluado o no la probabilidad de que esto suceda. Observa que "[h]ace dos años recibimos varios estudiantes de veterinaria de los Estados Unidos en un programa de intercambio; su conocimiento sobre las 'hormonas' que se usan en los Estados Unidos y los riesgos que comportan era casi nulo".²¹⁹ En el mejor de los casos, esta afirmación es una prueba anecdótica y no se puede ciertamente extrapolarla para llegar a la conclusión más amplia de que es probable que los controles fallen en los Estados Unidos. El Dr. De Brabander también cita un estudio controlado realizado por científicos de la Universidad de California-Davis con Zilpaterol (un beta-agonista que no está aprobado por la FDA para su uso comercial en los Estados Unidos) y Revalor (nombre comercial de un implante estimulador del crecimiento aprobado por la FDA que contiene estradiol-17β y acetato de trembolona) en el ganado bovino, como prueba para "ilustra[r] que los ganaderos (y los veterinarios) tienen en efecto incentivos económicos para usar indebidamente sustancias estimuladoras del crecimiento".²²⁰ El estudio del Zilpaterol no avala esta conclusión, no la documenta ni recomienda el uso comercial de Zilpaterol. Se trata simplemente de un ejemplo de un único estudio de investigación, realizado en condiciones controladas con un número limitado de animales, en el que los científicos investigaron los efectos combinados de dos tratamientos sobre el crecimiento de los animales. No hay nada en el estudio del Zilpaterol que demuestre una falla

²¹⁷ Se pueden encontrar ejemplos de programas de garantía de calidad de la carne en Ohio, Minnesota e Iowa, en <http://www.ag.ohio-state.edu/~obqa/>; http://www.mnbeef.org/bqa/BQA_Manual/Introduction.htm; y <http://www.iabeef.org/BQA/Default.aspx>.

²¹⁸ Véase, por ejemplo, el Dictamen de las CE de 1999, §§ 3.3.1, 3.3.2 (Estados Unidos - Prueba documental 4).

²¹⁹ Respuesta del Dr. De Brabander a la pregunta 44.

²²⁰ Respuesta del Dr. De Brabander a la pregunta 45.

potencial de los controles ni del uso indebido de las hormonas del crecimiento en los Estados Unidos.²²¹

- b) La documentación presentada por las CE sobre el uso indebido o el abuso de las hormonas en litigio no pone en cuestión las normas del Codex sobre la inocuidad de la carne de ganado tratado con hormonas del crecimiento

108. Las respuestas de los expertos confirman que la documentación presentada por las CE sobre el uso indebido o el abuso de las seis hormonas no pone en duda las normas del Codex sobre la inocuidad de la carne de animales tratados con hormonas para estimular el crecimiento. El Dr. Boisseau reitera que el JECFA no hace una evaluación del posible uso indebido²²², y observa que "las [CE] no hicieron ninguna evaluación del riesgo cuantitativa para los estimuladores del crecimiento, [y que] no es posible decir que las pruebas científicas a que hacen referencia las [CE] evalúen el riesgo para la salud de las personas de los residuos provenientes de esos usos indebidos o abusos".²²³

109. El Dr. Boobis coincide con que las CE no han hecho "ningún intento de evaluar los riesgos"²²⁴ de un uso incorrecto, ni en sus Dictámenes ni en sus estudios. En consecuencia, las CE no han presentado nada que ponga en duda la evaluación del JECFA o del Codex sobre la inocuidad de las hormonas. En apoyo de esta conclusión, el Dr. Boobis hace un análisis amplio de los estudios adicionales encomendados y citados por las CE desde 1997²²⁵, cita varios estudios analizados anteriormente por los Estados Unidos en su Comunicación de réplica y llega a conclusiones similares sobre sus resultados:

1. Lange y otros, *Hormone contents in peripheral tissues after correct and off-label use of growth promoting hormones in cattle: effect of the implant preparations Filaplix-H, Raglo, Synovex-H and Synovex Plus.*

²²¹ En los Estados Unidos los fármacos no autorizados como el Zilpaterol están tipificados como "nuevos fármacos animales para investigación". Como se afirma en 21 C.F.R. § 511.1, "los productos comestibles de los animales de investigación utilizados en ensayos clínicos no deben utilizarse para la alimentación". Igualmente, el análisis del Dr. De Brabander de las hormonas usadas por los culturistas y los atletas no es relevante para un examen del uso de hormonas estimuladoras del crecimiento en el ganado aplicando buenas prácticas veterinarias. Véase la respuesta del Dr. De Brabander a la pregunta 47.

²²² Las evaluaciones del riesgo realizadas por el JECFA, la Agencia Europea de Medicamentos ("EMA") y la FDA evalúan el uso de medicamentos veterinarios suponiendo que se administran con arreglo a las buenas prácticas veterinarias. Si no fuera así, sería imposible elaborar normas internacionales de inocuidad de los alimentos, ya que no habría puntos de referencia para hacer evaluaciones de la inocuidad. Además, es importante observar que todos los medicamentos veterinarios se pueden usar incorrectamente. Si las autoridades legislativas basasen sus evaluaciones en una norma de uso indebido, no se aprobaría prácticamente ningún medicamento veterinario. Es evidente que hay un gran número de fármacos veterinarios en el mercado, tanto en los Estados Unidos como en las CE, que se aprobaron suponiendo que se administrarían con arreglo a las buenas prácticas veterinarias, lo que indica que esa es la norma para dichas evaluaciones. Es curioso que las CE no hayan usado esta norma en su evaluación de las seis hormonas objeto de la presente diferencia, y hayan utilizado en cambio hipótesis extremas de usos indebidos de las hormonas.

²²³ Respuesta del Dr. Boisseau a la pregunta 51.

²²⁴ Respuesta del Dr. Boobis a la pregunta 48.

²²⁵ Véase la respuesta del Dr. Boobis a la pregunta 62 ("Implantes múltiples, dosis múltiples").

"En el estudio 5 se determinó la repercusión del uso incorrecto y de las dosis múltiples en las concentraciones de residuos de hormonas en la carne. La administración de dosis hasta 10 veces mayores que la aprobada produjo un aumento de las concentraciones de algunas hormonas en algunos tejidos hasta valores que superaban el LMR de las hormonas para las que el Codex ha establecido un LMR."²²⁶

"El tratamiento con zeranol y propionato de testosterona, incluso tras aplicaciones múltiples, no causa problemas, en términos de superación de los umbrales establecidos."²²⁷

"En el caso del estradiol, el máximo aumento observado en cualquier tejido no superó el proporcional a la dosis aplicada. Por consiguiente, incluso con una dosis 10 veces mayor que la aprobada, la ingesta sería mucho menor que la IDA. Habría que tener en cuenta además que no todos los tejidos tenían concentraciones tan altas y que la probabilidad de consumir estas concentraciones altas de residuos en repetidas ocasiones es mínima. Debe señalarse también que el Codex no especificó un LMR para el estradiol, porque no lo consideró necesario."²²⁸

2. Daxenberger y otros, *Detection of anabolic residues in misplaced implantation sites in cattle.*

"En el estudio sobre ubicación errónea de los implantes (Daxenberger y otros (2000)), se encontró en ocasiones una cantidad considerable de hormona residual en el lugar de colocación del implante cuando su ubicación no fue la recomendada. No obstante, para que estos resultados afecten significativamente al consumidor es preciso tener en cuenta varios factores, como son la probabilidad de utilización de las hormonas de forma diferente a la indicada, de que no se detecte la ubicación del implante, de que el lugar del implante se utilice para fines alimentarios, así como la contribución de la carne contaminada a la alimentación y la frecuencia de dicha contaminación. No se han presentado datos sobre la prevalencia de esta contaminación significativa como consecuencia del uso veterinario de las hormonas. De hecho, no existen pruebas de que se produzca este uso incorrecto con las consecuencias que sugieren los autores."²²⁹

3. Daxenberger y otros, *Detection of melengestrol acetate residues in plasma and edible tissues of heifers.*

"En estudios sobre el MGA (Daxenberger y otros (1999)), las concentraciones en los tejidos aumentaron al aumentar la dosis, sobre todo en el tejido adiposo. Si bien en el tejido adiposo el aumento fue aproximadamente proporcional al aumento de la dosis, en otros tejidos (muscular, renal, hepático) el factor de aumento fue considerablemente menor que el factor de aumento de la dosis. Utilizando los valores obtenidos en el estudio de Daxenberger y otros (1999) para dosis 10 veces superiores a la dosis máxima aprobada, el consumo de las cantidades establecidas por el JECFA de los cuatro tejidos (100 g de tejido hepático, 50 g de tejido renal, 50 g de tejido

²²⁶ Respuesta del Dr. Boobis a la pregunta 62. (sin subrayar en el original)

²²⁷ *Ibid.*

²²⁸ *Ibid.*

²²⁹ *Ibid.*

adiposo y 300 g de tejido muscular por día) haría que se superase ligeramente la IDA (2,5 µg frente a 1,8 µg). No obstante, hay que señalar que para ello sería preciso que todos los tejidos fueran de animales tratados con la dosis alta y que la exposición fuera prolongada. La probabilidad de que ocurra esto es extremadamente baja."²³⁰

110. En resumen, el Dr. Boobis observa lo siguiente con respecto a la investigación de las CE, incluidos los 17 estudios:

Los estudios científicos iniciados por las CE desde 1997 proporcionan poca información que respalde la opinión de que se han detectado nuevas e importantes lagunas, insuficiencias y contradicciones en la información y los conocimientos científicos actualmente disponibles sobre estas hormonas y que es necesario realizar estudios adicionales antes de que sea posible evaluar los riesgos para la salud derivados del consumo de carne de animales tratados. Si bien se ha obtenido información adicional sobre varios aspectos de las hormonas en cuestión, gran parte de la información no era concluyente, en ocasiones no era relevante y en algunos casos simplemente confirmaba o ampliaba conocimientos previos. Los resultados obtenidos no descubrieron ningún nuevo motivo de preocupación sobre el riesgo de la exposición a los residuos de hormonas en la carne de ganado bovino tratado para estimular su crecimiento."²³¹

111. El Dr. De Brabander discrepa, observando que los textos presentados por las CE "pone[n] en efecto en tela de juicio" la aplicabilidad de las normas del Codex. Sin embargo, el Dr. De Brabander no presenta ninguna prueba científica para avalar esta conclusión. El Dr. De Brabander dice que los experimentos en que se basó el JECFA para establecer las IDA de las hormonas son "más antiguos", pero no indica ningún contexto para esta preocupación al referirse a trabajos "más nuevos" que apoyarían la conclusión de que las pruebas "antiguas" ya no son pertinentes.²³² Aun más interesante es el hecho de que el Dr. De Brabander no encuentra apoyo para su conclusión en los numerosos estudios presentados por las CE en los que se hacían y se consideraban hipótesis extremas de usos indebidos. Como observan los Estados Unidos en su Comunicación de réplica y confirma el análisis del Dr. Boobis *supra*, incluso en las hipótesis artificiales elaboradas por los científicos de las CE, en la mayoría de los casos más extremos de uso indebido y sobredosis de implantes no se alcanzaron niveles de residuos ilegales, es decir, niveles por encima de la IDA y el LMR.²³³ Además, el Dr. De Brabander cita problemas de bienestar de los animales e de impacto en el medio ambiente que no fueron planteados por las CE en este procedimiento. Finalmente, el Dr. De Brabander alega que "los consumidores no están dispuestos a asumir ese riesgo".²³⁴ El Dr. De Brabander no cita ninguna prueba científica para avalar esta conclusión, que parece poco más que una opinión personal o una declaración de política.

²³⁰ *Ibid.*

²³¹ *Ibid.*

²³² Véase la respuesta del Dr. Boobis a la pregunta 34 ("la calidad y la cantidad de los datos disponibles son más importantes que las fechas en las que se han obtenido esos datos").

²³³ Véase la Comunicación de réplica de los Estados Unidos, párrafos 54-66.

²³⁴ Respuesta del Dr. De Brabander a la pregunta 51.

c) Conclusión

112. Las respuestas de los expertos, en la medida en que se basan en datos científicos relativos a las buenas prácticas veterinarias y el uso indebido, confirman que las CE no han demostrado que exista un riesgo para la salud humana derivado del uso indebido de las hormonas del crecimiento en los Estados Unidos y que los documentos presentados por las CE sobre el uso indebido o el abuso de las hormonas en cuestión no pone en duda las normas del Codex sobre la inocuidad de la carne de ganado bovino tratado con hormonas para estimular el crecimiento. Por lo tanto, las respuestas de los expertos demuestran que las CE no han basado su prohibición de la importación de carne de ganado tratado con estradiol-17 β en una evaluación del riesgo adecuada a las circunstancias, en el sentido del párrafo 1 del artículo 5 del Acuerdo MSF, y tampoco han satisfecho la prescripción del párrafo 2 del artículo 5 de que la evaluación del riesgo tenga en cuenta los procesos y métodos de producción pertinentes y los métodos pertinentes de inspección, muestreo y prueba. Además, las respuestas de los expertos demuestran que las CE no han satisfecho la obligación dimanante del párrafo 7 del artículo 5 del Acuerdo MSF de basar una prohibición provisional en la información pertinente disponible. Finalmente, las respuestas de los expertos confirman que las CE, al imponer una prohibición (ya sea permanente o temporal) a la importación de carne de ganado tratado con hormonas para estimular el crecimiento, han incumplido su obligación de garantizar que sus medidas sanitarias y fitosanitarias no entrañen un grado de restricción del comercio mayor del requerido para lograr su nivel adecuado de protección sanitaria o fitosanitaria en el sentido del párrafo 6 del artículo 5 del Acuerdo MSF.

D. CONCLUSIÓN

113. Es natural que en seis conjuntos de respuestas separadas de los expertos y tres conjuntos de respuestas de organizaciones internacionales haya algunas diferencias. Sin embargo, cuando se analizan las respuestas y la evaluación de las pruebas científicas que se citan en ellas, resulta claro que hay áreas de acuerdo importantes entre los expertos. Como se ha demostrado antes, sus respuestas son coherentes con las siguientes conclusiones:

- 1) Hay algunos componentes o elementos de una evaluación del riesgo que son necesarios, y las CE no han satisfecho todos esos elementos en los Dictámenes en que se basa su prohibición permanente del estradiol-17 β .
- 2) Las pruebas científicas no avalan la conclusión de que los efectos cancerígenos del estradiol-17 β están relacionados con un mecanismo distinto de la actividad hormonal.
- 3) Las pruebas científicas no avalan la conclusión de que el estradiol-17 β es genotóxico a los niveles presentes en los residuos de la carne de ganado bovino tratado con hormonas estimuladoras del crecimiento.
- 4) Las pruebas científicas no demuestran que el estradiol-17 β tenga efectos cancerígenos o tumorigénicos a las concentraciones presentes en la carne de animales tratados con hormonas del crecimiento.
- 5) Las pruebas científicas y la información relacionadas con las cinco hormonas prohibidas provisionalmente son suficientes para hacer una evaluación de los riesgos para la salud humana derivados del consumo de carne de ganado bovino tratado con cualquiera de las cinco hormonas para estimular el crecimiento.
- 6) Las pruebas científicas citadas por las CE en sus Dictámenes no demuestran que ninguna de las cinco hormonas tenga potencial genotóxico o sea cancerígena a través de un mecanismo distinto de la actividad hormonal.

- 7) La documentación científica presentada y citada por las CE (incluidos los "17 estudios") no identifica ninguna laguna o insuficiencia en las pruebas científicas que hagan necesarios más estudios antes de que se pueda evaluar el riesgo derivado del consumo de la carne de ganado bovino tratado con las cinco hormonas prohibidas provisionalmente para estimular el crecimiento.
- 8) Cada una de las hormonas utilizadas para estimular el crecimiento se ha evaluado sin pruebas de efectos adversos durante un período suficiente, para disipar adecuadamente toda duda sobre los períodos de latencia prolongados del cáncer.
- 9) Los estudios epidemiológicos citados por las CE no identifican ninguna conexión entre el cáncer y los residuos de las seis hormonas en la carne del ganado tratado con hormonas del crecimiento.
- 10) Las CE no han demostrado que la carne de ganado bovino tratado con hormonas para estimular el crecimiento plantee un riesgo para las poblaciones sensibles.
- 11) Las CE no han demostrado ningún "otro riesgo" para la salud humana derivado del consumo de los residuos de las hormonas en la carne de ganado bovino tratado para estimular el crecimiento; por ejemplo, efectos sobre el sistema inmunitario.
- 12) Las CE no han aportado pruebas de la existencia ni han evaluado el riesgo relacionado con la exposición de los consumidores a residuos de las seis hormonas en la carne de animales tratados con hormonas del crecimiento.
- 13) La decisión del JECFA de establecer una IDA para las hormonas naturales no indicaba ningún cambio en las conclusiones del JECFA ni del Codex sobre la inocuidad de las hormonas consumidas como residuos en la carne de ganado bovino tratado para estimular el crecimiento.
- 14) Las CE no han demostrado que haya un riesgo para la salud humana derivado del uso incorrecto de las hormonas estimuladoras del crecimiento en los Estados Unidos.
- 15) La documentación presentada por las CE sobre el uso indebido o el abuso de las hormonas en cuestión no pone en duda las normas del Codex sobre la inocuidad de la carne de ganado bovino tratado con hormonas para estimular el crecimiento.

ANEXO F-5

OBSERVACIONES DE LOS ESTADOS UNIDOS SOBRE LAS OBSERVACIONES DE LAS COMUNIDADES EUROPEAS ACERCA DE LAS RESPUESTAS DE LOS EXPERTOS CIENTÍFICOS, EL CODEX, EL JECFA Y EL CIIC A LAS PREGUNTAS FORMULADAS POR EL GRUPO ESPECIAL

(12 de julio de 2006)

A. INTRODUCCIÓN

1. Los Estados Unidos agradecen esta oportunidad de formular observaciones sobre las observaciones de las Comunidades Europeas ("CE") acerca de las respuestas recibidas de los seis expertos científicos y las tres organizaciones internacionales seleccionadas por el Grupo Especial. Los Estados Unidos harán en primer lugar observaciones generales sobre las observaciones de las CE y harán luego observaciones específicas sobre las distintas observaciones de las CE acerca de las respuestas de los expertos y de las organizaciones internacionales.

B. OBSERVACIONES GENERALES

1. Idoneidad de los expertos

2. En varias de sus observaciones, las CE cuestionan la credibilidad de dos de los expertos científicos seleccionados por el Grupo Especial, los Dres. Boobis y Boisseau, y tratan de desestimar sus respuestas sobre la base de una supuesta falta de idoneidad y no por falta de fundamentos científicos en sus respuestas. Los Estados Unidos señalan que los Dres. Boobis y Boisseau tienen idoneidad sobrada para brindar asesoramiento al Grupo Especial sobre el tema de que se trata, la inocuidad de la carne y los productos cárnicos procedentes del ganado vacuno tratado con hormonas con fines de estimulación del crecimiento. Esto se demuestra por la alta calidad de sus respuestas a las preguntas del Grupo Especial, sus nutridos *curriculum vitae*, su designación por la Comisión del Codex Alimentarius ("Codex") y del Comité Mixto FAO/OMS de Expertos en Aditivos Alimentarios ("JECFA") para formar parte del grupo de expertos, y finalmente su elección por el Grupo Especial para solicitar su asesoramiento como miembros del grupo de expertos. Queda también demostrado por el hecho de que las CE sólo tratan de impugnar la idoneidad de los expertos cuando llegan a la conclusión de que sus respuestas no son favorables a los argumentos de las CE.¹

3. Además de intentar desestimar las opiniones de los expertos sobre la base de una falta supuesta de idoneidad, las CE también tratan de desechar las respuestas del Dr. Boisseau a ciertas preguntas en razón de que había informado inicialmente al Grupo Especial de que quizás no estuviera en condiciones de responder a esas preguntas. El hecho de que el Dr. Boisseau no estuviera seguro acerca de su capacidad para responder a ciertas preguntas no es una razón válida para ignorar las respuestas que dio finalmente a estas preguntas. De hecho, las respuestas del Dr. Boisseau parecen muy bien documentadas, y es evidente que ha puesto mucho esfuerzo para proporcionar al Grupo Especial un sólido asesoramiento sobre estas cuestiones. Además, los Estados Unidos señalan

¹ Véanse, por ejemplo, las Observaciones de las CE sobre las respuestas de los expertos (preguntas 37 y 44), donde las CE ofrecen la opinión del Dr. Boisseau, sin calificarla, en apoyo de su posición. Esas Observaciones contrastan con las observaciones de las CE sobre la pregunta 2 del Grupo Especial, donde las CE advierten, que "[c]omo han señalado las CE durante el procedimiento de selección, el Dr. Boisseau no es experto en estas sustancias, ya que no ha realizado, al parecer, ninguna investigación específica sobre estas sustancias durante su vida profesional". Observaciones de las CE sobre las respuestas de los expertos a la pregunta 2.

que éste es otro ejemplo del intento de las CE de impugnar las calificaciones de un experto sólo cuando ese experto ha dado respuestas o puntos de vista que no apoyan los argumentos de las CE. Por ejemplo, las CE no plantean preocupaciones similares con respecto a las respuestas del Dr. De Brabander a las preguntas 44-48 y 50-51 del Grupo Especial, a pesar de que el Dr. De Brabander, en un correo electrónico de 24 de abril de 2006 dirigido al Grupo Especial, indica: "Soy químico analítico, de modo que sólo podría dar respuestas adecuadas a las preguntas sobre análisis de residuos, es decir, las preguntas 35 y 64."² A pesar de esta declaración que limita su experiencia al análisis de residuos, el Dr. De Brabander ofrece varias respuestas sobre una categoría completamente no relacionada: las buenas prácticas veterinarias en los Estados Unidos y el Canadá.

2. Alcance de las respuestas y de las obligaciones jurídicas de los expertos con arreglo al Acuerdo MSF

4. Como señalaron los Estados Unidos en sus observaciones sobre las respuestas de los expertos, el papel de los expertos científicos se limita a proporcionar información, asesoramiento y opiniones al Grupo Especial sobre ciertos aspectos de la cuestión que es el objeto de esta diferencia.³ Pese a esto, en varias de sus observaciones las CE adujeron que los expertos deberían haber moderado sus respuestas sobre la base de lo que las CE consideran que son las obligaciones jurídicas de los Miembros según el *Acuerdo sobre la Aplicación de Medidas Sanitarias y Fitosanitarias* ("Acuerdo MSF"). Por ejemplo, en sus observaciones sobre las respuestas de los expertos a la pregunta 5 del Grupo Especial, las CE argumentan que "ninguna de las respuestas de los científicos tiene en cuenta los requisitos jurídicos del *Acuerdo MSF* en este ámbito, conforme a la interpretación del Órgano de Apelación".⁴ No hay ninguna razón para que los expertos tengan en cuenta estas prescripciones. De hecho, su mandato es proporcionar al Grupo Especial información y asesoramiento sobre problemas científicos y técnicos, y no hacer determinaciones jurídicas con respecto a las medidas de los Miembros, como, por ejemplo, si una medida se basa en una evaluación del riesgo o si satisface las condiciones para una medida provisional en el sentido del Acuerdo MSF. Estas determinaciones corresponden al Grupo Especial.

5. Además de confundir la función de los expertos cuando brindan asesoramiento científico al Grupo Especial, las CE señalan también en sus observaciones que algunas de las preguntas del Grupo Especial se refieren a aspectos de evaluación del riesgo que "no [son] jurídicamente vinculante[s]", porque no hay referencias al respecto en el texto del Acuerdo MSF.⁵ Al parecer, las CE proponen una definición muy amplia de lo que constituye una evaluación del riesgo en el sentido del párrafo 1 del artículo 5 del Acuerdo MSF. En lugar de aceptar que la orientación de las organizaciones internacionales como el JECFA y el Codex constituye parámetros de referencia importantes para hacer una evaluación del riesgo y para evaluar de manera objetiva si un Miembro ha realizado un análisis adecuado del riesgo, las CE proponen una noción de la evaluación del riesgo desprovista de toda estructura. En el concepto de las CE de lo que es o no es una evaluación del riesgo se hace caso omiso del texto del párrafo 1 del artículo 5 que establece:

² Correo electrónico del Dr. Hubert De Brabander al Grupo Especial, 24 de abril de 2006. (sin subrayar en el original)

³ Véanse las Observaciones de los Estados Unidos sobre las respuestas de los expertos, sección B. Véase también el párrafo 2 del artículo 11 del *Acuerdo sobre la Aplicación de Medidas Sanitarias y Fitosanitarias* y el artículo 13 del *Entendimiento relativo a las normas y procedimientos por los que se rige la solución de diferencias*.

⁴ Observaciones de las CE sobre las respuestas de los expertos a la pregunta 5. (subrayado en el original)

⁵ Véanse, por ejemplo, las Observaciones de las CE sobre las respuestas de los expertos a las preguntas 4 y 6.

Los Miembros se asegurarán de que sus medidas sanitarias o fitosanitarias se basen en una evaluación, adecuada a las circunstancias, de los riesgos existentes para la vida y la salud de las personas y de los animales, o para la preservación de los vegetales, teniendo en cuenta las técnicas de evaluación del riesgo elaboradas por las organizaciones internacionales competentes.⁶

6. Las respuestas de los expertos aclaran que hay abundantes ejemplos de técnicas de evaluación del riesgo desarrolladas por organizaciones internacionales.⁷ De hecho, el Grupo Especial inicial en el asunto *Hormonas* concluyó que "aunque hasta el momento el Codex no haya adoptado ninguna decisión oficial con respecto a las técnicas de evaluación del riesgo [para la salud], el Codex, y más concretamente el JECFA, cuenta con una práctica dilatada en lo que respecta a la evaluación de los riesgos asociados a los residuos de medicamentos veterinarios (incluidos los de hormonas)".⁸ Este tipo de evaluación "consta de los pasos siguientes: i) identificación de los peligros, ii) caracterización de los peligros, iii) evaluación de la exposición y iv) caracterización de los riesgos".⁹ Las CE reiteran este procedimiento convencional de cuatro pasos para la evaluación del riesgo en su Dictamen de 1999.¹⁰

7. Las CE intentan además confundir la noción de lo que constituye una evaluación del riesgo adecuada para los fines del Acuerdo MSF señalando de manera reiterada que el Órgano de Apelación ha concluido que esas evaluaciones del riesgo pueden ser cuantitativas o cualitativas. Sin embargo, la descripción de las CE de las conclusiones del Órgano de Apelación es demasiado simplista. En lugar de constatar, como parecen argumentar las CE, que los Miembros pueden llevar a cabo simplemente una evaluación cualitativa del riesgo desprovista de estructura alguna, del formato necesario o de rigor científico¹¹, el Órgano de Apelación simplemente determinó que no hay ninguna necesidad de que una evaluación del riesgo establezca una magnitud mínima cuantificable o un umbral del grado de riesgo.¹²

8. En conclusión, la interpretación de las CE no está respaldada por el texto del párrafo 1 del artículo 5, citado antes (cualquier forma de evaluación del riesgo debe "ten[er] en cuenta las técnicas de evaluación del riesgo elaboradas por las organizaciones internacionales competentes"), ni se apoya en las respuestas de los expertos ni en las conclusiones a las que llegó el Órgano de Apelación. Por el contrario, los expertos están de acuerdo en que las evaluaciones cualitativas del riesgo incluyen los mismos elementos centrales que las evaluaciones cuantitativas del riesgo, salvo por alguna discrepancia acerca de si esto incluye la evaluación de la relación dosis-respuesta en el paso de

⁶ Párrafo 1 del artículo 5 del Acuerdo MSF. (sin subrayar en el original)

⁷ Véase, por ejemplo, la respuesta del Dr. Alan Boobis a las preguntas 3 y 4 del Grupo Especial.

⁸ Informe del Grupo Especial, *CE - Medidas que afectan a la carne y los productos cárnicos (Hormonas)*, adoptado el 13 de febrero de 1998, WT/DS26/R ("informe del Grupo Especial"), párrafo 8.103.

⁹ Informe del Grupo Especial, párrafo 8.103.

¹⁰ Véase el "Dictamen del Comité científico de las medidas veterinarias relacionadas con la salud pública - Evaluación de los posibles riesgos para la salud humana de los residuos de hormonas contenidos en la carne de bovino y los productos cárnicos", 30 de abril de 1999 ("Dictamen de 1999"). (Estados Unidos - Prueba documental 4)

¹¹ Véanse, por ejemplo, las Observaciones de las CE sobre las respuestas de los expertos a la pregunta 16.

¹² Informe del Órgano de Apelación, *CE - Medidas que afectan a la carne y los productos cárnicos (Hormonas)*, adoptado el 13 de febrero de 1998, WT/DS26/AB/R ("informe del Órgano de Apelación"), párrafos 186 y 253 j).

caracterización del peligro (segundo paso) de la evaluación del riesgo.¹³ Además, independientemente de que la evaluación del riesgo sea cualitativa o cuantitativa, las conclusiones científicas expuestas en la evaluación deben realmente sustentarse en las pruebas científicas citadas en la evaluación.¹⁴ Las CE no demostraron haber logrado este objetivo y las respuestas de los expertos así lo confirman.

3. Las respuestas de las organizaciones internacionales no son "adecuada[s] ni [están] argumentada[s] legalmente"

9. Los Estados Unidos consideran que las respuestas de las organizaciones internacionales hablan por sí mismas y que no hay por consiguiente en este momento ninguna necesidad de formular observaciones específicas sobre estas respuestas. Los Estados Unidos formularon oportunamente observaciones específicas sobre las respuestas de las organizaciones internacionales en su comunicación de 30 de junio de 2006. Las CE no han presentado ninguna prueba que permita descartar ninguna de las conclusiones a las que llegaron las organizaciones internacionales. Sin embargo, han alegado en una observación general que las respuestas de las organizaciones internacionales no son "adecuada[s] ni [están] argumentada[s] legalmente". Los Estados Unidos señalan que las CE no han proporcionado ninguna prueba en respaldo de esta especulación o presunto criterio de evaluación y que en otras diferencias incluida la diferencia inicial sobre las *hormonas* sobre MSF se ha buscado el aporte de estas organizaciones y de organismos semejantes para el establecimiento de criterios internacionales. De hecho, cuando una diferencia entraña el análisis de la medida adoptada por un Miembro que difiere de los criterios internacionales pertinentes (como ocurre aquí), es absolutamente comprensible que el grupo especial continúe su evaluación y busque el aporte de organizaciones internacionales.

C. OBSERVACIONES ESPECÍFICAS SOBRE LAS RESPUESTAS DE LOS EXPERTOS

10. Pregunta 1: Las CE proponen varias modificaciones a la respuesta del Dr. Boisseau que no están respaldadas por pruebas científicas. Por ejemplo, las CE insinúan situaciones de uso indebido (implante en la papada del animal¹⁵; nuevas recomendaciones para el uso del acetato de trembolona¹⁶)

¹³ Véanse las respuestas de los expertos a la pregunta 11 del Grupo Especial.

¹⁴ Véase el informe del Grupo Especial, *Japón - Medidas que afectan a la importación de manzanas: Recurso de los Estados Unidos al párrafo 5 del artículo 21 del ESD*, WT/DS245/RW, adoptado el 20 de julio de 2005, párrafos 8.145 y 8.146 ("*Japón - Manzanas (párrafo 5 del artículo 21)*") (hallaron que "[t]eniendo en cuenta que los testimonios científicos en que se basa el Japón no respaldan las conclusiones que saca en su ARP de 2004, llegamos a la conclusión de que el ARP de 2004 no constituye una evaluación, adecuada a las circunstancias, de los riesgos existentes para la preservación de los vegetales, en el sentido del párrafo 1 del artículo 5 del Acuerdo MSF").

¹⁵ En la explotación ganadera, la colocación de un implante en la papada (pliegue de piel que cuelga debajo del cuello) sería muy poco práctica y posiblemente peligrosa para el que efectúa la operación. Es probable que también dé lugar a una absorción más lenta y menos efectiva de la hormona debido al tejido adiposo presente en la papada (comparado con la oreja, que contiene muy poco tejido graso y está muy vascularizada, lo que produce la absorción rápida y efectiva de la hormona contenida en el implante). La sugerencia de que los implantes se colocan deliberadamente en un sitio equivocado como la papada parece ser puramente especulativa.

¹⁶ Los Estados Unidos no están al tanto de ninguna recomendación nueva sobre el uso del acetato de trembolona y les interesaría conocer la fuente de esta información de las CE. Es cierto que el reimplante periódico del ganado vacuno con estimulantes del crecimiento es la práctica habitual. Esto se hace porque cada implante tiene un "período efectivo" limitado durante el cual el implante libera suficiente hormona para estimular el crecimiento. El momento de colocación del nuevo implante se establece de manera meticulosa para mantener una concentración de hormona eficaz en el animal. Dado que el reimplante del ganado vacuno se hace

en las definiciones básicas de las hormonas. Además, las CE señalan que "la respuesta del Dr. Boisseau no tiene en cuenta ningún avance en los conocimientos toxicológicos sobre estas hormonas, y en particular sobre el estradiol, desde los 70° y 80° informes del JECFA". Sin embargo, la última reunión del JECFA fue la 67ª.¹⁷ Los "informes 70° y 80° del JECFA" no existen, de modo que resulta poco claro cómo podía haber tenido en cuenta el Dr. Boisseau estos resultados. Las CE no formulan observaciones sobre la respuesta del Dr. Boobis, que ha preparado definiciones detalladas y bien documentadas acerca de las seis hormonas.¹⁸ Los Estados Unidos señalan que ninguna de las respuestas de los expertos parece alterar las definiciones básicas de las seis hormonas en que se basó el Grupo Especial que entendió inicialmente en el asunto *Hormonas*.¹⁹

11. Pregunta 2: Las CE intentan desestimar las observaciones del Dr. Boisseau en razón de su opinión sobre su idoneidad. Las CE no proporcionan datos ni argumentos científicos que autoricen a desestimar el asesoramiento del Dr. Boisseau.²⁰

12. Pregunta 3: Contrariamente a la sugerencia de las CE, los expertos y las organizaciones internacionales confirman que hay numerosos documentos internacionales y de orientación pertinentes para la evaluación de fármacos veterinarios en los alimentos.²¹

13. Las CE intentan desestimar por considerarlo no pertinente el trabajo sobre hormonas realizado por el Comité de medicamentos de uso veterinario (CVMP) y las conclusiones alcanzadas por ese organismo para el análisis en cuestión. Sin embargo, como señalaron los Estados Unidos en su Comunicación de réplica y se confirmó en las respuestas de los expertos, el análisis del CVMP sobre el estradiol-17β y la progesterona indica que la preocupación principal se centraba en los peligros y los riesgos resultantes de la exposición exógena de los consumidores a las hormonas y en la posible necesidad, a la luz de los datos recientes, de realizar nuevas evaluaciones del riesgo para el estradiol y la progesterona.²²

14. El CVMP concluyó que no era necesario realizar nuevas evaluaciones del riesgo para el estradiol-17β y la progesterona, y que ciertos niveles de residuos de hormonas son inocuos sobre la base de algunas conclusiones muy básicas sobre estas hormonas (por ejemplo, falta de genotoxicidad, acción carcinógena sólo después de la exposición prolongada a niveles de exposición elevados) que contradicen las conclusiones fundamentales -aunque sin respaldo- expuestas en los Dictámenes de las CE. Hay que destacar que la información científica básica que tuvo en cuenta el CVMP con respecto a los riesgos del uso terapéutico y zootécnico de las hormonas fue la misma que utilizó

cerca del final del período efectivo, hay que destacar que no produce concentraciones de hormonas en la carne por encima de lo tolerando o de los LMR.

¹⁷ 67ª reunión, 20 a 29 de junio de 2006 (Roma) (<http://www.who.int/ipcs/food/jecfa/data/en/index.html>).

¹⁸ Véase la respuesta del Dr. Boobis a la pregunta 1.

¹⁹ Véase, por ejemplo, el informe del Grupo Especial, párrafos 2.6-2.9.

²⁰ Véase la sección B.1 *supra*.

²¹ Véanse las Observaciones de los Estados Unidos sobre las respuestas de los expertos, párrafo 13, en que se citan las respuestas del Codex a las preguntas 3 y 4 del Grupo Especial ("respuestas del Codex"); la respuesta del JECFA a la pregunta 3 del Grupo Especial; la respuesta del Dr. Boobis a la pregunta 3.

²² Véase la Comunicación de réplica de los Estados Unidos, nota 57; la respuesta del Dr. Jacques Boisseau a la pregunta 13 del Grupo Especial; y la respuesta del Dr. Boobis a la pregunta 12.

el SCVPH para evaluar los riesgos de las hormonas empleadas para la estimulación del crecimiento, pero el CVMP y el SCVPH llegaron a conclusiones muy diferentes. La evaluación del CVMP es de hecho importante para esta diferencia y para el análisis de los Dictámenes de las CE, a pesar de los esfuerzos realizados por las CE para distanciarse de la evaluación.²³

15. Pregunta 4: Las CE desestiman las respuestas de dos de los expertos científicos (los Dres. Boisseau y Boobis) y de las organizaciones internacionales al argumentar que sus respuestas no se limitan a las técnicas de evaluación "jurídicamente vinculantes" en el sentido del párrafo 1 del artículo 5 del Acuerdo MSF.²⁴ Como se dijo antes, no es apropiado que los expertos formulen observaciones sobre la naturaleza jurídica de ningún aspecto de la diferencia. Además, las CE simplemente afirman que las directrices o los principios pertinentes citados por los expertos no son "jurídicamente vinculantes" para analizar una medida con arreglo al Acuerdo MSF, sin explicar las razones. Contrariamente a lo que sugieren las CE, las respuestas de los Dres. Boisseau y Boobis, el JECFA y el Codex indican que de hecho hay "técnicas de evaluación del riesgo elaboradas por las organizaciones internacionales competentes" en el sentido del párrafo 1 del artículo 5 del Acuerdo MSF que son pertinentes para analizar los Dictámenes de las CE, en particular para analizar si las CE han realizado una evaluación del riesgo con respecto a la hormona prohibida permanentemente, el estradiol-17β.²⁵ Las CE mismas han reconocido este hecho.²⁶ Las CE no proporcionan tampoco ninguna explicación que respalde su alegación de que sus técnicas de análisis del riesgo van "mucho más allá que [las d]el JECFA" ni explican la importancia, en caso de haberla, que esta conclusión tiene para este procedimiento.

²³ Véase *"Report of the CVMP on the Safety Evaluation of Steroidal Sex Hormones in particular for 17β-Oestradiol, Progesterone, Alternogest, Flugestone acetate and Norgestomet in the Light of New Data/Information made available by the European Commission"* (CVMP) (EMA/CVMP/885/99) ("informe del CVMP de 1999") ("General Considerations") (Estados Unidos - Prueba documental 13).

²⁴ Como se señaló en la sección B.2 *supra*, los expertos no están en situación de determinar lo que es o no es "jurídicamente vinculante" para los fines del Acuerdo MSF. Si bien el asesoramiento y las respuestas de los expertos pueden pasarse por alto debido, por ejemplo, a la falta de base científica o a que no están basadas en pruebas científicas, no pueden desestimarse sumariamente porque una de las partes considera que se refieren a temas que no son "jurídicamente vinculantes".

²⁵ Véase la respuesta del Dr. Boobis a la pregunta 4 ("[h]ay principios de orientación [para la evaluación del riesgo], que existen desde antes de 1999". "El JECFA elaboró orientaciones específicas que fueron adoptadas por el Codex."); la respuesta del Dr. Jacques Boisseau a la pregunta 4 del Grupo Especial (La orientación en que se basa la evaluación del riesgo "se ha armonizado a nivel internacional en conferencias científicas y es posible afirmar que ha habido un consenso internacional no escrito al respecto"); la respuesta del JECFA a la pregunta 4 del Grupo Especial (que remite a su respuesta a la pregunta 3 del Grupo Especial, en la cual se incluyen numerosas citas a orientaciones para las técnicas de evaluación del riesgo); la respuesta del Codex a la pregunta 4 del Grupo Especial. Véase también el informe del Grupo Especial, párrafo 8.103.

²⁶ Véase el Dictamen de 1999. ("Resumen") ("Por convención, la evaluación del riesgo está estructurada para tratar independientemente las propiedades intrínsecas del compuesto en consideración (identificación del peligro), la evaluación de la naturaleza de los efectos en términos de la relación dosis-respuesta (caracterización del peligro), la estimación de la dosis o la concentración de un compuesto en la alimentación diaria (evaluación de la exposición) que da como resultado la incidencia y la gravedad de los posibles efectos adversos.") Esta evaluación final es lo que suele denominarse "caracterización del riesgo". (Estados Unidos - Prueba documental 4) Esto queda comprobado también por el hecho de que las CE manifestaron en este procedimiento que habían completado los cuatro pasos de la evaluación del riesgo. Véanse las Observaciones de las CE sobre las respuestas de los expertos a la pregunta 14 ("... pone de manifiesto que la evaluación cualitativa del riesgo realizada [por el SCVPH] abarcó las cuatro etapas de la evaluación del riesgo").

16. Pregunta 5: Las CE afirman que las respuestas de los expertos no "tiene[n] en cuenta los requisitos jurídicos del Acuerdo MSF". Como se dijo antes, no es apropiado que los expertos hagan observaciones sobre el carácter jurídico de ningún aspecto de la diferencia. Además, las CE intentan contradecir las respuestas de los expertos con su propia opinión, que parece tener poca relación con la pregunta del Grupo Especial, a saber, cómo interactúan el Codex y el JECFA, y no proporcionan ninguna prueba que respalde esta opinión.²⁷

17. Pregunta 6: Las CE desestiman las respuestas de los expertos científicos y las organizaciones internacionales y alegan que estas respuestas no se limitan a las técnicas de evaluación del riesgo "jurídicamente vinculantes" en el sentido del párrafo 1 del artículo 5 del Acuerdo MSF.²⁸ Las CE simplemente afirman que las directrices o los principios pertinentes citados por los expertos no son "jurídicamente vinculantes" para el análisis de una medida con arreglo al Acuerdo MSF, sin explicar por qué, y proporcionan en apoyo de su afirmación una cita no pertinente del informe del Órgano de Apelación sobre el asunto *Hormonas* que analiza la distinción entre la "evaluación del riesgo" y la "gestión del riesgo". Contrariamente a la sugerencia de las CE, los expertos (Dres. Boisseau, Boobis y Guttenplan) y el JECFA confirman que hay cuatro pasos reconocidos internacionalmente para la evaluación del riesgo (identificación del peligro; caracterización del peligro; evaluación de la exposición; caracterización del riesgo) y que estos pasos son, de hecho, "técnicas de evaluación del riesgo elaboradas por las organizaciones internacionales competentes" en el sentido del párrafo 1 del artículo 5 del Acuerdo MSF, que son pertinentes para el análisis de los Dictámenes de las CE, en particular para analizar si las CE hicieron una evaluación del riesgo de la hormona prohibida permanentemente, el estradiol-17 β .²⁹ Además, las observaciones de las CE parecen hacer caso omiso de las diversas condiciones impuestas para las evaluaciones del riesgo, por ejemplo, en los párrafos 2 y 3 del artículo 5 del Acuerdo MSF.

18. Las CE señalan también que los Dres. Boobis y Boisseau han "descarta[do] la relevancia de algunos residuos que no tienen actividad farmacológica pero que pueden interferir en el funcionamiento normal del metabolismo celular, debido a su capacidad intrínseca, dadas sus propiedades químicas, de formar aductos covalentes con biomoléculas". Sin embargo, no está claro a qué residuos se refieren las CE y no se proporcionan pruebas científicas que indiquen que estos aductos proteicos realmente: 1) se forman *in vivo* tras el consumo de carne de ganado tratado con hormonas del crecimiento o 2) interfieren con el funcionamiento metabólico de las células.

19. Pregunta 7: Las CE discrepan con las respuestas de los expertos porque, según las CE, "la acumulación desde 1999 de abundante nueva información científica examinada por expertos demuestra claramente que el estradiol-17 β produce efectos cancerígenos directos y no actúa

²⁷ Véanse las Observaciones de las CE sobre las respuestas de los expertos a la pregunta 5 (en la cual las CE opinan, sin respaldo probatorio, que "[d]e hecho, los informes y monografías del JECFA se redactan de forma tal que no dejen prácticamente opción a los miembros de la Comisión del Codex Alimentarius para decidir qué nivel de protección de la salud es adecuado ni de qué opciones de gestión del riesgo disponen sus miembros").

²⁸ Como se señaló en la sección B.2 *supra*, los expertos no están en condiciones de determinar lo que es o no es "jurídicamente vinculante" para los fines del Acuerdo MSF.

²⁹ Cabe recordar que la forma de "evaluación del riesgo" de las CE (párrafos 1 y 2 del artículo 5 y párrafo 4 del Anexo A del Acuerdo MSF) es sólo un elemento del análisis de la medida de las CE (prohibición permanente de la carne y los productos cárnicos del ganado vacuno tratado con estradiol-17 β para estimular el crecimiento). Los Estados Unidos han alegado también que la prohibición de las CE no está suficientemente justificada ni razonablemente respaldada por la "evaluación del riesgo" de las CE, y por consiguiente no está "basada" en una evaluación del riesgo adecuada a las circunstancias en el sentido de los párrafos 1 y 2 del artículo 5 del Acuerdo MSF. Véase también el informe del Grupo Especial, párrafo 8.103.

únicamente mediante receptores hormonales". Esta parece ser exclusivamente la opinión de las CE. A pesar de haber examinado los documentos en que se basaron las CE para redactar sus Dictámenes y algunos otros estudios que presentan en defensa de su prohibición permanente del estradiol-17 β , los expertos no comparten la conclusión de las CE en cuanto a la "clara" acción carcinógena del estradiol-17 β .³⁰

20. Las CE citan un estudio realizado por Bhat y otros (no citado en los Dictámenes de las CE) para demostrar "la función necesaria de los catecoles derivados del estradiol ... en la inducción de estrés oxidativo que induce los tumores". Sin embargo, un examen del estudio de Bhat revela que no se identificaban los estrógenos catecol como la causa de la formación de tumores; de hecho, en el estudio ni siquiera se midieron los estrógenos catecol. En cambio, el estudio de Bhat demuestra que la formación de tumores en el riñón del hámster sirio tras el tratamiento con estradiol-17 β está asociada con el estrés oxidativo. Aunque el estrés oxidativo puede producirse por el reciclado metabólico entre los estrógenos catecol y sus quinonas correspondientes, no es exclusivo de los estrógenos catecol y se produce en muchos tipos de células en respuesta a numerosos estímulos naturales y xenobióticos. Por consiguiente, el estudio de Bhat no proporciona pruebas directas sobre la "función necesaria de los catecoles" en la tumorigenicidad en el riñón del hámster sirio.

21. Además, el estudio de Bhat entraña el tratamiento del hámster con niveles altos de estradiol-17 β durante un período prolongado (siete meses). Por consiguiente, no puede descartarse la posibilidad de que el estradiol-17 β estimule el crecimiento de tumores a través de efectos hormonales mediados por receptores. De hecho, Bhat reconoce esta posibilidad y concluye que "[l]os efectos hormonales de los estrógenos pueden favorecer el desarrollo de tumores". Por último, está bien documentado que el riñón del hámster sirio es particularmente susceptible a los tumores renales inducidos por estrógeno debido a un cambio específico de especie en el metabolismo del estradiol-17 β que favorece la producción de 4-OH estrógenos catecol.³¹ Por consiguiente, es muy cuestionable que este modelo sea adecuado para estudiar los posibles efectos del estradiol-17 β en los alimentos sobre la salud humana.³²

³⁰ Véanse, por ejemplo, las respuestas de los expertos a las preguntas 13 y 16 a 18. Los Estados Unidos señalan que las CE citan varios estudios que no habían sido presentados previamente al Grupo Especial en respaldo de sus observaciones a la pregunta 7 ("Varios estudios publicados, algunos de los cuales han sido presentadas por las Comunidades Europeas a este Grupo Especial, han explorado el concepto de umbral y la actividad de las hormonas a dosis muy bajas."). Los Estados Unidos señalan que este procedimiento se extendió mucho más allá de la fecha límite para la presentación de pruebas científicas "nuevas".

³¹ El Dr. Guttenplan parece confirmar este punto al señalar que hay sólo un modelo animal "bien caracterizado, que es el riñón de hámster. Puesto que el riñón no es un órgano diana conocido del estradiol en los seres humanos, la extrapolación a los seres humanos es incierta". Respuesta del Dr. Joseph Guttenplan a la pregunta 14 del Grupo Especial. (sin subrayar en el original)

³² Las CE también citan dos publicaciones de Russo y otros, ninguna de las cuales apoya la conclusión que extraen las CE. La primera publicación, Russo y otros, *Estradiol is carcinogenic in human breast epithelial cells*: 1) se hizo con una línea celular immortalizada que no refleja la fisiología de las células epiteliales mamarias normales; 2) no se diseñó para medir los estrógenos catecol; y 3) no proporciona ninguna prueba sobre la "función necesaria de los catecoles" en el cáncer de mama ni sobre los efectos genotóxicos inducidos por los estrógenos catecol *in vivo*. En la segunda publicación, Russo y otros, *Estrogen and its metabolites are carcinogenic agents in human breast epithelial cells*, parecen haberse utilizado dosis de estrógeno mucho más altas que las que podrían alcanzarse *in vivo*. Además, este trabajo informa que las células MCF-10F tienen receptores para el estrógeno, mientras que la primera publicación de Russo concluye que las células MCF-10F no expresan receptores para el estrógeno. Sin una explicación razonable de esta contradicción, la posible importancia y la validez de estos dos estudios -en particular del primero- son muy cuestionables.

22. Pregunta 8: Las CE contrastan el asesoramiento de los expertos con sus propias conclusiones carentes de respaldo científico. Por ejemplo, las CE aducen que "la información utilizada por el JECFA en la evaluación de estas hormonas es demasiado antigua (de la década de los 70) y se ha obtenido con métodos de detección demasiado obsoletos [*sic*] para ser tenida en cuenta hoy en día". Esta conclusión general es sencillamente incorrecta. Por ejemplo, el JECFA basó su conclusión para establecer las IDA para el estradiol-17 β , la progesterona y la testosterona en "[s]uficientes datos nuevos de observaciones en seres humanos adecuados para calcular las IDA".³³ Además, el argumento de las CE supone que los datos más antiguos son deficientes o incorrectos. Como sabemos de las respuestas de los expertos, este no es el caso, sino que lo esencial es la calidad y la cantidad de los datos.³⁴

23. Las CE sostienen que "el JECFA no tuvo en cuenta los niveles endógenos bajos y, por consiguiente, la alta sensibilidad de los niños". Esta conclusión es nuevamente incorrecta. Como señalaron los expertos, el JECFA tuvo en cuenta las poblaciones sensibles al usar factores de seguridad.³⁵ Las CE opinan también que el uso de hormonas en los anticonceptivos orales y la terapia restitutiva hormonal "demuestran la biodisponibilidad del estradiol y la progesterona administradas por vía oral". Es cierto que el estradiol-17 β y la progesterona se administran por vía oral en algunos casos. Sin embargo, como su biodisponibilidad es tan baja, se requieren dosis muy altas para inducir el efecto terapéutico deseado. Por ejemplo, las dosis terapéuticas de estradiol-17 β para la administración oral varía entre 0,5 y 4,0 miligramos³⁶, o 10.000 a 40.000 veces más que los 50 ng provenientes del consumo de carne de ganado vacuno tratado con estradiol-17 β para estimular el crecimiento. Además de las dosis altas, el estradiol-17 β y la progesterona administrados por vía oral también se fabrican como formulaciones micronizadas (tamaño de la partícula < 10 micrones) para aumentar más la biodisponibilidad. Incluso después de la micronización, la biodisponibilidad de una dosis de 2 mg de estradiol-17 β es sólo de alrededor del 5 por ciento. Por último, los estrógenos sintéticos utilizados en estos tratamientos tienen una biodisponibilidad oral significativamente mayor

³³ Respuesta del JECFA a la pregunta 20. Véase, por ejemplo, el informe del CVMP de 1999, páginas 8 y 9, que cita el 52º informe del JECFA y el informe de 1999 del Centro Internacional de Investigaciones sobre el Cáncer: "[c]omo se demostró antes, los estudios recientes muestran que los carcinógenos hormonales en los seres humanos y los animales de experimentación se caracterizan por i) acción tumorigénica, habitualmente en diversos órganos o tejidos endocrinos sensibles y ii) la necesidad de una exposición prolongada a altas concentraciones antes de que los efectos tumorigénicos resulten evidentes. Los estudios también son coherentes con la noción del aumento de la división y proliferación celular mediadas por la interacción hormona-receptor en las células epiteliales de los tejidos diana. Esto apunta a un modo de acción no genotóxico, coincidente con i) los resultados negativos de las pruebas de genotoxicidad realizadas antes y recientemente, y ii) la ausencia de alarmas estructurales de genotoxicidad en la molécula. Como se citó en la introducción, las amplias revisiones realizadas recientemente por el CIIC y el JECFA confirmaron también que la acción tumorigénica de las hormonas, en particular el estradiol-17 β , en animales y en seres humanos, son consecuencia de la actividad estimulante de estos compuestos sobre la división celular mediada por el receptor en las células somáticas diana y que resulta poco probable que las posibles propiedades genotóxicas de los compuestos se expresen *in vivo* o desempeñen alguna función en cuanto a la actividad tumorigénica".

³⁴ Véase la respuesta del Dr. Boisseau a la pregunta 34 ("la calidad y la cantidad de los datos disponibles son más importantes que las fechas en las que se han obtenido esos datos").

³⁵ Véase la respuesta del Dr. Boobis a la pregunta 42 ("[s]iguiendo sus principios de valoración de riesgo, la IDA establecida por el JECFA se habría diseñado para proteger todos los segmentos de la población, incluidos los niños prepúberes"). Véase la respuesta del Dr. Boisseau a la pregunta 41.

³⁶ Véase el informe sobre carcinógenos del Departamento de Salud y Servicios Humanos de los Estados Unidos, undécima edición ("Estrogens, Steroidal") ("2002 US Report on Carcinogens"). (Estados Unidos - Prueba documental 26)

cuando se los compara con los residuos de la hormona natural estradiol-17 β en la carne procedente del ganado vacuno tratado.³⁷

24. Pregunta 9: Las CE discrepan con las respuestas de los expertos porque, según las CE, "hoy se acepta generalmente que algunas de estas hormonas son genotóxicas y pueden ocasionar cáncer directamente". Aunque las CE sostienen que este es el caso (y han llegado a esa conclusión en sus Dictámenes), y argumentan que las dosis bajas de las hormonas (en especial el estradiol-17 β) tendrían un efecto genotóxico, no han apoyado esta conclusión con pruebas científicas. Las respuestas de los expertos, el uso continuado de las hormonas en el ganado vacuno con propósitos múltiples en todo el mundo (incluso en las propias CE) y el estudio intensivo de las hormonas por el JECFA, el Codex y el mismo CVMP de las CE demuestran claramente que la genotoxicidad de las hormonas, en particular en las concentraciones bajas presentes en los residuos en la carne del ganado vacuno tratado, no se "acepta generalmente".

25. Además, los expertos han confirmado que la decisión del JECFA de establecer una IDA para las hormonas en 1999 no indicaba ningún cambio en sus conclusiones con respecto a la inocuidad de las hormonas naturales. En resumen, como se señaló en las observaciones de los Estados Unidos, los expertos han confirmado que el JECFA sólo asignará una IDA para un aditivo alimentario o medicamento veterinario si la base de datos científica es completa, a menos que pueda basarse en suposiciones por omisión que llevarían en todo caso a una evaluación del riesgo más prudente.³⁸ Esa base de datos era suficientemente completa con respecto a las seis hormonas objeto de la presente diferencia. El hecho de que las CE no hayan respaldado sus conclusiones con las pruebas científicas en que se basaron sus Dictámenes demuestra que esos dictámenes no son evaluaciones del riesgo adecuadas a las circunstancias en el sentido del párrafo 1 del artículo 5 del Acuerdo MSF. Los dictámenes tampoco proporcionan "la información pertinente de que disponga[n]" para adoptar una medida provisional en el sentido del párrafo 7 del artículo 5 del Acuerdo MSF.

26. Pregunta 10: Las CE sostienen que el JECFA tiene un mandato restringido porque no ha examinado la probabilidad del uso indebido o el abuso de las hormonas. Como señalaron los Estados Unidos en sus observaciones sobre las respuestas de los expertos, sería sumamente difícil para los órganos reguladores o de normalización elaborar normas internacionales de inocuidad de los alimentos sobre la base de una suposición de uso indebido. Cualquier fármaco para uso veterinario puede emplearse de manera incorrecta y si las autoridades reguladoras basaran sus evaluaciones en criterios de uso indebido, prácticamente no se aprobaría ningún medicamento veterinario. Muchos medicamentos veterinarios comercializados en todo el mundo han sido aprobados suponiendo que se administraran según las buenas prácticas veterinarias, lo que indica que esta es la norma para esas evaluaciones. Es por eso curioso que las CE no hayan utilizado esta norma en sus evaluaciones de las

³⁷ Por ejemplo, la biodisponibilidad del etinilestradiol -el estrógeno sintético contenido en los anticonceptivos orales combinados- es del 55 por ciento. Fotherby K., *Bioavailability of orally administered sex steroids used in oral contraception and hormone replacement therapy*. *Contraception* 1996; 54:59-69 (citado por el Dr. Boobis en su respuesta a las preguntas 20 y 40). Esta es la razón por la cual, por ejemplo, los anticonceptivos orales no se elaboran a partir del estradiol-17 β , sino que contienen un estrógeno sintético (etinilestradiol) cuya biodisponibilidad es mucho mayor que la del estradiol-17 β cuando se administra por vía oral.

³⁸ Respuesta del Dr. Boobis a la pregunta 9; véase la respuesta del Dr. Boisseau a la pregunta 9 ("La afirmación del Canadá que asevera que: 'el JECFA sólo establece una IDA para un aditivo alimentario o un medicamento veterinario objeto de examen cuando considera que su base de datos científicos es completa y no quedan cuestiones científicas pendientes' es correcta"); respuesta del JECFA a la pregunta 11.

seis hormonas objeto de la presente diferencia, y hayan supuesto en cambio situaciones de un uso indebido extremo para cada hormona.³⁹

27. Además, los Estados Unidos señalan que los expertos han confirmado que las CE no examinaron de manera adecuada la probabilidad de uso indebido o abuso de las hormonas dado que, una vez que decidieron hacer del uso indebido el elemento central de su análisis, se vieron obligadas a hacerlo de conformidad con los párrafos 1 y 2 del artículo 5 del Acuerdo MSF.⁴⁰ Por último, si el uso indebido de las hormonas es la principal preocupación de las CE, y no la inocuidad de las hormonas con las concentraciones de residuos realmente presentes en la carne del ganado tratado, las CE, al imponer una prohibición de importación (ya sea permanente o temporal) a la carne de ganado vacuno tratado con hormonas para estimular el crecimiento, han incumplido su obligación de asegurar que sus medidas sanitarias y fitosanitarias no entrañen un grado de restricción del comercio mayor del requerido para lograr su nivel adecuado de protección sanitaria o fitosanitaria en el sentido del párrafo 6 del artículo 5 del Acuerdo MSF.

28. Pregunta 11: Las CE discrepan con dos de las respuestas de los expertos (los Dres. Boisseau y Boobis) relativas a los componentes necesarios para una evaluación cualitativa del riesgo porque, según las CE, el Órgano de Apelación ha determinado "que una evaluación del riesgo cualitativa es igualmente aceptable según el Acuerdo MSF y que no requiere el mismo tipo de análisis que una evaluación del riesgo cuantitativa". El argumento de las CE es una conclusión errónea. El Órgano de Apelación no determina en ningún momento que, sólo porque un Miembro no necesita identificar una "cierta magnitud o nivel umbral del riesgo", la evaluación del riesgo de ese Miembro pueda estar desprovista de forma o rigor científico. El Órgano de Apelación tampoco autoriza a los Miembros a sostener conclusiones científicas que no están sustentadas por pruebas científicas en sus evaluaciones del riesgo.⁴¹ El Órgano de Apelación tampoco estipula qué forma debe tener una evaluación del riesgo. Los Miembros deben realizar una evaluación del riesgo en el sentido del artículo 5 y el Anexo A del Acuerdo MSF. Por consiguiente, las respuestas de los expertos son muy informativas en lo que se refiere a lo que constituye o no una evaluación del riesgo cualitativa.⁴²

29. Las CE también señalan que "[r]esulta interesante observar que la EPA de los Estados Unidos utiliza modelos sin umbral para sustancias químicas no genotóxicas, como las dioxinas y los PCB, debido a que éstas tienen semividas muy largas y además actividad a dosis muy bajas". Sin embargo,

³⁹ Véanse las Observaciones de los Estados Unidos sobre las respuestas de los expertos, nota 222.

⁴⁰ Véase la respuesta del Dr. Boobis a la pregunta 62 ("[l]os resultados obtenidos no descubrieron ningún nuevo motivo de preocupación sobre el riesgo de la exposición a los residuos de hormonas en la carne de ganado vacuno tratado para estimular su crecimiento"). Véase la respuesta del Dr. Boobis a la pregunta 48 (las CE no hicieron "ningún intento de evaluar los riesgos" del uso indebido o el abuso, en sus Dictámenes o en los estudios subyacentes); la respuesta del Dr. Boisseau a la pregunta 51 ("las [CE] no han hecho ninguna evaluación del riesgo cuantitativa para los estimuladores del crecimiento, [y que] no es posible decir que las pruebas científicas a que hacen referencia [las CE] evalúen el riesgo para la salud de las personas de los residuos provenientes de esos usos indebidos o abusos"). Véase el informe del Órgano de Apelación, párrafos 205-207.

⁴¹ Este hecho fue confirmado con posterioridad por el Grupo Especial sobre el cumplimiento en la diferencia *Japón - Manzanas*, que constató que las conclusiones científicas a las que había llegado un Miembro en su evaluación del riesgo en realidad debían estar sustentadas realmente por las pruebas científicas en que se basó la evaluación del riesgo. Véase el informe del Grupo Especial, *Japón - Manzanas* (párrafo 5 del artículo 21), párrafo 8.145 (que dice que "[t]eniendo en cuenta que los testimonios científicos en que se basa el Japón no respaldan las conclusiones que saca en su ARP de 2004, llegamos a la conclusión de que el ARP de 2004 no constituye una evaluación, adecuada a las circunstancias, de los riesgos existentes para la preservación de los vegetales, en el sentido del párrafo 1 del artículo 5 del Acuerdo MSF").

⁴² Véase, por ejemplo, la respuesta del Dr. Boobis a la pregunta 11.

la referencia de las CE a la evaluación de la EPA de la dioxina ilustra el marcado contraste entre el análisis del estradiol-17 β de las CE y el paradigma estándar para la evaluación del riesgo. La evaluación de la EPA de la dioxina no se basó sólo en argumentos genéricos de aditividad con respecto a los niveles de fondo como proponen aquí las CE, examinó en cambio con gran detalle estudios que proporcionaban conocimientos profundos sobre el enfoque adecuado para la extrapolación desde las dosis bajas hasta los niveles de exposición probables. El análisis de las CE carece de una evaluación comparable.

30. Pregunta 12: Las CE mantienen que las respuestas de los Dres. Boisseau y Boobis son incorrectas "debido a su interpretación extremadamente limitada del concepto de incertidumbre científica". En respaldo de este argumento, las CE sostienen que el Dr. Boisseau y el Dr. Boobis se han basado de manera poco adecuada en los factores de seguridad empleados por el JECFA en sus evaluaciones del riesgo. Según las CE, "existe ahora un consenso casi universal de que este método [es decir, el uso del JECFA de los factores de seguridad] no es científicamente correcto". Las CE no proporcionan pruebas científicas en respaldo de esta conclusión. Además, no resulta claro cómo puede haber "consenso universal" acerca de que el uso que hace el JECFA de los factores de seguridad "no es científicamente correcto" cuando precisamente los dos expertos a los que el Grupo Especial solicitó asesoramiento sobre este problema creen que el enfoque del JECFA es científicamente correcto.⁴³

31. Las CE también citan el informe de los Estados Unidos sobre carcinógenos de 2002 que "contradice las alegaciones realizadas por los Estados Unidos ... en estos procedimientos, que al parecer [*sic*] apoya el Dr. Boobis, de que la carga adicional de residuos provenientes del consumo de carne tratada con hormonas es tan pequeña, comparada con el nivel de producción endógena, que no tendría repercusión alguna". Contrariamente a la alegación de las CE, en esta diferencia los Estados Unidos han aceptado que las concentraciones de estradiol-17 β pueden ser ligeramente mayores en los tejidos comestibles tras el tratamiento del ganado vacuno con estradiol-17 β para estimular el crecimiento.⁴⁴ Los Estados Unidos simplemente argumentaron, y demostraron con pruebas, que las concentraciones de residuos de hormonas en la carne del ganado vacuno tratado estarían dentro del rango fisiológico de los niveles de residuos en la carne del ganado sin tratar.⁴⁵ Esta posición es enteramente compatible con la declaración del informe sobre carcinógenos de 2002 citada por las CE.

⁴³ Para un análisis de las poblaciones sensibles, véanse las Observaciones de los Estados Unidos sobre las respuestas de los expertos, sección C.4 c).

⁴⁴ Véase la Primera comunicación escrita de los Estados Unidos, párrafo 51 ("Además, las concentraciones de estradiol-17 β en la carne del ganado vacuno tratado no varía de manera significativa respecto de las concentraciones en el ganado vacuno no tratado; es decir, los niveles de residuos en la carne procedente del ganado vacuno tratado con hormonas se encuentran enteramente dentro del rango fisiológico de los niveles de residuos en el ganado vacuno sin tratar. Si bien las concentraciones tisulares de estradiol-17 β en el ganado vacuno tratado pueden ser levemente mayores que las del ganado vacuno sin tratar, este aumento es mucho menor que las grandes variaciones observadas en las hembras con ciclo estral y gestantes (en reproducción) y están por consiguiente enteramente dentro del rango de concentraciones observadas en forma natural."). (sin subrayar en el original)

⁴⁵ De hecho, los expertos coinciden en términos generales con la afirmación de los Estados Unidos, pero discrepan en cuanto al número de vacas gestantes que realmente ingresan a la cadena alimentaria de los seres humanos. Véase, sin embargo 2005 Draft Report of the Veterinary Products Committee, *Risks Associated with the Use of Hormonal Substances in Food-Producing Animals* § 1.6 ("informe del Reino Unido de 2005") (Estados Unidos - Prueba documental 20) ("Además, una proporción de las novillas y vacas que ingresan a la cadena alimentaria están preñadas. La carne proveniente de estos animales también puede contener niveles más elevados de estrógenos producidos por la unidad fetoplacentaria. Cuando tenga lugar la eliminación prevista de la prohibición de incluir carne de ganado vacuno de más de 30 meses en la cadena alimentaria, es probable que

32. La pregunta más complicada formulada a los expertos era si estas cantidades marginalmente aumentadas de estradiol-17 β son suficientes para inducir efectos en el consumidor humano. Como se señaló en la Comunicación de réplica de los Estados Unidos, el informe sobre carcinógenos de 2002 indica que no lo son, y concluye y que "[h]ay pruebas sólidas de que la carcinogénesis de los estrógenos actúa por mediación de la activación del receptor del estrógeno", o, dicho de otro modo, mediante las concentraciones mucho más elevadas de estrógenos necesarias para inducir un efecto hormonal; y no, como parecen insinuar las CE, por las concentraciones presentes en los productos cárnicos procedentes del ganado vacuno tratado con hormonas para estimular el crecimiento.⁴⁶

33. Como señalaron los Estados Unidos en su Comunicación de réplica, la conclusión del informe sobre carcinógenos de que "se sabe que los estrógenos [esteroides] son carcinógenos humanos"⁴⁷ no tiene nada de extraordinario cuando se aplica a los estrógenos en general, como es el caso en el informe citado.⁴⁸ Como se mencionó en la Primera comunicación escrita de los Estados Unidos, ha habido varias pruebas epidemiológicas centradas en las mujeres y el uso de terapias hormonales restitutivas y anticonceptivos orales, que contienen estrógenos.⁴⁹ El informe sobre carcinógenos tiene en cuenta en su análisis estos estudios, así como las conclusiones del informe del Centro Internacional de Investigaciones sobre el Cáncer ("CIIC") de 1999.⁵⁰ El JECFA tuvo en cuenta estos mismos estudios en 1999, y señaló que "[l]os estudios epidemiológicos en mujeres que usaron estrógenos solos o en combinación con progesterona y andrógenos no indicaban modificaciones del riesgo de cáncer en la mayoría de los sitios; pero aumentó el riesgo de cáncer de endometrio y de mama".⁵¹ Sin embargo, atribuyó estos efectos a los "efectos hormonales de los estrógenos", es decir, a las concentraciones de estradiol-17 β u otros estrógenos suficientemente elevados para tener actividad hormonal en el consumidor.⁵² Esta es una de las razones por las que el JECFA determinó que son inocuas las concentraciones de estradiol-17 β encontradas en el ganado vacuno tratado con hormonas para estimular crecimiento de acuerdo con las buenas prácticas veterinarias (concentraciones exponencialmente menores que las que causan efectos hormonales).

alrededor del 25 por ciento de las vacas sacrificadas que ingresan a la cadena alimentaria estén preñadas (Singleton y Dobson, 1995). La carne procedente de estos animales aumentará de manera significativa las concentraciones de estrógeno que ingresan en la actualidad a la cadena alimentaria procedente de esta fuente.").

⁴⁶ Véase el informe sobre carcinógenos de 2002, página 1. (sin subrayar en el original) Hay que observar también que el informe sobre carcinógenos se aplica a los estrógenos en general. ("Este listado de estrógenos esteroides ... se aplica a todas las sustancias químicas de esta clase de esteroides".) (Estados Unidos - Prueba documental 26) Véase la Comunicación de réplica de los Estados Unidos, párrafos 38-40.

⁴⁷ Respuestas de las Comunidades Europeas a las preguntas del Grupo Especial tras la primera reunión sustantiva, párrafos 98 y 99.

⁴⁸ Véase el informe sobre carcinógenos de 2002, página 1 ("Este listado de estrógenos esteroides ... se aplica a todas las sustancias químicas de esta clase de esteroides".) (Estados Unidos - Prueba documental 26) De hecho, el informe del CIIC de 1987 llegó a una conclusión similar respecto de los estrógenos en general, pero el Grupo Especial en el asunto *Hormonas* determinó que esta conclusión se había tomado en cuenta en las evaluaciones de inocuidad pertinentes del JECFA que abordaban el riesgo pertinente; a saber, el procedente de los residuos del estradiol-17 β en la carne del ganado vacuno tratado con hormonas del crecimiento con arreglo a las buenas prácticas veterinarias. Véase el informe del Grupo Especial, párrafo 8.129.

⁴⁹ Véase la Primera comunicación escrita de los Estados Unidos, párrafos 56, 69, 127 y 146.

⁵⁰ Véase el informe sobre carcinógenos de 2002, página 1. (Estados Unidos - Prueba documental 26)

⁵¹ 52º informe del JECFA (2000), página 60. (Estados Unidos - Prueba documental 5)

⁵² *Ibid.*

34. Las CE también señalan que "ni el Dr. Boobis ni el Dr. Boisseau mencionan el hecho de que el CIIC ha clasificado el estradiol-17 β en el Grupo 1: sustancias cancerígenas para el ser humano, porque hay pruebas suficientes de su carcinogénesis, y la progesterona y la testosterona en el Grupo 2B: sustancias posiblemente cancerígenas para el ser humano". Sin embargo, el hecho de que los Dres. Boobis y Boisseau no hayan citado al CIIC no es nada sorprendente a la luz del hecho de que las conclusiones del CIIC no se refieren a las concentraciones de ninguna de estas hormonas presentes en la carne de animales tratados con hormonas para estimular el crecimiento (el objeto de esta diferencia). El CVMP de las CE, después de concluir que ni el estradiol-17 β ni la progesterona son genotóxicos, estudió el informe del CIIC de 1999 mencionado por las CE en sus observaciones. El CVMP concluyó: que "los extensos exámenes recientes realizados por el CIIC y el JECFA confirmaron también que la acción tumorigena de las hormonas, en particular del estradiol-17 β , en animales y en seres humanos, son consecuencia de la actividad estimuladora de la división celular mediada por el receptor de estos compuestos en las células somáticas diana y que las posibles propiedades genotóxicas de los compuestos no se expresarían *in vivo* y/o no desempeñarían una función en la actividad tumorigena".⁵³ Por consiguiente, en todo caso los Dres. Boisseau y Boobis habrían citado el CIIC para respaldar la conclusión de que los efectos del estradiol-17 β son resultado de las concentraciones de la hormona que causan efectos hormonales, y no de las cantidades exponencialmente más pequeñas de los residuos hallados en la carne procedente del ganado vacuno tratado.

35. Por último, como se mencionó en los párrafos 13 y 14 *supra*, a pesar de las afirmaciones en contra de las CE, las conclusiones a las que llegó el CVMP de las CE sobre las hormonas naturales son de hecho pertinentes para esta diferencia porque se relacionan con la acción fundamental de las hormonas. En concentraciones menores que las que causan un efecto hormonal, las hormonas como el estradiol-17 β y la progesterona, utilizadas para la estimulación del crecimiento o con fines zootécnicos o terapéuticos, son genotóxicas o no independientemente de si se emplean para estimular el crecimiento o con fines zootécnicos o terapéuticos. El CVMP concluyó que no lo son.

36. Pregunta 13: Las CE intentan desacreditar el asesoramiento de los Dres. Boisseau (quien concluye que "la evaluación del riesgo de las CE no apoya la conclusión de que los residuos del estradiol-17 β , a pesar del potencial genotóxico de esta hormona, puedan iniciar y estimular la aparición de tumores en seres humanos") y Boobis (quien concluye que "[l]as CE no han identificado el potencial de efectos adversos para la salud humana de los residuos de estradiol encontrados en la carne del vacuno tratado. Esto se debe a que el análisis que realizaron se centró principalmente en la identificación de los peligros") e indicaron que el JECFA concluyó que "con toda probabilidad, la carcinogénesis del estradiol-17 β es el resultado de su interacción con los receptores hormonales". La cita de las CE al JECFA es desconcertante porque: 1) el JECFA determinó que no se había demostrado que las hormonas naturales tuvieran efecto genotóxico *in vivo*, y 2) la implicación negativa de la conclusión precedente del JECFA acerca de que el estradiol-17 β no es carcinógeno en las concentraciones exponencialmente más bajas (concentraciones que no estimulan al receptor hormonal) presentes en los residuos en la carne del ganado vacuno tratado. Si las CE implican que podría haber un posible riesgo de que el estradiol-17 β sea genotóxico en las concentraciones encontradas en la carne del ganado tratado, este riesgo hipotético no puede por sí solo respaldar su prohibición sobre la carne y los productos cárnicos de animales tratados con estradiol-17 β . Los Estados Unidos han mostrado también que las pruebas científicas no respaldan este riesgo hipotético.

⁵³ Informe del CVMP de 1999, páginas 8 y 9 (Estados Unidos - Prueba documental 5), citando el 52º informe del JECFA y el informe del Centro Internacional de Investigaciones sobre el Cáncer de 1999. (sin subrayar en el original) Véase también el informe del Reino Unido de 2005, § 1.5.1 ("Hay pruebas abrumadoras que sugieren que los esteroides sexuales ejercen efectos dependientes de la dosis y que existe una dosis umbral, por debajo de la cual no se producen efectos biológicos"). (Estados Unidos - Prueba documental 20)

37. Aunque las CE opinan que "la carcinogénesis de los estrógenos se debe principalmente al estrés oxidativo y formación de aductos de ADN ocasionados por los catecoles metabolitos de los estrógenos", no han aportado pruebas de que los metabolitos catecólicos inicien o estimulen la formación de tumores *in vivo*.⁵⁴ Además, si bien las CE señalan que "debe considerarse también el estradiol-alfa como residuo que puede ser metabolizado en el organismo del consumidor [*sic*] en un derivado del catecol con la misma potencia que el estradiol para generar aductos o inducir estrés oxidativo", no dan prueba alguna en respaldo de esta conclusión. En el ganado vacuno, el estradiol-17 α es el metabolito principal del estradiol-17 β . Las CE sugieren en este caso que el estradiol-17 α está presente en la carne y puede ser metabolizado en el consumidor humano en forma de estrógenos catecol. Este argumento es débil por varias razones: 1) Maume y otros⁵⁵ demostraron que las concentraciones de estradiol-17 α sólo están elevadas en el hígado y el riñón, pero no en el músculo, tras la administración de un solo implante; 2) las CE intentaron pero no pudieron proporcionar pruebas de que el estradiol-17 α pueda convertirse en estrógenos catecol en las células intestinales humanas⁵⁶ y 3) el estradiol-17 α no parece ser carcinógeno⁵⁷ y por lo tanto no se presta a la teoría de las CE de que los estrógenos son carcinógenos genotóxicos (por la vía de los metabolitos catecol).

38. Por último, al apoyar las observaciones del Dr. Guttenplan, las CE dejan de lado el hecho de que el Dr. Guttenplan señala que "las pruebas para la evaluación de la aparición de efectos adversos son insuficientes"⁵⁸; que "el cumplimiento de las directrices del Codex [en los Dictámenes de las CE] no es enteramente satisfactorio"⁵⁹; que "no se puede descartar un efecto perjudicial, aunque improbable si se aplican buenas prácticas veterinarias"⁶⁰ y que, con respecto al modelo del hámster sirio, "[p]uesto que el riñón no es un órgano diana conocido del estradiol en los seres humanos, la extrapolación a los seres humanos es incierta".⁶¹ Las CE citan también otros estudios en los que supuestamente basaron su prohibición permanente del estradiol-17 β . Algunos de estos estudios aún no se habían publicado en el momento en que las CE completaron los Dictámenes de 1999 ó 2002 en los que según se alega basaban su prohibición. Por consiguiente, estos estudios no son pertinentes para el análisis de la "evaluación del riesgo" de las CE ni para determinar si su prohibición permanente del estradiol-17 β está basada en una evaluación del riesgo en el sentido del párrafo 1 del artículo 5 del Acuerdo MSF. De todos modos, como se describe más adelante, ninguno de estos estudios respalda el argumento de las CE.

39. Por ejemplo, en el trabajo de Turan y otros, las ratas expuestas continuamente a dosis muy altas de estradiol-17 β -concentraciones mucho más altas que las procedentes de la carne de ganado vacuno tratado con estradiol-17 β para estimular el crecimiento- presentaron tumores mamarios. Sin

⁵⁴ Véase el análisis de los Estados Unidos de las publicaciones de Bhat y Russo en sus observaciones a la pregunta 7 *supra*.

⁵⁵ CE - Prueba documental 78.

⁵⁶ CE - Prueba documental 51C.

⁵⁷ Fritsche S. y Steinhart H., *Occurrence of hormonally active compounds in food: a review*. *Eur Food Res Technol* 1999; 209:153-179.

⁵⁸ Respuesta del Dr. Guttenplan a la pregunta 13.

⁵⁹ Respuesta del Dr. Guttenplan a la pregunta 14.

⁶⁰ Respuesta del Dr. Guttenplan a la pregunta 15.

⁶¹ Respuesta del Dr. Guttenplan a la pregunta 14.

embargo, el tratamiento de las ratas con estrógenos catecol (los supuestos "agentes malos" implicados en la hipótesis genotóxica de las CE) no indujo la formación de tumores. Este estudio confirma la "asociación de una exposición alta prolongada a estrógenos endógenos y exógenos con el cáncer de mama" (una conclusión que no es pertinente para los niveles mucho más bajos de residuos de las hormonas presentes en la carne del ganado vacuno tratado), pero realmente proporciona pruebas en contra de la teoría de las CE de que los estrógenos catecol son la base mecanicista de este cáncer.

40. En el trabajo de Yue y otros, se caracterizó la formación espontánea de tumores mamarios en ratones ERKO/Wnt-1.⁶² Los autores califican sus resultados de "preliminares" y señalan varias dificultades para interpretar los datos de los ratones ERKO/Wnt-1. En estos ratones: 1) las concentraciones de estradiol-17 β circulante son tres a cinco veces superiores a las normales; 2) la capacidad del tejido mamario para inactivar el 4-OH estradiol (el supuesto "agente malo" de la hipótesis genotóxica de las CE) está alterada y 3) es posible que se expresen niveles bajos de receptor para el estrógeno. Por consiguiente, los resultados preliminares de este estudio no proporcionan pruebas definitivas de que pueden desarrollarse tumores mamarios en ausencia de receptores para el estrógeno. En cambio, indican simplemente que se desarrollan tumores mamarios en ratones ERKO/Wnt-1 en presencia de concentraciones superiores a las fisiológicas de estrógeno y concentraciones anormalmente altas de estrógenos catecol, y no se puede descartar que esta formación del tumor es mediada, al menos en parte, por los receptores para el estrógeno.

41. En el trabajo de Takahashi y otros, se indujo la formación de adenocarcinomas en ratones expuestos por vía subcutánea a dosis bajas de estradiol-17 β conjuntamente con la administración intrauterina de la sustancia química carcinógena etil-nitrosourea (ENU). Como se explicó en los párrafos 73 y 78 de las observaciones de los Estados Unidos sobre las respuestas de los expertos, la vía de administración subcutánea del estradiol-17 β (inyectado en el animal) no guarda relación con la ingestión oral de estradiol en la carne (como se consume realmente la carne) porque no pasa por el extenso primer paso metabólico en el intestino y el hígado que acompaña a la ingestión oral o al consumo de carne. Por consiguiente, la importancia del estudio de Takahashi para evaluar los posibles efectos del estradiol-17 β presente en la carne es cuestionable.

42. Las CE también señalan que "según se presume, el número de citoblastos histoespecíficos potencialmente cancerígenos determina el riesgo de aparición de cáncer", pero en la actualidad esta hipótesis es completamente especulativa y no está respaldada por pruebas experimentales. Como se mencionó en una publicación de Smalley y Ashworth proporcionada por las CE, "no se ha identificado ninguna célula madre del tejido mamario adulto de manera definitiva".⁶³

43. Por último, la publicación de Ahlgren y otros es un estudio epidemiológico de mujeres danesas que llega a la conclusión de que el peso al nacer y el crecimiento durante la niñez están asociados con el riesgo de cáncer de mama. El estudio de Ahlgren no examinó las poblaciones de células madre ni la exposición al estradiol-17 β , y por consiguiente no es pertinente para el análisis en cuestión.

44. Pregunta 14: Las CE parecen citar la respuesta del Dr. Boisseau en respaldo de su argumento de que han realizado una evaluación del riesgo para el estradiol-17 β . Sin embargo, los Estados Unidos no han podido encontrar ningún respaldo para la posición de las CE en la respuesta del Dr. Boisseau. En cambio, los Estados Unidos señalan que el Dr. Boisseau observa que las CE "solamente afirman" que han realizado una evaluación del riesgo. En ninguna parte indica que está de

⁶² Los ratones ERKO/Wnt-1 son modificados mediante ingeniería genética de modo tal que carecen de la expresión del receptor α estrogénico.

⁶³ CE - Prueba documental 100.

acuerdo en que las CE lo hayan realizado realmente. En cuanto a la cita de las CE del Dr. Guttenplan, como se indicó antes, el Dr. Guttenplan concluye que "el cumplimiento de las directrices del Codex [en los Dictámenes de las CE] no es enteramente satisfactorio"; y que la caracterización del peligro es "limitada" debido al modelo animal utilizado (riñón de hámster sirio; el riñón no es un órgano diana conocido en los seres humanos y por consiguiente la extrapolación es incierta); y que "[e]n el mejor de los casos la caracterización del riesgo es muy cualitativa". Las CE intentan rescatar el punto de vista del Dr. Guttenplan en cuanto a su caracterización "limitada" del peligro citando estudios que aparentemente no fueron incluidos en los dictámenes ni presentados por las CE en el curso de este procedimiento para respaldar su medida.

45. Las CE señalan que "discrepan" con el Dr. Boobis. No dan ningún fundamento para explicar por qué la respuesta del Dr. Boobis no es adecuada ni está basada o no en pruebas científicas, además de opinar que no ha hecho una "lectura pormenorizada" de los Dictámenes de las CE. Lo más probable es que las CE discrepen con el Dr. Boobis porque concluye que "la evaluación del riesgo del estradiol de las CE no sigue los cuatro pasos del paradigma de evaluación del riesgo del Codex. Incluso si se hubiera llegado a la conclusión de que el estradiol es un carcinógeno genotóxico, se deberían haber seguido los cuatro pasos".

46. Pregunta 15: Las CE señalan, "en favor" del Dr. Guttenplan, que el término "potencial" ha sido interpretado por el Órgano de Apelación como equivalente a "posible". Sin embargo, no está claro que esta aclaración sea necesaria, dado que el Dr. Guttenplan ya supuso que "[s]i consideramos que potenciales significa posibles" los efectos adversos son "improbables si se aplican buenas prácticas veterinarias". En cuanto a los Dres. Boobis y Boisseau, las CE intentan desestimar sus respuestas señalando que sus opiniones "están condicionadas por su hipótesis de que la carcinogénesis del estradiol-17 β se debe únicamente a procesos mediados por receptores", una posición que, según las CE, "ya no es científicamente defendible, a tenor de las pruebas más recientes citadas por las Comunidades Europeas". Los Estados Unidos observan que las respuestas del Dr. Boobis y del Dr. Boisseau se basan en un examen de las mismas pruebas a las que hacen referencia las CE. Los Dres. Boisseau y Boobis determinaron, tras examinar esas pruebas, que en su opinión el estradiol-17 β causa cáncer sólo a través de los procesos mediados por receptores, y que las CE no han podido presentar ninguna prueba que los condujera a conclusiones distintas. Las CE observan que si el Grupo Especial hace una "lectura entre líneas" de las respuestas del Dr. Boobis y el Dr. Boisseau advertirá que "no parecen negar por completo la existencia de posibles efectos adversos". Las CE no proporcionan ninguna prueba que respalde esta conjetura.

47. El Dr. Coglianò, aunque señala que la identificación del estradiol-17 β como cancerígeno humano "indica que hay posibles efectos adversos para la salud humana"⁶⁴ cuando se consume estradiol-17 β en la carne del ganado tratado, también observa que "las CE no han demostrado que los niveles que se encuentran en los residuos en la carne, agregados a las concentraciones preexistentes presentes en los seres humanos expuestos, podrían inducir genotoxicidad y proliferación celular"⁶⁵, una afirmación que parece refrendar la conclusión de que las CE no demostraron efectos carcinógenos o genotóxicos debidos a los residuos de estradiol-17 β en la carne del ganado vacuno tratado.⁶⁶

48. Pregunta 16: Como se mencionó antes, las CE tratan de desacreditar la opinión del Dr. Boisseau diciendo que se basó en las conclusiones del JECFA, que las CE consideran antiguas, y ha ignorado los "otros estudios más recientes" citados por las CE, que "demuestran la capacidad

⁶⁴ Respuesta del Dr. Vincent Coglianò a la pregunta 51 del Grupo Especial.

⁶⁵ Respuesta del Dr. Coglianò a la pregunta 18.

⁶⁶ Véanse las Observaciones de los Estados Unidos sobre las respuestas de los expertos, párrafo 43.

genotóxica directa del estradiol-17 β , la progesterona, el zeranol y, muy probablemente, la testosterona". Como demostraron los Estados Unidos y confirmaron las respuestas de los expertos, las CE no han demostrado estos efectos.⁶⁷ Por consiguiente, es absolutamente razonable que el Dr. Boisseau se base en las conclusiones del JECFA con respecto a las hormonas. En cuanto al acetato de melengestrol (MGA) y el acetato de trembolona, las CE observan que "si bien es posible que los estudios no sean concluyentes, hay indicios suficientes para considerar que son sustancias con capacidad genotóxica directa, a pesar de las importantes lagunas científicas existentes". Sin embargo, las respuestas de los expertos han confirmado que estas hormonas no son genotóxicas⁶⁸ y que no hay "importantes lagunas" en el conocimiento científico en relación con el MGA y el acetato de trembolona.⁶⁹ De hecho, los resultados de uno de los "17 estudios" citados por las CE mismas indican que el MGA no tiene actividad genotóxica, y que la trembolona y el zeranol no son genotóxicos salvo en concentraciones citotóxicas muy altas (es decir, suficientemente elevadas para destruir las células).⁷⁰

49. Las CE hacen referencia a la respuesta del Dr. Boobis como "jurídicamente improcedente"⁷¹ en un intento de desestimar las conclusiones ajustadas a los hechos del Dr. Boobis, que parecen basarse en un examen exhaustivo de la bibliografía científica: "[s]e ha observado que los efectos cancerígenos del estradiol son una consecuencia de su actividad endocrina" y "las directrices de las pruebas de genotoxicidad requieren que los positivos *in vitro* se confirmen con un ensayo *in vivo* adecuado" (se hace referencia a la orientación elaborada por el propio CVMP de las CE en 2004).

50. Las CE procuran apoyar su argumento afirmando que el Dr. Guttenplan "concluye que las pruebas más recientes citadas por las Comunidades Europeas sí apoyan la conclusión de que la acción genotóxica de estas hormonas no está relacionada únicamente con su actividad hormonal". Sin embargo, los Estados Unidos no consideran que la respuesta del Dr. Guttenplan es tan inequívoca como sugieren las CE. En cambio, sin citar pruebas científicas específicas⁷², el Dr. Guttenplan señala

⁶⁷ Véanse, por ejemplo, las Observaciones de los Estados Unidos sobre las respuestas de los expertos, párrafos 34-45; 83-85. Véase también la respuesta del Dr. Coglianò a la pregunta 18 ("las CE no han demostrado que los niveles que se encuentran en los residuos en la carne, agregados a los niveles preexistentes presentes en los seres humanos expuestos, podrían inducir genotoxicidad y proliferación celular").

⁶⁸ Véase, por ejemplo, la respuesta del Dr. Guttenplan a la pregunta 21 ("[n]o hay pruebas concluyentes de las CE de que las cinco hormonas distintas del estradiol-17 β tengan potencial genotóxico cuando se consumen como residuos en la carne").

⁶⁹ Véanse, por ejemplo, las Observaciones de los Estados Unidos sobre las respuestas de los expertos, párrafos 49-58. Las CE también dicen que el Dr. Boisseau no tomó en cuenta en su respuesta la "evaluación cualitativa del riesgo". Como se mencionó antes, en su calidad de experto, no hay razón para que debiera hacerlo, ya que ésta es una determinación jurídica. Además, el hecho es simplemente que, independiente de si un Miembro hace o no una evaluación cualitativa o cuantitativa, las conclusiones a las que se llega en esa evaluación deben estar realmente respaldadas por las pruebas científicas correspondientes. Los expertos han confirmado que los datos científicos en que se basan las CE no respaldan las conclusiones a que han llegado sobre las hormonas (por ejemplo, que son genotóxicas en las concentraciones encontradas en los residuos procedentes de la carne de ganado vacuno tratado para estimular el crecimiento). Véase el informe del Grupo Especial, *Japón - Manzanas* (párrafo 5 del artículo 21), párrafos 8.145 y 8.146.

⁷⁰ Véase la Prueba documental 8 presentada por las Comunidades Europeas.

⁷¹ Como se mencionó antes, la respuesta del Dr. Boobis, como es apropiado en el caso de la respuesta de un experto, no parece hacer ninguna afirmación o constatación jurídica; por consiguiente, es difícil comprender cómo puede ser "jurídicamente improcedente".

⁷² Los Estados Unidos no pudieron encontrar la cita del estudio al que se hace referencia en las Observaciones de las CE en la respuesta textual del Dr. Guttenplan a la pregunta 16.

por un lado que los Dictámenes de las CE "indican que es posible que haya un mecanismo distinto de la actividad hormonal" pero, por el otro, que "los Estados Unidos y el Canadá citan otros informes que indican que es improbable que los estrógenos tengan efectos genotóxicos". Esto está lejos de ser una conclusión de que los estudios citados por las CE respaldan las conclusiones alcanzadas por las CE en sus Dictámenes. Además, en otra parte, el Dr. Guttenplan señala que si bien "no se puede descartar un efecto perjudicial, [es] improbable si se aplican buenas prácticas veterinarias"⁷³, lo que parecería demostrar que, de hecho, no comparte la opinión de que los niveles de residuos en la carne del ganado tratado con hormonas del crecimiento serían carcinógenos.

51. Por último, en una nota general, los Estados Unidos observan que las CE definen su nivel adecuado de protección para los riesgos provenientes de las seis hormonas como "riesgo nulo derivado de los residuos de estas hormonas", como prueba de la razón por lo cual su situación es diferente de la contemplada por el JECFA. Hasta el momento, los Estados Unidos entendían que el nivel adecuado de protección de las CE era "la ausencia de riesgo adicional o aditivo" procedente de los residuos de hormonas utilizadas como estimuladoras del crecimiento, en especial en vista de que las CE definen su nivel de protección tal como figura en la sección 1.2 de su Dictamen de 1999 ("la prohibición refleja el hecho de que las CE eligieron un nivel de protección de la salud al aceptar un riesgo adicional nulo o 'cero' para la salud humana procedente de los residuos en la carne y productos cárnicos de estas hormonas cuando se usan para estimular el crecimiento"). Como lo confirmaron los expertos en sus respuestas a la pregunta 51 del Grupo Especial, las CE no se ocuparon de este riesgo. Si las CE definen ahora su nivel de protección como "riesgo nulo", deberían por consiguiente prohibir también todos los usos de las hormonas (incluso las administraciones terapéuticas y zootécnicas actualmente permitidas), así como el consumo de carne, huevos y cualquier otro producto alimenticio que naturalmente contenga cualquiera de las seis hormonas.

52. Además, las CE señalan que su nivel adecuado de protección es una "expresión cuantitativa" (a diferencia del supuestamente inaceptable nivel de protección "cualitativo" establecido por el JECFA), pero continúan argumentando con gran detalle que esto se requería simplemente para realizar una evaluación cualitativa y que las referencias a los análisis cuantitativos son inadecuadas. En el mejor de los casos, la posición de las CE sobre la clase de evaluación requerida es conflictiva, en especial si, como parecen argumentar en sus observaciones sobre la pregunta 16, la evaluación del JECFA era demasiado "cualitativa" para los fines de las CE.

53. Pregunta 17: Los Estados Unidos señalan que la conclusión de las CE de que "como correctamente afirma el Dr. Guttenplan, la ausencia de catecoles en la carne no implica que la carne de ganado vacuno tratado con estrógenos no presente riesgo de genotoxicidad", no tiene nada de extraordinario. La ausencia de catecoles tampoco implica que la carne del ganado vacuno tratado es un riesgo con respecto a la genotoxicidad.⁷⁴ Aunque los expertos coinciden en que para evaluar el potencial genotóxico del estradiol-17 β sería importante considerar la presencia de estos metabolitos, también están de acuerdo en que la documentación en que se basan las CE no permitió detectar residuos catecol en la carne. Ante la ausencia de pruebas científicas de la presencia de estos residuos en la carne del ganado vacuno tratado con estradiol-17 β para estimular el crecimiento, es imposible que las CE concluyan que los estrógenos catecol provenientes de los tejidos bovinos comestibles sean genotóxicos y tengan por lo tanto efectos carcinógenos o tumorígenos.⁷⁵

⁷³ Respuesta del Dr. Guttenplan a la pregunta 15.

⁷⁴ Véase el informe del Órgano de Apelación, párrafo 186.

⁷⁵ Véanse, en general las Observaciones de los Estados Unidos sobre las respuestas de los expertos, párrafo 44.

54. Las CE indican que "es más preocupante, desde la perspectiva de la salud humana, la fracción de los estrógenos (estradiol, estradiol-alfa o estrona) que se metabolizará en derivados catecólicos en los tejidos objetivo". Sin embargo, como se mencionó en el análisis de los Estados Unidos en relación con la pregunta 13 *supra*, las CE no han proporcionado pruebas para indicar que el estradiol-17 α o la estrona puedan convertirse en estrógenos catecol en los seres humanos. Las CE observan que esta preocupación "es el motivo por el que debe realizarse un análisis completo de los residuos con métodos de detección más sensibles". Sin embargo, cuando se examinan las pruebas documentales presentadas por las CE, parecería que las CE ya lo han hecho. En la Prueba documental 51A presentada por las Comunidades Europeas se concluye que "[y]a se ha realizado una reevaluación casi completa de los residuos de estrógenos en los tejidos comestibles de animales tratados con estradiol-17 β ".⁷⁶

55. Las CE también observan que "el hecho de que la exposición a los catecoles metabolitos no produzca oncogénesis mamaria no descarta necesariamente la posibilidad de que los catecoles metabolitos formados en el tejido mamario intervengan en la oncogénesis mamaria, ya que es posible que los metabolitos administrados no alcancen en el tejido mamario concentraciones comparables a las generadas por la transformación metabólica del estradiol en catecoles en el propio tejido mamario". Sin embargo, la credibilidad de esta afirmación se basa en la comparación entre las concentraciones de estrógenos catecol en el tejido mamario de animales de experimentación y las encontradas en el tejido mamario humano normal *in vivo*. Hasta el momento, las CE no han comunicado los resultados de esta comparación fundamental.

56. Las CE "únicamente pueden explica[r]" las respuestas de los Dres. Boisseau y Boobis mediante la impugnación de su idoneidad y la cita de una observación formulada por un científico en la reunión de los expertos en el procedimiento inicial sobre las *Hormonas*. Las CE no presentan pruebas científicas que descarten las afirmaciones del Dr. Boobis o del Dr. Boisseau. Además, su cita de las observaciones del Órgano de Apelación parece centrarse más en la preocupación de dicho Órgano acerca de que el experto hizo una alegación en el procedimiento inicial sin ningún fundamento científico aparente de ningún tipo. Por el contrario, las respuestas de los Dres. Boisseau y Boobis se basan en el análisis de la documentación científica que consta en este procedimiento.⁷⁷

57. Pregunta 18: Las CE señalan su acuerdo con la afirmación del Dr. Cogliano, pero en apariencia sólo se refieren a una parte limitada de su respuesta. El Dr. Cogliano concluye que "la cuestión es si [la] genotoxicidad ocurriría con los niveles presentes en los residuos en la carne". Acerca de este problema, "las CE no han demostrado que los niveles que se encuentran en los residuos en la carne, agregados a los niveles preexistentes presentes en los seres humanos expuestos, podrían inducir genotoxicidad y proliferación celular". Por consiguiente, la respuesta del Dr. Cogliano parece contradecir directamente la afirmación de las CE de que los niveles de residuos hormonales encontrados en la carne del ganado vacuno tratado serían genotóxicos.

58. Como señalaron los Estados Unidos en sus observaciones sobre las respuestas de los expertos, aunque el Dr. Guttenplan indica que hay pruebas de que el estradiol-17 β es genotóxico, no concluye que sería genotóxico a los niveles presentes en los residuos en la carne de ganado vacuno tratado para estimular el crecimiento. De hecho, su afirmación de que si bien "no se puede descartar un efecto

⁷⁶ Los resultados de este estudio global no fueron analizados por el Dr. De Brabander, el experto en química de los residuos del Grupo Especial.

⁷⁷ La respuesta del Dr. Boisseau cita directamente la prueba documental presentada por las CE en relación con los metabolitos catecólicos. Además, no está claro para los Estados Unidos qué experiencia importante de laboratorio tienen los otros dos expertos para examinar los metabolitos catecólicos en residuos hormonales en la carne y productos cárnicos; sin embargo, las CE no cuestionan su idoneidad.

adverso, [es] improbable si se aplican buenas prácticas veterinarias"⁷⁸, parece indicar que esta no es su opinión.⁷⁹

59. Las CE alegan que la cuestión no es "si las [CE] han demostrado que los niveles de residuos que se encuentran en la carne podrían inducir genotoxicidad y proliferación celular", sino si los Estados Unidos demostraron que "no se produciría dicho efecto adverso". Esta es una alegación notable de las CE y un esfuerzo débil por transferir la carga de la prueba. Cuando decidieron imponer una prohibición sobre la carne de ganado vacuno tratado con hormonas del crecimiento sobre la base de su conclusión de que los residuos serían genotóxicos, las CE asumieron la carga de probar que es realmente así. No lo han hecho y los expertos confirmaron esto en sus respuestas. Los Estados Unidos han explicado en detalle por qué las CE no han respaldado esta conclusión con pruebas científicas en sus distintas comunicaciones al Grupo Especial.⁸⁰ Además, como señaló el Órgano de Apelación, "la ciencia no puede nunca aportar una certidumbre absoluta de que una determinada sustancia no tenga en algún caso efectos adversos para la salud".⁸¹ En cambio, el análisis pertinente es si las CE, en respaldo de su prohibición, han aportado pruebas suficientes para demostrar el riesgo de la carne procedente del ganado vacuno tratado con estradiol-17 β para estimular el crecimiento, que incluye la genotoxicidad del estradiol-17 β en las concentraciones encontradas en los residuos en la carne del ganado tratado.

60. Por último, las CE desestiman las observaciones del Dr. Boisseau aduciendo "que no viene[n] al caso" y las del Dr. Boobis por su "escasa convicción", pero no proporcionan ningún argumento científico para desechar el asesoramiento de estos expertos al Grupo Especial. Contrariamente a la aseveración de las CE, el Dr. Boobis al parecer ha realizado un análisis extenso, que incluía las supuestas pruebas de las CE en que se aduce que se ha comprobado *in vivo* la genotoxicidad, y la conclusión de que "las pruebas son contrarias a la genotoxicidad *in vivo*". El Dr. Boisseau concluye citando su respuesta a la pregunta 13 del Grupo Especial, en relación directa con la pregunta del Grupo Especial: "[e]n conclusión, la evaluación del riesgo de las CE no apoya la conclusión de que los residuos del estradiol-17 β , a pesar del potencial genotóxico de esta hormona, puedan iniciar y estimular la aparición de tumores en seres humanos".

61. Pregunta 19: Las CE señalan que están de acuerdo con la "esencia" de la respuesta del Dr. Guttenplan, y parecen plantear después una pregunta y dar una respuesta que no está incluida en la respuesta del Dr. Guttenplan. Los Estados Unidos analizan la respuesta del Dr. Guttenplan en detalle en el párrafo 38 de sus observaciones sobre las respuestas de los expertos. Las CE también indican que "aunque puede haber reparación del ADN, cabe presumir que ocurre cualquiera sea la dosis y es probable que la fracción del ADN dañada y reparada no cambie a niveles fisiológicos, porque es poco probable que las enzimas reparadoras estén saturadas". Esta afirmación, que las CE atribuyen al

⁷⁸ Respuesta del Dr. Guttenplan a la pregunta 15.

⁷⁹ Las CE citan un estudio de 2006 que alegan que respalda la afirmación del Dr. Guttenplan, pero que no fue citado por el propio Dr. Guttenplan. Los Estados Unidos señalan que la fecha para la presentación de pruebas científicas pasó hace mucho tiempo, y que las CE llegaron a su conclusión definitiva (por la que se impuso una prohibición permanente) sobre esta cuestión en 2003. Por consiguiente, no es claro cómo un estudio de 2006 puede justificar dictámenes elaborados y una medida adoptada tres años antes de su publicación.

⁸⁰ Véase, por ejemplo, la Primera comunicación escrita de los Estados Unidos, párrafos 152 y 153; la Comunicación de réplica de los Estados Unidos, sección II.B.3) (titulada "Los Dictámenes de las CE no toman en consideración las pruebas científicas disponibles en relación con la genotoxicidad y la carcinogenicidad del estradiol-17 β ").

⁸¹ Informe del Órgano de Apelación, párrafo 186, que cita los párrafos 8.152 y 8.153 del informe del Grupo Especial.

Dr. Guttenplan, parece destacar además el hecho que las CE deberían haber tenido en cuenta en sus Dictámenes (aunque no lo hicieron) los mecanismos de reparación del ADN. Además, y como lo confirmaron las CE, dado que las enzimas de reparación no se saturan en las condiciones fisiológicas, es lógico deducir que tienen la capacidad de aumentar su actividad cuando son expuestas a concentraciones elevadas de sustancias xenobióticas o genotóxicas endógenas.⁸² Por consiguiente, el aumento de la actividad de las enzimas de reparación del ADN es un mecanismo protector contra el daño del ADN. Naturalmente, la capacidad de incrementar la actividad de la enzima es finita y puede resultar superada (es decir, saturada) ante la exposición muy elevada a compuestos genotóxicos, pero no hay pruebas de que esto suceda en respuesta a las cantidades muy bajas de estradiol-17 β presentes en la carne del ganado vacuno tratado.

62. Las CE señalan que "[a]l fin y al cabo, el que el origen de un cáncer sea una acción genotóxica o una hormonal es, desde el punto de vista reglamentario, menos importante, ya que el resultado es el mismo: una persona con cáncer". Esta afirmación parece contradecir los argumentos esgrimidos por las CE hasta el momento. Las CE han consagrado tiempo, esfuerzo y recursos considerables en su intento de demostrar que el estradiol-17 β es genotóxico *in vitro*, pero no han proporcionado pruebas convincentes de que la genotoxicidad sea la base de la carcinogenicidad inducida por estrógenos *in vivo*.

63. Los Estados Unidos no han podido ubicar la afirmación atribuida por las CE al Dr. Boisseau en las respuestas de este último, pero señalan la conclusión del Dr. Boisseau de que "[l]os datos científicos a que se refieren las Comunidades Europeas no demuestran que esta declaración también pueda aplicarse en el caso del estradiol-17 β , la progesterona y la testosterona, ya que estas tres hormonas naturales son producidas tanto por los seres humanos como por los animales destinados al consumo". La respuesta del Dr. Boisseau parece abordar así la preocupación de las CE acerca de que, de algún modo, no conocía o había ignorado los estudios citados en los Dictámenes de las CE. Las CE citan la publicación de Hilakivi-Clarke analizada en detalle en el párrafo 74 de las observaciones de los Estados Unidos sobre las respuestas de los expertos.

64. Las CE también indican que la afirmación del Dr. Boisseau "no puede aceptarse científicamente" porque "[e]n opinión de las CE, está fuera de toda duda que existe una relación entre la exposición a estradiol-17 β durante el desarrollo ... y el riesgo de cáncer de mama en una etapa posterior de la vida". Sin embargo, la "opinión de las CE" sobre las pruebas científicas y lo que las pruebas científicas realmente demuestran son dos conceptos diferentes. En realidad, las CE no han demostrado que las pruebas científicas respalden su punto de vista.⁸³

65. Las CE no proporcionan pruebas ni argumento alguno que permita descartar el asesoramiento del Dr. Boobis ("[n]o hay pruebas concluyentes de que el estradiol sea genotóxico *in vivo* ni de que cause cáncer mediante un mecanismo genotóxico. Los datos demuestran que no es así. Por lo tanto, los datos científicos no respaldan el argumento de las CE de que los niveles de las hormonas presentes en la carne del ganado tratado no tienen ninguna importancia").

⁸² Véase Brusick D., *Principles and Methods of Toxicology*, cuarta edición, 2001, página 825.

⁸³ Véanse las respuestas de los Dres. Boisseau, Boobis, Coglian y Guttenplan a la pregunta 26 del Grupo Especial ("¿Permiten las pruebas científicas remitidas por las Comunidades Europeas, en particular los estudios epidemiológicos, identificar alguna relación entre el cáncer y los residuos de hormonas promotoras del crecimiento? En su evaluación del riesgo de 1999, las Comunidades Europeas hacen referencia a las tasas más elevadas de cáncer de mama y de próstata que se observan en los Estados Unidos, en comparación con las Comunidades Europeas. ¿Se puede establecer una relación entre estas estadísticas y el consumo de carne de animales tratados con las hormonas en cuestión?"). Los expertos confirman de manera unánime que las CE no han demostrado ninguna relación entre el consumo de residuos hormonales en la carne y el cáncer de mama.

66. Pregunta 20: Las CE indican que la respuesta del Dr. Boobis "se basa en las siguientes suposiciones subyacentes erróneas: que el estradiol-17 β no es genotóxico" y continúan señalando que si "las suposiciones del Dr. Boobis son falsas, como demuestra claramente la información científica, la afirmación del Dr. Boobis -que realiza, en todo caso, con reservas- no tiene sentido". Los Estados Unidos han indicado anteriormente varias veces que las conclusiones del Dr. Boobis están de hecho basadas en pruebas científicas y que son las CE quienes no pudieron presentar las pruebas necesarias para respaldar las conclusiones que propusieron con respecto al estradiol-17 β . Además, las conclusiones del Dr. Boobis ("No creo que la conclusión del JECFA de que el estradiol tiene un 'potencial genotóxico' haya afectado sus recomendaciones sobre esta hormona"; "la conclusión del JECFA acerca de la genotoxicidad se basó en los resultados positivos obtenidos en algunas pruebas *in vitro*, pero los resultados fueron negativos en la detección de una respuesta mutagénica *in vivo*") están respaldadas por las respuestas del propio JECFA.⁸⁴ Las CE también indican que las respuestas de los Dres. Boisseau y Boobis deben descartarse porque "no han realizado ningún experimento directo sobre estas hormonas durante su vida profesional y carecen, por consiguiente, de conocimientos específicos". Los Estados Unidos se han referido anteriormente a esta cuestión en varias oportunidades. En este caso en particular, a juzgar por sus *curriculum vitae*, parecería que los Dres. Boisseau y Boobis tienen experiencia más pertinente en lo que se refiere a la toma de decisiones del JECFA y del Codex que cualquiera de los demás expertos.

67. Las CE critican a los Dres. Boobis y Boisseau porque "consideran las evaluaciones del JECFA como la Biblia, aunque saben que las evaluaciones del JECFA de 1988 y 1999 son obsoletas teniendo en cuenta la información y los estándares científicos actuales". Los Estados Unidos no pudieron ubicar en ninguna parte del texto de las respuestas de los expertos una afirmación parecida. En cambio, las respuestas de los dos expertos indican que ellos no consideran que las evaluaciones del JECFA sean "obsoletas".

68. Las CE también observan que, desde la diferencia inicial sobre las *Hormonas*, las CE "han venido argumentado continuamente [que] la genotoxicidad del estradiol-17 β ya no se pone en duda seriamente y ha sido aceptada ahora por vez primera y por escrito en el informe del JECFA de 1999". Por un lado, el hecho que las CE discutan sobre un punto no significa que realmente ese punto esté respaldado por pruebas científicas. De hecho, las CE expresaron este argumento en la diferencia inicial y aquí simplemente intentan desacreditar constataciones establecidas por la OMC. De hecho, los expertos han confirmado que, en la medida en que la cuestión de la genotoxicidad se relaciona con los residuos de la hormona en la carne procedente del ganado vacuno tratado para estimular el crecimiento, las pruebas no demuestran un efecto genotóxico.⁸⁵ Por otro lado, los expertos han confirmado la afirmación del JECFA de que el "potencial genotóxico" no afectó a su conclusión final: el uso de las hormonas como estimuladoras del crecimiento en el ganado vacuno es inocuo.⁸⁶

69. Además, las CE plantean varias preguntas al Dr. Boobis acerca de si puede "proporcionar las garantías necesarias" a las autoridades de las CE de que los residuos presentes en la carne "no aumentarán el riesgo de cáncer". Los Estados Unidos creen que la retórica de las CE es completamente improcedente en este caso, en que el Grupo Especial pidió a los expertos que proporcionaran respuestas sobre cuestiones científicas específicas. La insinuación de que el Dr. Boobis tiene la responsabilidad de dar una garantía a las CE en estas cuestiones parece ser nada más que un intento apenas velado de obligar al Dr. Boobis a cambiar sus opiniones científicas claras y

⁸⁴ Véanse las Observaciones de los Estados Unidos sobre las respuestas de los expertos, párrafo 41.

⁸⁵ *Ibid.*, secciones C.2 y C.3 b).

⁸⁶ *Ibid.*, párrafo 41.

su examen honrado de la documentación presentada por las CE en apoyo de su prohibición. Además, como señaló el Órgano de Apelación, "la ciencia no puede nunca aportar una certidumbre absoluta de que una determinada sustancia no tenga en algún caso efectos adversos para la salud".⁸⁷ En cambio, el análisis pertinente es si las CE, en respaldo de su prohibición, han aportado pruebas suficientes para demostrar algún riesgo en la carne procedente del ganado vacuno tratado con estradiol-17 β para estimular el crecimiento. ¿Podrían los Estados Unidos solicitar de la misma manera a las CE que dieran las garantías necesarias de que las exportaciones de bebidas alcohólicas de las CE no aumentarían el riesgo para la salud humana o que las exportaciones de las CE de productos agrícolas no aumentarían el riesgo de plagas exóticas? Nadie puede proporcionar una garantía de que no se identificarán riesgos en el futuro, y el Acuerdo MSF tampoco pide esta certidumbre. Antes bien, la cuestión consiste en determinar lo que respaldan las pruebas y los principios científicos actuales.

70. Las CE citan además la declaración del Órgano de Apelación de que, mientras en la mayoría de los casos los gobiernos responsables basan sus medidas en la opinión científica "principal", "[e]n otros casos, gobiernos igualmente responsables y representativos pueden actuar de buena fe sobre la base de lo que puede ser, en un momento dado, una opinión discrepante procedente de fuentes competentes y respetadas". Sea como sea, está claro que el Órgano de Apelación no eximió a los Miembros de proporcionar bases y pruebas científicas en respaldo de esa "opinión disidente"⁸⁸, y como adujeron los Estados Unidos y confirmaron los expertos en sus respuestas, las CE no han aportado las pruebas necesarias para respaldar su "opinión disidente".

71. Por último, las CE citan de nuevo el informe sobre carcinógenos de 2002. Como se mencionó en las observaciones de los Estados Unidos en relación con la pregunta 12 *supra*, este documento simplemente no apoya las conclusiones que las CE extraen de él.⁸⁹

72. Pregunta 21: Las CE dicen que están "desconcertadas" por las respuestas de los Dres. Boobis y Boisseau. Aunque afirman que el JECFA "fue más prudente" en sus decisiones que estos dos expertos, los Estados Unidos no ven ninguna incompatibilidad importante entre las conclusiones del JECFA y las de los Dres. Boobis y Boisseau sobre las hormonas. Las CE alegan que sus Dictámenes "proporcionan pruebas suficientes para demostrar que es posible que estas hormonas produzcan genotoxicidad y otros efectos adversos", pero los expertos (incluidos no sólo los Dres. Boobis y Boisseau sino también el Dr. Coglianó) no están de acuerdo, en especial si las CE se refieren a los niveles de hormonas que se encontrarían en los residuos en la carne del ganado vacuno tratado con hormonas del crecimiento.

73. Las CE intentan reforzar su argumento señalando que "[c]omo dice el Dr. Guttenplan, su potencial genotóxico [el de las cinco hormonas] quizá sea débil, pero no puede excluirse". Sin embargo, esta afirmación no toma en cuenta las otras conclusiones del Dr. Guttenplan: "[n]o hay pruebas concluyentes de las CE de que las cinco hormonas distintas del estradiol-17 β tengan potencial genotóxico cuando se consumen como residuos en la carne", y:

[l]a testosterona y la progesterona dan resultado negativo en los ensayos de genotoxicidad. El zeranol puede inducirle transformaciones en los cultivos de células

⁸⁷ Informe del Órgano de Apelación, párrafo 186, citando el informe del Grupo Especial, párrafos 8.152 y 8.153.

⁸⁸ Véase el informe del Grupo Especial, *Japón - Manzanas (párrafo 5 del artículo 21)*, párrafos 8.145 y 8.146.

⁸⁹ Véanse las Observaciones de los Estados Unidos sobre las respuestas de los expertos, párrafo 41 y nota 97 para el examen de las respuestas de los Dres. Coglianó y Guttenplan. Véase también la Comunicación de réplica de los Estados Unidos, párrafos 38-40.

epiteliales de mama, con una eficiencia similar a la del estradiol, pero el mecanismo no se conoce, y el resultado es negativo o marginalmente activo en otros ensayos. La trembolona da resultado negativo o marginalmente activo en los ensayos genotóxicos *in vitro*. El acetato de melengestrol da resultado negativo en los ensayos de genotoxicidad. Es probable que cualquier efecto genotóxico de las cinco hormonas se pueda minimizar mediante buenas prácticas veterinarias. Mi respuesta sobre el efecto de las hormonas no habría sido diferente en septiembre de 2003 (Dictamen de 2002 del SCVPH).

Es evidente que del texto de la respuesta del Dr. Guttenplan no se desprende el argumento de las CE en cuanto a que las cinco hormonas son genotóxicas.

74. Las CE señalan que han prohibido de manera provisional las cinco hormonas "teniendo en cuenta las numerosas e importantes lagunas de los conocimientos científicos de que disponemos, que señalaron claramente las evaluaciones del SCVPH". Sin embargo, como se mencionó en la sección C.3 c) de las observaciones de los Estados Unidos sobre las respuestas de los expertos, los expertos no han identificado "numerosas e importantes" lagunas en el conocimiento científico en relación con las cinco hormonas.⁹⁰

75. Pregunta 22: Las CE parecen haber omitido una parte importante de la respuesta del Dr. Boobis en la que concluye que, "[l]os procesos de reparación del ADN [] están entre los más eficientes (*Arai y otros (2006)*; *Russo y otros (2004)*) e incluso en caso de producirse efectivamente dicha modificación, se prevé que no se producirá ningún cambio de carácter hereditario, en razón de la reparación del ADN (*Arai y otros (2006)*). Esto sería cierto incluso a los niveles de exposición que podrían producirse en caso de no seguirse las buenas prácticas veterinarias". Las CE argumentan que, si todo lo supuesto por el Dr. Boobis fuese de hecho falso, habría llegado a una conclusión diferente y "debería aceptar que los mecanismos de reparación del ADN no son suficientes para eliminar los daños en el ADN". El argumento de las CE es absurdo, dado que la prueba en que se basa la respuesta del Dr. Boobis no es falsa, y de hecho él no llega a esta conclusión.

76. Las CE intentan arrojar dudas sobre la respuesta del Dr. Guttenplan al observar que tanto él como el Dr. Boobis "parecen no haber tenido en cuenta un aspecto importante" pero no presentan pruebas que descarten las conclusiones del Dr. Guttenplan sobre los mecanismos de reparación del ADN: "[n]o hay ninguna razón para suponer que los procesos de reparación del ADN que intervienen en las lesiones producidas en el ADN por los metabolitos de los estrógenos sean más o menos eficaces que los que intervienen en la reparación de las lesiones producidas por otros carcinógenos"; y "[e]l material científico al que hacen referencia las [CE] no se refiere en su mayor parte a la reparación del ADN".⁹¹ Los Estados Unidos proporcionan un análisis adicional de los mecanismos del ADN en sus observaciones a la pregunta 19 *supra*.

77. Pregunta 23: Las CE coinciden con las afirmaciones de los Dres. Cogliano y Guttenplan acerca de que en la realización de una evaluación del riesgo debería tenerse en cuenta un período de latencia suficientemente prolongado para el cáncer. Los Estados Unidos señalan que el Dr. Boobis también coincide en este punto, que es corriente en el contexto de esta diferencia, ya que las seis hormonas en cuestión se han utilizado con fines de estimulación del crecimiento en la carne durante

⁹⁰ Véanse, en general, las respuestas de los expertos a las preguntas 61 y 62 del Grupo Especial. Véanse las Observaciones de los Estados Unidos sobre las respuestas de los expertos, sección C.3 c) para un análisis de la respuesta del Dr. Guttenplan a la pregunta 62.

⁹¹ Véanse las Observaciones de los Estados Unidos sobre las respuestas de los expertos, párrafo 31 para el análisis ulterior de la respuesta del Dr. Guttenplan sobre mecanismos de reparación del ADN.

un tiempo suficientemente prolongado (décadas) para disipar las dudas, a este respecto. Dr. Boisseau: "[pese a que] las hormonas en cuestión se han utilizado ya como estimuladoras del crecimiento durante un número suficiente de años, los estudios epidemiológicos en seres humanos que se han llevado a cabo en este campo no han logrado identificar ninguna relación entre la aparición de tumores hormonodependientes y el consumo de carne que contiene residuos hormonalmente activos resultantes del tratamiento del ganado con estimuladores del crecimiento". Dr. Boobis: "[l]os estudios de observación de seres humanos (por ejemplo, sobre la hormonoterapia reconstitutiva o los anticonceptivos orales) y los estudios experimentales en animales han abarcado un período suficientemente prolongado para incluir el período de latencia de cualquier efecto carcinógeno de las hormonas". Dr. Guttenplan: "[c]on respecto a las hormonas en la carne, parecería que se han consumido durante un número suficiente de años para observar aumentos marcados o moderados del riesgo".

78. Pregunta 24: Las CE afirman que las respuestas de los expertos sobre los factores de confusión "socaban también indirectamente la posición de los Estados Unidos" sin dar argumento o explicación alguna acerca de las razones. Las CE citan de nuevo un estudio relativo a la frecuencia del cáncer de mama (citado en su Dictamen de 1999) y pretenden establecer una relación entre el uso de hormonas para estimular el crecimiento y la incidencia de cáncer. Los expertos han desestimado esta relación en sus respuestas a la pregunta 26 del Grupo Especial (Dr. Boisseau, refiriéndose a su respuesta a la pregunta 23: "[...] las hormonas en cuestión se han utilizado ya como estimuladoras del crecimiento durante un período suficiente en años, los estudios epidemiológicos en seres humanos que se han llevado a cabo en este campo no han logrado identificar ninguna relación entre la aparición de tumores hormonodependientes y el consumo de carne que contiene residuos hormonalmente activos resultantes del tratamiento del ganado con estimuladores del crecimiento."; Dr. Boobis: "No hay pruebas científicas que demuestren asociación alguna entre el consumo de carne de animales tratados con hormonas estimuladoras del crecimiento y el riesgo de cáncer en seres humanos."; Dr. Coglianor: "[...] los datos [sobre las diferencias entre las tasas de cáncer de mama y de próstata] no son suficientemente específicos para establecer una relación entre estas observaciones."; Dr. Guttenplan: "Los estudios epidemiológicos no permiten identificar una relación entre el cáncer y los residuos de hormonas estimuladoras del crecimiento. Las referencias a las tasas más elevadas de cáncer de mama y de próstata observadas en los Estados Unidos comparadas con las de las Comunidades Europeas no son muy convincentes, ya que existe variación considerable en las tasas de diferentes regiones geográficas. Además, las diferencias entre las tasas de cáncer de mama y de próstata observadas en los Estados Unidos y en las Comunidades Europeas son relativamente pequeñas.").

79. Pregunta 25: Las CE intentan de nuevo desestimar la respuesta del Dr. Boobis cuestionando su idoneidad como experto. Esto se ha tratado en varias ocasiones en párrafos anteriores. Las CE también alegan que la evaluación del JECFA "se basa en datos de las décadas de los 70 y los 80" y que las CE han proporcionado ahora "información más reciente". La afirmación respecto a las fechas de los documentos examinados por el JECFA es simplemente falsa. Por ejemplo, en su reunión 52ª, en 1999, el JECFA evaluó varias pruebas científicas recientes. De hecho, las CE reconocen este hecho en sus Dictámenes.⁹² Además, la "información más reciente" presentada por las CE no respalda las conclusiones a las que hacen referencia las CE en sus Dictámenes.

80. Las CE sostienen que el Dr. Boobis ha tomado un enfoque "absolutista" y se enfrentan a su respuesta alegando que el Dr. Boobis requiere "pruebas concluyentes de la existencia de efectos adversos", y que en cambio las pruebas deberían demostrar la ausencia de posibles daños. El Órgano de Apelación señaló lo siguiente acerca de la supuesta necesidad de proporcionar pruebas de la

⁹² Véase, por ejemplo, el Dictamen de 1999, página 77: "However, in the 1999 report of JECFA, more recent work on biotransformation mediated genotoxicity was cited." ("Sin embargo, en el informe del JECFA de 1999, se citó un trabajo más reciente sobre la genotoxicidad mediada por biotransformación.").

ausencia de daños: "[e]n una parte de sus informes, el Grupo Especial opone la prescripción de un 'riesgo identificable' a la incertidumbre que teóricamente siempre existe puesto que la ciencia no puede nunca aportar una certidumbre absoluta de que una determinada sustancia no tenga en algún caso efectos adversos para la salud. Estamos de acuerdo con el Grupo Especial en que esta incertidumbre teórica no es el tipo de riesgo que, con arreglo al párrafo 1 del artículo 5, se ha de evaluar".⁹³ Como queda claro por sus observaciones sobre la respuesta del Dr. Boobis, en lugar de proporcionar pruebas científicas reales de la existencia de riesgo para los consumidores por el consumo de residuos en la carne de ganado vacuno tratado para estimular su crecimiento y basar una medida en la evaluación del riesgo derivada de esas pruebas, las CE optarían en cambio por centrarse en las incertidumbres muy teóricas descritas por el Órgano de Apelación en respaldo de su prohibición de la carne y los productos cárnicos procedentes de ganado vacuno tratado con estradiol-17β. Todo esto aparta la atención de la respuesta del Dr. Boobis, quien categóricamente señala que los tres estudios recientes a los que hacen referencia las CE "no confirma[n] un riesgo para la salud humana resultante del consumo de carne de ganado tratado con hormonas estimuladoras del crecimiento".

81. Las CE están de acuerdo con las observaciones del Dr. Cogliano, lo cual es sorprendente dado que la observación del Dr. Cogliano sobre el estudio de Norat es que indica un riesgo para la salud humana resultante del consumo de carne en general⁹⁴, y su observación sobre los otros dos estudios está limitada por el hecho de que "los niveles de exposición en estos estudios son más altos que los encontrados en los residuos en la carne". Las CE citan de manera muy selectiva la respuesta del Dr. Guttenplan, lo que es entendible dado que llega a la siguiente conclusión con respecto al primer estudio de las CE (Liu y Lin): "los resultados se obtuvieron en células cultivadas y la pertinencia para la exposición humana al tratamiento [de la carne] con hormonas no puede extrapolarse a partir de este estudio a causa de un gran número de incertidumbres en dicha extrapolación". Con respecto al segundo y tercer estudios, el Dr. Cogliano concluye: "Los otros dos estudios no confirman un riesgo resultante de la carne tratada con hormonas." Los resultados de la publicación de Liu y Lin son cuestionables debido a la ausencia de una respuesta a la dosis. Los autores afirman que tienen datos que indican que la carne y el suero procedente de ganado vacuno con implantes de zeranol poseen actividad mitógena y estrogénica, pero todos sus informes son resúmenes (no disponibles públicamente). La FDA de los Estados Unidos ha solicitado a los autores más información, pero no han respondido a solicitudes reiteradas.

82. Pregunta 26: Los Estados Unidos trataron la cuestión de las respuestas de los expertos sobre estudios epidemiológicos en varios apartados anteriores. Las observaciones de las CE hacen caso omiso de las conclusiones a que llegó cada uno de los expertos. El Dr. Boisseau afirma: (cita de su respuesta a la pregunta 23) "pese a que las hormonas en cuestión se han utilizado ya como estimuladoras del crecimiento durante un número suficiente de años, los estudios epidemiológicos en seres humanos que se han llevado a cabo en este campo no han logrado identificar ninguna relación entre la aparición de tumores hormonodependientes y el consumo de carne que contiene residuos hormonalmente activos resultantes del tratamiento del ganado con estimuladores del crecimiento". El Dr. Boobis afirma que "[n]o hay pruebas científicas que demuestren asociación alguna entre el consumo de carne de animales tratados con hormonas estimuladoras del crecimiento y el riesgo de cáncer en seres humanos". El Dr. Cogliano afirma que "los datos [sobre las diferencias entre las tasas de cáncer de mama y de próstata] no son suficientemente específicos para establecer una relación entre estas observaciones". Según el Dr. Guttenplan, "[l]os estudios epidemiológicos no permiten identificar una relación entre el cáncer y los residuos de hormonas estimuladoras del crecimiento. Las referencias a las tasas más elevadas de cáncer de mama y de próstata observadas en los Estados

⁹³ Informe del Órgano de Apelación, párrafo 186.

⁹⁴ Véanse las Observaciones de los Estados Unidos sobre las respuestas de los expertos, párrafo 63.

Unidos comparadas con las de las Comunidades Europeas no son muy convincentes, ya que existe variación considerable en las tasas de diferentes regiones geográficas. Además, las diferencias entre las tasas de cáncer de mama y de próstata observadas en los Estados Unidos y en las Comunidades Europeas son relativamente pequeñas".

83. Las CE observan que "plantearon este argumento [epidemiológico] para demostrar que existe una creciente incertidumbre científica acerca de la inocuidad de los residuos de estas hormonas". (subrayado en el original) Sin embargo, como se evidencia en las respuestas de los expertos, las CE no han demostrado esta incertidumbre. Además, como señala el Órgano de Apelación, "la incertidumbre teórica no es el tipo de riesgo que, con arreglo al párrafo 1 del artículo 5, se ha de evaluar"⁹⁵ y "la existencia de elementos desconocidos e inseguros no justifica el incumplimiento de los requisitos previstos para una evaluación del riesgo en los párrafos 1, 2 y 3 del artículo 5, leídos junto con el párrafo 4 del Anexo A".⁹⁶

84. Por último, si bien en la toma de decisión para su Dictamen de 1999 las CE restan importancia al papel de los estudios epidemiológicos, señalando que "citaron estos estudios epidemiológicos en el informe del SCVPH de 1999 no como prueba concluyente [*sic*] o suficiente, sino únicamente como indicación y posible explicación", no fueron tan circunspectas en los Dictámenes efectivos de 1999, y de hecho relacionaron varias de las "Conclusiones principales" de ese documento directamente con los datos epidemiológicos: "los estudios epidemiológicos han demostrado que hay una relación estrecha entre las concentraciones de estrógeno endógeno y el riesgo de cáncer de mama (Toniolo y otros, 1995; Berrino y otros, 1996; Bernstein y otros, 1990a y b; Shimizu y otros, 1990; Pike y otros, 1992)" (Dictamen de 1999, página 42); "en lo que concierne al exceso de ingesta de residuos hormonales y sus metabolitos, y en vista de las propiedades intrínsecas de las hormonas y los resultados epidemiológicos, se ha determinado un riesgo para el consumidor con diferentes niveles de pruebas concluyentes para las seis hormonas en cuestión" (Dictamen de 1999, "Conclusiones principales", página 73); "en vista de las propiedades intrínsecas de las hormonas y tomando en consideración los resultados epidemiológicos, no pueden establecerse umbrales para ninguna de las seis sustancias" (Dictamen de 1999, "Conclusiones principales", página 73). (sin subrayar en el original)

85. Como se ha demostrado *supra*, los expertos discrepan en cuanto a que estos datos epidemiológicos respalden las conclusiones a las que llegan las CE. Además, como señaló el Grupo Especial sobre el cumplimiento en el asunto *Japón - Manzanas (párrafo 5 del artículo 21)*, la documentación científica que sustenta una evaluación del riesgo debe respaldar efectivamente las conclusiones alcanzadas en esa evaluación.⁹⁷ No puede decirse que documentos que no proporcionan "pruebas concluyentes [*sic*] o suficientes" respalden las conclusiones a las que llegaron las CE en su Dictamen de 1999. Por consiguiente, las CE no han realizado una evaluación del riesgo, adecuada a las circunstancias, para el estradiol-17 β , en el sentido del párrafo 1 del artículo 5 del Acuerdo MSF.

⁹⁵ Informe del Órgano de Apelación, párrafo 186.

⁹⁶ Informe del Órgano de Apelación, *Australia - Medidas que afectan a la importación de salmón*, adoptado el 6 de noviembre de 1998, WT/DS18/AB/R ("*Australia - Salmón*"), párrafo 130.

⁹⁷ Véase el informe del Grupo Especial, *Japón - Manzanas (párrafo 5 del artículo 21 - Estados Unidos)*, párrafos 8.145 y 8.146 (donde se constata lo siguiente: "[t]eniendo en cuenta que los testimonios científicos en que se basa el Japón no respaldan las conclusiones que saca en su ARP de 2004, llegamos a la conclusión de que el ARP de 2004 no constituye una evaluación, adecuada a las circunstancias, de los riesgos existentes para la preservación de los vegetales, en el sentido del párrafo 1 del artículo 5 del Acuerdo MSF").

86. Pregunta 27: No está claro por qué las CE consideran que los resultados de Stephany son "completamente diferentes" a los utilizados para respaldar la aprobación del estradiol-17 β como se presentó en el informe del JECFA de 1999. La concentración de estradiol-17 β notificada por Stephany en "*M/LQ domestic US beef*", 0,03 ppb (*parts per billion*, equivalente a partes por mil millones, igual a 30 nanogramos/kilogramo), está claramente dentro del intervalo de concentraciones de estradiol-17 β en músculo notificado por el JECFA: de 0,5 a 117 nanogramos/kilogramo. Aunque se citan correctamente las concentraciones promedio del cuadro 5 del artículo de Stephany, el autor se basa en los valores medianos al afirmar que "se calcula que la ingesta alimentaria mediana de estradiol-17 β que aporta un bistec de 250 gramos de 'ganado vacuno no tratado con hormonas' es menos de 2,5 nanogramos y que el aporte de 250 gramos de 'carne de ganado vacuno tratado con hormonas' es de 5 nanogramos", es decir, el doble. Se supone que Stephany utilizó para esta comparación los valores medianos porque son estos valores, y no los promedios, los más adecuados para evaluar la exposición alimentaria de por vida a un residuo o contaminante presente en los alimentos (véase el informe del JECFA de 1999). Así, considerar, como hacen las CE, que las concentraciones de estradiol-17 β en la carne de ganado vacuno tratado son 7,5 veces mayores que las de la carne sin tratar puede considerarse una exageración.

87. Además, las CE no proporcionan referencias a las respuestas de los expertos que avalen su conclusión de que "las diferencias entre los residuos no son únicamente estructurales o químicas, sino también cualitativas y cuantitativas" y, de hecho, no hacen referencia alguna a la respuesta del experto científico pertinente, el Dr. Boisseau.

88. Pregunta 28: Las CE observan que la respuesta del Dr. Boisseau ("en el caso de [...] [los] residuos de las hormonas naturales formad[os] por las sustancias originales, no hay ninguna diferencia entre las hormonas naturales presentes en los animales productores de alimentos, la carne o los seres humanos") es "en parte incompleta y en parte falsa". Las CE se refieren de nuevo a los metabolitos catecólicos del estradiol-17 β , señalando específicamente que el estradiol-17 α , que según las CE son el principal residuo presente en el hígado del ganado vacuno, "pued[e] reaccionar con compuestos nucleófilos e inducir algunas alteraciones". La sugerencia de las CE de que el estradiol-17 α está presente en la carne y puede ser metabolizado con posterioridad en el organismo del consumidor humano a estrógenos catecólicos presenta varios puntos débiles: 1) Maume y otros⁹⁸ demostraron que sólo hay concentraciones altas de estradiol-17 α en el hígado y el riñón, pero no el músculo, tras la administración de un implante único (el músculo es el tejido que se consume con más frecuencia); 2) las CE intentaron pero no pudieron proporcionar pruebas de que el estradiol-17 α pueda ser convertido a estrógenos catecólicos por las células intestinales humanas⁹⁹; y 3) el estradiol-17 α no parece ser cancerígeno¹⁰⁰ y, por lo tanto, no encaja en la teoría de las CE de que los estrógenos son carcinógenos genotóxicos (a través de los metabolitos de catecol). Además, el estradiol-17 α es un estrógeno relativamente débil, con sólo el 10 por ciento de la potencia *in vivo* del estradiol-17 β y las concentraciones de estradiol-17 α son indetectables en el músculo, que se consume en cantidades mucho mayores que el hígado.

89. Las CE señalan que la declaración del Dr. De Brabander es "muy informativa", pero los Estados Unidos señalan que la respuesta del Dr. De Brabander no cita prueba científica alguna en respaldo de sus conclusiones, que parecen no guardar relación con la pregunta del Grupo Especial. La pregunta del Grupo Especial se refiere a las diferencias en la composición fundamental de las

⁹⁸ CE - Prueba documental 78.

⁹⁹ CE - Prueba documental 51C.

¹⁰⁰ Fritsche S. y Steinhart H., *Occurrence of hormonally active compounds in food: a review. Eur Food Res Technol* 1999; 209:153-179.

hormonas en su forma básica (es decir, si el estradiol-17 β presente en el organismo humano es igual que los residuos de estradiol-17 β en la carne). La respuesta del Dr. De Brabander especula sobre el modo en que el organismo degrada o metaboliza la hormona y hace una referencia vaga a los "fisioculturistas". El proceso de metabolización de las hormonas se ha examinado con detalle *supra*.¹⁰¹ Además, el respaldo de las CE a la constatación del Dr. De Brabander de que "los residuos de las hormonas naturales de producción endógena en el ganado vacuno están en la forma 17 α (inactiva), en tanto que el uso de las hormonas naturales para fines de promoción del crecimiento puede conducir a la formación de residuos en la forma β (forma activa)" sugiere que los residuos tisulares del estradiol-17 β en el ganado vacuno tratado con estradiol-17 β para la estimulación del crecimiento son cualitativamente diferentes de los residuos presentes en los animales sin tratar. Esto es incorrecto, como demuestran los resultados de los "17 estudios"¹⁰² propios de las CE, que mostraron que los tejidos comestibles de ganado vacuno sin tratar y de ganado tratado con un implante para la estimulación del crecimiento contienen estradiol-17 β (músculo, hígado, riñón) y estradiol-17 α (sólo en el hígado y el riñón, pero no en el músculo).

90. Pregunta 29: Las CE discrepan con el Dr. Boisseau, quien tras evaluar los Dictámenes del SCVPH determinó que las CE no evaluaron las concentraciones reales de residuos de las hormonas sintéticas, prohibidas provisionalmente. Sin embargo, la respuesta del Dr. Boisseau (que cita el Dictamen de 1999 de las CE) de hecho está respaldada por el texto de ese Dictamen (en la sección de las "Conclusiones principales"): "en vista de las propiedades intrínsecas de las hormonas y tomando en consideración los resultados epidemiológicos, no pueden establecerse umbrales para ninguna de las seis sustancias". Como han confirmado las respuestas de los expertos, esta conclusión no tiene base científica. Por consiguiente, está claro que las CE no han basado su prohibición provisional de estas hormonas en la "información pertinente de que disponga" (que indica que sí pueden establecerse umbrales) en el sentido del párrafo 7 del artículo 5 del Acuerdo MSF.

91. El Dr. De Brabander no parece ofrecer una opinión específica acerca de si los Dictámenes de las CE realmente evalúan estas concentraciones de residuos, aunque señala que "la evaluación del riesgo que hace el SCVPH en términos de niveles reales de residuos es menos compleja que en el caso de las hormonas naturales"¹⁰³, lo que parecería indicar que la evaluación de las CE no es del todo sólida. No obstante, las CE señalan que el Dr. De Brabander "confirma el argumento de las CE de que los datos utilizados por el JECFA no sólo son demasiado antiguos, sino que se obtuvieron con métodos que hoy en día ya no se consideran fiables".

92. Los Estados Unidos señalan que los datos de residuos utilizados para respaldar la aprobación de las hormonas estimuladoras del crecimiento se examinan en el informe 52º del JECFA. Este informe incluye una descripción muy detallada del método (desarrollado en 1979 y actualizado en 1982 y 1983) empleado para obtener estos datos sobre residuos y cuatro páginas de datos que describen el rendimiento del método (la recuperación porcentual, el intervalo de detección del análisis, la variabilidad dentro del análisis y entre análisis diferentes, y su precisión). Por consiguiente, toda la información necesaria para evaluar los métodos utilizados para obtener los datos de residuos utilizados por el JECFA en sus determinaciones ha estado disponible públicamente desde 1999. A pesar de este hecho, ni las CE ni el científico experto en residuos (Dr. De Brabander) han proporcionado un examen o análisis científico de estos datos que explique por qué o en qué sentido los métodos "hoy en día ya no se consideran fiables", ni tampoco explican por qué motivos los métodos no eran adecuados para obtener los LMR. En cambio, deciden desestimarlos, tildándolos de

¹⁰¹ Véanse, por ejemplo, las preguntas 13 y 17 *supra*.

¹⁰² CE - Prueba documental 78.

¹⁰³ Respuesta del Dr. Hubert De Brabander a la pregunta 29 del Grupo Especial.

no fiables simplemente porque son "antiguos". Como se explica en la nota 193 de las observaciones de los Estados Unidos sobre las respuestas de los expertos, el JECFA tiene requisitos extensos y específicos para los datos de residuos. Por consiguiente, estos datos "antiguos" fueron examinados de manera crítica por los expertos del JECFA en 1999 y se los consideró de calidad suficiente para evaluar la inocuidad de los residuos hormonales en la carne de ganado vacuno destinado a la alimentación humana.

93. Pregunta 30: Las CE intentan desestimar la respuesta del Dr. Boisseau por la misma razón infundada que se cita en sus observaciones concernientes a la pregunta 29 *supra*. Las CE opinan que la afirmación del Dr. Boobis es "claramente errónea" porque, según dicen, sí han completado "una evaluación pormenorizada de la exposición" a las tres hormonas naturales. No obstante, los Dres. Boobis y Boisseau, tras examinar los documentos de las CE, discrepan. El Dr. Boobis señala, tal como han argumentado los Estados Unidos, que en lugar de evaluar las concentraciones reales de residuos de las hormonas naturales, las CE urden varias circunstancias de uso indebido en su intento de demostrar que hay un riesgo para los consumidores.¹⁰⁴

94. Las CE afirman que "no consideraron únicamente las IDA y los LMR establecidos por el JECFA, sino que fueron más allá y examinaron los niveles aceptables y tolerancias recomendados por los Estados Unidos". Los Estados Unidos señalan que la pregunta del Grupo Especial era si el SCVPH consideró o examinó los niveles de residuos reales (es decir, los informados por Stephany). Éstos no son iguales y, en general, son mucho más bajos que las IDA, los niveles aceptables y las tolerancias. Por consiguiente, los cálculos que realicen de las CE en sus Dictámenes sobrestiman en gran medida el consumo real de residuos de hormonas.¹⁰⁵

95. Pregunta 31: Las CE no proporcionan ninguna prueba científica que cuestione las observaciones del Dr. Boisseau ni la afirmación de los Estados Unidos en su Primera comunicación escrita relativas a las concentraciones de residuos de hormonas en carne tratada y no tratada. En cambio, citan de nuevo el informe sobre carcinógenos de 2002 en un intento de reforzar sus argumentos. Los Estados Unidos analizan en detalle su argumento sobre las concentraciones de residuos así como la pertinencia del informe sobre carcinógenos de 2002 en sus observaciones relativas a la pregunta 12 *supra*. Las CE señalan también que los niveles de residuos en la carne "no son irrelevantes, como han demostrado las observaciones anteriores de las Comunidades Europeas sobre la inexistencia de un umbral". Las CE no han demostrado la inexistencia de un umbral. Las respuestas de los expertos confirman este hecho.¹⁰⁶

96. Las CE afirman que según la descripción del Dr. De Brabander de uno de sus estudios, "la carne del mercado normal de los Estados Unidos de carne tratada con hormonas contiene 7,5 veces más estrógenos que la carne de ganado vacuno no tratado". Sin embargo, los Estados Unidos no pudieron hallar esta conclusión en la respuesta del Dr. De Brabander. Los Estados Unidos analizan en detalle el argumento de las CE relativo a las concentraciones de estradiol-17 β "7,5 veces" mayores en el párrafo 86 *supra*. Asimismo, los Estados Unidos no pudieron encontrar la conclusión siguiente atribuida al Dr. De Brabander en su respuesta a la pregunta 31: "las [CE] consideran que la respuesta del Dr. De Brabander señala correctamente el aumento del riesgo que puede ocasionar la exposición

¹⁰⁴ Véase la respuesta del Dr. Boobis a la pregunta 30.

¹⁰⁵ Véase la descripción de la respuesta del Dr. De Brabander en los párrafos 92 a 96 de las Observaciones de los Estados Unidos sobre las respuestas de los expertos.

¹⁰⁶ Véanse, por ejemplo, las respuestas de los expertos a la pregunta 15 del Grupo Especial.

reiterada a estas concentraciones superiores de residuos para el segmento más sensible de la población".¹⁰⁷

97. Pregunta 32: Las CE aseguran que la respuesta del Dr. Boisseau "carece de rigor científico", aunque no proporcionan pruebas científicas ni analizan las razones.¹⁰⁸ Las CE también señalan que "es urgente aplicar los métodos analíticos más avanzados para determinar la naturaleza y las concentraciones de los residuos de estas hormonas y de todos sus metabolitos", lo cual es desconcertante dado que un examen de las pruebas documentales presentadas por las CE indica que las CE creen que ya han realizado tal labor. En el estudio patrocinado por las CE descrito en la Prueba documental 51A presentada por las Comunidades Europeas se concluye que "se ha realizado una revaluación casi completa de los residuos de estrógeno en tejidos comestibles de animales tratados con estradiol-17β".

98. Pregunta 33: Las CE concluyen que las respuestas del Dr. Boisseau y del Dr. Boobis son "contradictorias", pero no proporcionan ninguna prueba científica ni explican dónde está la contradicción ni en qué consiste. Las CE citan la afirmación del Dr. De Brabander de que los datos de los residuos examinados por el JECFA "no deberían ya considerarse creíbles ni fiables", pero no proporcionan ninguna prueba científica en respaldo de la conclusión de que los datos anteriores sobre residuos ya no son adecuados.

99. Las CE parecen tomar la observación del Dr. Boobis referente a las tres hormonas naturales (el objeto de la pregunta del Grupo Especial) (Dr. Boobis: "la idea de que era innecesario hacer una evaluación detallada de la toxicología de sustancias producidas endógenamente [es decir, de forma natural]" en 1988) e intentan utilizarla para respaldar la siguiente conclusión: "[E]l Dr. Boobis admite que el JECFA realizó la evaluación de 1988 incluso sin monografías toxicológicas, lo que implica, entre otras cosas, que las conclusiones del JECFA relativas a las dos hormonas sintéticas -acetato de trembolona y zeranol- que no han sido evaluadas desde 1988, ya no son fiables." Sin embargo, las observaciones del Dr. Boobis sobre las hormonas naturales no guarden relación con las hormonas sintéticas (y por consiguiente no respaldan la conclusión de las CE), que ni siquiera eran el objeto de la pregunta del Grupo Especial.

100. Las CE citan la observación del Dr. Boobis de que, con el tiempo, "resultó evidente que la exposición a las hormonas naturales, aunque a niveles considerablemente más altos que los observados en la carne del ganado tratado, podía producir efectos adversos en los seres humanos" como respaldo de sus argumentos. Sin embargo, la conclusión del Dr. Boobis, que señala que los datos epidemiológicos recientes demostraron que las hormonas causaban efectos "a niveles considerablemente más altos que los observados en la carne del ganado tratado", contradice el argumento de las CE de que los niveles exponencialmente menores de residuos de hormonas en la carne del ganado vacuno plantean un riesgo, y en cambio apoya los argumentos presentados por los Estados Unidos en sus comunicaciones al Grupo Especial.¹⁰⁹

101. Las CE coinciden con el Dr. De Brabander en que los datos relativos a las tres hormonas naturales "no deberían ya considerarse creíbles ni fiables". Aún así, como se mencionó en la pregunta 29 *supra*, ni las CE ni el Dr. De Brabander proporcionan un análisis científico de las razones que justifican dicha afirmación.

¹⁰⁷ Véase la descripción de la respuesta del Dr. De Brabander en los párrafos 92 a 96 de las Observaciones de los Estados Unidos sobre las respuestas de los expertos.

¹⁰⁸ Véase la descripción de la respuesta del Dr. De Brabander en el párrafo 93 de las Observaciones de los Estados Unidos sobre las respuestas de los expertos.

¹⁰⁹ Véase, por ejemplo, la Comunicación de réplica de los Estados Unidos, párrafos 38 y 39.

102. Pregunta 34: Las CE observan que el Dr. Boisseau "coincid[e] en que los datos utilizados por el JECFA [...] son antiguos" y señalan que su argumento "para minusvalorar la importancia de la antigüedad de los datos no tiene rigor científico". Como prueba de este hecho, las CE afirman: "el JECFA no ha realizado evaluación específica alguna del mecanismo de acción genotóxico del estradiol-alfa, el principal metabolito encontrado en el tejido objetivo (hepático) de ganado vacuno tratado y que sabemos que se metabolizará a derivados del catecol". Sin embargo, como se describió en detalle en las preguntas 13 y 17 *supra*, las CE no han proporcionado ninguna prueba que indique que el estradiol-17 α puede convertirse en estrógenos catecólicos en los seres humanos. Las CE no han puesto en duda la determinación del JECFA de que el estradiol-17 β no es genotóxico en las concentraciones de los residuos presentes en la carne de ganado vacuno tratado para estimular su crecimiento.

103. Como fue el caso cuando las CE se enfrentaron a una respuesta del Dr. Boobis para la cual no tenían respuesta (pregunta 20), las CE preguntan: "¿Puede el Dr. Boisseau garantizar a las Comunidades Europeas que las conclusiones del JECFA no habrían sido diferentes si hubiera tenido acceso a datos más recientes y exactos?" Los Estados Unidos rechazan la premisa implícita en la pregunta de las CE de que los datos en los que se basa el JECFA son inexactos o que hay datos disponibles más recientes o exactos. Además, como se mencionó antes en las observaciones relativas a la pregunta 20, los Estados Unidos creen que la retórica de las CE es completamente inadecuada para este procedimiento, y que las CE tampoco podrían proporcionar estas garantías para sus propias exportaciones. Tal como han demostrado los Estados Unidos una y otra vez, y tal como han confirmado los expertos, las CE no han aportado ninguna prueba científica que pueda poner en tela de juicio las determinaciones del JECFA sobre la inocuidad de las hormonas. Además, como señaló el Órgano de Apelación, "la ciencia no puede nunca aportar una certidumbre absoluta de que una determinada sustancia no tenga en algún caso efectos adversos para la salud".¹¹⁰ Por el contrario, el análisis pertinente es si las CE, en respaldo de su prohibición, han aportado pruebas suficientes para demostrar algún riesgo derivado de la carne de ganado vacuno tratado con estradiol-17 β para estimular su crecimiento, o que la información pertinente disponible respalda una prohibición provisional de las otras cinco hormonas.

104. Pregunta 35: Las CE observan que el Dr. Boisseau coincide en que los datos sobre el MGA evaluados por el JECFA "son de las décadas de los 60 y los 70". Las CE hacen referencia a sus observaciones relativas a la pregunta 34 para respaldar supuestamente su conclusión de que el Dr. Boisseau está equivocado al afirmar que, sólo porque las pruebas son más antiguas, no significa que sean incorrectas o inadecuadas. Sin embargo, la calidad y la cantidad de pruebas apuntan a la conclusión contraria. Una prueba adicional de este hecho es que las CE no han presentado pruebas científicas que pusieran en duda las conclusiones del JECFA respecto al MGA. Esto se confirma por las respuestas de los expertos a las preguntas 61 (¿hay pruebas científicas suficientes para realizar una evaluación del riesgo para el MGA?)¹¹¹ y 62 (¿hay alguna laguna en la información científica relativa al MGA?).

105. Las CE argumentan que "la cuestión de la 'dosis baja' no se reconoció en publicaciones científicas examinadas por expertos hasta mediados de la década de los 90. Por consiguiente, el informe del JECFA de 2000 no ha tenido en cuenta todas las investigaciones sobre los posibles efectos de las dosis bajas". Sin embargo, no está claro a qué "efectos de las dosis bajas" se refieren exactamente las CE en este argumento.

¹¹⁰ Informe del Órgano de Apelación, párrafo 186, que cita los párrafos 8.152 y 8.153 del informe del Grupo Especial.

¹¹¹ Véase, por ejemplo, la respuesta del Dr. Guttenplan a la pregunta 61: "La evaluación [que realiza el JECFA] del acetato de melengestrol parece correcta."

106. Las CE también concluyen que la respuesta del Dr. Boisseau es incorrecta "[d]ada la información nueva proporcionada por las Comunidades Europeas en sus evaluaciones del riesgo de 1999, 2000 y 2002, que ponen de manifiesto tantas lagunas e incertidumbres sobre nuestro conocimiento del MGA". Sin embargo, ninguno de los expertos ha identificado las lagunas en las pruebas relativas al MGA a las que hacen referencia las CE, según confirman las respuestas de los expertos a la pregunta 62. Además, como señaló el Órgano de Apelación, "la existencia de elementos desconocidos e inseguros no justifica el incumplimiento de los requisitos previstos para una evaluación del riesgo en los párrafos 1, 2 y 3 del artículo 5, leídos junto con el párrafo 4 del Anexo A".¹¹²

107. Por último, las CE cuestionan que el Dr. Boisseau pueda "garantizar al Grupo Especial que se han analizado y evaluado completa y adecuadamente todos los aspectos científicos pertinentes y necesarios acerca de la inocuidad del MGA". Una vez más, la insinuación de que el Dr. Boisseau es responsable de proporcionar "certidumbre" al Grupo Especial sobre el acetato de melengestrol parece ser nada más que un intento apenas velado de obligar al Dr. Boisseau a cambiar sus opiniones científicas claras y su revisión honrada de la información presentada por las CE en apoyo de la prohibición. Esta es realmente la tarea que le ha encomendado el Grupo Especial. Además, como lo señaló el Órgano de Apelación, "la ciencia no puede nunca aportar una certidumbre absoluta de que una determinada sustancia no tenga en algún caso efectos adversos para la salud".¹¹³ En cambio, el análisis pertinente es si las CE, en respaldo de su prohibición provisional del acetato de melengestrol, han aportado pruebas suficientes para demostrar que su prohibición provisional se basó en la información pertinente disponible y que no hay pruebas científicas suficientes para que las CE realicen una evaluación del riesgo del MGA. Las respuestas de los expertos demuestran que las CE no han demostrado ninguno de estos elementos.

108. Pregunta 36: Las CE indican su acuerdo con la respuesta del Dr. Cogliano, pero no citan la frase anterior de la respuesta del Dr. Cogliano: "En mi opinión, está generalmente aceptado que los efectos adversos resultantes de las actividades hormonales dependen de la dosis; es decir, el nivel de efecto depende del nivel de exposición." Además, las CE concluyen que la respuesta del Dr. Cogliano "coincide también con la decisión del Órgano de Apelación de 1998 en el asunto *Hormonas* de que una evaluación cualitativa del riesgo es aceptable según el *Acuerdo MSF*". Los Estados Unidos tratan esta descripción demasiado simplista de las constataciones del Órgano de Apelación en la sección B.2 *supra*. Además, los Estados Unidos señalan que los expertos han confirmado que las CE no han completado las cuatro etapas de una evaluación del riesgo (entre las que se incluye la caracterización del peligro).¹¹⁴

109. Las CE también citan la afirmación siguiente del Dr. Boobis: "una vez que se identifica un compuesto como mutágeno reactivo del ADN *in vivo*, o como causante de una respuesta carcinógena a través de un mecanismo de acción genotóxico, ninguna exposición se considera sin riesgo". Como quedó claro en las preguntas 19 y 20 *supra*, el Dr. Boobis ha concluido que las pruebas sobre las hormonas, incluido el estradiol-17 β , no indican que sean mutágenos reactivos del ADN *in vivo* (el Dr. Boobis concluye: "No hay pruebas concluyentes de que el estradiol sea genotóxico *in vivo* ni de que cause cáncer mediante un mecanismo genotóxico. Los datos demuestran que no es así. Por lo tanto, los datos científicos no respaldan el argumento de las CE de que los niveles de las hormonas presentes en la carne del ganado tratado no tienen ninguna importancia.").

¹¹² Informe del Órgano de Apelación, *Australia - Salmón*, párrafo 130.

¹¹³ Informe del Órgano de Apelación, párrafo 186, que cita los párrafos 8.152 y 8.153 del informe del Grupo Especial.

¹¹⁴ Véase la pregunta 14 *supra*.

110. Pregunta 37: La observación de las CE de que "[t]anto el Dr. Boisseau como el Dr. Boobis parecen estar de acuerdo con el argumento de las CE que refuta la proposición del Canadá" sobre las evaluaciones de la relación dosis-respuesta es sorprendente a la luz de las respuestas reales de los expertos a la pregunta del Grupo Especial. Dr. Boisseau: "El JECFA siempre ha establecido IDA para los medicamentos veterinarios basándose en una evaluación de la relación dosis-respuesta". Dr. Boobis: "En la documentación del Codex y del JECFA se requiere efectivamente que se realice siempre una evaluación de la dosis-respuesta como parte de la evaluación del riesgo de un agente químico (CAC, 2005; IPCS: EHC 70, 1987 y EHC 104, 1990; IPCS, 2005; OMS, 1996 y 2001)." (sin subrayar en el original)

111. Pregunta 38: Sirvanse ver las observaciones de los Estados Unidos sobre las respuestas de los expertos, sección C.4 c), para un análisis de la pregunta 38 y las poblaciones sensibles. Las CE observan que "no es muy infrecuente en el JECFA utilizar datos de ensayos que aún no han sido validados adecuadamente". Sin embargo, las CE no proporcionan pruebas que respalden esta conjetura. Para las concentraciones fisiológicas de las hormonas sexuales en los niños prepúberes, el JECFA utilizó valores de la bibliografía que fueron validados como requisito previo para la publicación en una revista examinada por expertos.¹¹⁵ Las CE también afirman que "[e]l JECFA, al no poder medir las concentraciones [...], utilizó originalmente el límite de detección como concentración 'verdadera'". Esta afirmación de las CE también es falsa. En la publicación referenciada revisada por expertos utilizada por el JECFA (Ansusingha y otros), los autores informaron de que su análisis permitió detectar la concentración circulante de estradiol-17 β en todos los menores prepúberes estudiados y no se utilizó el límite de detección en lugar de los valores verdaderos.

112. Las CE se han basado en el análisis de Klein para afirmar que las concentraciones de estradiol-17 β circulante en los niños prepúberes son 100 veces menores que lo que se creía previamente. Sin embargo, el apoyo de las CE para el análisis de Klein parece debilitarse. Las CE señalan, "Los valores reales de concentración sérica de estradiol-17 β de niños prepúberes aún no se han documentado adecuadamente." Con esta afirmación, las CE parecen reconocer que los resultados del análisis de Klein que han empleado en su análisis no son fiables, no son definitivos y no están validados. El Dr. Boobis cuestiona la validez del análisis de Klein y sugiere que las concentraciones significativamente mayores de estradiol-17 β en niños prepúberes medidas mediante otro bioanálisis sensible (Paris y otros, 2002) son más creíbles. Las CE discrepan de la valoración del Dr. Boobis argumentando que el análisis de Paris también detecta, aunque con escasa sensibilidad, estrógenos naturales distintos del estradiol-17 β (estrona y estriol). Sin embargo, Paris y otros señalan que su análisis es 1 a 2 órdenes de magnitud menos sensible para la estrona y el estriol que para el estradiol-17 β . Por consiguiente, las concentraciones de estrona y estriol en los menores prepúberes no son lo suficientemente altas para contribuir a la actividad estrogénica medida en este análisis.

113. Por último, las CE observan que "dado que no es posible calcular las tasas de producción diarias sin conocer las concentraciones séricas y la tasa de aclaramiento metabólico en el segmento más sensible (la infancia), y que el JECFA considera dichos datos esenciales para determinar una IDA, debe aceptarse que el JECFA no puede establecer la IDA y el LMR antes de conocerse dichos valores". Esta es la razón por la que el JECFA utiliza los factores de seguridad. En el caso del estradiol-17 β , se aplicaron factores de seguridad muy conservadores (se aplicó un factor de 10 para tener en cuenta a las poblaciones sensibles y otro factor de 10 para la variación interindividual).¹¹⁶

¹¹⁵ La referencia citada en el 32º informe del JECFA para las concentraciones de estradiol-17 β en menores prepúberes es: Angsusingha K. y otros, *Unconjugated estrone, estradiol and FSH and LH in prepubertal and pubertal males and females*, J Clin Endocrinol Metab, 1974; 39, 63-68.

¹¹⁶ Véase la respuesta del Dr. Boobis a la pregunta 42.

114. Pregunta 39: Las CE afirman que han realizado una "evaluación cuantitativa teniendo en cuenta los niveles menores de producción endógena de los niños prepúberes tomados de los datos más recientes y fiables". Como se demostró en las observaciones de los Estados Unidos sobre las respuestas de los expertos, los datos en los que se basaron las CE se obtuvieron mediante un ensayo no validado.¹¹⁷ Las CE concluyen que la respuesta del Dr. Boisseau es "falsa", pero no responden al argumento planteado por el Dr. Boisseau en su observación: que "[e]s preciso evaluar y comparar la exposición excesiva de estas poblaciones sensibles con la exposición resultante del consumo diario de carne de ganado que no ha sido tratado con promotores de crecimiento, de otros alimentos y productos de origen animal, y de su propia producción de hormonas". Las CE no informan sobre cómo se han evaluado y comparado estos riesgos en sus Dictámenes y, por lo tanto, no demuestran que hayan realizado realmente una evaluación de la exposición de las poblaciones sensibles.

115. Las CE "coinciden con la evaluación del Dr. Sippell", sobre la cual los Estados Unidos ya han formulado observaciones detalladas¹¹⁸, y señalan que "demuestra por qué hay varias fuentes que confirman los valores mencionados por Klein y otros, 1994 y 1999". Por el contrario, la única "fuente" que el Dr. Sippell proporciona para respaldar los resultados del análisis de Klein es la publicación de Paris y otros. Sin embargo, como se describe en el párrafo 66 de las observaciones de los Estados Unidos sobre las respuestas de los expertos, los resultados del análisis de Paris no confirman los valores proporcionados por Klein y otros. En cambio, las concentraciones séricas de estradiol-17 β notificadas por Paris y otros son mayores, en al menos un orden de magnitud, que las obtenidas mediante el análisis de Klein. Es importante señalar que las concentraciones de estradiol-17 β en niños prepúberes notificadas por Paris y otros están mucho más próximas a los valores utilizados por el JECFA que a los valores proporcionados por Klein y otros.¹¹⁹

116. Pregunta 40: Como se mencionó en la pregunta 38 *supra*, la afirmación de las CE de que "[e]l JECFA, al no poder medir las concentraciones, utilizó originalmente el límite de detección como concentración 'verdadera'" es pura especulación, sobre la cual las CE no proporcionan ninguna prueba. Al contrario, en la publicación referenciada revisada por expertos utilizada por el JECFA, los autores informaron de que su análisis permitió detectar la concentración circulante de estradiol-17 β en todos los menores prepúberes estudiados y no se utilizó el límite de detección en lugar de los valores verdaderos. Asimismo, las CE señalan que "[a]ún no se han documentado adecuadamente los valores verdaderos de la concentración sérica de estradiol-17 β en niños prepúberes". Con esta afirmación, las CE parecen reconocer que los resultados del análisis de Klein que utilizaron no son fiables, no son definitivos y no están validados.

117. Como se indicó en la pregunta 39 *supra*, el análisis de Paris no valida el análisis de Klein a pesar de la afirmación de las CE de que "el Dr. Sippell proporciona explicaciones y argumentos convincentes para aceptar como válidos los resultados del bioanálisis RCBA". Las CE no mencionan la conclusión del Dr. Boobis de que "[l]a fiabilidad del ensayo de Klein y otros todavía no se ha determinado". Las CE tampoco hacen mención alguna al Dr. Boisseau, quien afirma que "sería importante saber si estos nuevos bioanálisis se han validado adecuadamente, ya que en el Dictamen del SCVPH no se indica nada al respecto, y si los datos obtenidos con estos métodos, tanto para hombres como para mujeres, también son totalmente diferentes a los obtenidos con los métodos de RIA".

¹¹⁷ Véanse las Observaciones de los Estados Unidos sobre las respuestas de los expertos, sección C.4 c).

¹¹⁸ *Ibid.*

¹¹⁹ La concentración media de estradiol 17- β en niños prepúberes en el estudio empleado por el JECFA (Ansusingha y otros, J. Clin Endocrinol Metab 1974; 39:63-68) fue de 5 pg/ml. Los valores correspondientes proporcionados por Paris y otros, y por Klein y otros fueron 1,44 pg/ml y 0,08 pg/ml, respectivamente.

118. Por último, las CE no señalan la conclusión final del Dr. Boobis que indica que, incluso si se consideran válidas las concentraciones menores de estradiol-17 β en circulación propuestas por Paris y otros, el hecho objetivo es que "esta exposición es por vía oral y la biodisponibilidad por esta vía es muy baja (< 5 por ciento) (*Fortherby, 1996*). Además, será muy poca la hormona absorbida que se encuentre en forma libre: más del 95 por ciento estará unida a proteínas plasmáticas como la globulina transportadora de hormonas sexuales (SHBG). Esta unión reduce la actividad biológica de la hormona (*Teeguarden y Barton, 2004*). Por lo tanto, la IDA del JECFA parecería adecuada para todos los grupos de población".

119. Pregunta 41: Las CE observan que las respuestas de los Dres. Boisseau y Boobis "no son plenamente convincentes", y en respaldo de esta afirmación mencionan supuestos riesgos con respecto al "estradiol-alfa y los ésteres de estradiol-17 β encontrados como residuos en novillos tratados". Como han señalado los Estados Unidos en las preguntas 13, 17 y 28 *supra*, la sugerencia de las CE de que hay presencia de estradiol-17 α en la carne de ganado vacuno y puede ser metabolizado con posterioridad en el organismo del consumidor humano a estrógenos catecólicos presenta varios puntos débiles: 1) Maume y otros¹²⁰ demostraron que sólo hay concentraciones elevadas de estradiol-17 α en el hígado y el riñón, pero no en el músculo, tras la administración de un solo implante (el músculo es el tejido que se consume con más frecuencia); 2) las CE intentaron pero no pudieron proporcionar pruebas de que las células intestinales humanas puedan convertir el estradiol-17 α en estrógenos catecólicos¹²¹; y 3) el estradiol-17 α no parece ser carcinógeno¹²² y por lo tanto no encaja en la teoría de las CE de que los estrógenos son carcinógenos genotóxicos (por medio de metabolitos catecólicos).

120. Las CE también concluyen que "los estudios disponibles más importantes reflejan una biodisponibilidad del 10 por ciento o mayor (véase la Segunda comunicación escrita de las CE)". Sin embargo, el examen de la sección de la Segunda comunicación escrita de las CE que analiza la biodisponibilidad de los residuos de hormonas (párrafos 123 y 124), no revela información que respalde la afirmación de que la biodisponibilidad de estos residuos es mayor o igual que el 10 por ciento. De hecho, como han señalado los Estados Unidos en sus observaciones sobre las respuestas de los expertos¹²³, las CE no han proporcionado prueba alguna que contradiga la afirmación realizada por el Dr. Boobis que indica que la biodisponibilidad de los residuos de las hormonas naturales es < 5-10 por ciento. Esta afirmación está respaldada por varias publicaciones examinadas por expertos.¹²⁴

121. Pregunta 42: Las CE intentan desestimar de nuevo las respuestas de los Dres. Boobis y Boisseau porque "no han realizado ninguna investigación ellos mismos sobre estas hormonas y no cuentan, por consiguiente, con conocimientos específicos". Los Estados Unidos han respondido a esta objeción infundada en varios de los apartados anteriores. Los Dres. Boobis y Boisseau están muy familiarizados con el funcionamiento del JECFA y, son muy idóneos para responder a la pregunta del Grupo Especial (de hecho, los Dres. Boisseau y Boobis fueron propuestos inicialmente como expertos por el Codex y el JECFA). Las CE señalan que las respuestas de los expertos son "muy monolíticas y

¹²⁰ CE - Prueba documental 78.

¹²¹ CE - Prueba documental 51C.

¹²² Fritsche S. y Steinhart H., *Occurrence of hormonally active compounds in food: a review*. *Eur Food Res Technol* 1999; 209:153-179.

¹²³ Véanse las Observaciones de los Estados Unidos sobre las respuestas de los expertos, párrafos 27-30.

¹²⁴ Véase la respuesta del Dr. Boobis a la pregunta 43.

parciales", probablemente porque las respuestas discrepan con la posición de las CE sobre si el JECFA tuvo en cuenta de modo adecuado las poblaciones sensibles.

122. Las CE observan que las respuestas de los Dres. Boisseau y Boobis "se basan de nuevo en dos suposiciones: que esta hormona [el estradiol-17 β] no es genotóxica y que la tasa de producción endógena por niños prepúberes citada en el informe del JECFA es correcta". Sin embargo, éstas no son "suposiciones", sino que reflejan las opiniones de ambos expertos sobre el estado de las pruebas científicas relativas al estradiol-17 β . De hecho, tanto el Dr. Boobis y como el Dr. Boisseau han concluido, basándose en un examen de los Dictámenes de las CE, de las pruebas científicas citadas en los mismos y de la bibliografía científica reciente pertinente, que el estradiol-17 β no es genotóxico *in vivo*, ni sería genotóxico en las concentraciones presentes en los residuos de la carne de ganado vacuno tratado para estimular su crecimiento.¹²⁵

123. Las CE afirman que "hay tantas razones más para creer que la evaluación del JECFA no es científicamente correcta, según se ha explicado antes (datos antiguos y no fiables, etc.), que no se puede otorgar credibilidad a las respuestas de estos dos expertos". Los Estados Unidos han demostrado ampliamente que las CE no han demostrado que la evaluación del JECFA "no es científicamente correcta" y que las CE no han respaldado sus conclusiones, que difieren de las del JECFA, con pruebas científicas. Por lo tanto, las CE no han logrado mantener con una "justificación científica", en el sentido del párrafo 3 del artículo 3 del Acuerdo MSF, su medida (la prohibición permanente sobre el estradiol-17 β), que supuestamente resulta en un nivel de protección mayor que el establecido en la norma del JECFA.

124. Pregunta 43: Las CE discrepan del Dr. Boisseau, quien opina que el estradiol-17 β "es inactivo por vía oral", porque, según las CE, "[e]sta afirmación simplemente no se ajusta a los hechos. El estradiol-17 β se administra sistemáticamente a las personas en polvo o en forma de comprimidos que se consumen por vía oral". En respaldo de su argumento, las CE citan el estudio de Lampit y otros. Sin embargo, el estudio de Lampit indica muy claramente que, para superar la baja biodisponibilidad del estradiol-17 β , deben administrarse oralmente cantidades muy grandes de la hormona para conseguir un efecto terapéutico. Las CE indican que "no hay dudas de que el estradiol-17 β es activo por vía oral". Como se señaló en la pregunta 8 *supra*, si bien es cierto que el estradiol-17 β se administra por vía oral para algunas indicaciones, como su biodisponibilidad es tan baja, se requieren dosis muy altas para provocar el efecto terapéutico deseado. Por ejemplo, las dosis terapéuticas de estradiol-17 β para la administración oral son de 0,5 a 4,0 miligramos¹²⁶,

¹²⁵ Véanse, por ejemplo, la respuesta del Dr. Boobis a la pregunta 16 ("Los efectos cancerígenos del estradiol son una consecuencia de su actividad endocrina"; "[l]as pruebas contradicen toda interacción directa del estradiol o sus metabolitos con el ADN"); la respuesta del Dr. Boobis a la pregunta 18 ("Para reiterar lo dicho, aunque existen estudios confiables que demuestran la genotoxicidad del estradiol en algunas pruebas *in vitro*, las pruebas son contrarias a la genotoxicidad *in vivo*." (nótese que las directrices propias de las CE sobre las pruebas de genotoxicidad "requieren que los positivos *in vitro* se confirмен con un ensayo *in vivo* adecuado". Véase: CVMP (2004): *Studies to Evaluate the Safety of Residues of Veterinary Drugs in Human Food: Genotoxicity Testing*, Agencia Europea de Medicamentos, Londres); la respuesta del Dr. Boobis a la pregunta 19 ("[no] hay pruebas concluyentes de que el estradiol sea genotóxico *in vivo* ni de que cause cáncer mediante un mecanismo genotóxico. Los datos demuestran que no es así. Por lo tanto, los datos científicos no respaldan el argumento de las CE de que los niveles de las hormonas presentes en la carne del ganado tratado no tienen ninguna importancia." (sin subrayar en el original); y la respuesta del Dr. Boisseau a la pregunta 13 ("En conclusión, la evaluación del riesgo de las CE no apoya la conclusión de que los residuos del estradiol-17 β , a pesar del potencial genotóxico de esta hormona, puedan iniciar y estimular la aparición de tumores en seres humanos.") Véase también la respuesta del Dr. Coglianò a la pregunta 18 ("las CE no han demostrado que los niveles que se encuentran en los residuos en la carne, agregados a los niveles preexistentes presentes en los seres humanos expuestos, podrían inducir genotoxicidad y proliferación celular").

¹²⁶ Véase el informe sobre carcinógenos de 2002. (Estados Unidos - Prueba documental 26)

o 10.000 a 40.000 veces más que los 30-50 ng/persona/día provenientes del consumo de carne de ganado vacuno tratado con estradiol-17 β para estimular su crecimiento. Además de utilizarse dosis altas, el estradiol-17 β administrado por vía oral se fabrica en forma de formulaciones micronizadas (partículas de tamaño inferior a 10 micras) para aumentar más aún su biodisponibilidad. Incluso después de la micronización, la biodisponibilidad de una dosis de 2 mg de estradiol-17 β es sólo de alrededor del 5 por ciento.¹²⁷

125. Las CE también señalan que "han proporcionado pruebas recientes creíbles de que la biodisponibilidad de los estrógenos es pequeña pero no insignificante (probablemente del 5 al 20 por ciento, si se contabiliza también la estrona)". Sin embargo, como se indicó en la pregunta 41 *supra*, el examen de la sección de la Segunda comunicación escrita de las CE que describe la biodisponibilidad de los residuos hormonales (párrafos 123 y 124), no muestra información que avale la afirmación de que la biodisponibilidad de estos residuos es mayor o igual al 10 por ciento. De hecho, como han señalado los Estados Unidos en sus observaciones sobre las respuestas de los expertos¹²⁸, las CE no han proporcionado prueba alguna que contradiga la afirmación del Dr. Boobis que indica que la biodisponibilidad de los residuos de las hormonas naturales es < 5-10 por ciento. Esta afirmación está respaldada por varias publicaciones examinadas por expertos.¹²⁹

126. Las CE "están de acuerdo con el resumen acerca de esta cuestión expuesto por el Dr. Guttenplan". Sin embargo, como mencionan los Estados Unidos en el párrafo 29 de sus observaciones sobre las respuestas de los expertos, el Dr. Guttenplan parece limitarse a reiterar las conclusiones de las CE, que, según se ha demostrado, están basadas erróneamente en tres estudios que ni siquiera abordan la cuestión de la biodisponibilidad.

127. Las CE afirman que "[n]i el Dr. Boisseau ni el Dr. Boobis proporcionan una respuesta específica a [la respuesta del Dr. Guttenplan acerca de los niños prepúberes]", una afirmación que los Estados Unidos encuentran desconcertante sobre la base de un examen de la respuesta muy detallada del Dr. Boobis a la pregunta de si el estradiol-17 β en la carne de ganado vacuno constituye un factor de riesgo para los niños prepúberes.¹³⁰ De hecho, el Dr. Boobis tiene en cuenta la posibilidad de que las concentraciones en circulación de estradiol-17 β sean menores que lo que se había calculado previamente. Si se aplica esta suposición, junto con la conclusión bien sustentada de que la biodisponibilidad del estradiol-17 β es muy baja (< 5 por ciento), el Dr. Boobis muestra de manera muy convincente que el consumo de carne de ganado vacuno tratado con estradiol-17 β para estimular su crecimiento no se aproxima a la IDA y por lo tanto no constituye un riesgo para los menores prepúberes.

128. Por último, las CE señalan que "el JECFA no ha determinado la biodisponibilidad de las tres hormonas sintéticas". Sin embargo, las CE no indican que, al desconocer la biodisponibilidad, el JECFA no hizo corrección alguna para la biodisponibilidad en su evaluación (es decir, supuso una biodisponibilidad del 100 por ciento). Este es obviamente un enfoque muy conservador sobre esta cuestión, dado que es poco probable que la biodisponibilidad de cualquiera de las hormonas sintéticas sea del 100 por ciento (y aun cuando lo fuera, se tuvo en cuenta esta posibilidad). Por ejemplo, el

¹²⁷ Fotherby K. *Bioavailability of orally administered sex steroids used in oral contraception and hormone replacement therapy*. *Contraception* 1996; 54:59-69.

¹²⁸ Véanse las Observaciones de los Estados Unidos sobre las respuestas de los expertos, párrafos 27-30.

¹²⁹ Véase la respuesta del Dr. Boobis a la pregunta 43.

¹³⁰ Véase la respuesta del Dr. Boobis a la pregunta 40.

etinilestradiol (un estrógeno sintético) presenta una biodisponibilidad del 55 por ciento. Así, los intentos de las CE de poner en duda las evaluaciones del riesgo y las normas del JECFA en relación con esas hormonas argumentando que se desconoce la biodisponibilidad de las tres hormonas sintéticas, son poco convincentes.

129. Pregunta 44: Las CE citan la opinión del Dr. Boisseau de que "[el Codex] no adoptó ninguna directriz sobre buenas prácticas veterinarias dirigida a minimizar la presencia de residuos de medicamentos veterinarios en los productos alimenticios de origen animal" en respaldo de su argumento.¹³¹ Sin embargo, las CE no aclaran a qué argumento se están refiriendo. Los Estados Unidos señalan que la afirmación del Dr. Boisseau de que el Codex no ha adoptado una directriz sobre buenas prácticas veterinarias no es excepcional, y reiteran que el análisis esencial es si las CE, en su supuesta evaluación del riesgo, han examinado y evaluado de manera adecuada el riesgo que plantea el incumplimiento de las buenas prácticas veterinarias (según los párrafos 1 y 2 del artículo 5 del Acuerdo MSF). Las CE parecen aceptar que deben evaluar este riesgo, si la suposición del fallo de los controles va a ser un pilar de su pretendida evaluación, citando la orientación del Órgano de Apelación.

130. Como han demostrado los Estados Unidos, las CE no han evaluado el riesgo derivado del fallo de los controles.¹³² Los expertos así lo han confirmado.¹³³ Las CE señalan que "hay una diferencia importante entre la premisa teórica del respeto de las [buenas prácticas veterinarias] y la realidad", pero simplemente no han evaluado el riesgo del incumplimiento de las buenas prácticas veterinarias, ni tampoco han demostrado mediante pruebas científicas que, salvo para las situaciones menos realistas de uso indebido (sobredosis extrema), los residuos de las hormonas puedan alcanzar niveles superiores al límite establecido.¹³⁴

131. Pregunta 45: Las CE citan la afirmación del Dr. Boisseau de que las recomendaciones del Codex "sólo son [significativas] en países en los que las buenas prácticas veterinarias se aplican efectivamente". Esto es así porque, como señalaron los Estados Unidos en la nota 222 de sus observaciones sobre las respuestas de los expertos, las aprobaciones de medicamentos veterinarios (o cualquier sustancia relacionada) o las normas relativas a los mismos no establecen como premisa la noción de uso indebido. Cualquier medicamento puede emplearse de modo indebido y la mayoría de ellos pueden ser perjudiciales si se consumen en concentraciones sumamente altas, poco realistas. Si se tomara el uso indebido como referencia para la aprobación de medicamentos veterinarios, nunca se aprobaría medicamento alguno. Sin embargo, como señaló el Órgano de Apelación, para los fines de

¹³¹ Nótese que en este caso no hay queja sobre la experiencia de laboratorio del Dr. Boisseau.

¹³² Véase la Comunicación de réplica de los Estados Unidos, sección II.B.4; las Observaciones de los Estados Unidos sobre las respuestas de los expertos, sección C.6.

¹³³ Véase la respuesta del Dr. Boobis a la pregunta 48 "No se hizo ningún intento de evaluar los riesgos resultantes de exposiciones resultantes del uso indebido o el abuso en las publicaciones citadas ni en la evaluación de estos estudios realizada por el SCVPH (2002) en su evaluación de estos estudios. En efecto, el SCVPH (2002) se limitó a señalar que 'Por lo tanto, estos datos deben tenerse en cuenta en cualquier proceso de evaluación cuantitativa de la exposición', sin llevar a cabo ese proceso." (sin subrayar en el original); respuesta del Dr. Boisseau a la pregunta 48: "dado que las Comunidades Europeas no hicieron ninguna evaluación del riesgo cuantitativa para los estimuladores del crecimiento, no es posible decir que las pruebas científicas a que hacen referencia las Comunidades Europeas evalúen el riesgo para la salud de las personas de los residuos provenientes de esos usos indebidos o abusos". (sin subrayar en el original)

¹³⁴ Véase en general la respuesta del Dr. Boobis a la pregunta 62; las Observaciones de los Estados Unidos sobre las respuestas de los expertos, sección C.6; la Comunicación de réplica de los Estados Unidos, sección II.B.4.

una medida sanitaria o fitosanitaria, un Miembro puede tener en cuenta el uso indebido o el fallo de los controles como parte del fundamento de esa medida, pero se debe valorar o evaluar realmente ese riesgo. Los Estados Unidos han demostrado en varios puntos de su Comunicación de réplica y observaciones sobre las respuestas de los expertos que las CE no han evaluado este riesgo.¹³⁵ Los expertos así lo han confirmado.¹³⁶ Los expertos han confirmado también que las pruebas científicas en las que basaron las CE su conclusión de que las situaciones artificiales de uso indebido conducirán a niveles de residuos hormonales superiores al límite establecido, no respaldan esa conclusión.¹³⁷

132. Como señalaron los Estados Unidos en el párrafo 101 de sus observaciones sobre las respuestas de los expertos, la cuestión de las condiciones de uso y de si las CE han evaluado el riesgo derivado del uso indebido, es esencial para determinar si han basado su prohibición permanente del estradiol-17 β en una evaluación del riesgo en el sentido de los párrafos 1 y 2 del artículo 5 del Acuerdo MSF y si su prohibición provisional de las otras cinco hormonas se basa en la información pertinente disponible en el sentido del párrafo 7 del artículo 5 del Acuerdo MSF. El hecho de que las CE hayan planteado la cuestión del uso indebido¹³⁸ y destinado cantidades considerables de recursos a demostrar las posibles consecuencias de un uso indebido, implica que de hecho reconocen que existen condiciones bajo las cuales los residuos de las seis hormonas usadas como estimuladores del crecimiento son inocuos. En otros términos, si, como alegan las CE, las seis hormonas plantean un riesgo en los niveles encontrados en los residuos presentes en la carne de ganado vacuno tratado según las buenas prácticas veterinarias, entonces ¿por qué las CE han intentado volver a centrar la atención en el espectro del uso indebido? La única cuestión pertinente sería entonces saber si existen condiciones concretas de uso en las cuales habría un riesgo para la salud.

133. Pregunta 47: Las CE observan que la respuesta del Dr. Boisseau es "en parte falsa", porque concluyó que "dado que [...] las Comunidades Europeas no han hecho ninguna evaluación del riesgo cuantitativa para los estimuladores del crecimiento, no es posible afirmar que [las CE] han tenido en cuenta los mecanismos de control pertinentes con respecto a las buenas prácticas veterinarias existentes en los Estados Unidos". La realidad es que los expertos han examinado los Dictámenes de las CE y los estudios citados en los mismos, y han determinado que las CE no han evaluado este riesgo.¹³⁹ En la medida en que el Dr. De Brabander ha planteado la cuestión de si los Dictámenes de las CE evalúan o no de manera adecuada el riesgo del uso indebido, los Estados Unidos tratan las observaciones de éste en la sección C.6 de sus observaciones sobre las respuestas de los expertos.

134. Las CE afirman que "las pruebas disponibles muestran, de hecho, que los usos indebidos o abusos son frecuentes, porque estas hormonas se administran en combinaciones y los ganaderos tienen alicientes para aplicar dosis múltiples". Estas conclusiones son especulativas y no están respaldadas por las pruebas presentadas. Así lo han confirmado las respuestas de los expertos (nótese que ninguno de los expertos cita ninguna de estas pruebas supuestas de uso indebido "frecuente"), y los Estados Unidos han demostrado con mucho detalle en los párrafos 54 a 66 de su Comunicación de

¹³⁵ Véase la Comunicación de réplica de los Estados Unidos, sección II.B.4; las Observaciones de los Estados Unidos sobre las respuestas de los expertos, sección C.6.

¹³⁶ Véase la respuesta del Dr. Boobis a la pregunta 48; la respuesta del Dr. Boisseau a la pregunta 48.

¹³⁷ Véase en general la respuesta del Dr. Boobis a la pregunta 62; véanse las Observaciones de los Estados Unidos sobre las respuestas de los expertos, sección C.6; la Comunicación de réplica de los Estados Unidos, sección II.B.4.

¹³⁸ Véanse, por ejemplo, las respuestas de las Comunidades Europeas a las preguntas del Grupo Especial tras la primera reunión sustantiva, párrafo 91.

¹³⁹ Véanse las preguntas 44 a 46 *supra*.

réplica y en los párrafos 105 y 106 de sus observaciones sobre las respuestas de los expertos que hay en realidad las explotaciones de engorde intensivo se ven muy desincentivadas a utilizar indebidamente estimuladores del crecimiento. El Gobierno de los Estados Unidos gestiona programas de establecimiento de niveles de uso inocuo de medicamentos veterinarios, de monitoreo de los niveles de residuos para detectar si superan los límites establecidos y de inspección de la carne *ante mortem*, *post mortem* y durante su procesamiento. Dado que son grandes industrias, las explotaciones de engorde intensivo estadounidenses tienen grandes alicientes para cumplir las normas establecidas y vigiladas por el Departamento de Agricultura (USDA) y la Administración de Productos Alimenticios y Farmacéuticos (FDA) de los Estados Unidos. En respaldo de su afirmación de que los "ganaderos tienen alicientes para aplicar dosis múltiples" las CE han citado en comunicaciones anteriores un documento titulado "*Beef Cattle Implant Update*" cuyo autor es el Dr. Dee Griffin (Prueba documental 27 presentada por los Estados Unidos). Los Estados Unidos han presentado una carta del Dr. Griffin en la que el autor explica que este documento no respalda las conclusiones extraídas por las CE y confirma que no hay absolutamente ningún incentivo (económico ni jurídico) para el uso indebido de los implantes para estimular el crecimiento.¹⁴⁰

135. Pregunta 48: Las CE aducen que las respuestas de los Dres. Boisseau y Boobis son erróneas porque "según han explicado varias veces [las CE] en preguntas anteriores, no se [requiere una evaluación cuantitativa] según la interpretación del *Acuerdo MSF* que hace el Órgano de Apelación". Los Estados Unidos han respondido tanto a: 1) la noción de que los expertos deben tener en cuenta las consideraciones jurídicas, como a 2) la interpretación demasiado simplista de las CE de la declaración del Órgano de Apelación *supra*.¹⁴¹ En todo caso, las CE no se basan en su afirmación de que pueden realizar una evaluación únicamente cualitativa, sino que afirman que "[n]o obstante [...] han realizado una evaluación cuantitativa de la relación dosis-respuesta, en particular en lo que concierne a los niños prepúberes". Por lo tanto, resulta evidentemente confuso cómo, por un lado, las CE pueden desestimar las observaciones de los dos expertos por analizar la evaluación de las CE como si hubiera debido ser una evaluación cuantitativa, mientras que, por otro lado, afirman que han realizado tal evaluación cuantitativa.

136. Los expertos no coinciden con las CE en que han realizado una evaluación cuantitativa. Dr. Boobis: "No se hizo ningún intento de evaluar los riesgos resultantes de exposiciones resultantes del uso indebido o el abuso en las publicaciones citadas ni en la evaluación de estos estudios realizada por el SCVPH (2002). En efecto, el SCVPH (2002) se limitó a señalar que 'Por lo tanto, estos datos deben tenerse en cuenta en cualquier proceso de evaluación cuantitativa de la exposición', sin llevar a cabo ese proceso." Dr. Boisseau: "las Comunidades Europeas no hicieron ninguna evaluación del riesgo cuantitativa para los estimuladores del crecimiento, no es posible decir que las pruebas científicas a que hacen referencia las Comunidades Europeas evalúen el riesgo para la salud de las personas de los residuos provenientes de esos usos indebidos o abusos". Como se describió en detalle en las observaciones de los Estados Unidos sobre las respuestas de los expertos, el Dr. De Brabander no parece ofrecer una opinión acerca de si en efecto las CE han evaluado los riesgos para la salud humana de los implantes mal colocados o de la administración indebida.¹⁴²

137. Las CE también afirman que "es evidente que las concentraciones mayores de residuos que producirá inevitablemente el uso indebido o abuso de estas hormonas superarán también las IDA y los LMR recomendados por el JECFA". Sin embargo, como demostraron los Estados Unidos en su

¹⁴⁰ Véase la carta del Dr. Dee Griffin que explica los resultados del *Beef Cattle Implant Update*. (Estados Unidos - Prueba documental 28)

¹⁴¹ Véase, por ejemplo, la sección B.2.

¹⁴² Véanse las Observaciones de los Estados Unidos sobre las respuestas de los expertos, sección C.6.

Comunicación de réplica¹⁴³ y confirmó el Dr. Boobis (el único experto que analizó específicamente los estudios sobre el uso indebido realizados por las CE), esta conclusión no está respaldada por las pruebas científicas. Dr. Boobis (pregunta 62): "la información generada por la investigación en cuestión de la UE [es decir, la relativa a las situaciones de uso indebido artificial] no proporciona ninguna indicación de que no sea posible realizar una evaluación del riesgo derivado del uso de las hormonas como promotores del crecimiento. Tampoco proporciona ninguna indicación de que ni siquiera los residuos resultantes de los usos incorrectos o indebidos investigados generen un riesgo excesivo, dado que la ingesta únicamente superará la IDA en muy pocas ocasiones y en ese caso únicamente en ocasiones excepcionales".

138. En resumen, en la medida en que la "evaluación del riesgo" de las CE para el estradiol-17 β se basa en la conclusión de que las pruebas científicas demuestran que es probable que se produzcan usos indebidos y que generarán concentraciones de residuos que representan un riesgo para la salud humana, esa evaluación no es una "evaluación, adecuada a las circunstancias, de los riesgos" en el sentido de los párrafos 1 y 2 del artículo 5 del Acuerdo MSF. Además, en la medida en que las prohibiciones provisionales de las CE se basan supuestamente en "información pertinente disponible" relativa al uso indebido o a los niveles de residuos que representan un riesgo para la salud humana como resultado del uso indebido, esas prohibiciones no satisfacen las condiciones del párrafo 7 del artículo 5 del Acuerdo MSF. De manera similar, en la medida en que las prohibiciones provisionales de las CE establecen como premisa la supuesta falta de pruebas científicas suficientes para realizar una evaluación del riesgo, esas prohibiciones no satisfacen las condiciones del párrafo 7 del artículo 5 del Acuerdo MSF.

139. Por último, las CE observan que la referencia del Dr. Boobis a la "probabilidad" de riesgo es inadecuada teniendo en cuenta la interpretación del Órgano de Apelación de que un Miembro debe identificar la "posibilidad" de riesgo. Los Estados Unidos se refieren a la interpretación de las CE de la decisión del Órgano de Apelación en varios puntos anteriores.¹⁴⁴ Sin embargo, la distinción entre "probable" y "posible" es irrelevante para un análisis de lo que las CE han logrado o no en su "evaluación del riesgo" teniendo en cuenta que las Comunidades Europeas afirman que "han realizado una evaluación cuantitativa de la relación dosis-respuesta", que, por su mera naturaleza, analiza la probabilidad. Los expertos no creen que las CE hayan completado esta evaluación.

140. Pregunta 49: Las CE observan que "[únicamente son pertinentes] medidas menos restrictivas del comercio "para los países que estuvieran dispuestos a evitar que el posible riesgo socave el nivel de protección de la salud que hubieran elegido". La afirmación de las CE supone que el Miembro de la OMC en cuestión ha realizado una evaluación del riesgo, sobre la que ha basado una medida para lograr su nivel de protección adecuado. Las CE no han llevado a cabo esta tarea.

141. Pregunta 50: Las CE afirman que "si las BPV [buenas prácticas veterinarias] no se respetan, el país importador debería tener derecho a restringir las importaciones, e incluso establecer una prohibición total". Los Estados Unidos demuestran que las CE no han abordado antes en sus observaciones el riesgo de fallo de los controles o la no observancia de las buenas prácticas veterinarias. De nuevo, los expertos han confirmado este punto. Los Estados Unidos también reiteran que el hecho de centrarse en las buenas prácticas veterinarias y su posible inobservancia señalan en sí mismo la aceptación de que las hormonas no constituyen un riesgo para los consumidores cuando se utilizan en el ganado vacuno para estimular su crecimiento (o, a la inversa, que las CE no han presentado una "evaluación del riesgo" ni documentos científicos que demuestren este riesgo).

¹⁴³ Véase la Comunicación de réplica de los Estados Unidos, sección II.B.4; las Observaciones de los Estados Unidos sobre las respuestas de los expertos, sección C.6.

¹⁴⁴ Véase, por ejemplo, la sección B.2.

142. Los Estados Unidos también señalan con interés el hecho de que las CE coincidan con las observaciones del Dr. De Brabander, quien es de la opinión de que "no existen otras medidas posibles que podrían adoptar las [CE], aparte de la prohibición completa, para hacer frente a los riesgos provenientes del uso indebido y la no observancia de las buenas prácticas veterinarias". La respuesta del Dr. De Brabander parece indicar que no hay manera de controlar el uso de estas sustancias salvo mediante su prohibición. Si esto es así, y la prohibición completa es la única medida correctiva posible, los controles empleados actualmente por las CE para la administración de hormonas al ganado vacuno también son inadecuados. Además, como demostraron los Estados Unidos, la prohibición no es, como parecen haber planteado el Dr. De Brabander y las CE, una garantía absoluta de que nunca se producirán usos indebidos. Esta conclusión está respaldada por la evidencia de un mercado negro ilegal y activo para el uso de hormonas en las CE, que decidieron prohibir su uso.¹⁴⁵

143. Pregunta 51: Las CE no mencionan que el Dr. Boisseau señala que "las Comunidades Europeas no hicieron ninguna evaluación del riesgo cuantitativa para los estimuladores del crecimiento [y], [por consiguiente], no es posible decir que las pruebas científicas a que hacen referencia las Comunidades Europeas evalúen el riesgo para la salud de las personas de los residuos provenientes de esos usos indebidos o abusos". Los Estados Unidos también señalan que el Dr. Boobis ha proporcionado un análisis detallado de los estudios en los que se basaron las CE como prueba del uso indebido que conduce a niveles de residuos que superan los LMR o las IDA establecidos por el Codex; el Dr. Boobis concluye que los documentos de las CE no ponen en peligro estos niveles ni siquiera bajo circunstancias extremas.¹⁴⁶ Las CE afirman que "están de acuerdo" con la opinión del Dr. De Brabander. Los Estados Unidos responden a la noción que los datos del JECFA son "antiguos" y por consiguiente inadecuados en los párrafos 22, 92 y 102 a 104 *supra*, y en los párrafos 92 y 111 de sus observaciones sobre las respuestas de los expertos. Los Estados Unidos explican por qué las otras condiciones formuladas por el Dr. De Brabander no son aplicables a la situación en cuestión (es decir, la prohibición de la carne importada) en la sección C.6 de sus observaciones sobre las respuestas de los expertos.

144. Pregunta 52: Las observaciones de las CE sobre la pregunta 52 parecen desviarse de la pregunta del Grupo Especial, que es si "la evaluación del riesgo de las Comunidades Europeas, o cualquier otro documento científico citado por las Comunidades Europeas, demuestra que el consumo de carne de ganado vacuno tratado con cualquiera de las seis hormonas en cuestión para estimular el crecimiento puede tener efectos adversos para la salud de las personas". Las CE describen las respuestas de los Dres. Boobis y Boisseau como "científicamente incorrectas", pero no proporcionan prueba científica alguna que contradiga las opiniones de estos dos expertos (opiniones que parecen estar basadas en un examen completo de la documentación presentada por las CE en supuesto respaldo de su prohibición).

145. El Dr. Boisseau afirma: "las Comunidades Europeas no realizaron, en sentido estricto, una evaluación del riesgo, sino que proporcionaron información e hipótesis científicas que respaldaban sus preocupaciones sobre la inocuidad de estas seis hormonas para la salud humana". También concluye que: "las Comunidades Europeas no demostraron que el consumo de carne de ganado vacuno tratado con cualquiera de las seis hormonas en cuestión para estimular el crecimiento ocasione posibles efectos adversos para la salud humana". La única respuesta de las CE a estas conclusiones es volver a ofrecer las conclusiones de sus propios documentos, afirmando que realmente han realizado una evaluación del riesgo en la forma de sus Dictámenes de 1999, 2000 y 2002. Los expertos no están de acuerdo con la opinión de las CE sobre estos documentos. Las CE afirman que el Dr. Boisseau no

¹⁴⁵ Véase la Comunicación de réplica de los Estados Unidos, sección II.B.4.

¹⁴⁶ Véase la respuesta del Dr. Boobis a la pregunta 62; véase también la Comunicación de réplica de los Estados Unidos, sección II.B.4.

debe haber "examinado adecuadamente" sus Dictámenes porque ha concluido que no constituyen una evaluación del riesgo. Por el contrario, las respuestas del Dr. Boisseau son detalladas e indican una lectura muy completa de los Dictámenes de las CE y otros documentos.

146. Las CE intentan desestimar la respuesta del Dr. Boobis debido a que concluye que "todos los principales estudios sobre el tema [la genotoxicidad] han concluido que, si bien hay lagunas en la información, no hay pruebas de que la exposición a dosis bajas produzca efectos nocivos en los seres humanos" y "[l]os efectos cancerígenos observados concuerdan totalmente con un modo de acción de tipo hormonal que presenta un umbral que estaría muy por encima de la ingesta derivada del consumo de carne de ganado vacuno tratado". Las CE se centran en la referencia a lagunas en la información que considera que de algún modo respaldan su decisión de prohibir de manera permanente la importación de carne de ganado vacuno tratado con estradiol-17 β para estimular su crecimiento. Las CE no hacen hincapié en: 1) la conclusión del Dr. Boobis de que "no hay pruebas de que la exposición a dosis bajas produzca efectos nocivos en los seres humanos"; 2) la respuesta del Dr. Boobis a la pregunta del Grupo Especial sobre posibles lagunas en la información (pregunta 62) (los datos presentados por las CE "no demuestran que haya importantes lagunas, insuficiencias y contradicciones en la información científica utilizada por el JECFA"); 3) las conclusiones del Dr. Boobis relativas a otras preguntas del Grupo Especial acerca de la genotoxicidad (por ejemplo, la pregunta 18 ["las pruebas son contrarias a la genotoxicidad *in vivo*"]); 4) el análisis pertinente del Órgano de Apelación ("la ciencia no puede nunca aportar una certidumbre absoluta de que una determinada sustancia no tenga en algún caso efectos adversos para la salud. Estamos de acuerdo con el Grupo Especial en que esta incertidumbre teórica no es el tipo de riesgo que, con arreglo al párrafo 1 del artículo 5, se ha de evaluar")¹⁴⁷; y 5) el análisis pertinente del Grupo Especial sobre el cumplimiento en el asunto *Japón - Manzanas (párrafo 5 del artículo 21)* (las conclusiones científicas alcanzadas en una evaluación del riesgo deben realmente estar respaldadas por los materiales científicos citados allí).¹⁴⁸

147. Las CE están de acuerdo con las observaciones del Dr. Guttenplan. Como señalaron los Estados Unidos en la pregunta 43 *supra*, sin embargo, en contra de la conclusión del Dr. Guttenplan, el uso de hormonas para estimular el crecimiento del ganado vacuno según la buena práctica veterinaria no producirá niveles de residuos que excedan las IDA pertinentes ni los niveles de seguridad de la FDA.

148. Pregunta 53: Las CE señalan, con respecto a la respuesta del Dr. Guttenplan que "este es un tipo más de incertidumbre que el Grupo Especial debería tener en cuenta para decidir si las evaluaciones del JECFA son creíbles y fiables". Los Estados Unidos reiteran que las CE han establecido una prohibición permanente del estradiol-17 β basada en lo que, según afirma, es una evaluación del riesgo, adecuada a las circunstancias, en el sentido del párrafo 1 del artículo 5 del Acuerdo MSF. La incertidumbre teórica no puede servir como base para esta evaluación.¹⁴⁹ Además, las CE no señalan la conclusión del Dr. Guttenplan de que "dado que las concentraciones de todas las hormonas en la carne de vacuno son muy reducidas, es poco probable que afecten a la potencia del estrógeno". Por último, el Dr. Guttenplan indica que "no parecen haberse realizado experimentos sobre los efectos de las combinaciones, de modo que existe cierta incertidumbre al respecto". Si las pruebas científicas no demuestran, debido a la falta de estudio, un riesgo o no respaldan la conclusión

¹⁴⁷ Informe del Órgano de Apelación, párrafo 186. Recuérdesse que las CE afirmaron haber basado su prohibición permanente del estradiol-17 β en una evaluación del riesgo en el sentido del párrafo 1 del artículo 5.

¹⁴⁸ Véase el informe del Grupo Especial, *Japón - Manzanas (párrafo 5 del artículo 21)*, párrafos 8.145 y 8.146.

¹⁴⁹ Véase el informe del Órgano de Apelación, párrafo 186.

de que las combinaciones con estradiol-17 β incrementarían los riesgos, las CE no pueden basarse en esta conclusión en su "evaluación del riesgo" en el sentido del párrafo 1 del artículo 5 del Acuerdo MSF.¹⁵⁰

149. Las CE también parecen pasar por alto la conclusión siguiente del Dr. Boisseau: "[T]eniendo en cuenta que se ha demostrado que la progesterona y la testosterona no son genotóxicas, no es probable que los análisis de las combinaciones de progesterona o testosterona con estradiol-17 β hubieran detectado efectos sinérgicos distintos de los obtenidos con cada sustancia por separado."

150. Pregunta 54: Como se indicó en la pregunta 16 *supra*, las CE afirman que el Codex ha establecido un nivel de protección "cualitativo" adecuado, mientras que las CE han establecido un nivel de protección "cuantitativo". Sin embargo, las CE argumentan a continuación que logran este nivel de protección "cuantitativo" mediante una evaluación "cualitativa" del riesgo. La lógica del argumento de las CE no se entiende. Además, las CE parecen haber reformulado su nivel de protección como de "riesgo nulo" y no "sin riesgo adicional". El nivel de protección de "riesgo nulo" (suponiendo que las CE fueran realmente capaces de demostrar en sus Dictámenes que los residuos de hormonas ocasionen un riesgo para la salud humana) presumiblemente englobaría, y requeriría la cesación de varios usos en el ganado vacuno a los que se destinen actualmente las hormonas en las CE, así como el consumo de numerosos alimentos que contienen cualquiera de las seis hormonas.

151. En el caso de que el nivel de protección adecuado de las CE sea aún el de riesgo cero, adicional o aditivo, por el uso en la carne de hormonas estimuladoras del crecimiento, como alegan en su Dictamen de 1999, los Estados Unidos señalarían el siguiente consenso de los expertos expresado en respuesta a la pregunta 55 (recuérdese la siguiente declaración de las CE: "[las CE] han realizado una evaluación cuantitativa de la relación dosis-respuesta, en particular en lo que concierne a los niños prepúberes"¹⁵¹): Dr. Boobis: "Ni en los Dictámenes de las CE ni en otros documentos citados por las CE se cuantifica la contribución a peligros múltiples de los residuos de las hormonas a las exposiciones globales o exposiciones acumuladas"; Dr. Guttenplan: "En general, las CE no tratan de evaluar 'los riesgos aditivos derivados de las exposiciones acumulativas de las personas a peligros múltiples, además de la producción endógena de algunas de estas hormonas por los animales y las personas'." Dr. Boisseau: "Las Comunidades Europeas no evaluaron de forma cuantitativa en qué medida los residuos de las hormonas estimuladoras del crecimiento en la carne potencian los 'riesgos aditivos derivados de las exposiciones acumulativas de las personas a peligros múltiples, además de la producción endógena de algunas de estas hormonas por los animales y las personas'."

152. Las CE no señalan la siguiente observación del Dr. Guttenplan: "las CE [...] no han determinado el nivel de ese riesgo". Las CE también afirman: "Para beneficio del Dr. Guttenplan, el Codex no ha establecido todavía una IDA o un LMR para el MGA." (subrayado en el original) El JECFA, basándose en su evaluación del riesgo para el MGA, recomendó una IDA para el acetato del melengestrol en su 54ª reunión celebrada en 2004. El JECFA recomendó los LMR para el acetato del melengestrol en su 66ª reunión.

153. Pregunta 55: Las CE instan al Grupo Especial a "que haga caso omiso [de las observaciones de los Dres. Boisseau y Boobis], ya que son meramente teóricas y, además, porque los dos expertos que realizan estas afirmaciones jamás han realizado ningún tipo de investigación específica sobre estas hormonas ni publicado estudio alguno sobre estas sustancias". Los Estados Unidos han respondido a objeciones similares de las CE en sus observaciones anteriores. En esta ocasión, los

¹⁵⁰ Véase el informe del Grupo Especial, *Japón - Manzanas (párrafo 5 del artículo 21)*, párrafos 8.145 y 8.146.

¹⁵¹ Observaciones de las CE sobre las respuestas de los expertos a la pregunta 39.

Estados Unidos señalarían también que la pregunta del Grupo Especial se refiere a la interpretación o el análisis de los documentos y las conclusiones extraídas de una "evaluación del riesgo". Ambos expertos son sumamente idóneos para realizar, interpretar y analizar evaluaciones del riesgo y el Dr. Boobis ha publicado estudios sobre teoría de la evaluación del riesgo.¹⁵² La afirmación de las CE de que estos expertos no son idóneos para responder a las preguntas del Grupo Especial es falsa, y es un intento poco sólido de distraer la atención de las respuestas de los Dres. Boobis y Boisseau, es decir, que las CE no han evaluado los "riesgos aditivos" en sus Dictámenes o documentos científicos.¹⁵³

154. Las CE señalan que el Dr. Guttenplan "hubiera querido ver mucha más información probatoria en la evaluación del SCVPH de 1999". Los Estados Unidos están sorprendidos de que las CE hayan formulado esta observación en respaldo de sus argumentos. Se podría pensar, en especial tratándose de una situación en la que una hormona como el estradiol-17 β ha sido prohibida de manera permanente sobre la base de una supuesta evaluación del riesgo, que las CE mostrarían más cautela antes de pregonar la falta de pruebas que contiene la "evaluación del riesgo". Por último, las CE no señalan la conclusión final del Dr. Guttenplan, que señala un consenso con los Dres. Boobis y Boisseau: "En general, las CE no tratan de evaluar 'los riesgos aditivos derivados de las exposiciones acumulativas de las personas a peligros múltiples, además de la producción endógena de algunas de estas hormonas por los animales y las personas'."

155. Pregunta 56: Las CE señalan su desacuerdo con la respuesta de los Dres. Boobis y Boisseau acerca de que el JECFA sí consideró los "riesgos aditivos" de las otras cinco hormonas (prohibidas provisionalmente por las CE). Las CE simplemente reiteran su propia opinión sobre la cuestión y especulan que el Dr. Guttenplan habría estado de acuerdo con las CE pero que "aparentemente falta algún fragmento de su respuesta". Ninguna de las observaciones de las CE son pruebas, en especial la última ya que este procedimiento no tiene por objeto que las partes pongan sus propias palabras en boca de los expertos y afirmen que éstos respaldarían sus posiciones. De hecho, los poderes de percepción extrasensorial que afirman que poseen las CE pueden ser tan científicos como las medidas de las CE de las que trata la presente diferencia.

156. Las palabras contenidas realmente en la respuesta del Dr. Guttenplan son las siguientes: "Pude encontrar una evaluación de los riesgos aditivos de las hormonas en los documentos." Esta respuesta concuerda con las opiniones de los Dres. Boobis y Boisseau. (Dr. Boobis: "El JECFA/Codex sí tuvo en cuenta el riesgo global derivado de la exposición a las hormonas naturales cuando había residuos de esas hormonas en la carne de ganado vacuno tratado. Se consideró que tales exposiciones producían un aumento nimio de la exposición general a sustancias con actividad hormonal de otras fuentes exógenas y, en particular, de fuentes endógenas (*JECFA, 2000*)."
Dr. Boisseau: "El JECFA/Codex tuvo en cuenta estos 'riesgos aditivos' en su evaluación del riesgo de las hormonas naturales y concluyó que, dado el amplio margen de seguridad entre la ingesta máxima estimada de residuos de estas hormonas y las correspondientes IDA establecidas, la ingesta estimada de estos residuos no ocasionaba ningún riesgo para la salud de los consumidores.")

157. Las CE señalan que "se ha demostrado claramente que los efectos de la exposición a distintos estrógenos son aditivos [...]. Por tanto, cualquier dosis adicional aumentaría el efecto". En respaldo de esta conclusión, las CE citan un estudio de Rajapakse y otros. Sin embargo, la publicación de Rajapakse afirma que una mezcla heterogénea de 11 sustancias químicas estrogénicas produjo efectos aditivos con el estradiol-17 β en un ensayo basado en el uso de levaduras. La importancia de este estudio para esta diferencia es cuestionable porque se utilizó un ensayo basado en el uso de levaduras

¹⁵² Véanse los *curriculum vitae* de los Dres. Boobis y Boisseau.

¹⁵³ Las observaciones de los Dres. Boisseau y Boobis están citadas en la pregunta 54 *supra*.

para medir la actividad estrogénica, y no se ha demostrado la capacidad de los ensayos basados en el uso de levaduras para reflejar con precisión los efectos fisiológicos *in vivo* de hormonas en células de mamíferos (por ejemplo, en los seres humanos).

158. Las CE también señalan que "[e]s [...] preciso evaluar el riesgo aditivo cuidadosamente. Por ejemplo, la trembolona como tal es una sustancia con una actividad hormonal compleja (actúa simultáneamente como progestágeno, andrógeno y glucocorticoide)". Esta observación parece presuponer que el JECFA no realizó esta evaluación cuidadosa. Por el contrario, los expertos han confirmado que el JECFA sí evaluó estos riesgos aditivos. Además, las CE no han proporcionado pruebas científicas que respalden la afirmación de que la trembolona simula los efectos biológicos de los glucocorticoides. En realidad, hay pruebas en la bibliografía de que la trembolona ejerce actividad antiglucocorticoide (Meyer H., *Biochemistry and physiology of anabolic hormones used for improvement of meat production*, APMIS 2001, 109, 1-8). Con respecto al progestágeno, uno de los "17 estudios"¹⁵⁴ de las CE proporcionó pruebas de que la 17β-TBOH, el metabolito principal de la trembolona encontrado en el tejido muscular de los bovinos, se une al receptor de progestágenos de los bovinos. Sin embargo, no se investigó la unión de la trembolona y sus metabolitos al receptor de progestágenos humano y debe recalarse que la unión de la hormona *in vitro* no equivale a demostrar que la hormona ejerce realmente efectos mediados por el receptor *in vivo*.

159. Pregunta 57: En lugar de formular observaciones sobre las respuestas de los Dres. Boisseau y Boobis, las CE cuestionan la validez de la pregunta y señalan que es irrelevante. Al parecer, las CE basan esta conclusión en el hecho de que "el Órgano de Apelación no detectó ninguna infracción por el uso de algunas de estas hormonas con fines terapéuticos o zootécnicos". Las CE no brindan ninguna cita o contexto para esta afirmación y, por consiguiente, no está claro por qué considera que la pregunta del Grupo Especial es "irrelevante". Además, como se mencionó *supra*, los expertos no brindan asesoramiento sobre cuestiones jurídicas ni sobre la evaluación de medidas según el Acuerdo MSF, sino que colaboran con un grupo especial brindando asesoramiento y opiniones sobre detalles técnicos de la diferencia, de forma que el grupo especial pueda extraer estas conclusiones jurídicas. Uno de los detalles técnicos o científicos en cuestión es el argumento, o la afirmación, de las CE de que el estradiol-17β es genotóxico. Esta afirmación de las CE es fundamental para respaldar su prohibición, como pone de manifiesto las muchas veces que las CE mencionan el potencial genotóxico del estradiol-17β en sus respuestas. Los expertos han indicado, una y otra vez, que el estradiol-17β no es genotóxico en las concentraciones encontradas en los residuos de la carne de ganado vacuno tratado para estimular su crecimiento.

160. El Dr. Boobis concluye: "Que yo sepa, las CE no tienen en cuenta los tratamientos hormonales del ganado vacuno para fines diferentes de la promoción del crecimiento, como los fines terapéuticos, en su evaluación de los efectos globales o acumulativos del consumo de carne de ganado vacuno tratado con promotores del crecimiento." El Dr. Boisseau señala:

Las Comunidades Europeas consideran que, dadas las condiciones de estos usos del estradiol-17β (número limitado de animales tratados, uso durante un período limitado de la vida de dichos animales y muy baja probabilidad de que los animales sean sacrificados después del tratamiento), la exposición de los consumidores a residuos del estradiol-17β como consecuencia de estos usos puede considerarse insignificante. Si bien puede aceptarse, este supuesto de las CE plantea, no obstante, un problema de principio, ya que constituye una excepción con respecto a la postura muy estricta de las CE de que no se puede aceptar ningún aumento de la exposición de los consumidores a residuos del estradiol-17β. Tan pronto como aceptan considerar insignificantes estos residuos derivados de estos usos terapéuticos y zootécnicos del

¹⁵⁴ CE - Prueba documental 15.

estradiol-17 β , las Comunidades Europeas inician un procedimiento de evaluación cuantitativa o, por lo menos semicuantitativa, de la exposición a estos residuos del estradiol-17 β y, a partir de ese momento, no tienen razones válidas para oponerse a considerar una evaluación de la exposición más amplia, que abarque todos los residuos derivados de las diferentes fuentes de estradiol-17 β .

161. Las CE están de acuerdo con la conclusión del Dr. Guttenplan. Los Estados Unidos señalan que la opinión del Dr. Guttenplan acerca de que el uso zootécnico o terapéutico "[no constituiría] un peligro para la salud pública" parece indicar que este experto es de la opinión de que los niveles bajos de las hormonas no son genotóxicos. Esto concuerda con su opinión de que un efecto adverso es "improbable si se aplican buenas prácticas veterinarias".¹⁵⁵

162. Pregunta 58: Las observaciones de las CE no hacen referencia a las respuestas de los expertos. Dr. Guttenplan: "Esta afirmación de las CE es realmente muy poco sólida." Dr. Boobis: "dentro de límites muy amplios, un aumento de la exposición no aumentaría el riesgo". Dr. Boisseau: "Las Comunidades Europeas no evaluaron de forma cuantitativa en qué medida los residuos de las hormonas del crecimiento en la carne potencian los riesgos aditivos derivados de las exposiciones acumulativas de las personas a peligros múltiples, además de la producción endógena de algunas de estas hormonas por los animales y las personas'." Las CE citan de nuevo el informe sobre carcinógenos de 2002, el cual ha sido analizado en detalle por los Estados Unidos en sus observaciones sobre las observaciones de las CE relativas a la pregunta 12 *supra* y en su Comunicación de réplica.¹⁵⁶ Como se demostró en las observaciones de los Estados Unidos *supra*, las CE no han demostrado realmente "que el nivel de formación de residuos en la carne [pueda] ser considerablemente mayor y [pueda] contener residuos de diversos metabolitos".

163. Pregunta 59: Las CE señalan "las distintas opiniones reflejadas en las respuestas de los científicos sobre esta cuestión fundamental". Sin embargo, los Estados Unidos no observaron gran diferencia de opiniones entre los expertos. De hecho, los Estados Unidos señalan un consenso en las respuestas de los expertos que, según la pregunta del Grupo Especial, las CE no han identificado ningún "efecto adverso sobre el sistema inmunitario resultante del consumo de carne de ganado vacuno tratado con las hormonas promotoras del crecimiento en cuestión". Dr. Boobis: "En la información relativa a los efectos de hormonas como el estradiol sobre el sistema inmunitario citada por las CE no se identifica ningún efecto adverso resultante del consumo de carne de ganado vacuno tratado. En general, sólo se observaron pruebas claras de efectos sobre el sistema inmunitario a dosis altas." (sin subrayar en el original) Dr. Guttenplan: "Ningún estudio concluyente ha relacionado las enfermedades mencionadas con la ingesta de carne de animales tratados con hormonas." Dr. Boisseau: "como las Comunidades Europeas no han utilizado estos datos para hacer ninguna evaluación cuantitativa del riesgo que tenga probabilidades de establecer, para estos efectos asociados a las propiedades hormonales de los promotores del crecimiento, umbrales e IDA diferentes de los propuestos por el JECFA, no es posible concluir que esta información científica [permita] determinar ningún efecto adverso sobre el sistema inmunitario asociado al consumo de carne de ganado vacuno tratado con los promotores del crecimiento en cuestión". (sin subrayar en el original)

164. Las CE también observan que la cuestión real no es la formulada por el Grupo Especial, sino "el grado de confianza con el que los Estados Unidos y el Canadá (y el JECFA) pueden garantizar al Grupo Especial que no es posible que los residuos en carne tratada con estas hormonas para fines de promoción del crecimiento animal provoquen dichos efectos adversos en el sistema inmunitario. Las [CE] creen que no han conseguido hacerlo con el rigor requerido". Esta afirmación es errónea por

¹⁵⁵ Respuesta del Dr. Guttenplan a la pregunta 15.

¹⁵⁶ Véase la Comunicación de réplica de los Estados Unidos, párrafos 38-40.

varias razones. Primero, las CE, como Miembro que impone una prohibición de la carne y los productos cárnicos, son quienes deben demostrar que su prohibición es coherente con las obligaciones que les corresponden en virtud del Acuerdo MSF. Los Estados Unidos han presentado argumentos y pruebas más que suficientes sobre cada uno de las cuestiones científicas planteadas por las CE para demostrar que su prohibición no está, de hecho, suficientemente justificada o razonablemente respaldada por una evaluación del riesgo en el sentido del párrafo 1 del artículo 5 del Acuerdo MSF. Además, los Estados Unidos han presentado argumentos y pruebas más que suficientes para demostrar que la prohibición provisional de las CE no satisface las obligaciones que corresponden a las CE en virtud del párrafo 7 del artículo 5 del Acuerdo MSF, porque hay pruebas científicas suficientes para que las CE hubieran realizado una evaluación del riesgo para cada una de las cinco hormonas y las CE no han basado su prohibición provisional en información pertinente disponible, todo lo cual indica que las cinco hormonas no plantean un riesgo para la salud humana cuando se utilizan para estimular el crecimiento del ganado vacuno. En otros términos, los Estados Unidos han acreditado sus argumentos en esta diferencia.

165. Segundo, la noción de que los Estados Unidos o el JECFA deben ofrecer garantías a las CE de que no hay riesgo de efectos adversos derivados del uso de las cinco hormonas es simplemente un intento equivocado de desviar la atención del asunto en cuestión. Como señaló el Órgano de Apelación, "la ciencia no puede nunca aportar una certidumbre absoluta de que una determinada sustancia no tenga en algún caso efectos adversos para la salud".¹⁵⁷ En otros términos, es imposible demostrar la negación absoluta, a pesar de que las CE reclamen dicha garantía a los Estados Unidos y a algunos de los expertos. Esta es la razón por la que los Miembros, para poder imponer restricciones comerciales, deben aportar pruebas y la evaluación de un riesgo real, que sería mitigado por su restricción o medida. Los Estados Unidos y el JECFA han realizado evaluaciones del riesgo y concluido que las hormonas no plantean un riesgo para los consumidores cuando se utilizan para estimular el crecimiento del ganado vacuno. Por eso los Estados Unidos no imponen, como hacen las CE, una prohibición de la importación y venta de carne de ganado vacuno tratado. Las CE deciden prohibir la importación de esta misma carne de vacuno. Por consiguiente, el análisis pertinente es si las CE, en respaldo de su prohibición provisional de la carne de ganado vacuno tratado con estas hormonas, han aportado pruebas suficientes para demostrar que su prohibición provisional se basa en información pertinente disponible y que no hay pruebas científicas suficientes para que las CE realicen una evaluación del riesgo de las hormonas. Las respuestas de los expertos demuestran, de forma general, que las CE no han demostrado ninguno de estos elementos. Las respuestas de los expertos a la pregunta 59 indican específicamente que la conclusión de las CE sobre los efectos sobre el sistema inmunitario u otros efectos adversos derivados del uso de las cinco hormonas como estimulantes del crecimiento en el ganado vacuno carece de fundamento científico.

166. Pregunta 60: Las CE declaran, citando uno de sus "17 estudios"¹⁵⁸, que las concentraciones de residuos de MGA detectados en la carne de los Estados Unidos eran "mucho mayores que las que cabría esperar normalmente". Sin embargo, el estudio al que hacen referencia las CE no indican en realidad concentraciones de residuos en la carne de los Estados Unidos, sino que es uno de una serie de estudios en los que las CE administran, de manera deliberada, al ganado vacuno sobredosis de MGA. Las CE quizá tuvieran la intención de citar otro de sus "17 estudios"¹⁵⁹ en el cual el autor informa de que la medición del MGA en 103 muestras de carne de los Estados Unidos "reveló concentraciones mínimas de MGA en alrededor del 75 por ciento de las muestras". En este informe

¹⁵⁷ Informe del Órgano de Apelación, párrafo 186, que cita los párrafos 8.152 y 8.153 del informe del Grupo Especial.

¹⁵⁸ CE - Prueba documental 16.

¹⁵⁹ CE - Prueba documental 19.

no se brindan datos cuantitativos y no se sugiere que las "concentraciones mínimas" fueran superiores que los niveles de tolerancia de los Estados Unidos. Por consiguiente, las CE no han proporcionado pruebas para respaldar su afirmación de que el MGA es propicio al uso indebido o se administra de una manera que produciría niveles peligrosos de residuos en la carne de los Estados Unidos.

167. Citando de nuevo uno de sus "17 estudios"¹⁶⁰ en el que se crea una situación de uso indebido con el MGA, las CE señalan que el MGA produce un efecto "potenciador" de los residuos de estradiol-17 β en la carne. Es cierto que este estudio demostró un aumento por un factor de 2,6 veces (no del triple, como sugieren las CE) de las concentraciones de estradiol-17 β en el tejido adiposo tras el tratamiento con la dosis del MGA aprobada por la FDA. Esto no es sorprendente si se considera que el MGA, en concentraciones bajas, aumenta la secreción ovárica de estradiol-17 β mediante efectos de retroalimentación negativa de la hormona en el hipotálamo y la hipófisis. Sin embargo, debe señalarse que: 1) los resultados de este estudio son preliminares debido al número limitado de animales utilizados (sólo 2 a 4 animales por grupo de tratamiento), y 2) la concentración media de estradiol-17 β en el tejido adiposo tras el tratamiento con MGA (26 ppt) es 19 veces menor que el nivel de tolerancia estadounidense (480 ppt).¹⁶¹ De nuevo, las pruebas presentadas por las CE simplemente no prueban su afirmación de que el uso del MGA aplicando las buenas prácticas veterinarias produce concentraciones de residuos hormonales superiores a las que se han determinado como inocuas para el consumo humano.

168. La observación de las CE de que es interesante que los Estados Unidos hayan usado el acetato de melengestrol desde la década de los 70 pero que el JECFA recién evaluó el MGA en el año 2000 no guarde relación lógica. La aprobación del MGA en el mercado interno de los Estados Unidos no tiene relación con dónde y cuándo se le pidió al JECFA que realizara una evaluación del MGA. Como se señaló *supra*, el JECFA estableció una IDA (reunión 62ª) y propuso un LMR (reunión 66ª) para el MGA.

169. Los Estados Unidos han examinado la documentación presentada por las CE "tras la decisión del Órgano de Apelación en *Hormonas* en 1998" y no han encontrado evidencia alguna de riesgo derivado del uso del acetato del melengestrol como estimulante del crecimiento en el ganado vacuno. Los Estados Unidos analizaron en detalle estos estudios en su Comunicación de réplica. Los expertos examinaron estos estudios y coinciden con la opinión de los Estados Unidos. Dr. Boobis: "aunque los niveles de exposición aumentarían [en casos de uso indebido], sería en cualquier caso improbable que superaran la IDA, y desde luego no por mucho tiempo. Además, es improbable que se produzca tal situación, dada la forma en la que se utilizan y controlan las hormonas". Dr. Guttenplan: "La posibilidad de una exposición excesiva al MGA existe en las dos vías de administración (oral e implante), pero no puede afirmarse -y no me consta- que una de las vías contribuya con mayor probabilidad a la presencia de concentraciones elevadas en la carne." Dr. Boisseau: "la información científica citada por las Comunidades Europeas no señala ni evalúa si existe alguna diferencia, en términos de posibles efectos adversos sobre la salud humana resultantes del consumo de carne de ganado vacuno tratado con hormonas con fines de promoción del crecimiento, entre la administración de estas hormonas como aditivos del pienso o por medio de implantes". Los Estados Unidos señalan que, aparte de su conclusión general acerca de que sus estudios respaldan su prohibición del MGA, las CE no proporcionan descripción específica alguna de cómo y por qué llegan a esta conclusión, sino que las CE se limitan a quejarse de que los expertos no deben de haber leído su documentación.

¹⁶⁰ CE - Prueba documental 16.

¹⁶¹ Véase 21 C.F.R. § 556.240.

170. Las CE formulan observaciones sobre los niveles de residuos en el caso de implantes no retirados. Los Estados Unidos han proporcionado una descripción detallada de cómo se inyectan los implantes en las orejas del ganado vacuno, que las orejas después se desechan y que las inspecciones *ante mortem* y *post mortem* garantizan que los implantes no ingresen a la cadena alimentaria.¹⁶² La observación de las CE especula acerca de la posibilidad de que una oreja con un implante intacto ingrese a la cadena alimentaria. De nuevo, esto no es nada más que una especulación teórica y no hay ninguna prueba de que esto vaya a ocurrir. Las CE desestiman la respuesta del Dr. Boobis considerándola "infundada". Sin embargo, los Estados Unidos señalan que el Dr. Boobis ha realizado un examen detallado de la documentación que sustenta la prohibición de las CE, y ha basado su conclusión en los resultados de estos mismos documentos.¹⁶³ Los Estados Unidos arribaron a la misma conclusión después de examinar los documentos científicos presentados por las CE.¹⁶⁴

171. Pregunta 61: Las CE intentan desestimar la opinión del Dr. Boisseau porque "no ha realizado ni publicado ningún estudio sobre estas hormonas". Como se mencionó en varios apartados *supra*, esta no es una razón justificada para desestimar la opinión de un experto, ni es un criterio que las CE hayan aplicado de forma general a otros expertos (o incluso al mismo experto, en función de la respuesta).

172. Las CE cuestionan la "objetividad e imparcialidad" del razonamiento de los Dres. Boobis y Boisseau. La retórica de las CE con respecto a las respuestas de estos expertos es inadecuada. En lugar de citar pruebas que realmente respalden la postura de las CE sobre estas hormonas, las CE, en un intento de desechar el asesoramiento de los expertos, buscan impugnar la credibilidad de las personas imparciales que han accedido a colaborar con el Grupo Especial en su empeño. Para los Estados Unidos, el hecho de que los Dres. Boisseau y Boobis "[hayan] trabajado en el grupo del JECFA que examinó algunas de estas hormonas" no es un hecho negativo, sino un testimonio de su idoneidad, así como una prueba contra el argumento reiterado de las CE de que carecen de experiencia pertinente en el estudio de las hormonas.

173. Las CE señalan que las opiniones de los Dres. Boobis y Boisseau se "basa[n] en la premisa de que existe una relación dosis-respuesta (umbral), a pesar de la acumulación de abundantes pruebas recientes que demuestran que esta premisa ya no puede considerarse válida para varias de estas hormonas, como es, sin duda, el caso del estradiol-17 β , la progesterona, la testosterona y el zeranol". A pesar de haber afirmado esto mismo a lo largo de sus observaciones, las CE de nuevo hacen caso omiso de que ninguno de los expertos coincide con la opinión de las CE:

Estradiol 17 β : Dr. Boisseau: "las pruebas científicas en las que se basan los Dictámenes del SCVPH no respaldan la conclusión de que los efectos cancerígenos del estradiol-17 β tienen relación con algún otro mecanismo, distinto de la actividad hormonal".¹⁶⁵ Dr. Boobis: "los efectos cancerígenos del estradiol son una consecuencia de su actividad endocrina". Dr. Guttenplan: "no se puede descartar un efecto perjudicial, aunque improbable si se aplican buenas prácticas veterinarias". Dr. Cogliano: "las CE no han demostrado que los niveles que se encuentran en los

¹⁶² Véase, por ejemplo, la Comunicación de réplica de los Estados Unidos, sección II.B.4; las Observaciones de los Estados Unidos sobre las respuestas de los expertos, sección C.6.

¹⁶³ Véase el examen del Dr. Boobis de los estudios de Daxenberger sobre el MGA y su uso indebido. Respuesta del Dr. Boobis a la pregunta 62.

¹⁶⁴ Véase, por ejemplo, la Comunicación de réplica de los Estados Unidos, sección II.B.4.

¹⁶⁵ Respuesta del Dr. Boisseau a la pregunta 16.

residuos en la carne, agregados a los niveles preexistentes presentes en los seres humanos expuestos, podrían inducir genotoxicidad y proliferación celular".¹⁶⁶

Testosterona y progesterona: Dr. Boisseau (respecto a ambas hormonas): "las pruebas científicas en las que se basan los Dictámenes del SCVPH no respaldan la conclusión de que los efectos cancerígenos [de cualquiera de las dos hormonas] estén relacionados con ningún otro mecanismo, distinto de su actividad hormonal".¹⁶⁷
Dr. Guttenplan: "La progesterona y la testosterona se han investigado ampliamente, su evaluación parece correcta y se basa en la dosis sin efecto y en un coeficiente de seguridad. (52ª reunión del JECFA, informe WHA TRS 893.)" Dr. Boobis: "No hay pruebas de que las hormonas testosterona o progesterona tengan potencial genotóxico."¹⁶⁸

Zeranol: Dr. Boisseau: "las pruebas científicas en las que se basan los Dictámenes del SCVPH no respaldan la conclusión de que los efectos cancerígenos del zeranol están relacionados con un mecanismo distinto de su actividad hormonal".¹⁶⁹
Dr. Guttenplan: "No hay pruebas concluyentes de las CE de que las cinco hormonas distintas del estradiol-17 β [es decir, incluido el zeranol] tengan potencial genotóxico cuando se consumen como residuos en la carne."¹⁷⁰ Dr. Boobis: "No hay pruebas convincentes de que el acetato de trembolona, el acetato de melengestrol y el zeranol sean genotóxicos. Los resultados fueron negativos en una serie de pruebas para determinar la genotoxicidad. [...] No hay por lo tanto prueba de que ninguna de las hormonas sea genotóxica *in vivo* a los niveles presentes en la carne de los animales tratados. Incluso si no se respetaran las buenas prácticas veterinarias, los niveles de exposición a las hormonas serían tales que no se podría anticipar genotoxicidad *in vivo*."¹⁷¹

174. Las CE se quejan de que los Dres. Boobis y Boisseau arribaron a sus conclusiones a pesar del hecho de que "no se dispone de información suficientes o [] los conocimientos existentes presentan amplias lagunas". De nuevo, las CE no presentan ninguna prueba en respaldo de esta conclusión y es una declaración con la cual los expertos no están de acuerdo.¹⁷²

175. Las CE citan a los Dres. Sippell, De Brabander y Cogliano, y señalan que aunque "no se han pronunciado en esta pregunta en particular" las CE están seguras de que, de haber respondido, habrían respaldado el argumento de las CE. Esto es simplemente una conjetura y contradice la objeción

¹⁶⁶ Respuesta del Dr. Cogliano a la pregunta 18.

¹⁶⁷ Respuesta del Dr. Boisseau a la pregunta 21.

¹⁶⁸ Respuesta del Dr. Boobis a la pregunta 21.

¹⁶⁹ Respuesta del Dr. Boisseau a la pregunta 21.

¹⁷⁰ Respuesta del Dr. Guttenplan a la pregunta 21.

¹⁷¹ Respuesta del Dr. Boobis a la pregunta 21.

¹⁷² Véanse las Observaciones de los Estados Unidos sobre las respuestas de los expertos, sección C.3 c).

previa de las CE a que los expertos respondan a preguntas a las que no habían indicado con anterioridad que podían responder.¹⁷³

176. Pregunta 62: Las CE se remiten a sus observaciones sobre las respuestas de los Dres. Boisseau y Boobis a la pregunta anterior. Los Estados Unidos hacen lo mismo. Las CE insinúan su opinión respecto de la respuesta del Dr. Boisseau, señalando que la afirmación del Dr. Boisseau sólo tiene el sentido si "su intención fuera indicar que las lagunas e incertidumbres que las CE han identificado en su evaluación del riesgo merecen una mayor investigación y estudio". Los Estados Unidos consideran que la respuesta del Dr. Boisseau es suficientemente clara sin la ayuda adicional de las CE: "estos nuevos datos no demuestran que haya importantes lagunas, insuficiencias y contradicciones en la información científica utilizada por el JECFA para la realización de sus evaluaciones del riesgo".

177. Las CE expresan su disconformidad por la falta de "conocimientos específicos" del Dr. Boobis y afirman haber aclarado las respuestas del Dr. Boobis sobre la base de "un examen más cuidadoso por un verdadero experto". La retórica de las CE es inadecuada y fuera de lugar. El propósito de este procedimiento no es que las CE sustituyan las respuestas de los expertos cuya colaboración ha solicitado el Grupo Especial por las opiniones de "verdaderos expertos" que colaboren con las CE en la argumentación de esta diferencia. Esto frustraría el objeto mismo de la solicitud del Grupo Especial de asesoramiento por un grupo imparcial de expertos para aclarar los argumentos técnicos formulados por las partes. Los Estados Unidos han proporcionado un argumento detallado de por qué el estudio de Leffers examinado por el "experto" de las CE no respalda la afirmación que las CE sostienen que respalda.¹⁷⁴ El Dr. Boobis concluye lo siguiente acerca de las supuestas lagunas en la información científica:

Los estudios científicos iniciados por las CE desde 1997 proporcionan poca información que respalde la opinión de que se han detectado nuevas e importantes lagunas, insuficiencias y contradicciones en la información y los conocimientos científicos actualmente disponibles sobre estas hormonas y que es necesario realizar estudios adicionales antes de que sea posible evaluar los riesgos para la salud derivados del consumo de carne de animales tratados. Si bien se ha obtenido información adicional sobre varios aspectos de las hormonas en cuestión, gran parte de la información no era concluyente, en ocasiones no era relevante y en algunos casos simplemente confirmaba o ampliaba conocimientos previos. Los resultados obtenidos no descubrieron ningún nuevo motivo de preocupación sobre el riesgo de la exposición a los residuos de hormonas en la carne de ganado vacuno tratado para estimular su crecimiento.

178. Las CE coinciden con el Dr. Guttenplan, de quien sostienen que "[p]roporciona algunos ejemplos de los campos en los que se han determinado lagunas e incertidumbres y señala algunas de las investigaciones adicionales necesarias antes de que las CE puedan realizar una evaluación del riesgo más completa". El respaldo de las CE a la respuesta del Dr. Guttenplan es irónico dado que la mayoría de las supuestas lagunas señaladas en su respuesta se refieren al estradiol-17 β , la hormona para la cual las CE afirman haber realizado una evaluación del riesgo en el sentido del párrafo 1 del

¹⁷³ Véanse las Observaciones de las CE sobre las respuestas de los expertos a la pregunta 2 ("La respuesta del Dr. Boisseau, en la que dice: 'En mi correo electrónico de 26 de abril de 2006 he indicado que no considero que estoy en condiciones de responder a esta pregunta', hace dudar de la fiabilidad de su respuesta a la pregunta 1 y, de hecho, a las demás preguntas.").

¹⁷⁴ Véanse las Observaciones de los Estados Unidos sobre las respuestas de los expertos, párrafos 79 y 80.

artículo 5 del Acuerdo MSF.¹⁷⁵ Si, como parecen sostener las CE en sus observaciones, hay lagunas sustanciales en estos datos, no está claro cómo pueden las CE justificar una prohibición permanente de su uso. Los Estados Unidos señalan las siguientes observaciones del Dr. Guttenplan sobre las hormonas prohibidas provisionalmente, para las que existen, según las CE, lagunas sustanciales en los datos científicos:

Pregunta 21: "No hay pruebas concluyentes de las CE de que las cinco hormonas distintas del estradiol-17 β tengan potencial genotóxico cuando se consumen como residuos en la carne. Hay algunos indicios de que algunas de estas hormonas tienen un potencial genotóxico, pero en general el potencial es débil. La testosterona y la progesterona dan resultado negativo en los ensayos de genotoxicidad. El zeranol puede inducir transformaciones en los cultivos de células epiteliales de mama, con una eficiencia similar a la del estradiol, pero el mecanismo no se conoce, y el resultado es negativo o marginalmente activo en otros ensayos. La trembolona da resultado negativo o marginalmente activo en los ensayos genotóxicos *in vitro*. El acetato de melengestrol da resultado negativo en los ensayos de genotoxicidad. Es probable que cualquier efecto genotóxico de las cinco hormonas se pueda minimizar mediante buenas prácticas veterinarias."

Pregunta 61: "La progesterona y la testosterona se han investigado ampliamente, su evaluación parece correcta y se basa en la dosis sin efecto y en un coeficiente de seguridad. (52ª reunión del JECFA, informe WHA TRS 893.)" "Acetato de melengestrol. La evaluación del acetato de melengestrol parece correcta. Se han realizado estudios concienzudos sobre su metabolismo y capacidad estrogénica. No se proporcionó información sobre concentraciones efectivas en la carne de vacuno. (JECFA 62 FNP 41/16.)"¹⁷⁶

D. CONCLUSIÓN

179. Las observaciones de las CE sobre las respuestas de los expertos no proporcionan ninguna prueba o argumento que permita descartar el asesoramiento de los expertos al Grupo Especial. Como demostraron los Estados Unidos en su presentación del 30 junio de 2006 sobre las respuestas de los expertos y las presentes observaciones de los Estados Unidos, las respuestas de los expertos confirman que las CE no han basado su prohibición permanente de la carne y los productos cárnicos de ganado vacuno tratado con estradiol-17 β para estimular su crecimiento en una evaluación del riesgo en el sentido del párrafo 1 del artículo 5 del Acuerdo MSF porque, entre otras cosas, las CE no han realizado una "evaluación del riesgo, adecuada a las circunstancias" y no han respaldado las conclusiones científicas expuestas en sus Dictámenes con las pruebas científicas citadas en éstos. Además, las prohibiciones de las CE de la carne y los productos cárnicos de ganado vacuno tratado con cualquiera de las otras cinco hormonas no son medidas provisionales en el sentido del párrafo 7 del artículo 5 del Acuerdo MSF porque no están basadas en la "información pertinente disponible" ni hay insuficientes pruebas científicas para realizar una evaluación del riesgo para cada una de las hormonas.

¹⁷⁵ Véase la Primera comunicación escrita de las Comunidades Europeas, párrafo 17.

¹⁷⁶ Véase el análisis de los comentarios del Dr. Guttenplan sobre la trembolona en: Comentarios de los Estados Unidos sobre las respuestas de los expertos, párrafo 48.