

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

Informe del Grupo Especial

Addendum

El presente addendum contiene el anexo G 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 F: Add.6

ANEXO G

TRANSCRIPCIÓN DE LA REUNIÓN CONJUNTA DEL GRUPO ESPECIAL CON LOS EXPERTOS CIENTÍFICOS, CELEBRADA LOS DÍAS 27 Y 28 DE SEPTIEMBRE DE 2006

27 de septiembre de 2006, mañana

Presidente

1. Buenos días. Quisiera dar la bienvenida a las partes, a los expertos del Grupo Especial y a los representantes de organizaciones internacionales a esta reunión conjunta de los dos Grupos Especiales; el Grupo Especial sobre el asunto *Estados Unidos - Mantenimiento de la suspensión de obligaciones en la diferencia CE - Hormonas*, denominado WT/DS320, y el Grupo Especial sobre el asunto *Canadá - Mantenimiento de la suspensión de obligaciones en la diferencia CE - Hormonas*, denominado WT/DS321. Los expertos que hoy están con nosotros son el Dr. Boisseau, el Profesor Boobis, el Dr. Cogliano, el Profesor De Brabander, el Profesor Guttenplan y el Profesor Sippell. Contamos con representantes de las secretarías de las tres instituciones internacionales: la Comisión del Codex Alimentarius, el Comité Mixto FAO/OMS de Expertos en Aditivos Alimentarios, conocido como JECFA, y el Centro Internacional de Investigaciones sobre el Cáncer, conocido como CIIC. Los representantes son la Dra. Angelika Tritscher, secretaria del JECFA de la OMS, y la Dra. Annika Wennberg, secretaria del JECFA de la FAO, el Dr. Kazuaki Miyagishima, Secretario del Codex, y el Dr. Cogliano, uno de los seis expertos del Grupo Especial, que también es jefe del Grupo de Identificación y Evaluación de Sustancias Cancerígenas del CIIC.

2. Invito ahora a los jefes de las delegaciones de cada parte a presentarse y a presentar a los demás miembros de sus delegaciones. Les agradeceré que entreguen la lista de los miembros de sus delegaciones a la secretaria del Grupo Especial si no lo han hecho ya. En primer lugar, las Comunidades Europeas, por favor.

Comunidades Europeas

3. Buenos días. Me llamo Theofanis Christoforou. Soy Asesor Jurídico Principal de la Comisión Europea en Bruselas y seré el jefe de la Delegación en estos dos días. Si están de acuerdo, cada miembro de la Delegación se presentará.

4. Buenos días. Me llamo Thomas Jürgensen. Trabajo para la Comisión Europea.

5. Buenos días. Me llamo Sybilla Fries. Soy del Servicio Jurídico de la Comisión Europea, ahora con base en Ginebra.

6. Buenos días, Presidente. Me llamo Gudrun Gallhoff. Trabajo para la Dirección General de Salud y Protección de los Consumidores de la Comisión Europea.

7. Buenos días. Brian Marchant, de la Comisión; trabajo para la D. G. de Comercio.

8. Buenos días. Lothar Ehring, Comisión Europea, D. G. de Comercio.

9. Buenos días. Me llamo Lars Berner y trabajo en la Delegación de las CE, aquí en Ginebra.

10. Caballeros, esta es la Delegación como tal, los funcionarios, abogados y otros asesores. Ahora, tenemos con nosotros una larga lista de expertos y dejaremos que cada uno de ellos se presente también, comenzando por el Sr. Dan Sheehan.
11. Daniel Sheehan, de Daniel M. Sheehan y Asociados.
12. Annie Sasco, de la Universidad de Burdeos, especialista en epidemiología del cáncer.
13. Manfred Metzler, Catedrático de Química de Alimentos de la Universidad de Karlsruhe (Alemania).
14. Niels Skakkebaek, Catedrático Médico, Crecimiento y Reproducción, de la Universidad de Copenhague.
15. Henrik Leffers, Microbiólogo, Crecimiento y Reproducción (Copenhague).
16. Profesor François André, de la Facultad Nacional de Veterinaria de Nantes, Laboratorio Nacional de Referencia de Hormonas, Ministerio de Agricultura.
17. Alain Paris, del Instituto Nacional de Investigación Agronómica. Soy especialista en el metabolismo de los esteroides.
18. Profesor Heinrich Meyer, de la Universidad Técnica de Munich. Soy Jefe de Bioquímica y Fisiología de la Universidad Técnica. Gracias.
19. Soy el Prof. Frederik Vom Saal, de la Universidad de Columbia, Misuri, en los Estados Unidos.
20. También forman parte de la Delegación representantes de los Estados Miembros de la Comunidad Europea, y, si están de acuerdo, se presentarán ellos mismos. Gracias.
21. Jukka Pesola, Consejero, Comisión Permanente de Finlandia.
22. Soy Christian Forwick, de la Misión Alemana en Ginebra.
23. Soy Sebastian Keyserlingk, del Ministerio de Agricultura de Alemania.
24. Soy Anders Christiansen, de la Misión Danesa en Ginebra.
25. Luca Burmeister, Misión Danesa en Ginebra.
26. Lukas Paul, de la Misión Alemana aquí en Ginebra.
27. Cédric Pène, de la delegación alemana en Ginebra.
28. Blas Vicente, Misión Española en Ginebra.

Presidente

29. Gracias. Los Estados Unidos, por favor.

Estados Unidos

30. Buenos días, Sr. Presidente, miembros del Grupo Especial. Me llamo Jay Taylor, de la Oficina del Representante de Comercio de los Estados Unidos. A mi izquierda está Dan Hunter, de la Oficina del Representante de Comercio de los Estados Unidos aquí en Ginebra. A mi derecha está la Dra. Adele Turzillo, de la Agencia de Alimentos y Medicamentos. A la derecha de Adele está Steve Wolfson, de la Agencia de Protección Ambiental. A su derecha está Kelly Stange, del Servicio Exterior de Agricultura. A su derecha está George York, de la Oficina del Representante de Comercio de los Estados Unidos aquí en Ginebra. Al otro lado de la mesa, frente a George, está el Dr. Ralph Cooper, de la Agencia de Protección del Medio Ambiente. Al lado del Dr. Cooper está Rita Kishore, del Servicio de Seguridad e Inspección de los Alimentos del Departamento de Agricultura de los Estados Unidos. Al lado de Rita está el Dr. Richard Ellis, Asesor, que trabajó anteriormente en la Administración de Alimentos y Medicamentos de los Estados Unidos. Y al lado de Richard está el Dr. Gregg Claycamp, de la Administración de Alimentos y Medicamentos de los Estados Unidos. Gracias.

Presidente

31. Entonces, tiene la palabra el Canadá.

Canadá

32. Gracias, Sr. Presidente. Soy Rambod Behboodi, Primer Secretario aquí, en la Comisión Canadiense en la OMC. Están conmigo hoy como asesores en la defensa de este caso, a mi izquierda, el Sr. Rob McDougall, de la Oficina de Legislación Comercial, y a mi derecha, el Sr. Kevin Thompson, también de la Oficina de Legislación Comercial del Departamento de Relaciones Exteriores y Comercio Internacional. El resto de los miembros de la delegación, comenzando por el extremo izquierdo, son Angela Webb, quien es Asistente Legal, y el Dr. Don Grant, quien es asesor del Gobierno del Canadá. Al lado del Sr. Thompson tenemos al Dr. Jim MacNeil, quien es jefe del Centro de Residuos de Medicamentos Veterinarios, de la Agencia Canadiense de Inspección de Alimentos. Tenemos también a la Sra. Michele Cooper, Primera Secretaria de la Misión Canadiense y el Sr. Vasken Khabayan, quien es Segundo Secretario de la Misión Canadiense, y frente a mí, el Sr. Evan Lewis, de las Divisiones de Barreras Técnicas y Normativas, del Departamento de Asuntos Exteriores y Comercio Internacional, y el Sr. Bill Bryson, del Departamento de Agricultura. Gracias.

Presidente

33. Gracias. Quisiera continuar, presentando a los miembros de los Grupos Especiales. A mi derecha está el Embajador William Ehlers, Embajador del Uruguay en la India. A mi izquierda está la Sra. Claudia Orozco, que ha sido funcionaria principal del Gobierno de Colombia y que actualmente trabaja en Bruselas como asesora independiente. Y yo, Tae-yul Cho, que soy Presidente de estos Grupos Especiales. Soy Embajador y Representante Delegado de la Misión de Corea, aquí, en Ginebra. Los dos Grupos Especiales están compuestos por las mismas personas y, de acuerdo con las partes, celebramos una reunión conjunta con los expertos consultados por los Grupos Especiales.

34. Quisiera también presentar a los funcionarios de la Secretaría que asistirán al Grupo Especial: el Sr. Yves Renouf, Funcionario Jurídico del Grupo Especial; la Sra. Xuewei Feng, Secretaria del Grupo Especial, y la Sra. Gretchen Stanton, Sra. Serra Ayril y Sra. Christiane Wolff, de la División de Agricultura y Productos Básicos de la Secretaría de la OMC. Finalmente, quisiera informar a las partes sobre la presencia del Sr. Nsoh, interno de la División de Agricultura, y la Sra. Esther Katende, interna de la División de Asuntos Jurídicos de la OMC.

35. Como todos ustedes saben, además de la petición común de las partes, el Grupo Especial ha decidido que esta reunión con los expertos esté abierta a la observación por el público, por medio de un circuito cerrado de televisión. Quisiera también dar la bienvenida a quienes están observando esta reunión desde otra sala en este momento. Quisiera recordar a los espectadores que están observando esta reunión del Grupo Especial que no está permitido grabar ni filmar durante las reuniones del Grupo Especial a nadie que no pertenezca a la Secretaría de la OMC. A fin de asegurar un acto metódico y como cortesía para todos, pido también a todos, incluidos los que participan en la reunión del Grupo Especial y quienes observan la reunión del Grupo Especial, que apaguen sus teléfonos móviles durante toda la reunión.

36. Además, quisiera subrayar que las partes pueden solicitar que los micrófonos públicos se apaguen cuando se discuta cualquier documento o información confidencial. Finalmente, si la reunión se pospone o suspende, especificaré la hora en que se reanudará, para conocimiento de quienes están presentes en esta sala, pero también para quienes ven esta vista desde la CR II.

37. Quisiera también recordarles que las reuniones de los grupos especiales de la OMC se graban en cinta y que en la reunión de hoy, así como en la de mañana, se facilitará, a petición de las partes, la interpretación simultánea en inglés, español y francés de la emisión pública de esta vista por medio de circuito cerrado de televisión, en la Sala CR II. Por lo tanto, sírvanse comprobar que usan los micrófonos cuando se dirijan al Grupo Especial y, sobre todo, sírvanse hablar lentamente. Quisiera expresar mi solidaridad con los intérpretes de esta reunión, teniendo en cuenta su naturaleza sumamente técnica. También quisiera recordar a los expertos y a las partes que la interpretación está sujeta a limitaciones y dificultades y, por lo tanto, el lenguaje técnico se interpretará correctamente sólo si se expone a una velocidad razonable. En la medida de lo posible, deberán facilitarse a los intérpretes las notas o declaraciones preparadas, a fin de facilitar su labor y asegurar una interpretación exacta.

38. Pasando a una breve historia de las actuaciones de los Grupos Especiales, quisiera recordar que, en su reunión del 17 de febrero del año pasado, el Órgano de Solución de Diferencias decidió, de conformidad con el artículo 6 del Entendimiento sobre Solución de Diferencias, establecer dos Grupos Especiales, según las solicitudes de las Comunidades Europeas. Recuerdo, además, que los Grupos Especiales celebraron una primera reunión conjunta sustantiva con las partes y terceros, del 12 al 15 de septiembre de 2005.

39. Después de su primera reunión sustantiva, el Grupo Especial decidió, el 20 de octubre del año pasado, consultar a expertos con conocimientos científicos especializados sobre el tema tratado en esta diferencia. En consulta con las partes, el Grupo Especial aprobó procedimientos de trabajo para sus consultas con los expertos científicos y técnicos. Estos procedimientos de trabajo se comunicaron a las partes el 25 de noviembre de 2005.

40. El Grupo Especial recibió sugerencias de los expertos de tres organizaciones internacionales, a saber: la Comisión del Codex Alimentarius, el Comité Mixto FAO/OMS de Expertos en Aditivos Alimentarios, el CIIC, así como de las partes. Después de consultar a las partes sobre los expertos candidatos, el Grupo Especial nombró, como he mencionado, al Dr. Boisseau, al Profesor Boobis, al Dr. Cogliano, al Profesor De Brabander, al Profesor Guttenplan y al Profesor Sippell, para actuar como expertos científicos en esta diferencia.

41. De conformidad con los procedimientos de trabajo y después de haber tenido en cuenta los comentarios de las partes, el 13 de abril de este año, el Grupo Especial envió preguntas a los expertos y organizaciones internacionales. Se solicitó a los expertos que respondieran por escrito antes del 12 de junio de 2006 y estas respuestas se comunicaron a las partes. En julio, se enviaron también a los expertos las observaciones y observaciones sobre las observaciones recibidas de las partes y las respuestas de los expertos.

42. El objetivo de la reunión del día de hoy es que el Grupo Especial obtenga aclaraciones adicionales sobre los asuntos científicos y debatir las respuestas escritas de los expertos a las preguntas. Se dará también a las partes la oportunidad de discutir las respuestas de los expertos a las preguntas.

43. Esta reunión, de dos días de duración, procederá de la siguiente manera. Antes de emprender un examen de los asuntos científicos específicos en consideración, el Grupo Especial dará primero la oportunidad a cada experto y representante de las organizaciones internacionales a que se presente y que realice algunas breves observaciones de presentación, sobre todo relativo a las observaciones escritas de las partes sobre sus respuestas específicas a estas preguntas. Pero sírvanse tener en cuenta que estas observaciones deberán ser lo más generales que sea posible, puesto que, posteriormente, discutiremos con más detalle cada asunto.

44. Posteriormente, el Grupo Especial tiene la intención de limitar sus debates a cinco campos que están relacionados estrechamente con las secciones específicas incluidas en las preguntas escritas del Grupo Especial a los expertos. Aclararé los campos concretos en un momento. En cada uno de los cinco campos concretos, daré la palabra a las partes, para que hagan preguntas a los expertos, basándose en la información y observaciones escritas recibidas hasta ahora, dirigidas a un experto en particular o a los expertos en general. El Grupo Especial también formulará algunas preguntas, al comienzo o después de las preguntas de las partes, dependiendo del asunto. Una vez que haya finalizado el proceso de preguntas y respuestas de un campo, invitaré a los expertos y a los representantes de las organizaciones internacionales a que, si lo desean, hagan algunas observaciones finales, antes de pasar al siguiente campo. Además de los cuatro campos predeterminados, hemos previsto también un quinto campo, para abordar cualquier asunto que no se hubiera abordado en ninguno de los cuatro campos.

45. En lo que respecta a las preguntas formuladas a los expertos por las partes, el Grupo Especial procederá de la siguiente manera. En cada sección, el Grupo Especial dará primero la palabra a las Comunidades Europeas para que hagan preguntas a los expertos. A continuación, los Estados Unidos y el Canadá tendrán la oportunidad de formular sus preguntas a los expertos, incluso cualquier pregunta de seguimiento a las formuladas por las Comunidades Europeas. Después de ello, las Comunidades Europeas tendrán la oportunidad de formular cualquier pregunta de seguimiento a las formuladas por los Estados Unidos y el Canadá. El Grupo Especial es consciente de que estos son oficialmente dos procedimientos y se asegurará de que las partes dispongan de amplias oportunidades para hacer las preguntas necesarias para comprender claramente los hechos. Sin embargo, el Grupo Especial señala que los asuntos científicos son similares en ambos casos y quisiera solicitar encarecidamente a las partes que eviten repetir las preguntas. Sírvanse todos tener en cuenta que esta reunión se ha convocado principalmente para oír las opiniones de los expertos y que las partes tendrán amplias oportunidades de expresar sus opiniones en nuestra reunión de la próxima semana.

46. Finalmente, una vez que hayamos cubierto las cinco secciones específicas, me gustaría dar a cada experto y a los representantes de las organizaciones internacionales la oportunidad de formular observaciones finales sobre los debates que hayan tenido lugar hasta ese momento. No tengo la intención de invitar a las partes a que hagan ninguna observación final durante esta reunión, puesto que tendrán la oportunidad de discutir más a fondo cualquier asunto pertinente durante la segunda reunión sustantiva del Grupo Especial con las partes, programada para el lunes y martes próximos.

47. Quisiera subrayar que el Grupo Especial puede hacer preguntas complementarias en cualquier momento durante el acto. Además, aunque el Grupo Especial o las partes pueden formular una pregunta a uno o más expertos determinados, todos los expertos deberán sentirse libres de responder a preguntas específicas si lo desean. Si formulan observaciones, se pide tanto a las partes como a los expertos que reduzcan al mínimo la repetición de observaciones que hayan remitido anteriormente al Grupo Especial por escrito. Quisiera también recordarles a todos que se espera que los expertos y los

representantes de organizaciones internacionales respondan a preguntas científicas y técnicas; deben abstenerse de abordar asuntos jurídicos, por ejemplo relativos a la interpretación del Acuerdo MSF.

48. Quisiera también recordar que el objetivo de la reunión del día de hoy es aprovechar la presencia de los expertos para permitir al Grupo Especial conocer mejor los asuntos científicos que tenemos ante nosotros. Los expertos del Grupo Especial han sido seleccionados después de amplias consultas. Quisiera expresar el agradecimiento del Grupo Especial por sus contribuciones y su presencia en el día de hoy. Estoy seguro de que las partes también harán el mejor uso de su experiencia en estos dos días.

49. Quisiera también aclarar que el personal de la Secretaría elaborará un resumen de toda la información proporcionada por los expertos y por las organizaciones internacionales en sus respuestas escritas a las preguntas, así como una transcripción de la información proporcionada por los expertos y los representantes de las organizaciones internacionales en la reunión de hoy y mañana. Se pedirá a cada experto que examine este resumen y la transcripción y que confirme su exactitud. Estos documentos formarán parte de los informes del Grupo Especial sobre estas diferencias.

50. Por último, pero no menos importante, quisiera recordar que nosotros, los miembros del Grupo Especial, no tenemos una formación científica. Por lo tanto, quisiera pedir a los expertos que tengan esto en cuenta al responder a las preguntas y que expliquen los asuntos en términos accesibles, proporcionando la información que sea necesaria sobre los conceptos subyacentes. A fin de obtener un panorama más claro con respecto a las seis hormonas en cuestión, quisiera también invitar a quienes tomen la palabra a que aclaren a cuál de las seis hormonas en cuestión se refiere su pregunta o respuesta.

51. Ahora, me gustaría presentar los cinco campos que mencioné antes. A fin de facilitar una discusión centrada, el Grupo Especial desea estructurar la reunión en cinco campos concretos que están relacionados con las preguntas escritas originales del Grupo Especial: el primer campo trata sobre términos y definiciones, y corresponde principalmente a la sección A de las preguntas escritas del Grupo Especial a los expertos; el segundo campo consiste en las técnicas de evaluación del riesgo, y corresponde aproximadamente a la sección B de las preguntas del Grupo Especial y a algunas de las preguntas del Grupo Especial a las organizaciones internacionales; el tercer campo está relacionado con pruebas científicas pertinentes, y corresponde aproximadamente a la sección D de las preguntas del Grupo Especial a los expertos; el cuarto campo está relacionado con la evaluación del riesgo por las CE, y corresponde aproximadamente a la sección C y a algunos elementos de la sección D de las preguntas del Grupo Especial, y el quinto campo abarca, como he mencionado, las posibles preguntas complementarias que no encajen en las categorías anteriores.

52. En sus respuestas, los expertos pueden, si lo desean, remitirse a diversos documentos, incluidas las comunicaciones y pruebas documentales de las partes. Estos documentos están archivados en las carpetas del armario que está allí, o en los CD-ROM. Los CD-ROM pueden abrirse y visualizarse en los ordenadores portátiles que hay cerca de sus asientos. El personal de la Secretaría puede ayudarlos a localizar estos documentos, si es necesario.

53. A menos que haya alguna observación o pregunta, podemos ahora proceder a oír los breves comentarios de presentación de los expertos. En primer lugar, daré la palabra a los expertos en orden alfabético, comenzando con el Dr. Boisseau, y después a los representantes de las organizaciones internacionales. Dr. Boisseau, tiene la palabra.

Dr. Boisseau

54. Gracias, Sr. Presidente. En primer lugar, quisiera disculparme por mi voz; he contraído un resfriado hace un tiempo y temo que mi voz no será muy clara; sin embargo, haré lo posible para hacerme entender. Mi nombre es Jacques Boisseau y estoy retirado de la vida profesional desde hace 4 años. Anteriormente, dirigí la Agencia Nacional de Medicamentos Veterinarios de Francia (ANMV), durante 20 años. Fui miembro del Comité de Medicamentos Veterinarios de la Unión Europea durante 14 años, y lo dirigí durante 6 años, mientras estaba todavía en Bruselas. Durante 13 años he participado en todas las reuniones del JECFA y he tenido el honor de presidirlo en cuatro ocasiones, y de ser vicepresidente en cinco ocasiones. Finalmente, durante 15 años, he sido responsable de la delegación francesa del CCRVDF, es decir, del Comité del Codex sobre Residuos de Medicamentos Veterinarios en los Alimentos. Así pues, he precisado en mi *curriculum vitae* que en estos cargos no he trabajado científicamente en el campo de las hormonas. Por lo tanto, no he publicado nada acerca de este tema y supongo que he tenido el honor de formar parte de este grupo especial de expertos debido a mi experiencia en materia de evaluación de la inocuidad de los residuos de medicamentos veterinarios en los alimentos. Quisiera hacer ahora tres observaciones que podrían ayudar a los debates que tendrán lugar en estos dos días.

55. La primera observación es la siguiente: se han formulado a los expertos 64 preguntas precisas y les ha correspondido responder con precisión estas preguntas. En consecuencia, creo que sería conveniente que las observaciones sobre las respuestas de los expertos, así como las críticas, se refieran a las respuestas relativas a preguntas formuladas y no a preguntas que no se han formulado. Una segunda observación consistiría en proponer que nos pongamos todos de acuerdo sobre el procedimiento de análisis del riesgo. Con ello quiero decir que sería necesario que podamos aclarar juntos, de común acuerdo, lo que atañe al procedimiento de evaluación del riesgo en comparación con el procedimiento de gestión del riesgo; que seamos igualmente capaces de ponernos de acuerdo en que es un peligro, un potencial, un "hazard" en inglés, y de lo que es un riesgo. Finalmente, que podamos tener una perspectiva común de lo que es una evaluación del riesgo cualitativa con respecto a lo que podría llamarse una evaluación del riesgo cuantitativa. Finalmente, para terminar, ya que quisiera ser breve, creo que deberíamos aclarar juntos las especificidades de la realización de un análisis del riesgo de una sustancia endógena en comparación con la que debería corresponder a sustancias xenobióticas. Eso es todo, señor Presidente. Gracias.

Presidente

56. Gracias. Profesor Boobis, por favor.

Dr. Boobis

57. Gracias, Sr. Presidente. Me llamo Alan Boobis. Actualmente soy Profesor de Farmacología Bioquímica del Imperial College de Londres, donde también soy Director del Departamento de la Unidad de Toxicología de la Salud. Mi formación original es en farmacología, en la Universidad de Glasgow, pero desde 1976 he participado en estudios sobre el metabolismo xenobiótico de compuestos extraños y en toxicología, particularmente en los mecanismos de la carcinogénesis de los contaminantes de la dieta. En los últimos 15 años he participado en comités nacionales, regionales e internacionales de asesoría, como miembro independiente de varios comités de asesoría sobre la seguridad de las sustancias químicas, tanto plaguicidas y fármacos veterinarios, como productos de consumo. He publicado más de 200 artículos en revistas sometidas a arbitraje, entre ellos, unos pocos sobre temas de investigación sobre hormonas. Actualmente tengo dos alumnos de doctorado y un investigador becario posdoctorado, que trabajan en aspectos de la toxicidad de los estrógenos.

58. Hoy tengo muy pocas observaciones que hacer específicamente acerca del asunto en cuestión porque me reservo para ampliar mis respuestas a las preguntas. En este momento, sólo quisiera hacer

una observación general: en la evaluación del riesgo, es importante reconocer que no es posible establecer la seguridad con certeza absoluta. La seguridad es un concepto que está relacionado con la probabilidad de daño y esta es la razón por la que usamos expresiones como "sin riesgo apreciable". En la evaluación de riesgos no tenemos un concepto de riesgo cero, porque, en términos científicos estrictos de evaluación de riesgos, este se considera una probabilidad: la probabilidad de daño basada en el peligro del compuesto y las condiciones específicas de exposición al agente en consideración. Gracias.

Presidente

59. Gracias. Dr. Cogliano, por favor.

Dr. Cogliano

60. Gracias, Sr. Presidente, miembros del Grupo Especial. Me llamo Vincent Cogliano. Soy Jefe del Programa de Monografías del CIIC, en el Centro Internacional de Investigaciones sobre el Cáncer, en Lyon (Francia). Las monografías del CIIC constituyen un sistema de exámenes científicos expertos en los que convocamos a grupos internacionales de trabajo de expertos científicos para evaluar la posible carcinogenicidad de diversos agentes. Al principio, investigaban los agentes químicos, pero desde entonces han evolucionado e investigan también exposiciones ocupacionales, mezclas químicas, factores relativos a los hábitos de vida, y agentes físicos y biológicos. En más de 35 años de historia del Programa de Monografías, hemos investigado más de 900 agentes y hemos identificado aproximadamente 400 como posiblemente cancerígenos para los seres humanos, incluidos 100 agentes que se considera que se ha comprobado que causan cáncer a los seres humanos.

61. Estoy aquí tal vez por una doble función: en parte por mi función en el Centro Internacional de Investigaciones sobre el Cáncer, pero también como miembro del Comité de expertos. Antes de venir al CIIC, trabajé casi 20 años en la Agencia de Protección Ambiental de los Estados Unidos, en Washington, DC, donde formé parte de la Oficina de Investigación y Desarrollo, evaluando los peligros para la salud de las sustancias químicas presentes en el medio ambiente. En este momento no voy a hacer ninguna afirmación específica acerca del riesgo o de la evaluación del riesgo, pero estoy preparado para ayudar al Grupo Especial de cualquier manera que pueda, respondiendo las preguntas que se formulen hoy. Gracias.

Presidente

62. Gracias. Entonces, tiene la palabra el Profesor De Brabander. Por favor.

Dr. De Brabander

63. Gracias, Sr. Presidente. Me llamo Hubert De Brabander. Sé que mi nombre es difícil de pronunciar para los que no hablan holandés, pero haremos lo posible. Tal vez me pueden poner un apodo o algo si desean dirigirse a mí. Soy de Bélgica, de la Universidad de Gante, de la Facultad de Medicina Veterinaria. Tengo formación como químico y durante mi doctorado en química también obtuve un título en química ambiental, y el medio ambiente seguirá preocupándome el resto de mi vida. Después, me ofrecieron un puesto en la Facultad de Medicina Veterinaria y sigo allí, como Jefe del Departamento de Salud Pública Veterinaria y Seguridad de los Alimentos. En el transcurso de los años he trabajado principalmente en química analítica, análisis de residuos. Hice un segundo doctorado en química analítica de alimentos (aggregaat hoger onderwijs) y también un doctorado en ciencias veterinarias. Como pueden ver, tengo formación en química analítica, pero en el transcurso de los años me he "veterinizado" un poco, diría yo. Lo que puedo ofrecer al Grupo Especial es mi formación, mis experiencias en el análisis de residuos y mi experiencia práctica en el control de compuestos legales e ilegales. Gracias.

Presidente

64. Gracias. Profesor Guttenplan.

Dr. Guttenplan

65. Me llamo Dr. Guttenplan. Tengo un doctorado en química pero he trabajado en bioquímica y carcinogénesis durante más de 30 años. Tengo también un máster en salud pública y ciencias medioambientales. Me he dedicado a la docencia en bioquímica durante unos años y he trabajado en carcinogénesis durante 30 años. Al responder las preguntas, observé que uno de los temas más difíciles de evaluar era la palabra "potencial". Apareció muchas veces: este es un cancerígeno potencial, este es un peligro potencial; y esto nos lleva de nuevo a la noción de riesgo; casi cualquier sustancia química puede ser tóxica si la dosis es lo suficientemente alta. Creo que este ha sido un campo muy difícil de determinar para el Grupo Especial; qué es una dosis peligrosa, y si las dosis de hormonas que hay en el ganado producen concentraciones en los seres humanos que son peligrosas. Estoy preparado para responder cualquier pregunta con mis respuestas en el transcurso del día. Gracias.

Presidente

66. Gracias. Profesor Sippell, por favor.

Dr. Sippell

67. Gracias, Sr. Presidente. He preparado para la presentación algunas diapositivas con PowerPoint.¹ (Pueden pasar la primera.) Sí, ahí ven mi afiliación; soy el único de los expertos que es médico, específicamente, catedrático de Pediatría, y he dirigido la División de Endocrinología y Diabetología Pediátrica durante más de 25 años ya, y también he dirigido un laboratorio de endocrinología pediátrica relativamente bien desarrollado. Nuestra especialidad consiste en efectuar análisis refinados de esteroides en muestras muy pequeñas de niños, bebés prematuros y adultos.

68. (Siguiente; sólo la primera línea de la segunda diapositiva, por favor.) Soy relativamente un recién llegado en el campo y es muy interesante que esta diferencia lleva más de un decenio, y hasta donde sé, ningún pediatra, mucho menos un endocrinólogo pediatra, ha participado como miembro de uno de sus comités de expertos. Hasta donde tengo conocimiento, tampoco ha participado en estas diferencias ninguna de las muy activas organizaciones científicas, por ejemplo, la Sociedad de Endocrinología Pediátrica Lawson Wilkins, que actúa en Norteamérica, de modo que no sólo en los Estados Unidos sino también en el Canadá, o la Sociedad Europea de Endocrinología Pediátrica. Este hecho es incomprensible y paradójico en vista del hecho de que los niños prepúberes son, indudablemente, los miembros más sensibles y vulnerables de la población.

69. (Siguiente punto; sí, puede dejarlo ahí.) Los niños tienen el tamaño corporal más pequeño pero la mayor esperanza de vida, y considero (siguiente, por favor) que mi misión aquí es la de abogado y portavoz de los niños y de sus necesidades específicas. Sólo recuerden que los niños no son simplemente adultos pequeños, sino algo muy especial y, sin duda, son nuestro futuro. En mis lecturas (ahora puede seguir) he tenido la impresión de que la validez del bioanálisis supersensible de células recombinantes de estradiol es un aspecto crucial en el debate en cuestión. Quisiera recordarles que este análisis supersensible se ha elaborado en los Institutos Nacionales de Salud, la institución de investigación más destacada y avanzada de los Estados Unidos. Con nuestros colegas estadounidenses, quienes, en general, realmente no cuestionan la validez de este análisis (puede pasar a la siguiente, por favor), la novedosa observación de concentraciones significativamente más altas de

¹ Las diapositivas del Dr. Sippell están en el anexo 1 de esta transcripción.

estradiol -E2 significa estradiol, el esteroide sexual femenino- en las niñas prepúberes que en los niños explica claramente, por primera vez, características fundamentales de la biología humana. Muchas preguntas que antes no tenían respuesta, muchas preguntas biológicas básicas, pueden responderse ahora mediante este análisis supersensible del estradiol en muestras biológicas pequeñas, que ha significado un enorme avance. Por ejemplo, el inicio de la pubertad se produce, en promedio, un año antes en las niñas que en los niños. Esto se explica fácilmente por una exposición más alta a estrógenos de origen endógeno en las niñas, procedente de los ovarios, que no están durmientes durante la etapa prepuberal sino que están activos, en un nivel bajo. El segundo aspecto es la maduración ósea mucho más rápida en las niñas que en los niños, con el resultado de que la maduración ósea culmina, en promedio, a los 15 años en las niñas, mientras que en los niños esto ocurre a los 17 años.

70. (Siguiendo punto.) La estatura adulta más baja en las mujeres que en los hombres, en una media de 13 centímetros: en todas las poblaciones, los hombres son más altos que las mujeres. Esto sólo puede explicarse por esta secreción prepuberal de estrógenos más alta en las niñas que en los niños. (Siguiendo.) El peso para la estatura o índice de masa corporal más alto en las niñas que en los niños al comienzo de la pubertad normal también se explica fácilmente por este hecho. Tenemos pruebas de que la exposición a los estrógenos aumenta el peso y pueden ver en la siguiente diapositiva una parte de nuestra propia investigación. Pueden ver, a la izquierda, en el gráfico del recuadro amarillo, que había 50 niñas con pubertad precoz central; en algunas de ellas, la pubertad había comenzado ya a los dos años de edad, y en el momento del diagnóstico, su peso era ya dos desviaciones estándar mayor que la media para la edad y el sexo. Por lo tanto, la exposición a los estrógenos -en estos casos, supersecreción endógena de estrógenos- lleva a un mayor peso. Y hemos demostrado que el tratamiento de este trastorno no aumenta el peso: pueden ver que el valor de la desviación estándar del IMC se mantiene estable o desciende.

71. (Siguiendo, por favor, y ya termino.) La incidencia de la pubertad precoz central, como les he dicho, es aproximadamente 10 veces más alta en las niñas que en los niños. Esto sólo puede explicarse por el hecho de que las niñas tienen concentraciones más altas de estrógenos, antes de la pubertad, que los niños. (Siguiendo.) En cambio, la incidencia de retraso constitucional de la pubertad es mucho más frecuente en los niños que en las niñas.

72. (Y luego la última diapositiva.) Las consideraciones éticas. Deben tenerse siempre en cuenta. Para investigar si la ingesta de carne de vacuno tratada con hormonas eleva las concentraciones de estrógenos en niños y niñas prepúberes, las pruebas no se pueden realizar en niños y niñas sanos, porque ello supondría infligirles lesiones físicas y psicológicas. (Y la siguiente.) Los estudios epidemiológicos de comparación de los efectos adversos en poblaciones masivas -y he leído en algunas observaciones que esto se defiende- en niños sanos que comen carne de ganado vacuno tratado con hormonas y no tratado, compararlos tampoco sería ético. Tenemos que proteger a los niños de ensayos clínicos innecesarios. Esto no sólo está escrito (puede continuar) en la Declaración de Helsinki, sino también en todas las directrices sobre buena práctica clínica, y en la resolución reciente del Parlamento de la UE sobre mejores medicamentos para los niños. Les agradezco su atención.

Presidente

73. Gracias. Solicito ahora al Dr. Miyagishima, representante del Codex, que tome la palabra.

Dr. Miyagishima

74. Gracias, Sr. Presidente, y gracias a todos los miembros del Grupo Especial por haber brindado la oportunidad a la Secretaría de la Comisión del Codex Alimentarius de ser invitada a esta vista del Grupo Especial. La Comisión del Codex Alimentarius es uno de los tres organismos internacionales

que fijan normas que se enumeran explícitamente en el Anexo A del Acuerdo MSF. La Comisión del Codex Alimentarius fue creada a principios de la década de los 60 por la FAO y la OMS como organismo intergubernamental, funcionando bajo los auspicios de estas dos organizaciones madres. La función principal del Codex es fijar normas internacionales sobre alimentos y otros textos relacionados, con el objetivo de proteger la salud de los consumidores y garantizar el uso de prácticas justas en el comercio de alimentos. El Codex, al fijar normas internacionales, actúa como organismo internacional de gestión de riesgos, si lo planteo en el marco global del análisis de riesgos. El Codex, como tal, no lleva a cabo ninguna evaluación del riesgo, sino que se basa en el trabajo efectuado por los órganos científicos de la FAO y la OMS a este respecto. La membresía de la Comisión del Codex Alimentarius está abierta a todos los estados miembros de la FAO o de la OMS. Actualmente, el Codex cuenta con 174 países miembros; por lo tanto, abarca más o menos el 99 por ciento de la población mundial. El Codex tiene una organización miembro, las Comunidades Europeas, ingresaron formalmente en el Codex en noviembre de 2003. El organismo más alto de toma de decisiones del Codex es la Comisión del Codex Alimentarius, que solía reunirse cada año después de la creación del Codex; luego, la Comisión pasó a reunirse cada dos años, y desde 2003, la Comisión se reúne de nuevo todos los años.

75. La Comisión aprueba los proyectos finales de normas elaborados por sus órganos auxiliares, y el Codex tiene más de 20 órganos auxiliares que abarcan distintos campos de especialización. A finales de la década de los 80, el Codex decidió ampliar su campo de actividades para cubrir los residuos de los medicamentos veterinarios en los alimentos. El Codex creó así el Comité del Codex sobre Residuos de Medicamentos Veterinarios en los Alimentos, conocido como CCRVDF. Este Comité se reunió por primera vez en 1986 y continuó reuniéndose cada año hasta 1992; desde entonces, se reúne más o menos a intervalos de 18 meses. El CCRVDF actúa como órgano auxiliar de la Comisión del Codex Alimentarius en temas relacionados con los residuos de medicamentos veterinarios en los alimentos y, como he mencionado antes, no realiza ninguna evaluación del riesgo. Este Comité basa todas las recomendaciones que envía a la Comisión en la asesoría científica brindada por el JECFA. Desde luego, el JECFA abarca un campo más amplio, no solo la cuestión de los residuos de medicamentos veterinarios; sino que también abarca los aditivos y contaminantes de los alimentos y, como tal, asesora a otros órganos auxiliares de la Comisión del Codex Alimentarius.

76. Sr. Presidente, este es un breve resumen de la historia y la misión de la Comisión del Codex Alimentarius, y estoy dispuesto a proporcionar aclaraciones adicionales o información complementaria a la información escrita que hemos proporcionado. Quisiera hacer hincapié en el hecho de que representamos -junto con las secretarías conjuntas del JECFA- a nuestros órganos respectivos y, en mi caso, no representamos directamente a los estados miembros. Tendré mucho gusto en responder a las preguntas sobre los procedimientos y los hechos, pero soy bastante reacio a formular observaciones sobre aquellas preguntas que requieren juicios de valor o algún análisis o evaluación de datos científicos. Gracias, Sr. Presidente.

Presidente

77. Gracias. Quisiera invitar ahora a los representantes del JECFA, Dra. Tritscher y Dra. Wennberg, a tomar su turno de palabra, para que hagan sus observaciones de presentación.

Dra. Tritscher

78. Gracias, Sr. Presidente. Me llamo Angelika Tritscher; soy de la Organización Mundial de la Salud, aquí, en Ginebra. En la OMS, trabajo en el Programa Internacional sobre Seguridad Química. En el Programa, soy responsable del Programa de Sustancias Químicas en los Alimentos. La función principal de este Programa de Sustancias Químicas en los Alimentos es actuar como secretaría científica de los organismos expertos internacionales que realizan la evaluación del riesgo derivado de los residuos químicos en los alimentos. Tenemos dos órganos expertos, el JECFA y la JMPR.

La JMPR es la Reunión Conjunta sobre Residuos de Plaguicidas, pero no tiene relevancia en este caso. El otro órgano experto, como se ha mencionado ya, es el Comité Mixto de Expertos en Aditivos Alimentarios, que a pesar del nombre, como ya se ha mencionado, se ocupa no sólo de los aditivos alimentarios sino también de los contaminantes, las toxinas naturales y los residuos de los medicamentos veterinarios en los alimentos.

79. Brevemente acerca de mi formación: tengo formación en ciencia de los alimentos; tengo un título de máster en ciencia de los alimentos y un doctorado en toxicología bioquímica. Sin embargo, como ya se ha mencionado, no estoy aquí en calidad de experta científica. Mi función aquí, en este Grupo Especial, es para explicar los procedimientos y las metodologías y definiciones de la evaluación del riesgo del JECFA, como secretaria científica del Comité.

80. Quisiera decir unas palabras acerca del JECFA, explicar qué es el JECFA. El JECFA es un órgano experto científico internacional independiente. Es administrado conjuntamente por la FAO y la OMS. No es un Comité permanente, de modo que los expertos del JECFA son invitados para cada reunión, dependiendo de los compuestos del orden del día y las tareas por realizar. Como ya se ha explicado, en el ámbito internacional de la inocuidad de los alimentos, el JECFA es el órgano de evaluación del riesgo y no se ocupa de ninguna manera de actividades de gestión del riesgo, que en el ámbito internacional son responsabilidad del Codex y de sus órganos auxiliares. Como se ha mencionado, el JECFA es administrado conjuntamente por la FAO y la OMS, y ambas tienen funciones complementarias en la administración de este Comité y la invitación de los respectivos expertos. La función de la secretaria de la OMS, según la función de la OMS, consiste en invitar a expertos que realizan la evaluación toxicológica de los datos disponibles y luego, junto con la FAO -y mis colegas de la secretaria de la FAO explicarán con más detalle la función de la FAO y de los expertos de la FAO en conjunto- se realiza la evaluación de riesgos. Los expertos de la OMS realizan la evaluación toxicológica.

81. El JECFA se reunió por primera vez hace 50 años -la primera reunión fue en 1956-, lo que significa que el JECFA no sólo me antecede sino también a la Comisión del Codex Alimentarius. En el transcurso de los años, el JECFA realmente ha realizado el trabajo preliminar de desarrollar los principios de cómo se realiza actualmente la evaluación del riesgo de las sustancias químicas en los alimentos, tanto en el ámbito internacional como nacional. Además de realizar el trabajo preliminar, existe una mejora continua con el transcurso de los años, como se ha publicado en los informes de cada reunión del JECFA. Todas las publicaciones del JECFA son de dominio público, lo que actualmente significa, afortunadamente, que están disponibles en Internet y también impresas. Publicamos informes de cada reunión que dan la descripción precisa de los datos que permiten extraer la conclusión. Luego, tenemos monografías toxicológicas, publicadas en la Serie sobre Aditivos Alimentarios de la OMS, que dan una descripción pormenorizada de toda la base de datos toxicológicos, incluida la lista completa de referencias. Esto es todo acerca de la transparencia del resultado de los procedimientos del JECFA. Tendré mucho gusto en responder las preguntas que puedan plantearse sobre los procedimientos del JECFA, en particular las metodologías de evaluación del riesgo, etc. Y con esto quisiera ceder la palabra a mi colega de la FAO. Gracias.

Dra. Wennberg

82. Gracias, Sr. Presidente. Me llamo Annika Wennberg, y como ha dicho mi colega, la Dra. Tritscher, soy la secretaria del JECFA de la FAO. Trabajamos juntas; tenemos funciones complementarias para servir al JECFA como Comité científico independiente en ámbitos internacionales. Como se ha mencionado también, el JECFA existe desde hace algún tiempo, desde 1956, y empezó efectivamente a evaluar medicamentos veterinarios en 1987. La primera reunión dedicada a los residuos de los medicamentos veterinarios tuvo lugar en 1987, y el JECFA también empezó a elaborar los principios generales para la evaluación de los residuos en los medicamentos veterinarios en los alimentos. Bajo la constitución de la FAO, el JECFA se reúne

según el artículo 6, que estipula que la Conferencia del Consejo de la FAO puede crear comités y grupos de trabajo para estudiar e informar sobre asuntos referentes al objetivo de la organización. Estos integran a personas nombradas a título personal, debido a su competencia especial en temas técnicos. Pueden establecerse también comités mixtos según ese artículo. Esta es la base del apoyo de la FAO a la labor del JECFA.

83. Yo tengo un doctorado en nutrición y metabolismo por la facultad de medicina de Gotemburgo, en Suecia. He trabajado también en evaluaciones de medicamentos veterinarios en mi puesto anterior como empleada de la Agencia de Productos Sanitarios de Suecia. Sin embargo, estoy aquí como secretaria del JECFA, para responder a las preguntas y aclaraciones que puedan formularse o solicitarse acerca de los procedimientos y los principios del JECFA, no para responder a ninguna pregunta sobre los temas en cuestión. Gracias por invitarme y con esto termino mi presentación.

Presidente

84. Gracias a todos por sus presentaciones y, sobre todo, por su brevedad. Creo que esto concluye la parte introductoria de nuestra sesión de esta mañana, y ahora paso al asunto principal del día de hoy, la consideración de asuntos específicos en los cinco campos que he mencionado. En el primer campo quisiera decirles que el Grupo Especial quisiera primero formular algunas preguntas sobre algunos términos, conceptos y definiciones. Formularé nuestras preguntas una por una, y después de escuchar las respuestas de los expertos y de las partes, pasaré a la siguiente pregunta.

85. La primera pregunta del Grupo Especial es: por favor, explique los términos genotóxico, mutágeno, y cancerígeno. ¿Cómo están relacionados? ¿En qué difieren? ¿Cuáles son las consecuencias si una sustancia es genotóxica, mutágena y/o cancerígena? Agradeceré cualquier respuesta de cualquiera de los expertos presentes, por favor.

Dr. Guttenplan

86. Una sustancia genotóxica es aquella que daña el ADN. Muchas sustancias genotóxicas son mutágenas y muchas sustancias genotóxicas son cancerígenas. El que acarreen un riesgo depende de la dosis.

Presidente

87. Dr. Boobis.

Dr. Boobis

88. Sólo una aclaración adicional sobre algunos de estos términos. Un compuesto cancerígeno es aquel que causa alguna anomalía del control del crecimiento y produce un tumor. Puede originarse por muchos mecanismos diferentes. Uno de ellos es por medio del daño directo al ADN, lo que es genotoxicidad, y mutagenicidad es un cambio en la secuencia del ADN causado por una genotoxina. Por lo tanto, hay varios mecanismos diferentes de genotoxicidad, algunos de ellos debidos a la interacción directa con el ADN.

Presidente

89. Mis colegas han preguntado si puede hablar algo más lentamente.

Dr. Boobis

90. Por lo tanto, hay muchos mecanismos diferentes de genotoxicidad, por ejemplo, uno puede interferir con el huso mitótico, que es el aparato que determina cómo se dividen las células, o podría haber una modificación directa del ADN, lo que podría llevar a una mutación, un cambio hereditario del ADN. Estos mecanismos pueden causar cáncer, pero hay otras posibilidades, por ejemplo, un estímulo mitogénico, algo que estimula las células para que se dividan. Tal vez errores aleatorios durante la replicación normal pueden llevar a la selección de células que tienen un potencial tumorigénico y podrían generar un tumor. Por lo tanto, es fundamental, en la evaluación del riesgo de algo que produce cáncer en un animal -que es simplemente una expresión descriptiva, es decir, que observamos un tumor en un animal- que, si es posible, determinemos el modo de acción o mecanismo que da lugar a estos tumores; y si se demuestra que el compuesto causa genotoxicidad, determinar, si es posible, cómo ese compuesto causó la genotoxicidad. No todas las genotoxicidades son iguales, porque algunas son directas y otras son indirectas.

Presidente

91. Gracias. Me pregunto si alguno de nuestros colegas del Grupo Especial...

Comunidades Europeas

92. Gracias, Sr. Presidente. ¿Me permite formular una pregunta aclaratoria? La pregunta es a los dos científicos que ya se han manifestado, creo que en particular al Dr. Boobis. Dr. Boobis, en respuesta a la pregunta 2, usted ha señalado con respecto al potencial genotóxico que el compuesto podría ser capaz de causar genotoxicidad, y luego usted dice generalmente *in vivo*. Luego, usted continúa diciendo que queda por determinar si la genotoxicidad se expresa efectivamente *in vivo*. Por lo tanto, hay algunas palabras y cada palabra, desde luego, cambia significados y significaciones específicas. La pregunta es: ¿tenemos que encontrar siempre genotoxicidad *in vivo*? ¿Basta a veces que observemos en muchos experimentos genotoxicidad *in vitro*? y ¿hay ejemplos de sustancias que hemos aceptado que son genotóxicas sobre la base del gran número de experimentos *in vitro*? No comprendo bien qué quiere decir cuando dice usted que queda por determinar si la genotoxicidad se expresa efectivamente *in vivo*. Podría, por favor, ampliar su explicación, y llegado el caso ...

Presidente

93. Antes de dar la palabra al Dr. Boobis, quisiera recordar a las delegaciones que tendremos más oportunidades de intercambiar nuestras discusiones sobre los asuntos específicos en relación con las técnicas de evaluación del riesgo, etc. Por lo tanto, por qué no limitan en este momento sus preguntas a los términos y las definiciones, y después, más adelante, pasará a las discusiones en detalle sobre los asuntos específicos.

Comunidades Europeas

94. Sr. Presidente, mi pregunta entonces es sencilla. ¿Tenemos que observar siempre genotoxicidad *in vivo* antes de concluir que la sustancia es genotóxica? Gracias.

Presidente

95. En realidad, tengo una pregunta. Tengo una pregunta sobre cuál es el significado de estudios *in vivo* y estudios *in vitro*. ¿Puedo pedir a los expertos que respondan primero esta pregunta antes de contestar a la pregunta formulada por las CE. ¿Dr. Boobis?

Dr. Boobis

96. Bien, *in vitro* significa fuera del organismo, generalmente, en un sistema que utiliza células en un tubo de ensayo o en una placa de cultivo. *In vivo* significa en todo el organismo, en el organismo intacto. Y, a causa de los muchos mecanismos protectores, tanto metabólicos como de reparación, existe un juicio aceptado de que la observación de una respuesta *in vitro* en una célula aislada no necesariamente se traduce en una respuesta en el animal entero. Esta es una de las razones, hasta donde tengo conocimiento, de que casi todas las estrategias de examen de genotoxicidad incluyan un componente que, si uno realiza un método basado en el riesgo, debiera buscar la confirmación de un resultado positivo *in vitro* con un método *in vivo* aceptado por la OCDE, de los cuales existen varios.

Presidente

97. ¿Podría usted contestar a la pregunta de las CE?

Dr. Boobis

98. Está en gran medida incluido en esta respuesta, Sr. Presidente, que el potencial es que hay indicaciones de una sustancia que da positivo *in vitro* pero que en realidad no se describe como sustancia genotóxica *in vivo* o sustancia genotóxica verdadera en lo que respecta al riesgo de dicho compuesto hasta que se lleve a cabo un estudio adecuado sobre los mecanismos y se efectúe una prueba *in vivo* para confirmar dicha observación *in vitro*. Hay ejemplos de compuestos que son claramente genotóxicos *in vitro* que dan resultado negativo *in vivo*, y la evaluación del riesgo ha procedido sobre la base de que la genotoxicidad no se expresa en la situación *in vivo* por una de varias razones.

Presidente

99. Gracias. ¿Desea hacer una pregunta?

Estados Unidos

100. Gracias, Sr. Presidente. Dr. Boobis, para seguir con su respuesta, si puedo. ¿Podría por favor explicar la relación, si la hay, entre genotoxicidad y carcinogenicidad? Por ejemplo, si un compuesto es genotóxico, ¿es también cancerígeno?

Dr. Boobis

101. Esta es la razón por la cual traté de distinguir, en un sentido limitado, entre genotoxicidad y mutagenicidad. La respuesta a la pregunta de si un compuesto que es genotóxico siempre es cancerígeno es claramente que no. Hay muchos compuestos que causan genotoxicidad en pruebas *in vitro* mediante mecanismos que no se expresan *in vivo* a causa de los mecanismos de reparación y desintoxicación por enzimas del metabolismo xenobiótico. Lo que es más claro es que un compuesto que es mutágeno, un mutágeno de acción directa, que reacciona con el ADN, es con frecuencia cancerígeno. Pero decir que una genotoxina equivale a carcinogenicidad no es correcto y es la razón por la cual ponemos tanto empeño en entender los mecanismos de la genotoxicidad y la pertinencia de las observaciones *in vitro* para el resultado *in vivo*.

Presidente

102. También quisiera recordar a los otros expertos que tienen libertad para responder a cualquier pregunta formulada por el Grupo Especial o por las partes. En lo que respecta a las preguntas de las partes, entiendo que cada delegación tiene su propio grupo de preguntas que formular a los expertos

sobre los términos y las definiciones. Por lo tanto, agradeceré que limiten sus preguntas en este momento sólo a las relacionadas con las respuestas dadas por los expertos, y después daré la oportunidad a cada delegación para que formule su propio grupo de preguntas a los expertos sobre este tema en concreto. ¿Está esto claro? Bien. Luego, como pregunta relacionada, entendemos que las respuestas de los expertos se han referido con frecuencia a mecanismos genotóxicos y hormonales. ¿A qué se refiere el término mecanismo en este contexto? Y también, como pregunta complementaria, ¿cómo actúa un receptor hormonal y qué significa realmente "receptor hormonal"? Estas son dos preguntas relacionadas del Grupo Especial. Daría la palabra a cualquiera de los expertos. Dr. Boobis.

Dr. Boobis

103. Propongo, si le parece bien, contestar la primera mitad y quizás uno de los otros expertos puede contestar la segunda mitad. En términos de mecanismo, existe este concepto que ha evolucionado en los 10 últimos años o más, dirigido por el Programa Internacional sobre Seguridad Química y otros, de tratar de comprender la carcinogenicidad de una manera más profunda que simplemente la observación de anomalías del crecimiento, que en eso consiste, después de todo, un tumor. Y de ahí ha surgido la idea de modo de acción, y un modo de acción es una serie de acontecimientos fundamentales que son necesarios para llevar a la formación del tumor, y estos acontecimientos fundamentales comprenden los cambios biológicos inducidos por la sustancia química y los acontecimientos posteriores que luego llevan a la aparición del cáncer. En el caso de un mecanismo, son los propios acontecimientos moleculares los que son responsables de dichos cambios. Por lo tanto, un mecanismo hormonal en ese sentido significaría que es el efecto endocrino u hormonal del compuesto el que produce posteriormente cambios que den lugar a la aparición de un tumor, mientras que un mecanismo genotóxico sería el caso en que hay un mecanismo independiente del efecto hormonal que produce daños en el ADN directamente que producen el tumor. Esto no quiere decir que no haya situaciones en las que puedan producirse ambos, en las que podría haber elementos de más de un mecanismo.

Presidente

104. Gracias. Dr. Cogliano, por favor.

Dr. Cogliano

105. Muchas gracias. En el Centro Internacional de Investigaciones sobre el Cáncer, los grupos de trabajo de expertos han estado usando mecanismos que afectan a sus evaluaciones de la carcinogenicidad durante aproximadamente 15 años. Y la razón por la que es importante tratar de comprender el mecanismo si se puede es que a veces a uno le permite saber que los sucesos, los procesos que se producen en los animales de experimentación, son pertinentes para los seres humanos, y en otros casos le permiten saber a uno que los procesos que ocurren en los animales de experimentación no tienen lugar en los seres humanos. El CIIC ha tenido experiencia de muchos casos en los que aumenta la inquietud porque lo que está ocurriendo en los animales de experimentación es pertinente para los seres humanos, y en otros casos reduce o descarta la importancia de las pruebas en animales de experimentación porque no es pertinente para los seres humanos. Estos principios se explican con detalle en las directrices del CIIC, conocidas como preámbulo a las monografías del CIIC. También quisiera decir que no siempre es necesario comprender el mecanismo. Por ejemplo, se determinó, mediante estudios epidemiológicos, que muchas sustancias cancerígenas, como el amianto, el cloruro de vinilo, o el benceno, causan cáncer antes de que nadie comprendiera el mecanismo por el cual causaban cáncer. Sin embargo, cuando sí comprendemos el mecanismo, nos ayuda a situar las pruebas experimentales en un mejor contexto acerca de si podrían ser predictivas o no para los seres humanos.

Presidente

106. Gracias. Dr. Boobis.

Dr. Boobis

107. Sólo quisiera añadir que una de las razones por las cuales se pone tanto énfasis en entender el mecanismo y el modo de acción es que puede informar la interpretación de una relación entre dosis y efecto, y que desde luego es uno de los asuntos sobre los que se trata en esta diferencia. Si entendemos cómo surge el tumor, podemos entender también cuál es la naturaleza probable de una relación entre dosis y efecto.

Presidente

108. Gracias. Dr. Guttenplan, por favor.

Dr. Guttenplan

109. Una parte de la pregunta eran los efectos de mecanismos diferentes en la carcinogénesis y hemos hablado ya acerca de los efectos genotóxicos. Es decir, el daño directo al ADN. Un mecanismo hormonal produce un incremento del crecimiento o proliferación de algunas células que son sensibles a las hormonas. Podría haber un cáncer incipiente o una única célula que podría no crecer durante la vida del organismo, pero en presencia de un estímulo, como una hormona, esa célula podría crecer, y después, convertirse en un tumor. Por lo tanto, estas diferencias en terminología son básicas y esa es otra razón por la cual el mecanismo es importante, para comprender cómo actúan estos compuestos diferentes.

Presidente

110. Gracias. ¿Está listo alguno de los expertos para contestar la segunda parte de mi pregunta sobre qué es un receptor hormonal y cómo funciona en términos del mecanismo hormonal? Dr. Guttenplan, por favor.

Dr. Guttenplan

111. Sí, hay algunas células ... Mi identificador cayó sobre mi controlador y estoy oyendo en francés y hablando en inglés. Muy bien, así suena mejor. Hay algunas células que en su superficie tienen, lo que podríamos llamar proteínasceptoras que pueden aceptar estrógeno, y cuando aceptan el estrógeno, empiezan a crecer, y eso es una célula receptora de estrógeno, lo que llamamos una célula positiva para los receptores de estrógeno. Por lo tanto, normalmente crecerían a una velocidad muy lenta o no crecerían, pero en presencia de estrógeno se estimula su crecimiento.

Presidente

112. Gracias. ¿Alguna otra pregunta complementaria? Sí, Dr. Boobis.

Dr. Boobis

113. Creo que también es pertinente que el sistema endocrino, el sistema dentro del cual actúan las hormonas, es una red de hormonas y una red de receptores, y forma parte del mecanismo de control fisiológico normal del organismo. Estas hormonas evolucionaron como uno de los procesos mediante los cuales podemos funcionar como organismos. Son moléculas de señalización que son transportadas por la sangre desde lugares remotos de producción a sus lugares de acción, y por lo

tanto difieren de otras moléculas de señalización que se producen localmente. Lo importante acerca de una hormona es que es distribuida realmente por la sangre y es una parte esencial de la fisiología normal. Por lo tanto, nos estamos refiriendo a hormonas como residuos contra un fondo existente de actividad hormonal, ciertamente en el caso de las hormonas endógenas, perdón, las hormonas naturales.

Presidente

114. Gracias. Dr. Sippell.

Dr. Sippell

115. Sí, quisiera añadir que esta red a la que aludía el Dr. Boobis es especialmente sensible en los niños, más sensible que en los adultos. Y esto es muy importante también en los niveles de los receptores. Alguna función de los receptores es realmente muy diferente a las de los individuos adultos, a fin de permitir el crecimiento y el desarrollo en la pubertad.

Presidente

116. Gracias. Dr. Guttenplan.

Dr. Guttenplan

117. Sí, probablemente es evidente para la mayoría de las personas, pero sólo menciono alguno de los órganos que son receptores de estrógenos bien conocidos, que son las mamas, la próstata, los ovarios y el útero. Y una observación algo diferente acerca de los efectos genotóxicos, que el Dr. Sippell me recordó, es que los efectos genotóxicos pueden ser mucho más eficaces si la célula se divide rápidamente; por lo tanto, los niños constituyen una población excepcionalmente sensible a los efectos genotóxicos, también, no sólo a los efectos hormonales sobre la replicación de las células.

Presidente

118. Gracias. Pero por qué causan sólo cáncer de próstata y de mama, aparte de ...

Dr. Guttenplan

119. Bien, nadie dice que sólo causan aquellos, los estrógenos probablemente intervienen en el cáncer de ovario y en el cáncer de útero.

Presidente

120. La siguiente pregunta es: ¿qué es un residuo marcador? ¿Cómo se establece? ¿Y qué es un residuo fijado? ¿Por qué es significativo? Dr. De Brabander, por favor.

Dr. De Brabander

121. ¿Podría repetir la pregunta, Sr. Presidente?

Presidente

122. ¿Qué es un residuo marcador, cómo se establece, qué es un residuo fijado y por qué es significativo a este respecto?

Dr. De Brabander

123. Cuando se administra un medicamento, o si se administra un compuesto a un ser humano o a un animal, es metabolizado, y esa metabolización es diferente según el compuesto, y también según la especie. Cuando se metaboliza, puede ser diferente para los seres humanos, puede ser diferente para los animales, puede ser diferente en animales diferentes, y si se quiere, y pienso en la cuestión del control, si se desea controlar que se administre un determinado compuesto, se tiene que mirar el metabolito que encontrará en una matriz determinada. Lo que llamo una matriz es la orina, las heces, la carne, cualquier cosa de la que se disponga y que se pueda medir. El residuo marcador es el residuo que se encontrará. Esta es una definición general para mí como control; será diferente si se considera desde un punto de vista veterinario. ¿Y qué es un residuo fijado? Puede ser un residuo que se fija, por ejemplo, a los tejidos o a otros compuestos, de modo que hay que usar técnicas especiales para extraerlo. Gracias.

Presidente

124. Antes de dar la palabra a mis colegas, daré la palabra a la Dra. Wennberg y al Dr. Boisseau.

Dra. Wennberg

125. Gracias, Sr. Presidente. El JECFA también ha proporcionado una definición de residuo marcador, que está en línea con lo que ha señalado el Profesor De Brabander. Es una manera de definir realmente lo que se desea analizar. Es el medicamento original, o cualquiera de sus metabolitos, o una combinación de estos con una relación con la concentración de los residuos totales de los medicamentos veterinarios en cada uno de los tejidos, es decir, los tejidos diana. Lo que se desea medir es la concentración del fármaco en cualquier momento entre su administración y el agotamiento de los residuos hasta la concentración segura. Por lo tanto, significa que, para poder recomendar límites máximos de residuos que serán útiles en el control del uso inocuo de un medicamento veterinario, hay que tener un método, un método analítico, que mide una sustancia química que está relacionada con el medicamento veterinario que se ha administrado, bien el propio medicamento o una combinación del mismo y un metabolito, o un metabolito del medicamento que se forma en el organismo del animal. Las definiciones de residuos fijados son los residuos que no pueden extraerse mediante el método empleado para medir los residuos del medicamento en el tejido en cuestión. Hay maneras diferentes de fijar sustancias químicas a diversos componentes de los tejidos, proteínas, lípidos, hidratos de carbono, etc., y la manera de determinar si estos residuos deberán incluirse o no en la definición del residuo es un asunto a determinar caso por caso, en función del comportamiento de estos residuos fijados, si pueden ser liberados por mecanismos enzimáticos o de otra índole, o si realmente están completamente fijados e inactivados como tales por su fijación a las moléculas en el tejido. Gracias.

Presidente

126. Gracias. Dr. Boisseau.

Dr. Boisseau

127. Gracias, Sr. Presidente. Unas palabras, en primer lugar, acerca del residuo marcador. Hay un desafío para quienes realizan la evaluación que a menudo se encuentran confrontados con la complejidad de la metabolización de una sustancia que, por lo tanto, da lugar con el tiempo a una multitud de derivados cuyas concentraciones pueden ser más o menos importantes, y con la necesidad de tener un método de control sencillo; por lo tanto, hay que llegar a combinar ambas.

128. La evaluación toxicológica tiene por objeto identificar, en cuanto a un efecto tóxico considerado pertinente para la evaluación de los productos, todos los residuos que incluyen a la vez la sustancia original y los metabolitos que se asocian a este aspecto tóxico. La mayoría de las veces, el metabolismo no da lugar a un solo residuo que se asocie a este efecto tóxico. Por lo tanto, para simplificar el control, hay que identificar entre estos residuos aquel que pueda considerarse residuo marcador -marcador significa que refleja, en función del tiempo en una matriz dada, la evolución del conjunto de residuos de interés-. Por lo tanto, hay que tener una relación cuantitativa constante en función del tiempo entre el contenido de este residuo marcador en un tejido dado y el conjunto de residuos totales "of concern", como se dice en inglés, es decir, que nos interesan en cuanto al efecto tóxico contenido. Como la mayoría de las veces no es posible analizar al mismo tiempo diversas sustancias, cualesquiera que sean los métodos modernos utilizados, es mucho más fácil seguir a un solo residuo, el residuo marcador que debe reflejar, en función del tiempo, la concentración en un tejido dado de todos los residuos que son interesantes en cuanto al efecto tóxico.

129. Ahora, en lo que se refiere a los residuos fijados: se denomina, no quiero repetir lo que acaba de decir la Dra. Wennberg, residuo fijado a un residuo que está fijado de forma covalente a las macromoléculas y, en este sentido, no está biodisponible -es decir, no está espontáneamente disponible- en relación con los residuos llamados libres, que no están fijados a las macromoléculas. Como estos residuos no son extraíbles la mayoría de las veces, son identificables y cuantificables mediante métodos llamados radiactivos. Una vez que se haya identificado el contenido de residuos fijados en un tejido determinado, hay que saber qué significan, ya que el metabolismo normal de una sustancia puede conducir a la degradación completa de esta sustancia y a la reincorporación de elementos muy simples de un solo átomo de carbono, por ejemplo, en el anabolismo proteico normal en particular. Y no porque se tenga un CO_2 , por ejemplo, que será radiactivo si se ha marcado el carbono de este CO_2 , no porque este CO_2 se reincorpore en una síntesis proteica planteará necesariamente un problema de seguridad con respecto al consumidor. Por lo tanto, no basta con identificar un determinado contenido de residuos fijados para que estos residuos fijados planteen necesariamente problemas. Por lo tanto, corresponde a los evaluadores toxicológicos -y esto no es fácil- ir más allá en la identificación de estos residuos fijados, de su eventual realargamiento en función de los métodos que acaba de mencionar la Dra. Wennberg, para saber si estos enlaces covalentes son susceptibles de afectar al funcionamiento de la célula en la que estos enlaces covalentes se han producido. Gracias, Sr. Presidente.

Presidente

130. Gracias. Ahora tiene la palabra la Sra. Orozco - ¿está bien? Dra. Wennberg, ¿quiere tomar la palabra? Si no es así, Dr. Guttenplan.

Dr. Guttenplan

131. Yo sugeriría para fijado, por lo menos según se discute ahora, que en realidad debería utilizarse un término descriptivo, unido de forma covalente, porque fijado puede ser algo ambiguo. Simplemente significa que está contenido de manera muy intensa en un tejido, mientras que unido de forma covalente significa, básicamente, que no está disponible.

Presidente

132. Hemos escuchado ya algunas observaciones sobre la biodisponibilidad, pero quisiera que hablaran más acerca de lo que es la biodisponibilidad y por qué es pertinente. Dr. Boobis.

Dr. Boobis

133. La biodisponibilidad es la disponibilidad hacia el interior, la circulación sistémica de un compuesto, en este caso, por medio de la vía oral de exposición, y puede ser incompleta porque el material no está disponible físicamente, por ejemplo, está unido por enlaces covalentes a la matriz del producto alimentario, porque no atraviesa fácilmente la pared intestinal, por lo tanto, la absorción es incompleta, o es metabolizado en el intestino delgado, el lugar de absorción, o en el hígado; porque la peculiaridad de la anatomía del aparato digestivo es que casi todo lo que se absorbe a través del intestino delgado hacia la circulación pasa primero por el hígado, antes de llegar al organismo, y el hígado tiene una capacidad tremenda para metabolizar compuestos. Por lo tanto, en el caso de algunos compuestos, fármacos y sustancias químicas presentes en la dieta, es posible que el intestino delgado, el hígado o ambos metabolicen a productos menos activos, o inactivos, algunas o incluso todas las sustancias que se absorben. Por tanto, esto significa que la biodisponibilidad es inferior al 100 por ciento; lo que está disponible para que tenga un efecto biológico en el organismo es menos que lo previsto basándose en la dosis administrada o la dosis ingerida. Y, por tanto, en esta evaluación, se desearía saber en qué medida los seres humanos son similares a los animales de experimentación, por ejemplo, en cuanto a la biodisponibilidad.

Presidente

134. Gracias. Dr. Sippell, por favor.

Dr. Sippell

135. De nuevo, el caso especial en los niños en lo que se refiere a la biodisponibilidad, por ejemplo, los pediatras o endocrinólogos pediatras sabemos muy bien que una vigésima parte de la dosis diaria de los estradiolos naturales que se usan en mujeres adultas es ya suficiente para estimular el crecimiento, el aumento de peso y la inducción de la pubertad en las niñas prepúberes. Por tanto, la biodisponibilidad es, con certeza, en los niños mucho más alta en muchos casos que en los adultos, y el problema es que simplemente no se dispone de estudios de biodisponibilidad puros que nos digan qué compuesto se absorbe y en qué medida en un niño de dos, tres o cuatro años, porque su realización no es ética en niños sanos.

Presidente

136. Gracias. Dr. Guttenplan.

Dr. Guttenplan

137. Otra manera de expresar la biodisponibilidad consiste en comparar la dosis en la sangre que se obtendría mediante la inyección del compuesto por vía intravenosa, en comparación con lo que se obtiene realmente cuando se ingiere el compuesto por vía oral. Por tanto, si se obtiene un efecto mucho más bajo por vía oral que el que se obtendría por vía intravenosa, se tienen compuestos mucho menos biodisponibles.

Presidente

138. ¿Desea hacer una pregunta?

Estados Unidos

139. Sólo una aclaración. Sr. Presidente. Dr. Sippell, usted ha mencionado, ha hecho referencia a una dosis diaria en mujeres, ¿Puede aclarar de qué dosis está hablando o a qué tipo de tratamiento de mujeres se refería?

Dr. Sippell

140. La dosis de reposición diaria en las mujeres que, por ejemplo, carecen de función ovárica.

Estados Unidos

141. ¿Y cuál sería la cuantificación de esa dosis? ¿Hay una estimación del nivel de esa dosis en cuanto a la cantidad?

Dr. Sippell

142. Quiero decir que esa es la cantidad necesaria para reemplazar la producción endógena de estradiol que no funciona o está ausente.

Presidente

143. Gracias.

Comunidades Europeas

144. Presidente, aclaración, ¿qué ha dicho el Dr. Boobis anteriormente acerca de esto? ¿Es siempre necesario que -sea por medio de inyección o de absorción oral, a fin de determinar la biodisponibilidad- que el fármaco pase primero a través del sistema de depuración, el hígado, o hay otra ruta que no necesariamente pasa a través del hígado? ¿Es esto también posible? ¿Y sabe usted si alguna de estas sustancias entra en el organismo humano de esa manera?

Presidente

145. Dr. Boobis.

Dr. Boobis

146. Desde luego, hay otras vías de absorción; una cantidad pequeña evitará la irrigación sanguínea portal, que es la que va al hígado. Es posible que algo sea absorbido al sistema linfático. Depende mucho de las propiedades fisicoquímicas del agente que se absorbe. Desde luego, al principio, se probaron las respuestas terapéuticas a los estrógenos en pacientes adultos y se observó entonces, en aquellos estudios iniciales, que hay un metabolismo muy considerable en el hígado, que los hacía inservibles para dianas no hepáticas en varones adultos, y esta es la razón por la cual se administran por otras vías; a fin de pasar por alto el metabolismo de primer paso, que es muy extenso, la fase del metabolismo presistémica y previa a la absorción. Por lo tanto, no hay datos en adultos. Quiero decir que sin duda estoy de acuerdo con lo que acaba de decir el Dr. Sippell, que no se dispone de estos datos en niños, pero en los adultos hay datos reales en sujetos humanos. Pero quisiera añadir un argumento adicional acerca de la naturaleza ética de la cuestión de las lagunas de datos. Hay estudios que podrían vislumbrarse para responder a la pregunta de si un niño tiene un metabolismo de primer paso similar o más bajo sin administrar una hormona. Podría haber estradiol presente en alimentos normales, y hemos realizado dichos estudios sobre otros compuestos que no sería ético administrar como tal compuesto. Sin embargo, puesto que también existe en una dosis baja como parte de la dieta natural, es posible, con química analítica sofisticada, diseñar un experimento natural, que consiste en examinar simplemente el contenido de la dieta, medir lo que hay en la sangre y luego determinar si hay algún cambio. Por lo tanto, se pueden idear experimentos, si se considera que hay una laguna de datos, para tratar de abordar esa laguna de datos.

Presidente

147. Gracias. Ahora tiene la palabra la Sra. Orozco.

Sra. Orozco

148. Sí, gracias. Tenía una pregunta para el Dr. Sippell, porque supongo que algo similar ocurre cuando se desea analizar o administrar fármacos, medicamentos a niños. Hay que saber cuál es la biodisponibilidad, así que ¿cómo se determina la biodisponibilidad de otras sustancias?

Dr. Sippell

149. Esta es, sin duda, una pregunta muy difícil y hay normativas especiales para proteger la integridad de los niños. Usted sabe, si no están sanos, se pueden -con el consentimiento informado de los padres y tutores- se pueden hacer tales estudios, pero no se puede extraer sangre, por ejemplo, sólo para estudiar la biodisponibilidad. Esto no es ético.

Sra. Orozco

150. Sólo una pregunta. ¿Cómo se averigua cuál es la biodisponibilidad de los medicamentos que se desarrollan para los niños?

Dr. Sippell

151. Sí, esa es una pregunta muy, muy difícil, y yo no soy farmacólogo pediátrico, pero este es un tema que se debate mucho, cómo se puede hacer realmente. No se puede estudiar de manera apropiada como en los animales de investigación ni en los adultos.

Sra. Orozco

152. ¿Sabe usted cómo se ha hecho hasta ahora? Porque, si se va a cualquier farmacia, se encontrará un jarabe para la tos para niños, y alguien ha estudiado cuál es su biodisponibilidad en el niño, porque sabemos que una cuchara o dos serían suficientes o demasiadas.

Dr. Sippell

153. La mayoría de los medicamentos que recetamos o administramos a los niños enfermos no tienen licencia, digamos, para lactantes o para niños de corta edad, porque nunca se han hecho estudios adecuados, como en los adultos. Sólo es por experiencia, es algo empírico, y esta es una gran, gran laguna en nuestros conocimientos, que, por ejemplo, no podemos hacer estudios metabólicos en lactantes ni en niños de corta edad. Sabe usted, el acceso a su sistema circulatorio es tan difícil, y si algunos de ustedes han hecho alguna vez una punción sanguínea a un recién nacido prematuro o de una edad similar, realmente es muy, muy difícil y no conozco ningún ensayo clínico a gran escala que pueda aplicarse o se haya aplicado, para estudiar estos factores de biodisponibilidad.

Sra. Orozco

154. Sólo una última pregunta. Hoy en día, un niño, tal vez de dos años, podría enfermar, contraer una infección, podría contraer una enfermedad vírica, y se sugieren antibióticos. Así que, de alguna manera, hasta ahora, alguien ha sido capaz de encontrar alternativas para averiguar más o menos cuál es la biodisponibilidad, o por lo menos, ser capaz de calcularla a partir de otra cosa. ¿Sabe usted cómo?

Dr. Sippell

155. Exactamente. Deducimos a partir de los adultos o de los adultos jóvenes, y desde luego, observamos cualquier riesgo que se observe, ya sabe, las reacciones, etc., y en general, esto desde luego se explica a los padres y su uso es compasivo; es, como lo llamamos, un ensayo individual en un niño enfermo. Eso es fácil.

Sra. Orozco

156. No estoy preguntando por casos extremos, porque hay situaciones en las que hay necesidad de consentimiento, sino por ejemplo, algo que ocurre a diario, usted va y compra un jarabe para la tos o -no debería ser, tal vez, pero ocurre siempre- que los antibióticos se han recetado como medicamento, se recetan a muchos niños desde una edad muy temprana, por tanto, estoy preguntando sobre algo que ocurre con frecuencia.

Dr. Sippell

157. Desde luego, esto se puede estudiar con su metabolismo, su absorbencia y su biodisponibilidad en niños enfermos. Se sabe que, cuando aparece un antibiótico nuevo, por supuesto, estamos haciendo estudios en nuestros pacientes. Eso es diferente de la población sana en niños. ¿Comprende lo que quiero decir?

Sra. Orozco

158. En realidad, no, porque cuando una persona, un adulto, lleva a un niño al pediatra porque está enfermo, el pediatra examinará al niño y concluirá que necesita esto o lo otro. Usted sale de ahí, va a la farmacia, nadie le pregunta nada; si se sabe que este medicamento a esta dosis es correcto, no hay más autorizaciones, por tanto, de alguna manera, el sistema ha sido capaz de determinar maneras de garantizar a todos los consumidores que ello no supone un problema. Lo que estoy tratando de averiguar es lo siguiente: hasta ahora, en los casos normales, ¿cómo ha podido la sociedad calcular la absorción en un niño?

Dr. Sippell

159. Simplemente adivinando. Incluso la dosificación es, en muchos casos, empirismo puro. En los medicamentos modernos es algo mejor, pero en el pasado, estos fármacos estándar antiguos no se han examinado correctamente en ensayos clínicos y, por lo tanto, muchos de estos medicamentos en Europa han perdido su licencia y se han vuelto a examinar, y esto crea unos problemas éticos tremendos. Y este es un problema de la farmacología pediátrica en todo el mundo.

Presidente

160. Tiene la palabra primero el Dr. Boobis y, después, los Estados Unidos.

Dr. Boobis

161. Sólo en interés de aclarar, Presidente, quisiera decir un par de cosas. La primera es que es importante, cuando hablamos de los niños, que no los metamos a todos en un mismo saco, es fundamental reconocer que un lactante no es lo mismo que un niño prepúber. Existe una enorme gama de biología y fisiología que cambia desde la niñez temprana hasta la edad adulta, y tenemos que tratarlos como grupos distintos, y los efectos de las hormonas variarán también, dependiendo de la edad. Y no usamos este término, niño, para abarcar a todos los que no han alcanzado la pubertad.

162. Y lo segundo es que en realidad es posible, en el caso de algunos compuestos, diseñar experimentos que no requieren que se tomen medidas invasivas. No es necesario extraer sangre siempre para obtener alguna determinación de lo que hay en la circulación. Dos ejemplos serían una muestra de saliva, que podría obtenerse sólo mediante extracción pasiva y no invasiva, y, de manera similar, la recogida de excreciones, sobre todo de orina, en que, si el compuesto se excreta en gran medida como sustancia original o como metabolito por la orina, se puede obtener información comparativa sobre su biodisponibilidad. Por tanto, no siempre es necesario usar técnicas invasivas de extracción de muestras de sangre para conseguir alguna indicación sobre si un compuesto se absorbe y sobre la naturaleza en que el compuesto se absorbe. Esto es sólo para aclarar; si se piensa en las lagunas de datos que podrían llenarse en el futuro, por ejemplo. Existen estrategias posibles para hacerlo.

Presidente

163. Gracias. Los Estados Unidos.

Estados Unidos

164. Gracias, Sr. Presidente. Creo que el Dr. Boobis acaba de hablar sobre el tema que quería plantear. Gracias.

Presidente

165. Gracias. CE.

Comunidades Europeas

166. Podríamos preguntar a los representantes de las organizaciones internacionales, en particular el JECFA, si se ha realizado este tipo de experimentos en el caso de los residuos de estas sustancias acerca de las que hablamos aquí en niños o en adultos, para saber si lo que un miembro del Grupo Especial, la Sra. Orozco, estaba buscando, si esto se ha hecho en este caso, y por qué no. Por ejemplo, cuando los Estados Unidos han autorizado la comercialización de estas sustancias, por qué no examinaron y por qué no realizaron este tipo de experimentos en este caso, por ejemplo. Gracias.

Presidente

167. ¿Está preparada la representante del JECFA para responder? Tiene la palabra.

Dra. Tritscher

168. No creo que en este caso estemos en situación de dar la respuesta detallada sobre exactamente qué tipos de datos se enviaron al JECFA y que este examinó en compuestos individuales, esa no es nuestra función aquí. Y quisiera señalar que el JECFA no es una autoridad normativa, así que no estamos hablando de registro de fármacos; no es una autoridad de registro, lo cual es muy diferente. Los estudios a los que se acaba de hacer referencia tendrían que efectuarse parcialmente y remitirse a una autoridad normativa que registra medicamentos para usos farmacológicos específicos. El JECFA examina los datos científicos, los datos toxicológicos y los datos humanos, los estudios epidemiológicos o experimentales de cualquier tipo que se remiten a los expertos o que están a disposición del público en la bibliografía publicada. Y ahora no estoy en situación -tendría que examinar todas las evaluaciones individuales que se han hecho y que se han publicado para averiguar si se habría realizado algún estudio específico en niños o en lactantes de corta edad-. No tengo conocimiento de ello.

Presidente

169. CE.

Comunidades Europeas

170. Bien, señora, somos conscientes de lo que ocurrió y podemos decírselo ahora, porque, como usted sabe, cuando el JECFA evaluó estas sustancias en 1988, las cinco sustancias, y en 1999, las tres hormonas naturales, y en 2000, el acetato de melengestrol, sabemos por lo que hemos visto que ninguno de estos experimentos incluyó el tipo de experimentos acerca de los cuales preguntaba la Sra. Orozco. Por tanto, agradeceríamos que el miembro del JECFA regrese la próxima semana o dentro de dos semanas, y lo compruebe y pueda informar al Grupo Especial si, efectivamente, esto ha ocurrido. Si es necesario, le daremos el tiempo para hacerlo. Gracias.

Presidente

171. Gracias. Dra. Tritscher, por favor.

Dra. Tritscher

172. Con el debido respeto, no estoy segura de en qué realmente contribuiría volver a todas estas cosas individuales si usted dice ya que también tiene una respuesta sobre ello. Para mí, la pregunta es diferente: ¿cuál es la pertinencia de este tipo de estudio a la luz del conjunto de las pruebas, a la luz del conjunto de los datos que se han presentado y que se han examinado?

Presidente

173. Me permito recordar de nuevo a las delegaciones que ahora estamos en el primer campo, sobre términos y definiciones, por lo cual desearía que no pasen a discusiones sobre los demás asuntos específicos. CE.

Comunidades Europeas

174. Presidente, todo esto está bien y podemos dejarle que siga haciendo preguntas, no hay problema, pero por favor, tenga en cuenta que más adelante tendremos otras preguntas, y sólo intervenimos con este fin. Nos contenemos de intervenir realmente para darle a usted el tiempo que usted cree necesitar para aclarar estas cuestiones, pero tendremos preguntas que hacer sobre prácticamente los mismos asuntos que se están discutiendo ahora. Por tanto, quedando esto claro, no hay ningún problema por nuestra parte en dejar de hacer preguntas ahora.

Presidente

175. Gracias. Está bastante claro para el Grupo Especial. Dr. Boobis, ¿quisiera usted ...? gracias. Y la siguiente pregunta del Grupo Especial es muy técnica y ni siquiera sé si puedo pronunciar correctamente los términos, pero lo intentaré. Por favor, expliquen las unidades usadas para medir concentraciones de hormonas, por ejemplo, en la respuesta del Dr. Boisseau a la pregunta 38 del Grupo Especial, en particular, por favor, explique qué es ng por ml, pg por ml, ng por persona y por día, microgramo por día, y sus conversaciones. Dr. Boobis

Dr. Boobis

176. Hay dos maneras principales de expresar las unidades ... En realidad, iba a introducir otra unidad, los micromoles, pero por el momento me limitaré a dos. Son masas por unidad de volumen, por tanto, la base sería gramos por litro, donde tenemos tanta masa en gramos por un litro de líquido. De acuerdo con el Sistema Internacional, las unidades SI, aumentan de 10 en 10 unidades, así que van: micro es 10 elevado a menos 6 de un gramo; nano es 10 elevado a menos 9; pico es 10 elevado

a menos 12. Al expresar las dosis en un estudio con animales o con respecto a la exposición en humanos, muchas veces dividimos por el peso corporal, de modo que obtenemos tantos nanogramos por kilogramo de peso corporal y por día. Por tanto, de ahí viene el kilogramo, es decir, para normalizarlo al peso, y esto es así porque muchos efectos varían de una especie a otra -aunque cuánto, está abierto a discusión, pero ese es un debate científico- en función del peso corporal. Por tanto, en otras palabras, si administramos un microgramo a un ratón, eso no es equivalente a administrar un microgramo a un ser humano, porque el ratón es tan pequeño, así que dividimos por el peso corporal para obtener una dosis normalizada según el peso, lo que permite una comparación mejor -no ideal, pero mejor- de la dosificación. Iba a introducir el micromol si desean que lo aclare, que se basa en el peso molecular, por tanto, esencialmente, permite comparar los compuestos sobre la base de cuántas moléculas de uno con cuántas moléculas de otro. Porque, cuando se toma una molécula pequeña, un gramo representará más moléculas que cuando se toma una molécula grande; y si interactúa con un receptor, lo que cuenta es el número de moléculas individuales, no el peso absoluto, por tanto, a veces, las expresamos en términos de moles. Estoy de acuerdo en que es un asunto, discusión técnica.

Sra. Orozco

177. Sólo una aclaración. Esto, por ejemplo, nanogramos por mililitro ... ¿está ya normalizado en función del peso corporal o esta es una segunda fase?

Dr. Boobis

178. Otra fase. Esta es una concentración, nanogramos por ml.

Presidente

179. Gracias. Dr. De Brabander, por favor.

Dr. De Brabander

180. Gracias, Sr. Presidente. Yo enseñaba química analítica y análisis de residuos a veterinarios, así que desarrollé algo para ayudarlos a entender estas unidades y quizá podría ayudar también al Grupo Especial, de modo que no sólo es técnico. Si partimos de un terrón de azúcar que pesa aproximadamente 6 gramos y ponemos este terrón de azúcar en un bote de café, que tiene aproximadamente 0,6 litros, se tiene aproximadamente 1 por ciento. Si se coloca en un cubo de agua, entonces se tiene un ‰, y estamos familiarizados con eso porque en el control del alcohol, estamos en esta unidad, 0,5 ‰, es el límite en Bélgica. Si se desciende y se pone el mismo terrón de azúcar en un camión que trae la gasolina a casa, estamos en un intervalo de lo que llamamos 1 ppm, una parte por millón, o 1 miligramo por kilogramo, o 1 microgramo por gramo. Si bajamos y lo tenemos en un buque petrolero, entonces estamos al nivel de 1 ppb o 1 nanogramo por gramo, es decir, 1 nanogramo por mililitro. Si se desciende más aún (se puede bajar más y más), se va a concentraciones realmente muy, muy bajas, como si se pudiera imaginar que se tiene un campo de fútbol y se ha sumergido con agua a 1 metro de altura, y se toman 1.000 campos de fútbol y se pone un terrón de azúcar en esto, de nuevo se tiene un factor de concentración que es 1.000 veces menor. Tal vez eso puede ayudar al Grupo Especial a comprender. No es muy técnico, lo sé, pero trato de hacerlo cómodo para ustedes.

Presidente

181. Estoy de acuerdo con su punto de vista sobre las explicaciones en términos legos, porque ha sido muy útil para que entendamos. Dr. Cogliano.

Dr. Cogliano

182. Muchas gracias. Quisiera hablar un poco acerca del tema de la diferencia entre nanogramos por mililitro y nanogramos por persona y por día, porque en el CIIC, muchas veces examinamos todos los estudios que se han publicado en la bibliografía científica, y diferentes investigadores informarán las dosis de maneras diferentes, y debemos tratar de obtener algún tipo de conversión común. Nos ayuda a entender, por ejemplo, por qué un estudio podría ser positivo y otro estudio podría ser negativo. El estudio positivo podría haberse realizado a una dosis 10 veces más alta, pero las unidades se expresan de manera diferente. La tercera de estas, nanogramos por persona y por día, proporciona un buen ejemplo de por qué puede ser deseable tal vez normalizar la dosis, porque un nanogramo en una mujer adulta es muy diferente a un nanogramo en un lactante por día. Tal vez se podría normalizar en función del peso corporal, pero podría haber otras maneras de hacerlo. La primera unidad que se tiene en la pizarra, nanogramos por mililitro, es una manera diferente de normalizarlo. Es la concentración en la sangre, por tanto, es un nanogramo por mililitro de sangre, y quizás esa es una concentración equivalente, pero quizá no.

183. Esto en realidad sugiere por qué el mecanismo es importante. Creo que esta mañana, uno de los expertos ha dicho que las velocidades a las cuales las células se dividen son muy importantes; si se tiene un nanogramo por mililitro mientras las células se dividen muy rápido, ello podría tener efectos diferentes que un nanogramo por mililitro en un órgano en el que las células no se dividen muy rápido. Por tanto, es importante tratar de entender el mecanismo, y cuál de estas diferentes unidades de concentración, o dosis o exposición es la más pertinente. Ahora, con frecuencia, no sabemos cuál es exactamente la correcta, y aplicamos nuestro mejor juicio profesional en ello. Sin embargo, creo -sólo para ayudar a todos a que entiendan- que las unidades que tienen allí arriba son realmente medidas de tipos muy diferentes, y podría necesitarse un modelo matemático o una fórmula de conversión para pasar de una a otra. Sin embargo, si sabemos cómo hacer estas conversiones, ello puede ayudarnos a entender cómo una dosis en estudios diferentes o en poblaciones diferentes podrían relacionarse entre sí.

Presidente

184. Gracias. Dr. Guttenplan.

Dr. Guttenplan

185. Sólo otra manera tal vez de expresar lo que se ha estado expresando antes, 1 microgramo por ml es 1 parte por millón; 1 nanogramo por ml es 1 parte por mil millones, y luego, si alguien consume 1 ml de un compuesto que era 1 microgramo por ml, esa persona consumiría 1 microgramo de ese compuesto por cada ml. Puede sonar simplista, pero podría ayudar a las personas a entender algunas de estas unidades.

Presidente

186. Gracias. Dr. Boobis.

Dr. Boobis

187. Por tanto, sólo dos temas adicionales de aclaración. El Dr. Cogliano se ha referido ya a las concentraciones en la sangre, y anteriormente se formuló la pregunta desde el Grupo Especial acerca de la normalización; no se normalizarían por peso corporal porque -dependiendo de la sensibilidad del receptor- es la concentración circulante la que determina la respuesta; por tanto, un microgramo por ml en un ser humano y un microgramo por ml en una rata son esencialmente equivalentes. Puede que no den la misma respuesta, dependiendo del receptor, pero son equivalentes porque se distribuyen

por todo el organismo. Y la otra cuestión es que, en cuanto al nanogramo frente al picogramo, una cuestión sencilla de explicar es que la razón por la que usamos estos términos diferentes y entiendo que causa mucha confusión, es para evitar la situación de tener un montón de ceros, así que si se expresara algo que en picogramos fuera 0,00001, bastaría con que lo convirtiéramos a la siguiente unidad apropiada en orden descendente, para convertirlo en un número ligeramente más manejable, y eso ocurre en ambas direcciones, por lo que esta es una consideración práctica en este caso.

Presidente

188. Gracias. Dr. De Brabander.

Dr. De Brabander

189. Sí, para el beneficio del Grupo Especial, también debería decir que, si se trabaja con estudiantes, se comprueba que tienen dificultades para trabajar con esas concentraciones; realmente necesitan formación en esta cuestión. Se pueden hacer preguntas muy difíciles, y lo que también sería interesante para ustedes es que no deben subestimar el factor psicológico, que viene con la manera en que se va a decir cuál es la concentración. Por ejemplo, si ustedes dicen "0,1 miligramos por kilogramo", suena menos que si dijeran "100 microgramos por kilogramo", pero ambas son lo mismo. El factor psicológico de expresar la concentración es muy importante y los estudiantes de veterinaria deberán aprender a no dejarse influir por ello.

Presidente

190. Si no hay más preguntas complementarias, la última pregunta del Grupo Especial sobre este tema es la siguiente: ¿qué son los xenobióticos? Dr. Boobis.

Dr. Boobis

191. Viene de la raíz griega *xeno*, extraño (extranjero); biótico, para la vida, por tanto, son compuestos que no se producen de manera natural en el organismo, así que son una gama completa de compuestos llamados extraños. Por lo general, excluimos de los xenobióticos los nutrientes de la dieta, así que los nutrientes esenciales de la dieta, como las proteínas, hidratos de carbono, etc., no se clasificarán como xenobióticos, pero todo lo demás, todas las sustancias químicas a las que estamos expuestos se considerarían xenobióticos. Es simplemente una manera cómoda de agrupar un enorme número de moléculas diferentes.

Presidente

192. Dr. De Brabander.

Dr. De Brabander

193. Estoy completamente de acuerdo; pero añadiría que, si se tienen en cuenta todos los animales y todos los seres humanos, la definición de xenobiótico es un poquito diferente, porque algunos compuestos pueden presentarse de forma natural en algunos animales y no en otros, y no en los seres humanos. No tenemos que entrar en detalles, pero puede resultar confuso si se habla acerca de los xenobióticos; puede ser xenobiótico en una especie y no en otra, y también en ciertas condiciones.

Presidente

194. Gracias por su aclaración. Esto concluye la lista de las preguntas del Grupo Especial en el primer campo, y ahora daré la palabra a las partes para que hagan sus propias preguntas a los expertos sobre este tema en particular. Tienen la palabra. Daré la palabra primero a la Delegación de las CE.

Comunidades Europeas

195. Gracias, Sr. Presidente. Por tanto, en este amplio campo de términos y definiciones, tenemos una pregunta dirigida primero a los expertos, en particular, al Dr. Boobis, y probablemente al Dr. Guttenplan. El Dr. Boobis dice, en su respuesta a la segunda pregunta, en la que se da la definición de estrógenos esteroides, al final de su respuesta, que estas sustancias -los estrógenos esteroides- actúan por medio de receptores de estrógenos, y mi pregunta es: ¿es esta realmente la única manera en que actúan, es sólo por medio de los receptores de estrógenos, o actúan por medio de otro mecanismo, uno o más?

Presidente

196. Gracias. ¿Está el Dr. Boobis o el Dr. Guttenplan preparado para responder? Dr. Guttenplan.

Dr. Guttenplan

197. Las pruebas de que los estrógenos actúan por medio de un mecanismo distinto que el de los receptores no son firmes. Se han realizado muchos estudios de lo que conocemos como *in vitro*, en estudios en tubos de ensayo, pero hay algunas pruebas recientes, que no se han publicado todavía, que confirman en gran medida que los estrógenos pueden actuar por un mecanismo genotóxico en los seres humanos. Sin embargo, el grado es muy, muy bajo y se necesitan instrumentos supersensibles para detectarlo.

Presidente

198. Dr. Boobis.

Dr. Boobis

199. Creo que es importante que reconozcamos que es diferente lo que un compuesto estrogénico determinado puede hacer y lo que queremos decir con estrogenicidad. Por lo tanto, podemos argumentar o discutir si el estradiol tiene diversas propiedades, pero algunas de esas propiedades pueden ser adicionales a sus actividades estrogénicas. La estrogenicidad es un término biológico definido y funciona por medio de vías biológicas específicas, lo que no quiere decir que algunos compuestos que son estrogénicos no puedan tener otras propiedades. Por tanto, creo que tenemos que hacer una distinción, no podemos agrupar todo lo que es estrogénico en una clase química y decir que siempre tiene otras propiedades. Está absolutamente claro que no todos los estrógenos tienen alguna genotoxicidad; no todos ellos, algunos la tienen y otros, no. Probablemente no está en función de la estrogenicidad lo que causa ese efecto; es alguna otra propiedad que tienen; en el caso del estradiol, produce quinonas; no todos los estrógenos pueden producir esas estructuras.

Comunidades Europeas

200. Caballeros, recuerdo, si puedo decirlo, en una declaración del Dr. Guttenplan, que estos productos esteroides, los estrógenos, no actúan sólo por medio del receptor, ¿pueden actuar por otros medios? Y esta es mi pregunta. Porque en su réplica, el Dr. Boobis sólo dice que actúan por medio de receptores, receptores de estrógenos, lo que de hecho no es verdad. Puede haber otra manera en que actúan.

Presidente

201. Dr. Boobis.

Dr. Boobis

202. Hay ejemplos de antagonistas estrogénicos, que fueron diseñados para interactuar con los receptores de estrógenos con fines terapéuticos, y estos compuestos se han estudiado usando los métodos más sensibles conocidos por el hombre en cuanto a su interacción con el ADN, la espectrometría de masas con acelerador, y se ha comprobado que dan negativo. Ahora, lo que esto demuestra para mí es que la estructura estrogénica *per se* no necesariamente lleva a la capacidad de genotoxicidad. No estoy diciendo que algunos de estos compuestos no puedan hacerlo, pero creo que sería inadecuado considerarlo como una propiedad de su estrogenicidad. Eso es lo que defiendo.

Presidente

203. Gracias. Dr. Cogliano.

Dr. Cogliano

204. Quisiera decir que, el año pasado, las monografías del CIIC evaluaron una terapia combinada de anticonceptivos orales y hormonas que combinaba simultáneamente estrógeno y un progestágeno. Y el grupo de trabajo de expertos concluyó que estos dos tipos de exposiciones sí tienen claramente actividades de receptor, pero que había también algunas pruebas de genotoxicidad y que era posible que actuaran por medio de un mecanismo de receptores hormonales y también un mecanismo genotóxico. Había pruebas de que es obvio que sí tienen un efecto hormonal, pero el grupo de trabajo de expertos del CIIC el año pasado concluyó que estos estrógenos y progestágenos que se emplean en las píldoras anticonceptivas y en la hormonoterapia podrían tener también alguna prueba de genotoxicidad.

Presidente

205. Dr. Guttenplan.

Dr. Guttenplan

206. Sólo para explicar más detalladamente lo que ha dicho el Dr. Boobis. La estrogenicidad no tiene una pertinencia directa para la genotoxicidad del compuesto, efectos diferentes. Y creo que, de todos los compuestos y hormonas que posiblemente están presentes en la carne de vacuno, el único que podría tener efectos genotóxicos es el estradiol, y que éstos serían muy débiles pero, con todo podrían estar allí.

Presidente

207. Gracias. ¿Tienen las CE más preguntas? CE.

Comunidades Europeas

208. Me gustaría preguntar a los expertos si podrían reformular o dar de nuevo sus opiniones sobre la mutagenicidad en este caso y qué relación tiene con la genotoxicidad, en particular el daño al ADN. ¿Y cuál es la función a ese respecto, y las conclusiones que podemos sacar, si un producto es o no mutágeno para los fines de la genotoxicidad? Gracias.

Presidente

209. Gracias. Dr. Guttenplan.

Dr. Guttentplan

210. Una sustancia mutágena altera la estructura del ADN permanente y hereditariamente. Es decir, el ADN tiene, si quieren, un alfabeto. Si incluso una letra de ese alfabeto se cambia, se tiene un cambio hereditario permanente en ese ADN, que se transmitirá a generaciones celulares futuras. En realidad, muy pocas mutaciones son nocivas, la mayoría de las mutaciones son inocuas. Y, de aquellas que tienen efectos nocivos, muy pocas de ellas están en genes de control del crecimiento. Por tanto, la probabilidad de que una sustancia que causa mutaciones también cause, digamos, un efecto causante de cáncer, sería muy pequeña. Un agente que daña el ADN es un mutágeno potencial. Ese daño va a ser principalmente reparado, pero si una pequeña parte no es reparada o se repara mal -hay respuestas al daño del ADN que producen errores cuando reparan-, se puede tener una mutación. Por tanto, una sustancia que daña el ADN puede dar lugar a mutaciones y puede ser cancerígena. Como ha explicado antes con detalle el Dr. Boobis, hay muchos mecanismos por los cuales las sustancias químicas pueden causar cáncer, y la genotoxicidad es sólo uno de ellos.

Presidente

211. ¿Concluye eso la lista de preguntas de las CE? Tienen la palabra los Estados Unidos. Tienen la palabra.

Estados Unidos

212. Gracias, Sr. Presidente. Los Estados Unidos tienen sólo una pregunta, así que seré breve. Preguntaría a los Dres. Boobis, Boisseau y Guttentplan, que creo que hablaron sobre la sección de términos y definiciones sobre asuntos similares, si, por favor, podrían explicar la diferencia entre estrógeno y estradiol 17-beta (17 β).

Presidente

213. Dr. Boobis.

Dr. Boobis

214. El estradiol-17 β es un compuesto específico. Entre sus propiedades, puede fijarse a los receptores de los estrógenos. Estrógeno es cualquier compuesto con una estructura esteroide que puede fijarse a esos receptores, por tanto, es una clase de compuestos.

Presidente

215. Gracias. Si eso es todo por parte de los Estados Unidos, doy la palabra a ... ¿Algún experto desea añadir algo a las observaciones del Dr. Boobis sobre esta pregunta antes de que dé la palabra al Canadá? Si nadie tiene nada que añadir, daré la palabra a la delegación del Canadá.

Canadá

216. Sr. Presidente, no tenemos ninguna pregunta en este momento sobre las definiciones. Las discusiones sobre las definiciones han sido muy fructíferas y han aclarado algunas de nuestras preguntas. Gracias.

Presidente

217. Gracias. Nos quedan 30 minutos para la hora del almuerzo, pero, en vista de las limitaciones del tiempo, quisiera pasar al siguiente punto, que es el de las técnicas de evaluación del riesgo. Al igual que ocurrió con el primer punto sobre términos y definiciones, el Grupo Especial formulará

primero algunas preguntas y luego invitará a las partes a que formulen su propia pregunta a los expertos. La primera pregunta del Grupo Especial está compuesta por tres partes; una es: ¿cómo se determinan las IDA y los LMR? ¿y cómo interactúan el JECFA y el Codex? Tienen la palabra los expertos para que den sus respuestas.

Dra. Tritscher

218. Gracias. Quisiera comenzar por la primera parte, sobre cómo se determinan las IDA, y la segunda parte se la paso a mi colega. En este contexto, quisiera referirme al documento básico que explica cómo se determinan las IDA. Seré muy breve en mi explicación, pero se explica en detalle en Environmental Health Criteria (EHC) 70: *Principles for the Safety Assessment of Food Additives and Contaminants in Food* (Principios para la evaluación de la inocuidad de los aditivos alimentarios y los contaminantes en los alimentos), publicado por la Organización Mundial de la Salud en Ginebra, en 1987. De nuevo, para no consumir mucho tiempo, lo haré muy breve y básico, y luego, si hay preguntas adicionales, creo que puedo explicarlo después. La IDA es una ingesta diaria admisible y es un valor orientativo crónico, basado en la salud. Se refiere a la cantidad que puede consumirse durante la vida, sin riesgo apreciable para la salud. Como ha señalado el Dr. Boobis al comienzo, apreciable no es un término jurídico ni nada por el estilo en este sentido; sólo se refiere al concepto básico de toxicología de que no existe un riesgo cero; siempre hay cierto grado de riesgo.

219. Ahora, la ingesta diaria aceptada se ha establecido a partir del banco de datos toxicológico total. Los expertos examinan todos los datos disponibles, y puesto que se trata de un valor orientativo crónico, a largo plazo, se pone énfasis en los estudios a largo plazo. Hablamos principalmente de estudios experimentales de animales de experimentación que son tratados, en circunstancias y condiciones muy definidas, con los compuestos específicos de interés. Y a partir de estos estudios se determinan los niveles sin efecto; los niveles de exposición que no ocasionan ningún efecto adverso para la salud en las especies del estudio. Tengo que añadir que, a veces, desde luego, hay también datos disponibles sobre seres humanos que se tienen en cuenta. A partir de este nivel sin efecto adverso observado en los estudios experimentales -con varios factores de incertidumbre, o también llamados factores de seguridad- se extrapola a partir de las especies experimentales, si hablamos de animales, a la situación humana. A continuación, con otro factor de incertidumbre o seguridad, se tiene en cuenta que posiblemente existe una variabilidad más amplia en la respuesta de la población humana, en comparación con un contexto experimental más definido, de modo que ese nivel sin efecto observado se divide por estos factores combinados de seguridad o incertidumbre para llegar a un nivel de ingesta diaria admisible para la población humana. Sr. Presidente, ¿es esto suficiente como explicación breve para el Grupo Especial?

Presidente

220. Sí, supongo que sí. ¿Puedo preguntar a la Dra. Wennberg?

Dra. Wennberg

221. La ingesta diaria admisible la establece el JECFA. Para pasar entonces al procedimiento que usa el JECFA desde que el JECFA empezó a evaluar medicamentos veterinarios, consiste en calcular los LMR a partir de los datos sobre las propiedades farmacocinéticas, el metabolismo y el agotamiento de los residuos de los tejidos después de la última administración de los medicamentos veterinarios en el animal en el que se va a usar el producto. El JECFA ha elaborado un procedimiento con un árbol de decisiones para determinar el límite máximo recomendado de residuos, que consiste más o menos en lo siguiente. Como hemos estado hablando antes del residuo marcador, el JECFA determina cuál es el residuo marcador más apropiado en las circunstancias para los diversos tejidos que ha elegido el JECFA para ser incluidos en una cesta estándar de los alimentos que se consumirán cada día. Esta cesta de alimentos consiste en 300 gramos de músculo, que es carne, 100 gramos de

hígado, 50 gramos de riñón, 50 gramos de grasa, un litro y medio de leche, 100 gramos de huevos y 20 gramos de miel - en el caso de la leche, los huevos y la miel, si el producto va a utilizarse en animales que producen leche, gallinas ponedoras y abejas, respectivamente.

222. Luego, el JECFA requiere un estudio que emplea un compuesto marcado radiactivamente, lo que significa que la sustancia, el medicamento veterinario, se marca de modo que todas las moléculas de la sustancia puedan encontrarse en un animal y compararse con la cantidad del residuo marcador que puede encontrarse mediante los métodos analíticos que expondré más adelante, que se usa para analizar el residuo marcador. Entonces, la recomendación del LMR es un proceso iterativo que se ha descrito en nuestra respuesta a la pregunta 9, en que el JECFA trata de encontrar el equilibrio de los valores donde, dado el agotamiento del residuo de los diversos tejidos, que puede ser diferente, ya que el residuo marcador puede permanecer más tiempo en el hígado o más tiempo en la grasa o más tiempo en los riñones. Por tanto, para los fines prácticos de usar medicamentos veterinarios, para establecer un tiempo en que todos los residuos, si estuvieran destinados a la cesta de alimentos específica, fueran inferiores a la IDA. Por tanto, para tratar de equilibrar los diferentes niveles de los residuos totales al residuo marcador con las concentraciones diferentes en tiempos diferentes en los tejidos en cuestión, el JECFA hace estos cálculos para lograr el mejor ajuste. Y si, por ejemplo, el primer cálculo da como resultado que la suma de todos los residuos totales son significativamente superiores a la ingesta diaria admisible, entonces, desde luego, se tienen que ajustar los cálculos para llegar a recomendaciones finales de los límites máximos de residuos del residuo marcador, que, si el medicamento se emplea según la buena práctica de uso de los medicamentos veterinarios, según la definición del Codex, daría como resultado que los residuos totales fueran inferiores a la IDA. Y, luego, tal vez podría recordar al Grupo Especial y al resto de los expertos y a las partes que la cesta de alimentos que ha elegido el JECFA es una cantidad bastante considerable de alimentos de origen animal para ser consumidos todos los días. Por tanto, en cierto sentido, se trata también de una sobrestimación del consumo de residuos.

Presidente

223. Gracias. Entonces, ¿quién va a responder a la segunda parte? Dr. Miyagishima, por favor.

Dr. Miyagishima

224. Gracias, Sr. Presidente. Déjenme explicar brevemente cómo interactúa el Codex con el JECFA. Como he mencionado en mis observaciones introductorias, el Codex es un órgano de gestión del riesgo y, al contrario de la percepción que algunas personas tienen, según la cual todo comienza con la evaluación del riesgo y después se hace la gestión del riesgo, en el sistema del Codex y del JECFA, la historia comienza con la gestión del riesgo, y el primer componente de la gestión del riesgo, llamado actividades preliminares de gestión del riesgo. En primer lugar, en el Comité especializado del Codex, que trata sobre los residuos de medicamentos veterinarios en los alimentos, el CCRVDF, se debate qué compuestos de qué alimentos pueden plantear riesgos para la salud pública o pueden generar barreras en el comercio internacional. Y los miembros del Codex de este Comité discuten, entre ellos, sobre qué compuestos deberán comenzarse trabajos nuevos en el sistema del Codex. Desde luego, tienen en cuenta diversos factores, como si el propio producto mismo está disponible como producto comercial, si se han establecido buenas prácticas agrícolas asociadas al uso del compuesto, si hay un número suficiente de trabajos científicos que garantizarían evaluaciones correctas por el JECFA. Cuando se considera que estas condiciones se cumplen, el CCRVDF pone el compuesto en lo que llamamos la lista de prioridades para la evaluación por el JECFA, y ésta se envía al JECFA para su evaluación. En esta lista pueden incluirse compuestos que ya han sido evaluados por el JECFA en el pasado o se puede poner un compuesto nuevo que nunca a sido evaluado por el JECFA; se puede proponer un compuesto para el que el Codex ha establecido ya un LMR, o también se puede incluir un compuesto para el que el Codex no ha establecido un LMR. El CCRVDF puede tener en cuenta diversas condiciones y fijar las prioridades para la evaluación del compuesto.

225. Después de que el JECFA ha realizado la evaluación del riesgo de estos compuestos y cuando el resultado, incluido el LMR recomendado, se envía al CCRVDF, éste generalmente envía o hace circular el LMR recomendado en el tercer paso del procedimiento del Codex por pasos; éste es el paso en el que se invita a los gobiernos a que realicen observaciones. Las observaciones efectuadas se tienen en cuenta y examinan en una reunión física del CCRVDF en el cuarto paso, y después, los LMR habitualmente siguen el camino hasta la aprobación final en el octavo paso; y desde luego, en cada paso, el Codex tendrá debidamente en cuenta los resultados científicos del JECFA, aunque también tendrá en cuenta otros factores que se considera necesario examinar. Y en este proceso hay interacción entre el Codex y el sistema del JECFA. Si el Codex, es decir, el CCRVDF, desea tener más información sobre ciertos asuntos, el CCRVDF tiene la capacidad de formular dichas preguntas, generales o específicas, al JECFA, y también el Codex puede solicitar al JECFA un tipo específico de evaluación del riesgo o análisis de la situación, y otros tipos de información complementaria, y el JECFA tiene la potestad de responder a esas preguntas. Gracias.

Presidente

226. Gracias. Entiendo que el Dr. Boisseau desea añadir algo. Antes de dar la palabra al Dr. Boisseau, quisiera dar la palabra primero a la Dra. Tritscher.

Dra. Tritscher

227. Muchas gracias. Quiero recalcar de nuevo la IDA y el LMR, y la interacción entre el JECFA y el Codex. La IDA es establecida por el JECFA; es el resultado de la evaluación del riesgo, por así decirlo, y no es objeto de discusión en el Codex, por tanto, es un valor establecido por el órgano de evaluación del riesgo. El LMR, tal como lo propone el JECFA, se basa en estudios científicos y en los datos que se han puesto a disposición del órgano de expertos, y que son evaluados por el órgano de evaluación del riesgo, el JECFA, y después, los LMR se proponen al Comité respectivo del Codex, en este caso, el CCRVDF. Posteriormente, el órgano de gestión del riesgo, por tanto el Codex, el CCRVDF es el órgano de gestión del riesgo, tiene en cuenta esta propuesta y puede considerar otros factores para determinar el LMR final. Este es todo el proceso, sólo para recalcarlo de nuevo. Gracias.

Presidente

228. Gracias por su aclaración. El Dr. Boisseau tiene la palabra.

Dr. Boisseau

229. Gracias, Sr. Presidente. Suscribo, desde luego, lo que han dicho los tres intervinientes anteriores. Sólo quisiera añadir algunos pequeños elementos. Suele decirse que, para determinar una dosis diaria admisible, se procede a la evaluación del perfil toxicológico de la sustancia estudiada. De hecho, toxicología es una terminología un poco restrictiva, ya que los expertos no se concentran únicamente en los efectos toxicológicos, sino que investigan todos los efectos indeseables que, más allá de la toxicología, también pueden tener en cuenta los efectos fisiológicos y microbiológicos. Y, por cada estudio concerniente a uno de estos aspectos toxicológicos, fisiológicos u otros, se establece una dosis sin efecto, y en función de la naturaleza del efecto indeseable observado, se asigna a esta dosis sin efecto un factor de seguridad apropiado que puede ir desde 10 hasta 1.000 y se obtiene, por tanto, una serie de dosis diarias aceptables. Finalmente, el Comité, sea el CVMP o el JECFA, adopta la dosis diaria aceptable más exigente, la más protectora de la salud pública; por tanto, hay que tener bien en cuenta la gran variedad de pruebas tenidas en cuenta y, finalmente, el hecho de que la dosis diaria adoptada es la más protectora de la salud pública. Probablemente formularán posteriormente una pregunta sobre los factores de seguridad que se tienen en cuenta a lo largo del proceso de determinación de la IDA y el LMR; por tanto, no quiero hablar de ello ahora.

230. Otra cosa que quería decir es que, habitualmente, estos estudios toxicológicos son estudios experimentales que se realizan con la sustancia original por razones prácticas. Sin embargo, si resulta factible y si se justifica a tenor del perfil toxicológico de un metabolito dado, este tipo de estudio también puede realizarse con un metabolito cuyo perfil toxicológico o farmacológico pueda constituir su factor limitante en cuanto a la evaluación de la seguridad de los residuos.

231. Finalmente, si me permiten, sólo quería añadir unas palabras sobre el reparto de las tareas de "risk assessment" y de gestión del riesgo entre el JECFA y el Codex. Habitualmente, cuando se trata de proceder a una evaluación del riesgo de un producto proveniente del medio ambiente, el Comité científico concluye su evaluación del riesgo, indicando la probabilidad del riesgo para una población o una subpoblación determinada. En lo que respecta a los residuos de los medicamentos veterinarios, nos encontramos en un caso un poco particular, puesto que se domina la administración del medicamento veterinario a los animales y, por tanto, el JECFA va más allá de la simple apreciación de los riesgos, puesto que esta apreciación de los riesgos se detiene, grosso modo, en la determinación de la IDA. Con la determinación de los LMR, el JECFA entra deliberadamente en la gestión del riesgo, puesto que un LMR es un instrumento, una proposición que permite que la IDA no se sobrepase con respecto a la cesta de alimentos, como acaba de decir la Dra. Wennberg. Se trata de un caso un poco particular, puesto que se pueden administrar efectivamente la situación y el objetivo. El objetivo no es únicamente evaluar los riesgos; se trata también de minimizar los riesgos a los cuales puede estar expuesto el consumidor de productos alimenticios de origen animal.

232. Sin embargo, ello no cuestiona la responsabilidad del JECFA en cuanto a la evaluación del riesgo, ni la del Comité del Codex (el CCRVDF) en cuanto a la gestión del riesgo, puesto que, en cuanto al LMR, el JECFA, que es un Comité científico competente, apropiado para formular propuestas, únicamente formula propuestas; y el gestor del riesgo es el que toma una decisión, y en este caso, el CCRVDF. Por tanto, aunque el JECFA proponga LMR basándose en las competencias de sus expertos de la OMS o de la FAO, no se le puede reprochar que interfiere en la gestión del riesgo. Es el decisor quién gestiona el riesgo, es decir el CCRVDF con los Estados miembros del Codex. Gracias.

Presidente

233. Gracias. Dra. Wennberg.

Dra. Wennberg

234. Gracias, Sr. Presidente. Sí, ¿podría añadir sólo unas observaciones, también con respecto a la posibilidad de LMR temporales o esa es otra pregunta que tiene? Por tanto, el JECFA hará recomendaciones completas de valores cuantitativos de los LMR si hay datos suficientes para hacerlo y si esto está de acuerdo con la IDA. Puede haber casos en los que haya información suficiente para recomendar LMR, pero el método analítico para determinar estos LMR no se ha validado suficientemente para el uso en laboratorios de control en todo el mundo. En estos casos, como el proceso en el Codex es bastante largo, el JECFA puede recomendar LMR temporales, y puede brindar la oportunidad de presentar información adicional en una próxima reunión o una reunión futura del JECFA para la evaluación de la validación del método analítico. Esto ha ocurrido en ocasiones. Asimismo, el Comité del JECFA puede recomendar LMR no especificados, o innecesarios como se les denominó en informes muy antiguos, cuando hay un amplio margen de seguridad de los residuos en comparación con las IDA, y que significaría que no es necesario controlar esta sustancia cuando se usa de conformidad con las buenas prácticas veterinarias, porque los valores de ningún modo se acercarán nunca a la IDA. Y, finalmente, desde luego, si el JECFA no cuenta con información suficiente, y si hay deficiencias en los datos de que dispone el Comité, ellos, desde luego no recomendarán LMR y no han recomendado nunca LMR si no se ha establecido una IDA.

Presidente

235. ¿Qué quiere decir con temporal? ¿Cuándo y en qué condiciones se terminarán los LMR temporales?

Dra. Wennberg

236. Los LMR temporales se recomiendan con una salvedad de que, si la información especificada, que también se especifica en el informe, no se presenta antes de un plazo determinado, los LMR dejarán de existir. Por tanto, si la secretaría del JECFA no recibe la información requerida, la siguiente reunión pertinente del JECFA tomará la decisión de revocar un LMR temporal. Y esta información se transmite al CCRVDF y al Codex.

Presidente

237. Gracias. Como ya se ha ...

Sra. Orozco

238. Sólo una salvedad, por favor. ¿Qué clase de criterios se tienen en cuenta cuando se considera un LMR; información que es diferente de la que ha tenido en cuenta el JECFA? ¿Qué tipos de criterios adicionales u otra información tiene en cuenta el Codex?

Presidente

239. Dr. Miyagishima.

Dr. Miyagishima

240. Muchas gracias. En efecto, dentro del sistema del Codex ha habido mucha discusión que tuvo lugar para delinear mejor aquellos factores que pueden tenerse legítimamente en cuenta cuando el Codex elabora textos. De hecho, en 1995, la Comisión del Codex Alimentarius adoptó una declaración de principios acerca del papel de la ciencia en el proceso de toma de decisiones del Codex y el grado en que otros factores se tienen en cuenta. Hay cuatro párrafos y estas declaraciones se reproducen en el manual de procedimiento del Codex. Posteriormente, en el año 2001, la Comisión aprobó criterios adicionales que ayudan en la consideración de aquellos otros factores a los que se hace referencia en estas declaraciones, y este texto también se incluye en el manual de procedimiento del Codex. Básicamente, los factores que pueden considerarse como pertinentes para la protección de la salud de los consumidores o para asegurar prácticas justas en el comercio de alimentos pueden tenerse en cuenta y pueden ser trasladados por cualquier miembro de los órganos del Codex. Es potestad del CCRVDF y, en última instancia, de la Comisión, que se sopesen aquellos factores, y se incorporen y se tengan en cuenta al tomar una decisión final. Se podrían dar ejemplos específicos, pero preferiría no mencionarlos en esta fase. Gracias.

Presidente

241. Estados Unidos.

Estados Unidos

242. Gracias, Sr. Presidente. Sólo una rápida observación adicional sobre la respuesta de la representante del JECFA, sólo una aclaración. ¿Hizo el JECFA recomendaciones completas en cuanto a los LMR de cada una de las seis hormonas objeto de esta diferencia?

Presidente

243. Dra. Wennberg.

Dra. Wennberg

244. Gracias, Sr. Presidente. Bien, las seis hormonas que son objeto de esta diferencia, hasta donde tengo entendido, son el estradiol-17 β , la progesterona, la testosterona, el acetato de trembolona, el zeranol y el acetato de melengestrol, ¿es correcto? Bien. El JECFA evaluó las tres hormonas endógenas, las tres primeras, y en tres ocasiones; en 1981, sólo para consideraciones generales; en 1987, concluyó que una IDA era innecesaria, y en 1999, estableciendo IDA para estas tres hormonas. Al mismo tiempo, se realizó una evaluación completa de los residuos de estas hormonas y está disponible en el Estudio FAO sobre Alimentación y Nutrición 41/12, y concluyó que no era necesario, basándose en los datos sobre los residuos, recomendar LMR completos para estas tres hormonas. En lo que respecta al acetato de trembolona, el JECFA evaluó esta sustancia cuatro veces; en 1982, consideraciones generales; en 1983, limitado por la buena práctica ganadera, y en 1987 y 1989, estableció primera una IDA temporal, y después, una IDA completa. De la misma manera, se evaluaron los datos de los residuos y no se consideraron LMR. No, eso no es correcto. ¿Puedo consultar en la pausa del almuerzo los datos y averiguar acerca de estas otras tres sustancias, si se han establecido LMR para ellas?

Presidente

245. Desde luego. Si no tiene la información ahora, puede hacerlo. Le agradeceré que responda a todas las preguntas lo más brevemente que sea posible. Es ya la una, así que quisiera hacer una pausa para el almuerzo y reanudar las discusiones a las tres en punto en esta sala. Los veré a todos esta tarde a las 3. Que tengan un buen almuerzo.

27 de septiembre de 2006, tarde

Presidente

246. [Comienzo de la cinta] ... cuando nuestras discusiones se suspendieron, estábamos en los asuntos relacionados con las IDA y los LMR, y creo que los asuntos sobre este tema, las técnicas de evaluación del riesgo, son el núcleo de las discusiones de esta tarde. El Grupo Especial tiene una lista bastante larga de preguntas, pero, según tenemos entendido, las partes también tienen muchas ganas de formular sus propias preguntas a los expertos. Quisiera ser lo más breve posible, no sólo en nuestras preguntas y respuestas, sino también agradecería que los expertos sean muy breves y sucintos en sus respuestas a las preguntas, para que las partes tengan más tiempo de formular sus propias preguntas más tarde.

247. Las dos preguntas complementarias referentes a la primera que formulé esta mañana también están relacionadas con las IDA y los LMR, así que quisiera combinar estas dos preguntas. Mi pregunta es: ¿tiene en cuenta la IDA el hecho de que algunas de las mismas hormonas existen en otros productos alimenticios y medicinales y que, por lo tanto, hay otras fuentes de ingesta de los mismos compuestos? La segunda es: ¿tiene en cuenta la IDA todos los usos de las hormonas como medicamentos veterinarios, incluidos, por ejemplo, los fines zootécnicos? Tienen la palabra, para realizar observaciones y responder, primero el JECFA, y después daré la palabra al Dr. Boobis.

Dra. Tritscher

248. Gracias, Sr. Presidente. Si puedo preguntar, resulta que tengo diapositivas en mi ordenador que explican esto y que en realidad responden a las dos preguntas.² Muy rápidamente, a la primera pregunta acerca de las interacciones entre el JECFA y el Codex. Esto se ilustra aquí, pero hemos debatido ...; por tanto, el JECFA como órgano de evaluación del riesgo interactúa con el Codex como órgano de gestión del riesgo. (Puede pasar la siguiente diapositiva, por favor.) Bien, esto ilustra lo que en realidad hacemos con la IDA y la evaluación de la exposición, y esto es para responder a las preguntas b) y c) que se acaban de formular, si el JECFA, al determinar la IDA tiene en cuenta todas las posibles exposiciones, para simplificar las dos preguntas. Como he mencionado brevemente antes, la IDA, la ingesta diaria admisible, es el resultado de la evaluación toxicológica y, como ha mencionado antes uno de los expertos, en el caso de residuos de medicamentos veterinarios, se tienen en cuenta sus efectos toxicológicos, sus efectos fisiológicos, sus efectos farmacológicos, y también sus efectos microbiológicos, y basándose en eso se calculen las IDA.

249. Ahora, la evaluación de la exposición se hace por separado de aquello, por tanto, para determinar las IDA, no se tienen en cuenta las exposiciones. La evaluación de la exposición se realiza por separado, en el sentido de que se considera la cantidad de las sustancias químicas en los alimentos multiplicado por la cantidad de alimentos consumidos, esta es la exposición. Y, en la garantía de la seguridad, propiamente, se compara esta exposición humana estimada con la IDA, por tanto, si la exposición estimada es inferior a la IDA, la situación está bien; si la exposición estimada es superior a la IDA, se tiene que tomar una decisión de gestión del riesgo. Eso también puede ser, desde el punto de vista de la evaluación del riesgo, en el primer paso el perfeccionamiento de la evaluación de la exposición, y así, sucesivamente, por tanto, en un proceso iterativo, perfeccionando la evaluación de la exposición y después comparándola con la IDA. Básicamente, y seguro que responda a la pregunta, la evaluación de la exposición se hace por separado de la IDA, por tanto, en un paso posterior, la exposición debe compararse con la IDA para garantizar la seguridad de todos los alimentos.

250. Muy rápidamente, algunas observaciones sobre el campo internacional, por tanto, desde la perspectiva del JECFA. La evaluación de la exposición, en el caso de los residuos de medicamentos veterinarios, como mi colega de la FAO explicó antes, se basa en la dieta de una cesta de alimentos, por tanto, en una dieta modelo. En un ámbito nacional, las evaluaciones de la exposición pueden hacerse de manera más perfeccionada, porque se dispondría de más datos específicos de ese país, por ejemplo, con pautas de consumo de alimentos, etc. Por tanto, en el campo internacional, en el caso de los medicamentos veterinarios, trabajamos con dietas modelo a fin de evaluar la exposición humana estimada y compararla con la IDA. Y también, luego la exposición estimada se compara con los LMR que el JECFA propone a fin de garantizar que sean compatibles con las IDA y, por lo tanto, que sean compatibles con la salud pública. Lo dejaría ahí y preguntaría si tienen más preguntas.

Presidente

251. Gracias. Dr. Boobis. - ... sí, CE.

Comunidades Europeas

252. Para cambiar un poco el tema ahora, porque todas las cosas que no les han dicho es que hay muchos datos que no se pueden obtener porque no tienen suficientes animales para hacer los estudios, en muchos casos, y por tanto, se hacen supuestos, qué aspecto tienen las curvas de dosis y efecto cuando no hay datos, así que se adivinan. Estos supuestos tienen escasa base científica y hay docenas de estos supuestos, y uno de ellos es que hay un umbral, una dosis por debajo de la cual no hay

² Las diapositivas de la Dra. Tritscher están en el anexo 2 de esta transcripción.

efectos adversos. Un umbral es un concepto teórico, y en realidad es difícil o imposible de medir, porque realmente no hay suficientes animales para poder determinar si hay o no un umbral. Se necesitarían miles de animales y, aún así, podrían encontrarse argumentos de que hay otros datos que sugieren que estos supuestos no son correctos. Cuando hay una hormona que el organismo fabrica y está en la circulación, y cuando se añade más del mismo tipo de hormona, por ejemplo un estrógeno, no se hace sino aumentar la respuesta que ya tiene lugar, y en este caso, no puede haber un umbral. El umbral ha sido sobrepasado ya por la concentración de hormonas en la circulación. Por tanto, este conjunto específico de condiciones da como resultado curvas de dosis y efecto que no tendrán un umbral, y si no hay un umbral, no hay una dosis segura, a diferencia de la sugerencia de que hay una ingesta diaria admisible, y en muchos casos una ingesta diaria admisible es legítima, siempre que no haya una contraparte a la sustancia química que se administra y que no exista naturalmente en el organismo, entonces se tiene la oportunidad por lo menos de justificar una ingesta diaria admisible. Sin embargo, cuando esas hormonas están circulando y ya están activas y se añaden más hormonas, sobre todo a dosis más bajas, lo que se espera obtener es un aumento de los efectos adversos, y en estas condiciones, una IDA no tiene ningún significado. Habrá riesgo a cualquier dosis, sin importar lo baja que sea, y tanto Fred como yo lo hemos demostrado en estudios experimentales y no tenemos a nadie que haya podido decirnos o mostrarnos dónde lo que hemos hecho experimentalmente, y lo que hemos hecho en cuanto a nuestra conclusión, nadie nos ha demostrado que esté equivocado.

Presidente

253. Estados Unidos.

Estados Unidos

254. Gracias, Sr. Presidente. Dos temas rápidos; en primer lugar, una aclaración. Los Estados Unidos tenían la impresión de que esta era la oportunidad de las partes para formular preguntas a los expertos seleccionados por el Grupo Especial y no para que presentemos pruebas de situaciones percibidas en respuesta a preguntas del Grupo Especial. Por otra parte, me volveré a referir al correo electrónico o carta del Grupo Especial de la semana pasada, señalando que el registro de pruebas del procedimiento en realidad se había cerrado, salvo si se muestra una causa justificada para presentar pruebas nuevas, y señalaríamos que una presentación de pruebas como las que acabamos de oír podría pertenecer al ámbito de esa carta. Gracias.

Presidente

255. Como he mencionado esta mañana, la finalidad de esta reunión es solicitar a los expertos que ayuden al Grupo Especial a cumplir nuestros deberes como miembros del mismo, así que para nosotros eso está bastante claro. Mencioné también que las partes tendrán más oportunidades de formular sus propias preguntas posteriormente, a su debido tiempo. Por tanto, pediría a la delegación que limite sus preguntas y observaciones o respuestas a las que estén particularmente relacionadas con las preguntas planteadas por el Grupo Especial. Tiene la palabra la delegación del Canadá.

Canadá

256. Muchas gracias, Sr. Presidente. En primer lugar, desde luego, deseamos que el Grupo Especial obtenga toda la información que sea posible de este proceso y de los expertos, y desde luego no estamos en ninguna posición, no deseamos limitar el flujo de información hacia ustedes. Pero en la misma línea que las preguntas formuladas por mi colega estadounidense, y apoyamos la postura, supongo que como una cuestión de aclaración, usted mencionó que se pueden formular preguntas, me gustaría saber si ¿las preguntas también incluyen argumentos y testimonios expertos de miembros de la delegación de una de las partes de la diferencia? Creo, en la medida en que estamos hablando de

preguntas, que ello supone que no estamos hablando de argumentos ni de recitar monólogos, o no deseamos entrar en un debate o discusión con los expertos en este punto, me parece a mí.

Presidente

257. Sí. Como dije claramente en mi declaración inicial esta mañana, las preguntas y observaciones deben centrarse en la información y en las respuestas dadas por los expertos por escrito. Por tanto, de nuevo aclaro que las discusiones que vamos a tener esta tarde también se centrarán en la información y en las observaciones y respuestas de los expertos, sin entrar más en los argumentos sobre asuntos jurídicos y aquellos asuntos fácticos que deberán discutirse la próxima semana, el lunes y el martes. ¿Está esto claro para todas las delegaciones? Bien. Habiendo dejado esto aclarado ...

Sra. Orozco

258. Gracias, Sr. Presidente. Tengo una pregunta complementaria a la información que ha presentado el JECFA. En el caso de las hormonas, por ejemplo, está claro, como nos han dicho, que hay hormonas en diferentes tipos de alimentos, por tanto, cuando se tome la IDA, ¿se está teniendo en cuenta el nivel de hormonas que hay por el consumo de cada producto que contiene hormonas de manera endógena?

Presidente

259. ¿Dr. Boobis? JECFA, Dra. Tritscher.

Dra. Tritscher

260. Muy rápidamente. En el cálculo de LMR, los estudios experimentales se hacen en el propio animal productor de alimentos, como se le llama, por tanto, por omisión, se tienen las cantidades que se miden en estos estudios, contienen también cantidades endógenas de hormonas, por tanto, si quieren, por omisión, se incluyen en esta consideración.

Sra. Orozco

261. Sí, pero lo que quisiera entender es, ¿es la suma de todas las hormonas la que se ingeriría en la dieta? porque no sé si está fijado por el producto, por la carne, por ejemplo, en este caso, o si tiene en cuenta toda la ingesta de hormonas, porque uno come cosas diferentes. Esta fue la primera parte de la pregunta, y simplemente les explicaré la segunda parte de la pregunta, para no tener que repetirlo tantas veces. En la misma línea, ¿tienen ustedes en cuenta la ingesta de un residuo veterinario que existiría del mismo compuesto por otros motivos? Por tanto, también hemos visto que hay medicamentos veterinarios que usan hormonas que se usan para tratamientos zootécnicos. ¿Se refleja eso de alguna manera en la IDA?

Presidente

262. Agradeceré que las respuestas vayan directamente al grano, que sean lo más sucintas y breves que sea posible, dada la limitación de tiempo. ¿De acuerdo?

Dra. Wennberg

263. Bien. Gracias, Sr. Presidente. Bien, las preguntas que se han hecho al JECFA por parte del CCRVDF son preguntas específicas sobre la evaluación de un residuo o medicamento veterinario determinado, y se usa conforme a las buenas prácticas veterinarias. También se dice que, para que

el JECFA evalúe un medicamento veterinario, tiene que estar autorizado por lo menos en algún lugar del mundo, así que debe haber una autorización nacional en algún lugar. Creo que tenemos que dejar claro una vez más que el JECFA no es una autoridad normativa que autoriza el uso de fármacos. Por tanto, las preguntas que se formulan al JECFA están relacionadas, en este caso de las hormonas endógenas naturales, con su uso como ayudas para la producción en el ganado vacuno. Por tanto, lo que el JECFA ha evaluado es, primero que nada, todas las pruebas toxicológicas que permiten al JECFA fijar valores de IDA, lo que se hace independientemente de la exposición, como acabamos de oír. Y, a partir de allí, el JECFA evaluó las concentraciones de las hormonas, según muestran los estudios de agotamiento de residuos y teniendo en cuenta las concentraciones endógenas de las hormonas en la carne.

264. Ahora, las concentraciones endógenas de hormonas en la carne son variables, por lo que no es posible decir que sean X, Y o Z, porque, dependiendo del ciclo reproductivo del animal, estos niveles varían. Pueden ser elevados en algunos momentos y bajos en otros, para las diferentes hormonas. Por tanto, el JECFA evaluó qué cantidad de los residuos adicionales relacionados con el uso de las hormonas en cuestión representaría en términos de la IDA, y llegamos a una cifra muy baja, es inferior al 2 por ciento de la IDA para el estradiol, es inferior al 0,03 por ciento para la progesterona y es inferior al 0,2 por ciento de la IDA para la testosterona. Eso hizo que el Comité concluyera que no era necesario especificar LMR numéricos y recomendó LMR no especificados para estas tres hormonas naturales. Ahora, si se están usando hormonas, puede emplearse una hormona o puede emplearse una combinación, dependiendo de qué clase de efecto se desea tener. Estos usos deben ser autorizados por las autoridades nacionales. El JECFA no entra en la eficacia del uso de estas hormonas.

265. Cuando se usan hormonas xenobióticas que no son naturales, éstas también son gobernadas por autorizaciones nacionales, qué cantidad se usa y en qué circunstancias. Y en estos casos, como me preguntaron antes de la pausa para almorzar, iba a volver con los LMR que el JECFA había propuesto, recomendados para estas sustancias. Por tanto, en el caso de estas sustancias, se establecieron IDA específicamente para estas sustancias, por lo que no se combinan con otras hormonas, porque los efectos que se valoraron en la evaluación toxicológica permitieron al Comité fijar una IDA para estas sustancias específicas. Por tanto, no se consideran todas las hormonas diferentes, con tipos diferentes de efectos y tipos diferentes de perfiles en la misma evaluación. Por tanto, si se usa una hormona, esa es la hormona que se usa en ese momento. Puede haber combinaciones, pero si están autorizadas al nivel nacional, eso es. Por tanto, en el caso de las tres hormonas xenobióticas, el JECFA fijó LMR completos, recomendó LMR completos para las tres. Esto es de dominio público y, a menos que los Estados Unidos quieran que realmente les proporcione los niveles, haré más breve mi intervención al no mencionarlas. Si tienen más preguntas, tendré el agrado de contestarlas.

Presidente

266. Gracias. Entonces ¿hay algún otro experto que desee añadir más observaciones? CE.

Comunidades Europeas

267. Caballeros, creo que hay otras maneras más sencillas y, espero, más claras de responder a la pregunta. Ahora, esto está dado en la respuesta del JECFA a la pregunta 10; ya está en sus archivos. Por tanto, verán que el JECFA dice que ellos no tienen en cuenta datos sobre el uso y consumo pretendidos o reales, la manera en que las sustancias se van a usar o consumir, no tienen en cuenta los datos. Esto está en el archivo. Esta es la respuesta a la pregunta, la segunda de las preguntas. Cómo se van a usar y cómo se van a consumir; ellos no tienen esto en cuenta. Este es un estudio toxicológico puramente genérico, que no tiene en consideración dónde las van a usar. Un órgano con buena práctica veterinaria o no, si van a ser mal usadas o no, habría más implantes, en un implante

habrá más hormonas, una, dos, tres o no, esto no se tiene en consideración. Como el Doctor ha dicho, se analiza una única sustancia.

268. Ahora, en cuanto a la primera pregunta, de nuevo en la respuesta del JECFA a la pregunta 10, verán que hablan acerca de la llamada cesta y si hay ingestas de las sustancias de otras fuentes, y allí verán que la cesta comprende principalmente filete, carne y músculo, carne e hígado, carne y riñón, y tienen leche, huevos y miel, pero, desde luego, no agota todas las demás posibles fuentes que los seres humanos comen todos los días y de las que puede venir la ingesta de estas hormonas. Esta es la respuesta a la primera pregunta y se explica también en el texto. Gracias.

Sra. Orozco

269. Disculpe, una interrupción sólo para completar. ¿En qué otras fuentes está pensando? Usted dice que hay otras vías en la dieta de los seres humanos, aparte de la cesta de alimentos del JECFA, ¿qué otras fuentes tiene usted?

Comunidades Europeas

270. Por ejemplo, hablando de la mantequilla, puedo pensar en una lista de sustancias que un ser humano come cada día. Algunas de ellas pueden contener más hormonas, menos hormonas. U otra clase de carne. Por tanto, hay cosas que - entiendo que es difícil diseñar una cesta que sea realmente representativa, y la representante del JECFA ha dicho que dejan a las autoridades nacionales que vean, en cada Estado miembro de las CE, en cada país, probablemente según los hábitos de nutrición. Si un país come algunas sustancias un poco más de lo que está en la cesta, estos cálculos tendrían que revisarse. Pero, desde luego, los seres humanos en un día no sólo comen 300 gramos de músculo, 100 gramos de hígado o 100 gramos de riñón, etc. Por tanto, hay ciertamente otras fuentes de las que ingerimos estas sustancias. Esto la ciencia no lo pone en duda. Y, si me dejan aclarar, en respuesta a lo que ha dicho la representante del JECFA -esto es muy importante-, el análisis toxicológico tiene en cuenta una sustancia individualmente. Volveremos más adelante a esto. Hasta donde sabemos, ninguno de los implantes consiste sólo en una sustancia; hay más de una sustancia. Eso significa que la mayoría de los implantes contienen más de una de estas hormonas juntas, y los datos que ellos han examinado no tienen esto en cuenta. Los datos toxicológicos que tienen en cuenta no examinan los posibles efectos aditivos o sinérgicos de estos implantes, y estos posibles efectos no los han examinado porque no se ha hecho. No se ha hecho antes por los países que han autorizado estas sustancias, por ejemplo. Gracias.

Presidente

271. Dra. Tritscher, quisiera usted añadir alguna observación.

Dra. Tritscher

272. Sí, tengo que responder a eso y aclarar un par de puntos que no eran exactamente correctos en la intervención de las CE. (Tengan la amabilidad de poner una segunda diapositiva, que tengo sobre el LMR del JECFA, así se llama.) Este es sólo un pequeño gráfico, una ilustración de cómo el JECFA efectúa las evaluaciones de residuos. Sólo para ilustrar que se basa en estudios detallados específicos en el animal productor de alimentos. (Gracias, ya está.) Como dije antes, tienen estudios detallados en especies animales respectivas para las cuales está destinado el uso del medicamento veterinario. Por tanto, por omisión, y esto es lo que trataba de decir antes, se consideran las hormonas que se producen de manera endógena además del tratamiento adicional, esto es por omisión, porque eso es lo que se mide al final si se mide, por ejemplo, una hormona sintética. Por tanto, basándose en estos estudios, los residuos, se calcula el LMR. Y entonces, a partir de los estudios, de la mediana del nivel de residuos en estos estudios definidos según las buenas prácticas veterinarias -esto es muy

importante porque lo que se dijo antes era incorrecto, que no se tiene en cuenta, sí se tiene en cuenta. Sólo los estudios que son ensayos de campo y estudios que se realizan según las buenas prácticas veterinarias-. Y tenemos una pequeña definición, pero el problema aquí es que no hay una definición acordada internacionalmente. Sin embargo, a partir de estos estudios, se toma la mediana del nivel de residuos para la evaluación de la ingesta, según la cesta de alimentos modelo, como se dijo correctamente.

273. Ahora, esta cesta de alimentos modelo se construyó de una manera que reflejara exactamente estos productos como alimentos procedentes de animales que pueden contener residuos de medicamentos veterinarios, y la mantequilla, por ejemplo, se entiende por sí solo que la mantequilla está cubierta por la leche, porque la mantequilla es grasa de leche. Por tanto, hay todos estos tipos diferentes de productos básicos que están cubiertos en la cesta modelo, de una manera, para dar una estimación prudente -y prudente en nuestro lenguaje significa una cantidad elevada- en lugar de demasiado baja. Como he mencionado antes, o lo que traté de explicar, es que el JECFA tiene que tener en cuenta un modelo mundial, y de ningún modo dije que el JECFA deja para las autoridades nacionales la realización de una evaluación de la exposición. El JECFA realiza efectivamente una evaluación de la exposición basada en esta dieta modelo, tomando supuestos prudentes para darles una idea de cuál podría ser la exposición estimada en el nivel más alto. Las autoridades nacionales tienen la posibilidad, basándose en datos refinados, de refinar estas evaluaciones de la ingesta -usar datos, datos adicionales, que están adaptados, por ejemplo, a hábitos nacionales de consumo de alimentos, o que están adaptados al registro nacional para un propósito específico de este uso de un medicamento veterinario, es decir, que quizá sólo se permita en este país-. Por tanto, puede haber fuentes adicionales de exposición en un país específico que sólo ese país puede tener en cuenta, que no pueden tenerse en cuenta si tenemos que dar una recomendación de ámbito internacional. Además, lo que esta cesta modelo refleja y la IDA refleja es una exposición crónica. No estamos hablando de alguien que un día se come media vaca porque hay una gran boda en algún sitio, disculpen que hable así, pero sólo para decir que lo que tratamos de hacer aquí es obtener un modelo prudente -de una manera protectora de la salud pública- que sea suficientemente protector en una exposición durante toda la vida. Y creo que esto es la mayoría de las observaciones que quería hacer ahora. Gracias.

Presidente

274. Dra. Wennberg.

Dra. Wennberg

275. Sí. Tengo dos observaciones más que hacer sobre esto. La primera es sobre este modelo de cesta de alimentos estándar. Se acepta internacionalmente; también se usa en la UE. Y la segunda observación es que los estudios realizados en los ensayos de campo que fueron evaluados por el JECFA reflejan el uso de estos productos también en combinación, si estos fueron los usos autorizados en el país concreto. Por tanto, en cuanto a las hormonas endógenas, se evaluó la combinación en cuanto a la exposición, y se calculó la exposición adicional, basada en el uso de estas hormonas en comparación con la endógena en relación con la IDA de cada una de las sustancias. Por tanto, no considero que el JECFA sólo examinara una sola hormona en un solo caso. Desde luego, la IDA es específica de cada sustancia, porque hay criterios de valoración específicos que se han usado para el establecimiento de la IDA con el nivel sin efecto. Por tanto, no se pueden combinar diferentes hormonas que tienen diferentes criterios de valoración en cuanto a la toxicología y decir que pueden agruparse y decir que si uso esto y esto y esto, obtengo una mayor toxicidad. Es necesario examinar cada una de las hormonas y sus criterios de valoración, que es en lo que se basa la IDA, para ver si hay riesgo para la salud pública o no.

Presidente

276. Gracias. Bien. CE, por favor.

Comunidades Europeas

277. Sr. Presidente, no quiero ser polémico, pero creo que en la documentación del JECFA y en el Codex que hemos visto, los datos toxicológicos y las evaluaciones de las combinaciones de implantes no se han realizado, hasta donde tenemos conocimiento, no en todas las sustancias de las que estamos hablando aquí. Por tanto, si los representantes del Codex y del JECFA opinan lo contrario, me gustaría ver este documento. Hemos pedido a los Estados Unidos y al Canadá que entreguen este documento, pero no nos lo han dado. Por tanto, si ellos afirman algo, tenemos que ver estos estudios, los estudios toxicológicos y de residuos, en los que afirman que se han realizado las combinaciones de implantes, que contienen y administran más de una hormona. Hasta donde sabemos no se han realizado, no en todas ellas. Si usted me permite volver a la primera pregunta respondida por la Dra. Tritscher, la cesta, desde luego, tenemos una cesta similar a la que el Codex y el JECFA tienen en su evaluación, pero el asunto, creo, que el miembro del Grupo Especial estaba tratando de aclarar es que diariamente comemos tantos productos alimenticios y otros que contienen las mismas sustancias, o sustancias que tienen los mismos efectos y actividades toxicológicas o similares, y desde luego, éstos no se tienen en cuenta. Esto es lo que quisiéramos aclarar. Hay tantas otras sustancias que tienen actividad estrogénica cuando se consumen en los alimentos y esto no se ha examinado. No sé si es factible que se examinen. Creo que es difícil pero no es imposible y probablemente los países que han autorizado estas hormonas deben haberlo realizado antes de autorizarlas. Y, posteriormente, le daremos a usted la referencia precisa de nuestra evaluación, en la que de hecho mencionamos este posible riesgo, posiblemente de estas otras fuentes. Gracias.

Presidente

278. Dr. Boobis.

Dr. Boobis

279. No propongo que nos enfrasquemos en una discusión prolongada en este momento sobre este asunto, pero sólo quisiera comentar, puesto que se ha planteado, acerca de la totalidad de la exposición a compuestos estrogénicos en nuestra dieta. Se han hecho estimaciones de la exposición total a compuestos estrogénicos y, con mucho, la fuente dominante de esos compuestos son los estrógenos naturales producidos por plantas en nuestra dieta. Éstas superan con mucho las cantidades escasas de estrógenos de otras fuentes, ya se trate de estrógenos naturales de animales no tratados o de la presencia de hormonas promotoras del crecimiento usadas para tratar animales. Esto no quiere decir que yo haya planteado la cuestión del riesgo incremental; supongo que aparecerá más adelante, pero sólo quiero señalar, en cuanto a la carga total de exposición a los estrógenos, que esta es una cuestión mucho más amplia que simplemente las hormonas provenientes de la carne de vacuno; ello abriría también toda la cuestión de la exposición nutricional.

Presidente

280. Si la representante del JECFA no está en posición de aclarar la pregunta planteada por las CE, puedo pedir a los representantes que pasen a la segunda parte de la pregunta. ¿Es correcta mi impresión de que la segunda parte de la pregunta no se ha respondido completamente?

Dra. Tritscher

281. Por favor, ¿podría usted repetir la segunda parte de la pregunta?

Presidente

282. ¿Tiene en cuenta la IDA todos los usos de las hormonas como medicamentos veterinarios, incluidos, por ejemplo, los fines zootécnicos? Dr. Boobis.

Dr. Boobis

283. Traté de hacer hincapié en esto, y creo que la secretaría conjunta lo ha manifestado, pero merece la pena repetirlo. Aquí hay dos preguntas diferentes y hemos tratado de contestar la pregunta específica. La IDA se deriva de información toxicológica. Podemos discutir acerca de la seguridad de las conclusiones, pero no tiene en cuenta ni debería tener en cuenta la exposición ni las pautas de uso. Se basa simplemente en las propiedades toxicológicas y las propiedades biológicas del propio compuesto. Luego, se obtiene un valor orientativo basado en la salud, la ingesta diaria admisible, que después se compara con la exposición. Y la segunda pregunta que uno podría plantearse, y creo que lo hemos hecho, es en qué medida se tienen en cuenta todas las diferentes exposiciones, pero esta es una cuestión independiente de las planteadas, Sr. Presidente, que es que la IDA no tiene en cuenta otros usos ni debería hacerlo.

Sra. Orozco

284. ¿Deberá entonces tenerse en cuenta la exposición total procedente de los alimentos durante la evaluación de la exposición?

Dr. Boobis

285. Sí, desde luego. Es allí donde entraría si fuera a tenerse en cuenta. No entra en el lado izquierdo del diagrama de la Dra. Tritscher, que es el cálculo de la IDA basado en la toxicología; entra a la derecha, que es la evaluación de la exposición. Y, después, se convierte en una cuestión de gestión del riesgo, sobre qué grado de amplitud se va a aplicar al incluir las exposiciones distintas a las que surgen a partir de las buenas prácticas veterinarias, porque, desde luego, el JECFA basa sus evaluaciones en el uso del compuesto según las buenas prácticas veterinarias.

Presidente

286. Bien. Espero que podamos concluir el debate sobre esta pregunta lo antes posible. Daré la última oportunidad a las CE.

Comunidades Europeas

287. Presidente, me temo que no podemos concluir estos debates porque tenemos varias preguntas más, pero estaría de acuerdo con la primera respuesta del Dr. Boobis, de que la manera en que el JECFA realiza la IDA no tiene en cuenta otros usos de estas hormonas, como el uso zootécnico o el terapéutico. Se alega que no pueden hacerlo o no desean saber que pueden usarse de esa manera, bien, pero para los fines de su consideración esto es cierto, no extraen nada, y, en realidad, esto se ha dicho en la respuesta del JECFA que, si lo desean, puedo leer hoy. La segunda cuestión es la respuesta del Dr. Boobis acerca de dónde ha entrado la exposición a partir de otras fuentes. Si la respuesta del Dr. Boobis fuera cierta, entonces lo que el JECFA hace no es correcto, y creo que la respuesta está en algún punto intermedio. No es tan tajante como lo presenta el JECFA ni como al Dr. Boobis le gustaría presentarlo, porque todo depende de cuáles son todas estas otras fuentes y qué contienen. Y, si es la actividad biológica, en este caso hablamos de carcinogénesis; debe tenerse en cuenta en el primer paso, en la identificación del peligro; no sólo tenemos que tenerlo en cuenta en la evaluación de la exposición. Por tanto, creo que tendremos la oportunidad, si seguimos con las preguntas más tarde, de aclarar esto en lugar de dar vueltas a este asunto de manera genérica. Pero, si

me lo permite -porque mis preguntas están relacionadas con las dos preguntas que usted ha hecho, la primera antes de la pausa del almuerzo y la segunda ahora- si me permite formular tres preguntas complementarias acerca de esto.

Presidente

288. Por favor, hágalo más adelante, como he mencionado antes, porque creo que la situación puede ser la misma también para otras delegaciones sobre las otras preguntas específicas.

Comunidades Europeas

289. Bueno; creo, si me lo permite, haré por lo menos una pregunta de las tres que tengo.

Presidente

290. Bien. Con la comprensión de las delegaciones, adelante por favor.

Comunidades Europeas

291. Presidente, en la respuesta del Codex a la pregunta 4, para su consideración, sólo leo la primera frase: No hay ningún texto estándar ni relacionado adoptado por el Codex sobre la evaluación del riesgo de los residuos ... Por tanto, de lo que se está hablando aquí -no hay una norma acerca de cómo hacer esta evaluación del riesgo, las técnicas y cómo se fijan la IDA y el LMR-. Estos son los métodos usados y elaborados por el JECFA, pero no se presentan en una reunión de un órgano para su aprobación, de modo que se conviertan en normas en el sentido del Acuerdo MSF. Son considerados por algunos comités y el JECFA y algunos científicos, como ellos dicen, son elaborados por personas individuales que circunstancialmente se sientan en esos comités y ellos creían que ese es el modelo pertinente. Pero lo cierto, y esto es pertinente para nuestro caso, es que no hay normas internacionales acordadas sobre cómo hacer una evaluación del riesgo en ese sentido. Las otras preguntas las reservaré para más adelante. Gracias.

Presidente

292. Gracias por su colaboración. ¿Se trata de una cuestión de procedimiento, Canadá?

Canadá

293. Yo, simplemente -no he entendido ninguna pregunta- pero también propondría una pregunta. Creo que los Dres. Boisseau y Boobis hablaron sobre el último punto planteado por las CE, sobre cómo se realizan las evaluaciones de la seguridad y el proceso mediante el cual se hace, y me pregunto si tienen alguna observación que hacer sobre la última declaración de las CE.

Presidente

294. Tiene la palabra el Dr. Boobis.

Dr. Boobis

295. Creo que no es completamente exacto decir que unos pocos científicos del JECFA fueron los que elaboraron la metodología de evaluación del riesgo; ésta evolucionó en la Academia Nacional de los Estados Unidos. Ha sido elaborada por el Programa Internacional de Seguridad de las Sustancias Químicas y es la piedra angular de las evaluaciones del riesgo de casi todos. El paradigma de evaluación del riesgo en cuatro pasos, como lo llamamos: identificación del peligro, caracterización

del peligro, evaluación de la exposición y caracterización del riesgo, es de uso muy, muy extendido. Ha sido aprobado esencialmente por todos los que realizan evaluación del riesgo en órganos expertos. Ha habido mucha discusión acerca de si es o no aplicable a los residuos veterinarios. La opinión mantenida ampliamente es que no hay nada fundamentalmente diferente acerca de la filosofía de la evaluación del riesgo de un residuo veterinario, con respecto a cualquier otro aspecto específico acerca de la evaluación de la exposición; se tienen que calcular los residuos en la carne de animales tratados, pero este es un detalle técnico, a diferencia de la filosofía global que subyace a la estrategia. Por tanto, creo que no es exacto decir que esto sea algo que haya cocinado o producido el JECFA de manera informal; ha sido ampliamente validado por muchas organizaciones. Y, de hecho, creo que está también en el Manual del Codex, por lo menos la alusión a los principios generales.

Presidente

296. Si el tema del Canadá no está relacionado con el del procedimiento, puedo dar la palabra primero a los expertos, porque he visto que han levantado sus banderas antes que ustedes. Dr. Boisseau y, luego, Dr. Miyagishima.

Dr. Boisseau

297. Gracias, Sr. Presidente. Disculpenme, pero se han sucedido muchas preguntas, una tras otra, y quería intervenir después de la intervención de la Unión Europea, que indicaba que finalmente la IDA no permitía tener en cuenta diversos usos. Por tanto, creo que es necesario que seamos bastante precisos sobre la terminología porque, en caso contrario, vamos a dar vueltas sobre lo mismo durante horas y no vamos a salir de allí. La IDA no tiene nada que ver con las exposiciones, esto lo ha dicho muy bien el Dr. Boobis. La IDA no tiene que tener en cuenta las exposiciones; la IDA es la conclusión lógica de una evaluación toxicológica. Cuando se dice "toxicología", tal vez puede ser también "farmacología" o cualquier efecto adverso. Por tanto, hay que meterse bien esto en la cabeza. Ahora, no hay que confundir con la IDMT, la ingesta diaria que es la suma efectivamente de las ingestas que proceden de diversas fuentes y se compara, como ha dicho la secretaria mixta esta mañana, creo, la ingesta con la IDA. Entonces, que se deje de vincular la IDA con las ingestas, sino no vamos a salir nunca de allí.

298. En segundo lugar, para las normas y el protocolo de los que se acaba de hablar, hay, actualmente un protocolo en cierta manera en cascada. Hoy en día hay una estructura general del análisis de los riesgos y de la evaluación de los riesgos. Sin embargo, es exacto que la aplicación de esta evaluación del riesgo en la evaluación de la seguridad, para el consumidor, de los residuos de medicamentos veterinarios, con la excepción de los antimicrobianos, ha sido efectuada por el JECFA desde hace varios años sin un protocolo detallado concerniente a esta evaluación, y este trabajo está en curso desde hace varios años en el seno del JECFA. No obstante, antes de que se hiciera este trabajo, este protocolo estaba perfectamente en la mente de todos aquellos que en el mundo, al nivel del JECFA, de la UE (pienso en el CVMP) utilizan los mismos métodos. Además, eran las mismas personas las que trabajaban en las diversas instancias, por tanto, que no se diga actualmente que este trabajo se ha hecho un poco según el humor del momento. Había un consenso sobre la manera de utilizar esta metodología de evaluación de la seguridad de los residuos de los medicamentos veterinarios. No se había escrito ni se había adoptado formalmente, pero esta metodología era perfectamente funcional y aceptada universalmente. Gracias.

Presidente

299. Gracias. Dr. Miyagishima.

Dr. Miyagishima

300. Gracias, Sr. Presidente. Quisiera añadir alguna aclaración sobre lo que quiere decirse con la respuesta del Codex a la pregunta 4. Hemos confirmado efectivamente que no hay una norma aprobada del Codex ni un texto relacionado sobre la evaluación del riesgo de los residuos de los medicamentos veterinarios. Por norma o texto relacionado nos referimos a cualquier texto que forme parte del Codex Alimentarius. El Codex Alimentarius es un conjunto de normas aprobadas y textos relacionados que están allí a efectos orientativos o para su uso por los gobiernos. En este caso particular, el Codex se basa en el JECFA, y el Codex usa principalmente los LMR como instrumento para la gestión del riesgo. El Codex, en este sentido, no ha tratado de proporcionar directrices para que los gobiernos realicen la evaluación del riesgo, porque el JECFA se encarga de ello.

301. Esta es la razón por la cual el documento sobre la política de evaluación del riesgo y todo el marco de análisis del riesgo relacionado con el trabajo del CCRVDF, que está actualmente en elaboración, no está destinado a ser incluido en el Codex Alimentarius incluso después de que haya sido aprobado en el futuro por la Comisión. A la larga, se incluirá en el Manual de Procedimiento del Codex, porque el documento describe la manera en que el Codex interactúa con el JECFA. Por tanto, el alcance del documento no tiene vínculos con la orientación que el Codex trata de proporcionar a los gobiernos. Esta es la razón por la cual el Codex respondió que no hay orientación sobre evaluación del riesgo dentro del Codex Alimentarius. En otras áreas, como los riesgos microbiológicos de los alimentos, el Codex ha adoptado un enfoque diferente, y la Comisión aprobó directrices de evaluación del riesgo que se han incluido en el Codex Alimentarius. Pero, con el enfoque que el CCRVDF ha adoptado y que la Comisión del Codex ha adoptado hasta ahora, no ha habido ninguna necesidad de proporcionar orientación a los gobiernos directamente en cuanto a las técnicas de evaluación del riesgo. Gracias.

Presidente

302. Gracias. CE. Perdón, olvidé que la delegación canadiense ha levantado su bandera. Canadá.

Canadá

303. Gracias, Sr. Presidente. Siempre es iluminador e interesante escuchar a mi amigo el Sr. Christoforou, así que no quería privarlo del podio. Sin embargo, creo, como este intercambio ha demostrado, de hecho, fue inmediatamente después de la intervención de mi amigo estadounidense, quien puso la afirmación en forma de pregunta, en realidad podemos tener una contribución muy fructífera de los expertos cuando, en lugar de hacer afirmaciones y argumentos, les planteamos preguntas sencillas. Y espero que mi colega de las CE respete su consejo y, de hecho, sus declaraciones iniciales acerca de la manera en que debe llevarse a cabo este proceso, que consiste en que, en este punto, en lugar de formular argumentos, es mejor simplemente formular preguntas aclaratorias. Y si más adelante, el lunes y el martes, tenemos argumentos que plantear, lo haremos. Gracias.

Comunidades Europeas

304. Presidente, hay dos aclaraciones, y no continuaré esto ahora. Es otra cosa hablar acerca de las cuatro fases de evaluación del riesgo a las que el Dr. Boobis se ha referido, la identificación del riesgo, la caracterización del riesgo, la exposición de la dosis, la caracterización del riesgo, eso es verdad. Pero aquí no estamos hablando de estos cuatro pasos de qué es una evaluación del riesgo y cómo hacerla; estamos hablando acerca de la IDA, y de los límites máximos. Para este concepto, el Dr. Boisseau dice que había algunos científicos, probablemente se consideraba ya antes y se tuvo en cuenta en el JECFA, pero no hay normas acordadas internacionalmente acerca de este concepto. Esto es lo que quiero aclarar. La pregunta era relativa a la IDA y al LMR; no sólo a los cuatro pasos. Con

esto, desde luego, estamos de acuerdo, y afirmamos que podemos seguir estos cuatro pasos de la evaluación del riesgo, pero esa no era la cuestión, si me permiten aclarar. La segunda cuestión es: el propio Dr. Boisseau ha dicho que no hay acuerdos sobre las normas nacionales, ni en el JECFA ni en otro sitio, cómo definir este concepto de la IDA y el LMR. Hay preguntas que se pueden formular acerca de los detalles o de algunos otros aspectos importantes de eso, por tanto, eso es lo que también quería aclarar. El Dr. Boobis dijo que todo comenzó en las publicaciones de la Academia Nacional de los Estados Unidos, todo esto está bien. Pero, para que usted entienda, está la Comisión del Codex Alimentarius, que son los miembros del Comité que adopta textos, donde se han presentado los cuatro pasos de la evaluación del riesgo, y se han aprobado y aceptado. Eso está bien. Sin embargo, en el JECFA no hay un plenario de Miembros de la OMC, por ejemplo, donde se reúnan, y toman los documentos del JECFA, y dicen que sí, están bien hechos, y los aceptamos y los aprobamos. Esto no existe en el JECFA. Y todos estos documentos, como digo, son publicaciones sin estatus jurídico en lo que respecta al Acuerdo MSF. Creo que es tan sencillo como eso; no quiero confundir a los científicos acerca de esto y, ciertamente, estaría de acuerdo con mi colega del Canadá en que tendríamos tiempo de aclarar esto el lunes y el martes; sencillamente entonces, el lunes y el martes, los expertos no estarán aquí, así que tenemos que aprovechar también su presencia aquí. Gracias.

Presidente

305. Quisiera pedirle a la representante del JECFA que responda a esta cuestión, no en el contexto del análisis jurídico del Acuerdo MSF, sino en el contexto del trabajo que hacen ustedes en el JECFA y en el Codex. Tiene la palabra a la Dra. Tritscher.

Dra. Tritscher

306. Gracias. De nuevo, no es correcta la manera en que acaba de ser presentada por el representante de las CE, porque específicamente el concepto de IDA, cómo se define, y cómo llega, y cómo obtener una IDA, se describe exactamente, como dije antes, en el documento N° 70 de la serie *Environmental Health Criteria, Principles for the Safety Assessment of Food Additives and Contaminants in Food* (Principios para la evaluación de la inocuidad de los aditivos alimentarios y los contaminantes de los alimentos). Este es el documento que fue elaborado por un grupo grande de científicos internacionales reunidos por medio del Programa Internacional de Seguridad de las Sustancias Químicas. Es un documento de consenso de un grupo científico de expertos independientes internacionales, publicado en 1987, y esta es la base de cómo calcular una IDA. Una IDA no puede calcularse si no se siguen los pasos de la evaluación del riesgo tal como se definieron; no se puede desconectar una IDA del procedimiento de evaluación del riesgo, los pasos definidos de identificación del peligro y de caracterización del peligro. Por tanto, de nuevo, esta no fue una afirmación correcta. No se puede diseñar una IDA sin seguir los pasos de la evaluación del riesgo. Por lo general, esta es la base, y cualquiera de los órganos expertos nacionales, los órganos expertos regionales, usan exactamente los mismos principios y la misma metodología, sea la Autoridad Europea de Seguridad Alimentaria, antes Comité SCF, sea la FDA de los Estados Unidos o quienquiera que sea. Esta es la base del documento del IPCS publicado en la OMS en 1987 y todos los complementarios a éste. Pasando al JECFA: el JECFA no es sólo un grupo de personas que se sientan y se divierten. El JECFA es un panel científico arbitrado, de expertos científicos independientes que forman un panel internacional de examen arbitrado. Todos hablan ahora del arbitraje (*peer review*). Por tanto, lo que el JECFA hace es usar todas las pruebas disponibles, escrutarlas y discutir las para llegar a una conclusión, basada en todas las pruebas disponibles. De nuevo, el JECFA trabaja, en la medida de lo posible, basándose en el consenso; si no es posible, se presentará una opinión minoritaria. Esto es lo que ha ocurrido, hasta donde sé, en el campo de los medicamentos veterinarios; en los 50 años de historia del JECFA, sólo ha ocurrido dos veces. Por tanto, es el órgano de expertos de más alto nivel en este campo que efectúa un arbitraje de toda la información disponible. Y decir que se trata simplemente de un grupo de personas sentadas haciendo algo, perdonen que reaccione así, pero lo encuentro bastante ofensivo hacia los expertos que dedican

su tiempo para hacer que esto funcione en el contexto internacional para fines de protección de la salud pública. Gracias.

Presidente

307. Dr. Miyagishima.

Dr. Miyagishima

308. Gracias, Sr. Presidente. Seré muy breve. Sólo quería aclarar que hay un documento acordado internacionalmente que gobierna todo el marco del análisis del riesgo dentro del Codex, que es *Principios de Aplicación Práctica del Codex para el Análisis de Riesgos Aplicables en el Marco del Codex Alimentarius*. Este texto fue aprobado en 2003 y actualmente forma parte del Manual de Procedimiento del Codex, que se aplica no sólo a la labor de la Comisión sino también de todos los órganos auxiliares. Y, como ha mencionado el Dr. Boisseau, el CCRVDF ha finalizado ahora el documento llamado *Principios para el Análisis del Riesgo Aplicado por el Comité del Codex sobre Residuos de Medicamentos Veterinarios en los Alimentos*, y este documento está a la espera de la aprobación final de la Comisión. Sin embargo, ello no significa que el CCRVDF esté tratando ahora de reinventar la rueda; básicamente, este documento describe la práctica permanente aplicada por el CCRVDF desde su inicio. Desde luego, el análisis del riesgo es un proceso continuado y el Codex está tratando de evolucionar con un ajuste más fino del análisis del riesgo, pero este documento describe básicamente la práctica actual y establecida seguida por el CCRVDF. En esencia, el marco básico de cómo el JECFA realiza su labor y cómo trata el Codex esta labor no ha cambiado sustantivamente desde el comienzo de la labor del Codex en esta área. Gracias.

Presidente

309. Gracias. Creo que las respuestas son lo suficientemente buenas para que el Grupo Especial aclare todos los asuntos en cuestión. Por tanto, ahora quisiera pasar a la siguiente pregunta, que, de nuevo, es puramente de procedimiento. La pregunta es: ¿Cómo se integra la labor del CIIC en la labor del JECFA y del Codex? ¿Cómo se hizo esto en el caso de las hormonas en cuestión? ¿Puedo hacer esta pregunta a la Dra. Tritscher o al Dr. Cogliano? Dr. Cogliano.

Dr. Cogliano

310. El CIIC reúne sus propios grupos de trabajo para evaluar la carcinogenicidad de diversos agentes. Tienen evaluaciones de estrógenos esteroides como cancerígenos para los seres humanos, estrógenos no esteroides también, y también estrógenos tal como se emplean en la hormonoterapia, y los estrógenos y progestágenos combinados, tal como se usan en la hormonoterapia o en los anticonceptivos orales. Hay también una evaluación del estradiol-17 β como cancerígeno en animales de experimentación, y hay una evaluación de la testosterona como cancerígeno en animales de experimentación. El CIIC los publica en forma de monografías, y están a disposición para ser usadas por el JECFA o por cualquier otro órgano que esté interesado en tomar una decisión acerca de esos agentes.

Presidente

311. ¿Ha sido invitado alguna vez el representante del CIIC por el JECFA a las reuniones del Comité?

Dr. Cogliano

312. Yo no he sido invitado personalmente, pero es posible que mi antecesor, Jerry Rice, lo haya sido. He estado allí para algo acerca de asesoría de experto, pero no he estado allí para evaluar ninguna sustancia química.

Dra. Tritscher

313. El CIIC es también una organización de la OMS. Invitamos al representante del CIIC a las reuniones del JECFA cada vez que se evalúan contaminantes y sustancias pertinentes. No estamos hablando acerca de aditivos alimentarios en el contexto del CIIC. Qué hace el CIIC; el CIIC trabaja en clasificación del cáncer, por tanto, las evaluaciones del CIIC se centran en la carcinogenicidad o carcinogenicidad potencial de los compuestos. La manera en que la labor se integra ya se ha respondido básicamente. El CIIC publica su trabajo en monografías, al igual que el JECFA, y nosotros basamos ... dependiendo de cuál aparece primero es el punto de arranque del trabajo del otro, así que tenemos en cuenta el trabajo del otro. Gracias.

Presidente

314. Gracias. Dr. Boobis.

Dr. Boobis

315. Para ampliar esto un poco, cuando el JECFA discutió las hormonas, las hormonas naturales, para la quincuagésima segunda reunión hubo un funcionario del CIIC presente que era un consejero, un consejero temporal, y tuvimos la suerte de que teníamos acceso no sólo a los informes publicados, sino también a alguna información a punto de publicarse y, de hecho, si ustedes leen los documentos técnicos del JECFA, quedó claro que la evaluación del CIIC y una parte de la información que ellos habían reunido formaba una parte importante de las deliberaciones del Comité Mixto.

Presidente

316. Gracias. CE.

Comunidades Europeas

317. Presidente, tengo una pregunta para ambos representantes del JECFA, en realidad también para el Codex, y el Centro Internacional de Investigaciones sobre el Cáncer. El Centro Internacional de Investigaciones sobre el Cáncer ha clasificado, como ustedes saben, los estrógenos y el estradiol en el primer grupo, que es el de sustancias con poder cancerígenos demostrado en los seres humanos, y han clasificado los otros dos en la segunda categoría, grupos 2A y 2B. Por tanto, quisiera preguntar al JECFA, cómo es posible, puesto que están interactuando estas dos organizaciones internacionales, que el JECFA llegue a la conclusión de que no son cancerígenos demostrado -estoy hablando del estradiol- mientras que el Centro Internacional de Investigaciones sobre el Cáncer ha llegado a una conclusión diferente. Quisiera saber: ¿es porque usan datos diferentes, usan estudios toxicológicos diferentes, tienen otras consideraciones en cuenta que explican este resultado diferente? Porque supongo que a ustedes les gustaría saber, como a nosotros, puesto que tenemos en cuenta los consejos de estos dos grupos, cuál de los dos seguir. Uno dice que el estradiol es un cancerígeno probable, el otro dice que no, que hay un umbral, que no hay riesgo. Simplifico, pero este es el resultado final. Gracias.

Presidente

318. Veo muchas banderas levantadas, así que doy la palabra primero al JECFA, después al Codex y después al Dr. Boobis.

Dra. Tritscher

319. Gracias. Hay muchas cosas mezcladas ahora en esta afirmación. Por tanto, el JECFA y el CIIC hacen dos cosas diferentes. En primer lugar, tengo que aclarar que el JECFA no ha dicho nunca que el estradiol no sea cancerígeno, ustedes no encontrarán esto en ninguna publicación del JECFA. El CIIC, como he afirmado, hace una clasificación del cáncer; es una cosa completamente diferente de lo que hace el JECFA en la evaluación del riesgo, y mi colega del CIIC explicará qué significa, lo que su trabajo realmente significa para la clasificación del cáncer. Que un compuesto sea cancerígeno no impide que se realice una evaluación de la seguridad y que se fije una ingesta diaria admisible o una ingesta diaria tolerable. De nuevo, esas no son cosas mutuamente excluyentes. Lo siento, déjenme decirlo así: El JECFA ha evaluado varios compuestos que tienen propiedades cancerígenas y ha sido todavía capaz de fijar una IDA o una IDT.

Sra. Orozco

320. Disculpe, ¿puedo interrumpirla aquí para preguntarle por un ejemplo de otros compuestos en una situación similar?

Dra. Tritscher

321. Por ejemplo, los contaminantes en los alimentos como los cloropropanoles, el monocloropropanodiol y el DCP. Creo que lo dejaré ahí en interés del tiempo, porque sé que ...

Presidente

322. Gracias. Dr. Miyagishima.

Dr. Miyagishima

323. Simplemente para decir que no hay ningún vínculo permanente o institucional entre el sistema del Codex y el CIIC. Desde luego, en la medida en que la labor del CIIC es beneficiosa para la labor realizada por los órganos mixtos FAO/OMS, como el JECFA, depende del JECFA extraer cualquier elemento útil de la labor del CIIC. Sin embargo, no hay un vínculo directo entre el Codex y el CIIC. Gracias.

Presidente

324. Dr. Boobis y Dr. Cogliano.

Dr. Boobis

325. Bien, es sólo para hacer hincapié en la opinión del JECFA de que es necesario tener en cuenta el mecanismo y el modo de acción para la carcinogenicidad, porque, como hemos mencionado antes, hay muchas maneras diferentes que permiten generar una respuesta tumorigénica. Estoy seguro de que mañana discutiremos exactamente cómo causan el cáncer los estrógenos, pero, como punto filosófico en este momento, sólo para aclarar el argumento de la Dra. Tritscher, el mero hecho de que un compuesto cause cáncer experimental en un animal o incluso a altas dosis en seres humanos, no significa necesaria y automáticamente que no sea posible establecer un nivel de exposición seguro. El JECFA ha intentado hacer eso en el caso de las hormonas. Se puede discutir si llegaron a las conclusiones correctas, pero fue basándose en el modo de acción y el mecanismo de la carcinogenicidad. Como ya se ha afirmado, en ningún momento hemos excluido nunca pruebas que estuvieran fácilmente disponibles en aquel momento, en 2000 y en 1999, de que en los seres humanos, a ciertos niveles de exposición, los estrógenos podrían causar cáncer en tejidos sensibles endocrinos.

Presidente

326. Gracias. Dr. Cogliano.

Dr. Cogliano

327. He levantado mi bandera sólo para hacer una corrección. El CIIC ha clasificado el estradiol-17 β como posiblemente cancerígeno basándose en pruebas suficientes en animales de experimentación. Los agentes que se ha demostrado que son cancerígenos en los seres humanos son los estrógenos esteroides, los estrógenos no esteroides y varias combinaciones de estrógenos y progestágenos usados como píldoras anticonceptivas o para el tratamiento de la menopausia.

Presidente

328. Gracias. CE.

Comunidades Europeas

329. Presidente, creo que sería útil si dedicamos un poco de tiempo a este asunto, porque es interesante conocer la base científica sobre la cual el Centro Internacional de Investigaciones sobre el Cáncer reexamina parcialmente la misma documentación que está disponible, los estudios toxicológicos y el perfil del modo de acción de estas sustancias. Y entiendo, al leer las monografías del Centro Internacional de Investigaciones sobre el Cáncer, que ellos consideran que el estradiol, los estrógenos y el estradiol-17 β no sólo actúan por mediación de receptores, sino que también los consideran genotóxicos. Este problema, la evaluación toxicológica de esta sustancia y de las otras hormonas naturales -tengo que aclarar, el Centro Internacional de Investigaciones sobre el Cáncer no ha examinado las hormonas sintéticas, pero han examinado las tres hormonas naturales-. En parte, los mismos estudios han sido evaluados también por el JECFA, y como pueden ver, discuten, revisan -si ustedes leen la opinión del JECFA y el Codex posteriormente, que se extrae y se publica- revisan los datos, pero la conclusión última es que el estradiol tiene un potencial genotóxico, pero no lo definen como genotóxico en el sentido de que las pruebas son suficientes. Como ha dicho el Dr. Cogliano, creían que las pruebas eran suficientes para definirlo como cancerígeno en los seres humanos. Por tanto, me pregunto todavía y me gustaría, como abogado, y espero que a ustedes también, saber por qué, en este aspecto crucial, el Centro Internacional de Investigaciones sobre el Cáncer llega a una conclusión diferente sobre el estradiol, y también llegan a conclusiones diferentes en cuanto a la progesterona en particular y también a la testosterona, que las conclusiones obtenidas por el JECFA. No estoy tratando de distorsionar los asuntos, no. Pero lo cierto es que parte de la documentación científica es examinada por los dos órganos, y las conclusiones y las conclusiones toxicológicas a las que llegan son muy importantes, y tengo la sensación, y aquí tenemos la sensación, de que no llegan a la misma conclusión sobre ese aspecto. El Dr. Boobis dijo que él no, que el JECFA no discute que el estradiol sea cancerígeno, bien, pero el método mediante el cual definimos el estradiol como posible cancerígeno para el ser humano también es importante, y espero que esté claro lo que les estoy pidiendo a los dos o a los tres delegados que aclaren. Gracias.

Presidente

330. La intención del Grupo Especial al plantear estas cuestiones fue simplemente de procedimiento, como he mencionado, y creo que la observación que usted ha hecho más bien se sale de los asuntos sustantivos que se discutirán más tarde, a su debido tiempo, por medio de intercambios de preguntas y respuestas sobre cuestiones diferentes. Espero que podamos concluir la discusión sobre esta cuestión en este punto y luego volver, si es necesario, a su debido tiempo. Bien. Luego, la siguiente pregunta del Grupo Especial es bastante amplia de concepto o que puede capturar el marco más amplio de los asuntos en cuestión. La pregunta es: ¿cuántas pruebas científicas se necesitan para

una evaluación del riesgo válida? ¿Qué se hace normalmente si los datos sobre un área específica no están completos? ¿Cómo se aborda la incertidumbre científica? Tiene la palabra cualquier experto para que responda. Dr. Boisseau.

Dr. Boisseau

331. Gracias, Sr. Presidente. Hay dos situaciones posibles, o bien faltan los datos científicos necesarios al punto de no poder llevar a cabo una evaluación del riesgo -y en estos casos se requieren los datos en cuestión para proseguir la evaluación del riesgo-. O bien un Comité, el JECFA, pero tal vez el CVMP de la misma manera, estima que los datos necesarios están presentes, están disponibles, pero que, no obstante, hay que tener en cuenta que todos los datos científicos llevan asociados una incertidumbre resultante bien del protocolo experimental empleado o de la antigüedad del método utilizado o del número de animales empleados, y usa los factores de seguridad para lograr que la evaluación permita proteger eficazmente la salud pública. Gracias.

Presidente

332. Gracias. Cualquier otra observación adicional de los expertos. Si no hay preguntas complementarias de las partes, puedo pasar a la siguiente, por favor. Sra. Orozco.

Sra. Orozco

333. Quisiera hacer una pregunta complementaria, porque no estoy bastante segura. La pregunta tiene dos elementos que quisiéramos aclarar. ¿Cuál sería el procedimiento cuando los datos están incompletos? ¿Y cuál sería el procedimiento cuando hay incertidumbre acerca de la ciencia?

Presidente

334. Dra. Tritscher.

Dra. Tritscher

335. De nuevo, muy rápido, sobre la integridad del banco de datos; si desean mirar las ingestas crónicas o establecer una IDA, desde luego, se necesitan suficientes estudios a largo plazo que permitan una extrapolación o una evaluación del compuesto. Si es un compuesto como las hormonas, con efecto hormonal, definitivamente se requerirían estudios reproductivos y del desarrollo para comprobar efectos específicos. De nuevo, lo que el Profesor Boobis mencionó ya un par de veces es que el JECFA pone un gran énfasis en el modo de acción del compuesto. Eso forma parte de la primera pregunta, disculpen que esté volviendo atrás, pero luego el resto se entiende mejor. A la pregunta de cuántas pruebas científicas se necesitan, no es una casilla de verificación, no es una lista que después basta con marcar. Hay algunos estudios básicos que deben estar disponibles, pero más allá de eso debe analizarse caso por caso. Dependiendo del perfil toxicológico o del perfil sospechado del compuesto, se necesitarían algunos estudios. Si no se dispone de estos estudios, si son significativos -ahora me voy a la pregunta complementaria- si el Comité identifica lagunas de datos significativas, estas tienen que identificarse claramente. Por ejemplo, hay inquietud por los efectos reproductivos, sin embargo, no se ha realizado ningún estudio reproductivo, eso impediría una evaluación de la seguridad de ese compuesto, y se identificaría claramente cuáles son las lagunas significativas de datos, y la conclusión sería que no se puede realizar una evaluación de la seguridad de este compuesto si hay una laguna significativa de datos. Si las lagunas de datos se consideran menores, en el sentido de que podría realizarse una evaluación de la seguridad que todavía fuera protectora de la salud pública, aunque, se necesitarían datos adicionales, entonces está la opción de fijar una IDA temporal, y habría una definición específica de qué datos adicionales se necesitarían para llenar estas lagunas menores de datos. Una IDA temporal tiene generalmente una duración

limitada, lo que significa que los requisitos de datos tendrían un plazo asociado. Si se fija una IDA temporal, de modo que hay lagunas menores de datos claramente identificadas, lo que suele ocurrir es que hay factores adicionales de seguridad, factores de incertidumbre, añadidos, para tener un grado adicional de seguridad y para tener en cuenta esta incertidumbre adicional. Gracias.

Presidente

336. Dra. Wennberg y después las CE.

Dra. Wennberg

337. Gracias, Sr. Presidente. Sólo brevemente sobre la parte de los residuos. He mencionado ya los requisitos relacionados con los datos necesarios para realizar una evaluación de los residuos en los animales en cuestión. Cuando hablaba de cómo fijar valores de LMR -no voy a profundizar en ello- y aplicando de manera similar, lo que también mencioné antes, es que, si hay lagunas menores en la validación del método analítico que se usará en el control de residuos, por ejemplo, el JECFA podría plantearse fijar LMR temporales, pero ya hemos hablado de eso.

Presidente

338. CE.

Comunidades Europeas

339. Presidente, dos breves declaraciones y creo que podemos ser más concretos. Si se mira la evaluación de 1987, 1988 por el JECFA de las tres hormonas naturales, en esa época creían que tenían un conjunto de datos completo, hicieron la evaluación, pero no fijaron una IDA porque creían que los datos estaban completos y no había riesgo, dado el amplio margen de seguridad, como lo llaman. El JECFA revaluó de nuevo las tres hormonas naturales en 1999, y llegaron a una conclusión diferente, que esta vez era necesario fijar una IDA, porque los datos aparentemente habían cambiado, eran más completos. Ahora, los Estados Unidos, en su respuesta a las observaciones hechas por los expertos y por las Comunidades Europeas, interpretan por qué el JECFA fijó en 1999 una IDA y es porque los datos estaban ahora completos. Esta es la terminología; si es necesario, puedo encontrar la cita correcta. Mientras que la respuesta del Dr. Boisseau, por qué fijaron una IDA por primera vez en 1999, es a fin de ser más convincente. También puedo encontrar la cita correcta. Por tanto, hay bastante incertidumbre en la manera en que el JECFA procede. La cuestión es, y esto se refiere a la segunda pregunta formulada por la Sra. Orozco -prácticamente no hay espacio para tener en cuenta la incertidumbre en el JECFA, porque ellos creen que pueden abordar la incertidumbre por medio del llamado factor de seguridad-. Al aplicar el llamado factor de seguridad, a veces es 100, 200 ó 1.000 veces, ellos creen que pueden tener en cuenta la incertidumbre en los datos, pero al menos la manera en que nosotros entendemos la incertidumbre científica es diferente. Y quisiera conocer casos en los que -si los hay, en realidad hay muy pocos, muy, muy pocos en la historia del JECFA- en los que ellos llegaron a la conclusión de que, para una sustancia, no tenemos datos suficientes para proponer una IDA o un LMR. Y debería darles otro ejemplo que también es pertinente en este caso, el caso del carbadox, y sólo lo mencionaré y no entraré en detalles. Estábamos argumentando que los datos no eran suficientes en 1996; no obstante, el JECFA propuso una IDA y un LMR provisionales, como ellos lo llaman, provisionales, y 10 años después, el Canadá, por ejemplo, ha acordado que los datos no eran suficientes y se habían interpretado equivocadamente. Por tanto, creo que estas preguntas son muy importantes. ¿Hay algún lugar en el procedimiento del JECFA y en la evaluación del riesgo para tener en cuenta incertidumbres científicas lo que los científicos verdaderos entienden que es incertidumbre científica? Y nuestra sensación es que hay un espacio muy limitado para eso y no creo que en realidad lo hagan. Gracias.

Presidente

340. Gracias. Estados Unidos.

Estados Unidos

341. Gracias, Sr. Presidente. De nuevo, me ha costado mucho discernir una pregunta en la última intervención de las CE, pero había muchas afirmaciones factuales hechas en el curso de esa "pregunta". Me preguntaba si, tal vez podríamos abrir las observaciones de las CE a los expertos que han hablado sobre el asunto de las IDA y el trabajo del JECFA/Codex/CIIC. Por tanto, propondría que los Dres. Boobis, Boisseau, Cogliano y la Dra. Tritscher respondan a varias de las declaraciones factuales hechas por las CE en sus últimas observaciones.

Presidente

342. Bien, antes de dar la palabra a los expertos, permítanme que les recuerde de nuevo que esta es la sesión en la que el Grupo Especial plantea las preguntas y en la que está permitido que las partes hagan preguntas adicionales relacionadas con las que plantee el Grupo Especial. Es decir, en este momento en concreto ni el Grupo Especial ni ninguna de las partes vamos a hacer ninguna declaración; quisiera instar a las delegaciones a que eviten hacer cualquier afirmación y que se centren más bien en las preguntas planteadas por el Grupo Especial y las respuestas ofrecidas por los expertos. Con esto cedo la palabra a los Dres. Boisseau y Boobis.

Dr. Boisseau

343. Gracias, señor Presidente. Intentaré ser breve al responder a la intervención de las CE. La ciencia es una disciplina en evolución permanente. Cuando se consigue resolver un problema, en general se descubre que detrás hay otro y que es un sistema sin fin. La evaluación de la seguridad de los residuos de los medicamentos veterinarios es un sistema pragmático porque de sus conclusiones depende la buena utilización de los medicamentos veterinarios. Por lo tanto en un momento dado es necesario saber decidir, aunque la evolución de la ciencia pudiera hacer prever que habrá que volver a considerar una evaluación. Pero no se puede aplazar continuamente, porque sería como la piedra de Sísifo. Cuando la UE evoca estas incertidumbres científicas pone en duda el protocolo general. Hay que tener en cuenta que los Comités, el JECFA y el CVMP, trabajan con los datos disponibles. ¿De dónde proceden los datos? Casi siempre los datos los proporciona la industria. En definitiva existen muy pocos datos procedentes de organismos independientes, dicho sea con toda reserva. Pero llega un momento en que es necesario hacer una propuesta, teniendo en cuenta la información disponible, si es que es suficiente, que después corresponde al Codex aceptar o no. Si no, todo lo que llamamos las moléculas antiguas nunca serían evaluadas y se deberían retirar del mercado porque nadie las respaldaría. Es lo mismo que sucede en los países en vías de desarrollo: hay sustancias que son muy importantes para los países en vías de desarrollo pero que representan un mercado secundario. Sus expedientes casi nunca son completos y a pesar de todo el JECFA intenta hacer evaluaciones a partir de los datos disponibles y aplicando los factores de seguridad adecuados, para recomendar al CCRVDF las normas en materia de IDA y LMR que garanticen la salud pública. Así se avanza de forma pragmática, creo que no debemos perder esto de vista.

344. Con respecto a lo que sucedió en 1999 con la reevaluación de las hormonas naturales, mantengo lo que he escrito, a saber, que durante la evaluación anterior, al JECFA le había parecido que el margen de seguridad entre lo que se podía considerar una IDA y la ingesta diaria era tal que no consideró necesario determinar ninguna IDA en aquel momento y que su conclusión fue: IDA innecesarias; LMR innecesarios. Se dieron cuenta que había un problema de comunicación porque este margen de seguridad no apareció como tal; entonces el JECFA, de *motu proprio* -el CCRVDF no lo solicitó- volvió a considerar esta evaluación cuando tuvo acceso a todo un paquete de datos.

Perdón, en mi respuesta anterior me he equivocado, sí que había datos nuevos junto con el paquete de datos que la FDA tuvo la amabilidad de poner a disposición del JECFA, lo que hasta cierto punto ha permitido cifrar mejor ese margen de seguridad entre la IDA que se estableció en ese momento y la ingesta diaria teórica de residuos. Nuevamente, el JECFA estimó que no era necesario establecer valores de LMR porque el margen de seguridad seguía siendo suficiente. Por lo tanto la evaluación no cambió en nada, en realidad no es que la existencia de datos nuevos llevase al JECFA a reconsiderar la evaluación anterior, no, simplemente el JECFA tenía interés en ser más transparente, más explícito. El CCRVDF no quiso tomar en cuenta esta nueva evaluación que desembocaba en los mismos resultados y que no habían pedido ellos mismos. Muchas gracias.

Presidente

345. Gracias. Dr. Boobis.

Dr. Boobis

346. Simplemente desde mi propia perspectiva personal, y no estoy hablando necesariamente en nombre del JECFA ni de nadie más, creo que probablemente sea justo decir que cuando se hace una evaluación del riesgo, en realidad no estamos tratando de ver si el conjunto de los datos es completo sino si es adecuado para ese objetivo, porque estoy totalmente de acuerdo con todo lo que acaba de decir el Dr. Boisseau, que la ciencia evoluciona y sería un tanto displicente por parte de cualquier organismo encargado de la evaluación del riesgo asumir que lo sabe todo sobre una sustancia en un momento determinado. Tenemos que trabajar con la información disponible y la pregunta que nos hacemos es: ¿en este momento disponemos de información suficiente para hacer una evaluación del riesgo? No es si los datos son completos y si no queda ninguna pregunta científica por responder. Y me gustaría añadir que existen numerosos ejemplos en las monografías del JECFA de sustancias para las que no se pudo establecer una IDA porque los datos eran incompletos; esto se ha hecho varias veces.

Presidente

347. Gracias. Dra. Tritscher.

Dra. Tritscher

348. Me gustaría comentar el aspecto de la incertidumbre y de si las afirmaciones del JECFA tienen en cuenta o no esa incertidumbre. Es cierto que a menudo la incertidumbre científica es difícil de cuantificar y que la comunidad científica todavía lo está debatiendo. Actualmente existe un intenso debate sobre la mejor forma de cuantificar la incertidumbre en la base de datos, dar una información mejor al gestor del riesgo y conseguir que las conclusiones alcanzadas tengan más fiabilidad. Tal como ha dicho el delegado de las CE, incluso los verdaderos científicos tienen problemas para definir la incertidumbre científica. Los expertos que trabajan en el JECFA también son verdaderos científicos y también tienen problemas con eso. Sin embargo, siempre se tiene en cuenta y, muy brevemente, existen dos aspectos que se deben diferenciar: la incertidumbre y la variabilidad. La incertidumbre es lo que no conocemos y la variabilidad es la variación de una respuesta entre distintos individuos, entre especies. Son dos conceptos diferentes y ambos se deben tener en cuenta. Las incertidumbres que surgen de las extrapolaciones desde modelos a situaciones de la vida real, etcétera, se tienen en cuenta mediante factores de seguridad, que también se denominan factores de incertidumbre. Ahora bien, existen factores por defecto que aplica todo el mundo y todos los grupos de expertos desde el principio de la invención de la IDA; actualmente cada vez se hacen más esfuerzos para ir eliminando los factores de incertidumbre por defecto, y aplicar factores de incertidumbre deducidos de los datos, lo que significa que la derivación de estos factores para tener en cuenta las verdaderas incertidumbres es cada vez más científica, siempre que sea posible y si hay

datos disponibles. Es el concepto de los factores de ajuste para sustancias químicas específicas. De nuevo, es un concepto que creo que fue desarrollado por primera vez por Andy Renwick, aunque el Programa Internacional de Seguridad de las Sustancias Químicas también ha publicado algo sobre el tema y los Comités de expertos, como el JECFA y la JMPR, intentan aplicar este concepto siempre que es posible, es decir, cuando existen datos de los que extrapolar, por ejemplo de animales a seres humanos. Por lo tanto, objetivamente, es absolutamente incorrecto decir que el JECFA no tiene en cuenta las incertidumbres. Gracias.

Presidente

349. Gracias. Creo que las observaciones que acaban de hacer los Dres. Boobis y Tritscher ya han respondido a la próxima pregunta complementaria del Grupo Especial pero agradecería que algún otro experto hiciese alguna otra reflexión sobre esta pregunta en concreto, es decir: ¿cómo distinguiría entre la insuficiencia de las pruebas científicas y la incertidumbre científica? Podrían reformular sus observaciones en términos más claros, para distinguir entre estos dos conceptos. Dr. Cogliano

Dr. Cogliano

350. Sí. Quisiera empezar por mostrar mi acuerdo con la observación del Dr. Boobis de que no es tanto una cuestión de que sea incompleto. Pero también quisiera destacar que existen diversos tipos de incertidumbre. Por ejemplo, existe incertidumbre sobre lo que es un nivel de efecto cero en animales o una dosis segura; o como se podría extrapolar de animales a personas. También existen incertidumbres más amplias, como si en realidad los animales sirven para predecir algo en los seres humanos o si una única administración de un producto químico a un animal permite predecir la situación en el ser humano. Existen niveles muy distintos de incertidumbre y creo que la forma de resolver algunos tipos de incertidumbre consiste en intentar cuantificarlos tratando de obtener datos derivados de factores de incertidumbre para sustancias químicas específicas. Algunas formas de incertidumbre se resuelven mediante suposiciones generales, como el hecho de suponer que los resultados en animales son pertinentes para los seres humanos a menos que tengamos datos que demuestren lo contrario. Así que es otra manera de tratar la incertidumbre, adoptar un planteamiento conservador y decir que supondremos que los resultados de estos estudios son útiles. Y creo que conforme la evaluación del riesgo evoluciona, cada vez se tienen que responder más y más preguntas. Actualmente nos estamos haciendo más preguntas; una vez que entendemos los mecanismos nos empezamos a preguntar: ¿cuál es el intervalo de variabilidad de las poblaciones humanas y quiénes son probablemente los más susceptibles? Estos son conceptos que las monografías del CIIC intentarán resolver cada vez más en el futuro, pero no son realmente preguntas que se hubieran formulado de forma rutinaria 20 ó 30 años atrás. Creo que lo que hacemos con la incertidumbre sí evoluciona a lo largo del tiempo y que existen diferentes formas de incertidumbre a las que se aplican efectivamente planteamientos distintos. Algunos son muy cuantitativos y otros mucho más cualitativos. Creo que lo dejaré aquí ya que preguntas más concretas ... creo que es un campo muy amplio para intentar responder realmente en pocas palabras. Creo que se pueden escribir libros enteros sobre la incertidumbre y cómo tratarla.

Sra. Orozco

351. Simplemente, ¿tiene usted una explicación similar sobre lo que es o no es suficiencia de pruebas científicas?

Dr. Cogliano

352. Permítame intentar responder a eso en el contexto de las monografías. Si carecemos de estudios epidemiológicos, buenos estudios epidemiológicos, diremos que tenemos una información inadecuada y entonces la evaluación se hará basándose en estudios en animales. Si tenemos buenos

ensayos biológicos, obtendremos la conclusión de que algo es probablemente cancerígeno, posiblemente cancerígeno o no está basado en estudios con animales. Si no tenemos buenos estudios con animales o buenos estudios con seres humanos, tenemos información inadecuada y acabaremos diciendo que no podemos clasificar esta sustancia. Por lo tanto realmente necesitamos estudios epidemiológicos o bien ensayos biológicos con animales. Pasemos ahora al campo del mecanismo. Aunque no tengamos un buen conocimiento de los mecanismos, eso no nos detendrá a la hora de clasificar la sustancia; clasificaremos la sustancia basándonos en los estudios en seres humanos y en animales, aunque no entendamos el mecanismo. Por lo tanto, el requisito para plantear una clasificación es disponer de la epidemiología o de ensayos biológicos en animales. La carencia de estudios sobre los mecanismos -es bueno disponer de ellos, contribuyen a nuestro conocimiento- no nos impide hacer una clasificación. Por lo tanto, supongo que podría decirse que lo que necesitamos y lo que el CIIC acostumbra a tener son algunos ensayos biológicos con animales o algunos estudios epidemiológicos y que después haremos una clasificación. Si en el resto de la base de datos hay algunas lagunas, eso no afecta a la clasificación. Ahora, debería mencionar que el CIIC no determina niveles de exposición inocua ni factores de incertidumbre. Por lo tanto, nuestro análisis de incertidumbre es realmente diferente del que haría el JECFA o cualquiera que intente determinar un nivel de consumo inocuo en los alimentos.

Presidente

353. Permítanme que plantee esta pregunta a todos los expertos. Si existe incertidumbre científica, ¿todos ustedes estarían de acuerdo en que siempre hay insuficiencia de pruebas científicas? ¿O puede darse la situación de que las pruebas científicas sean suficientes en términos de evaluación del riesgo, incluso si existe incertidumbre científica? Dr. Boobis.

Dr. Boobis

354. Intentaré responder a esta pregunta de una forma un poco distinta, si puedo, que es continuando las observaciones del Dr. Cogliano. Cuando hay incertidumbre científica tendemos a adoptar el peor caso por defecto al extrapolar los datos, para tenerlo en cuenta, de manera que utilizamos el criterio de valoración más sensible de la especie más sensible para hacer la extrapolación para una evaluación del riesgo, suponiendo que eso es pertinente para los seres humanos y suponiendo que los seres humanos serán más sensibles que los animales. Esto es una premisa bastante conservadora basada en la totalidad de la información científica de que disponemos en ese momento. Yo diría que la insuficiencia de las pruebas científicas, tal como se ha indicado, podría ser trivial, podría ser que solamente faltase una prueba y pudiésemos realizarla, pero podría ser sustancial. Por ejemplo, puede que no haya un estudio de toxicidad reproductiva para un producto al que estarían expuestas las mujeres en edad fértil, en cuyo caso lo consideraríamos una insuficiencia de datos importante, no una incertidumbre científica, sólo una falta de datos, y no iríamos más allá antes de llenar esa carencia. Es decir, creo que son temas bastante distintos; podemos tratar uno de ellos siendo conservadores por defecto, pero con el otro realmente necesitamos información para poder seguir.

Presidente

355. Gracias. Dr. Boisseau, Dr. Cogliano y después Dr. De Brabander.

Dr. Boisseau

356. Gracias, señor Presidente. Me temo que sea difícil responder a la pregunta que acaba usted de plantear. Puedo repetirme diciendo que en caso de insuficiencia de datos científicos importantes, como acaba de decir el Dr. Boobis, no se puede avanzar en la evaluación de la seguridad de los residuos de medicamentos veterinarios. En otros casos puede ser que las incertidumbres científicas

que afecten a datos menos importantes permitan a pesar de todo concluir con un factor de seguridad que sirva para proteger adecuadamente la salud pública. Aparte de eso, sería imposible hacer una tabla a dos columnas que indique qué es relevante para la insuficiencia o para la incertidumbre. Puesto que solamente existen casos particulares, no se pueden citar unos pocos ejemplos aquí o allá; se puede hablar de insuficiencia en caso de resultados sospechosos de pruebas cortas de mutagénesis sin el complemento de un estudio de carcinogénesis, o en caso de ausencia de estudios con elementos radiomarcados para una depleción tisular o para un estudio del metabolismo, y eso es una insuficiencia. Podemos citar algunos ejemplos, pero siempre encontraremos casos particulares que no entran en los ejemplos que se podrían citar. La respuesta que tendría la tentación de darle sería distinguir entre una evaluación individual, independientemente de la competencia del experto implicado, y una evaluación colectiva realizada por un Comité de expertos competentes, como el JECFA, el CVMP o cualquier otro. No se puede perder de vista la noción de evaluación colectiva. Cuando se tiene una treintena de expertos reunidos, que tras un proceso de consenso llegan a estimar que se encuentran ante una insuficiencia de datos o que haciendo una media de factores de seguridad se puede resolver una incertidumbre científica, nos podemos fiar, es un proceso colectivo.

Presidente

357. Gracias. Dr. Cogliano

Dr. Cogliano

358. Iba a responder. Pienso igual, realmente depende de cual sea la pregunta, por ejemplo: ¿el tabaco provoca cáncer? Creo que la respuesta es un sí inequívoco. Existen incertidumbres o hay cosas que no sabemos, por ejemplo me han hecho antes esta pregunta: ¿contraeré cáncer si solamente fumo cinco años, o sólo un año, o sólo dos cigarrillos al día? No conocemos exactamente el perfil de la curva de dosis-respuesta. Pero sí sabemos lo suficiente para saber que, desde un punto de vista de la salud pública, el tabaco es realmente perjudicial y debemos adoptar medidas para detener el hábito de fumar. Siempre existirán incertidumbres o cosas accesorias que desconoceremos. ¿Qué sucede si fumamos y además trabajamos en un entorno con polvo? ¿Qué sucede si fumamos y tenemos carencias vitamínicas? Son sutilezas que los científicos llamamos incertidumbres y existen cosas de las que nos gustaría saber más. Por tanto yo creo que cuando usted pregunta sobre la insuficiencia de las pruebas, en realidad es: ¿insuficiencia para hacer qué y cuál es la pregunta que trata de formular? En algunos casos, los datos recogidos pueden ser absolutamente concluyentes de que el tabaco es perjudicial, pero sin responder necesariamente a todas las preguntas: ¿y qué pasa si se combina con esto o con aquello, o dos cigarrillos al día? Así que sí, tenga presente el objetivo y los datos siempre son suficientes para responder algunas preguntas y siempre hay algo más que podría saber si quisiera responder a todo.

Presidente

359. Gracias. Dr. De Brabander.

Dr. De Brabander

360. Gracias, señor Presidente. Como usted sabe, soy lego en el área de la evaluación del riesgo pero al responder a esta pregunta realmente quiero hacer alguna observación sobre una cuestión que para mí es importante y quizá para todo el sistema. Estoy de acuerdo en que la ciencia avanza continuamente, constantemente obtenemos nuevas pruebas. También estoy de acuerdo en que existen cuestiones admitidas internacionalmente para hacer una evaluación del riesgo de los medicamentos veterinarios, pero cuando usted, como ser humano, toma un medicamento o le da un medicamento veterinario a un animal, es para curarle de una enfermedad, y cuando usted toma un medicamento, siempre compara el beneficio del consumo de ese medicamento con los riesgos, porque toda medicina

tiene efectos secundarios, comparado con el beneficio de curarse. Por lo tanto la pregunta que hago es: en caso de incertidumbre científica, si se utilizan hormonas ¿cuál es la contrapartida al uso de las hormonas aparte del beneficio, económico?

Presidente

361. Gracias. ¿Alguien más? - CE.

Comunidades Europeas.

362. Gracias, presidencia. Una pregunta sencilla. Desde el punto de vista de todos los expertos, quizá, y de cualquiera que quiera responder: ¿la genotoxicidad directa de los estrógenos es un tema en el que existe incertidumbre científica?

Presidente

363. La palabra está disponible. Dr. Cogliano

Dr. Cogliano

364. Sí, creo que existe incertidumbre científica. Una de las pruebas documentales de que disponen ustedes era el resumen de la última reunión sobre la monografía sobre combinaciones de estrógenos y progestágenos, ya fuese en comprimidos para el control de la natalidad o en tratamientos para la menopausia. Y como ya he mencionado antes esta mañana, está claro que existe un mecanismo hormonal, pero hubo algunas pruebas de que pudiera haber genotoxicidad; no es tan potente. No todo el grupo de trabajo le atribuyó mucha credibilidad, pero un número suficiente de miembros del grupo de trabajo pensaban que cabía alguna posibilidad de que existiera una acción genotóxica, que nuestro resumen tiene un párrafo para cada uno de estos dos tipos de exposiciones que menciona que podría haber cierta actividad genotóxica como parte del mecanismo del cáncer. Creo que es un área de investigación continua y evidentemente en el futuro se sabrá más del tema.

Presidente

365. Gracias. Dr. Guttenplan

Dr. Guttenplan

366. Creo que cualitativamente se puede decir que existe muy poca incertidumbre en el hecho de que el estrógeno es genotóxico, sin embargo creo que cuantitativamente existe mucha incertidumbre científica. No creo que en este momento podamos estimar realmente el riesgo de un efecto genotóxico por niveles tan bajos.

Presidente

367. CE.

Comunidades Europeas.

368. Señor Presidente, creo que esta es una pregunta muy importante, podemos reproducir los ejemplos en los que quisiéramos preguntar a los científicos, a todos ellos, dónde hay incertidumbre científica y a qué es debida. ¿Se debe a la falta de pruebas suficientes, como dice usted en su pregunta, o bien se debe, como diría yo, a pruebas que están sobre la mesa pero son conflictivas? ¿Una prueba no coincide con la otra? Y creo que existe una relación causal muy importante entre

estos dos conceptos. Nuestra sugerencia es -y me gustaría comprobar si los expertos coinciden o discrepan- diríamos, y hemos dicho en nuestras comunicaciones al Grupo Especial, que si las pruebas son insuficientes creo que prácticamente siempre habrá incertidumbre científica porque no hay suficientes pruebas. El Dr. Boobis ha dicho: si hay alguna insuficiencia importante; pero ese es un juicio de valor, si la insuficiencia es pequeña, mayor o importante. Nuestra sugerencia para afrontar esta cuestión es que si los datos no son suficientes existe incertidumbre científica. Pero esto no es todo ni tampoco es lo más importante en este caso, porque tal como han dicho los Dres. Cogliano y Guttenplan, cualitativamente no hay duda de que los estrógenos son genotóxicos o cancerígenos, pero las pruebas no son suficientes en términos de cantidad. Y también es esto lo que propondremos al Grupo Especial -y los expertos pueden decidir si coinciden o discrepan-, pero cuando haya interpretaciones divergentes de las pruebas disponibles seguiremos aduciendo que existe incertidumbre científica. Gracias.

Presidente

369. Gracias. Creo que las observaciones de las CE están relacionados de algún modo con las preguntas que el Grupo Especial planteará después, por lo que agradecería que los expertos respondieran a las observaciones de las CE cuando respondan a las preguntas del Grupo Especial y luego daré la palabra a los Estados Unidos.

Estados Unidos

370. Gracias señor Presidente, quiero añadir una observación. Tengo la sensación de que con la última pregunta de las CE nos hemos metido sin querer en las discusiones sobre las pruebas científicas de mañana, y simplemente quería destacar claramente este punto. La afirmación de las CE de que estas hormonas funcionan mediante un mecanismo genotóxico a niveles de exposición pertinentes es fundamental para sus argumentos y yo propondría que o bien los Estados Unidos puedan seguir con sus preguntas sobre la genotoxicidad y las pruebas científicas, o que lo dejemos pendiente hasta mañana en el período que la presidencia ha establecido para debatir los elementos científicos del caso.

Presidente

371. De acuerdo. En relación con esta observación, permítanme proponer a las delegaciones lo siguiente: ¿por qué no resolvemos lo antes posible las preguntas del Grupo Especial? y después, basándonos en las respuestas, réplicas y observaciones de los expertos a todas estas preguntas planteadas por el Grupo Especial, las partes podrán mantener discusiones más estructuradas, preguntas más elaboradas sobre estas discusiones básicas. Así no duplicamos ni repetimos discusiones que ya hemos mantenido. Creo que esta sería una forma de debate más estructurada para hoy y mañana. Solicito la comprensión de las delegaciones para que no hagan muchas preguntas complementarias adicionales sobre los temas que se tratan. ¿Hay alguna otra observación o réplica de los expertos? Dr. Boobis.

Dr. Boobis

372. Agradezco sus observaciones, Presidente, y no entraré en la discusión sobre las pruebas. Simplemente quería hacer una observación general, que es que sería un error pensar que una evaluación del riesgo resulte en un acuerdo completo y absoluto de todo el mundo que participa en ella. La naturaleza de las pruebas disponibles en general para la ciencia es tal que nunca conseguiremos una interpretación uniforme. Generalmente, lo que sucede es que existe un consenso y que si es necesario se adoptan decisiones por defecto, que son conservadoras, para poder avanzar. Es inútil buscar una unanimidad de interpretación de todos los datos porque no se conseguirá.

Presidente

373. Gracias. Permítanme pasar a las próximas preguntas complementarias del Grupo Especial, dos a la vez. La primera es: ¿en qué paso de un análisis del riesgo se decide si las pruebas disponibles son suficientes para hacer una evaluación del riesgo? La segunda es: ¿en qué paso de un análisis del riesgo se contempla el nivel de protección que debe alcanzar una MSF? ¿Algún experto? Dr. Boobis.

Dr. Boobis

374. Por favor, señor Presidente, ¿podría repetir la segunda mitad de esta pregunta?

Presidente

375. La segunda es: ¿en qué paso de un análisis del riesgo se contempla el nivel de protección que debe alcanzar una MSF? Reformularía la última parte de la segunda pregunta así: por las medidas de protección sanitaria en lugar de MSF. Dr. Cogliano

Dr. Cogliano

376. De todos modos, en realidad quisiera aclarar eso. Me parece que el nivel de protección es algo que se discutió previamente como parte de la gestión del riesgo, y no creo que sea parte de la evaluación del riesgo. Bien, análisis del riesgo, entonces, es un nuevo término sobre el que no hemos hablado. Hemos hablado en términos de evaluación del riesgo; ¿análisis del riesgo se utiliza en el mismo sentido que evaluación del riesgo?

Presidente

377. No quiero entrar en detalles jurídicos que serán objeto de nuestra discusión de la semana que viene, pero existe una diferencia en la terminología de evaluación del riesgo y gestión del riesgo, y existe un concepto más amplio de evaluación del riesgo; el análisis del riesgo, por lo que creo que sería mejor evitar esa discusión ahora y doy la palabra a la Dra. Tritscher.

Dra. Tritscher

378. Por lo tanto ¿en qué paso de un análisis del riesgo se decide si existen datos suficientes para hacer una evaluación del riesgo? En un caso ideal existiría un paso denominado formulación del problema, en el que realmente se formula la pregunta, cuál es la preocupación, cuál es la pregunta que el evaluador del riesgo debería responder, que después se plantea. Ahora bien, se utilizan diferentes términos -un perfil preliminar del riesgo- este es un paso en el que realmente se mira qué tipo de datos se dispone. Actualmente en el ámbito internacional, en el contexto del JECFA y el Codex, estos pasos no se han formalizado como tales, no con ese nivel de detalle, tal como los acabo de describir. Lo que sucede es que el Comité del Codex, el CCRVDF, plantea preguntas bastante sencillas si me permite que lo diga, una simple pregunta al JECFA, pide al JECFA que haga una evaluación de la seguridad o una evaluación del riesgo de un fármaco veterinario concreto utilizado conforme a las buenas prácticas veterinarias. Y en ese momento pasa al órgano de evaluación del riesgo, y el órgano de evaluación del riesgo, en este caso del JECFA, emite una solicitud de datos y hace búsquedas bibliográficas, los expertos hacen búsquedas bibliográficas de todos los datos disponibles públicamente. Yendo al caso concreto del JECFA, en la fase de preparación de la reunión, un experto designado examina la base de datos disponible y prepara lo que llamamos un proyecto de documento de trabajo, que será la base de discusión del Comité durante la reunión. Si en ese momento el experto determina que los datos son insuficientes para permitir una evaluación, se recoge como tal y por qué existe dicha insuficiencia o qué otros datos significativos existen. El documento de trabajo refleja esa

circunstancia y cuando se celebra la verdadera reunión del JECFA, el Comité lo discute. Por tanto, para responder a la primera pregunta, en el contexto del sistema JECFA/Codex -en qué paso del paradigma del análisis del riesgo- en este caso es en el paso de la evaluación del riesgo. Por tanto, por lo que a nosotros concierne, el JECFA adopta la decisión de si la base de datos es suficiente de acuerdo con la opinión de un grupo internacional de expertos.

379. ¿En qué paso de un análisis del riesgo se contempla el nivel de protección? Veamos, el nivel de protección es un término que procede del ámbito de la microbiología y no se usa como tal con demasiada frecuencia en el ámbito de la química, ni en el contexto de los productos químicos que hay en los alimentos, ni en los medicamentos veterinarios de los que estamos hablando ahora, en los que la evaluación del riesgo se hace para establecer una IDA. Lo que en realidad significa eso, lo que es una IDA, lo que se hace es establecer un nivel sin riesgo aparente basándose en los datos disponibles. Es decir, es un poco como un nivel de protección aceptable, igual que hacen otras agencias, autoridades o grupos de expertos, en cierto sentido, que un caso más de cáncer en una población de 1 millón de personas sería un nivel de riesgo aceptable. Se trata claramente de una decisión de gestión del riesgo. El gestor del riesgo debería definir esto para el órgano de evaluación del riesgo, para alcanzar un cierto grado de protección. Si estamos hablando de una IDA, de definir una IDA, éste no es el concepto. El concepto que subyace es establecer -vuelvo a repetir- un nivel sin riesgo aparente. Es un nivel de ingesta crónica aceptable sin -este famoso término- un riesgo apreciable para la salud.

Presidente

380. Gracias. Dr. Miyagishima.

Dr. Miyagishima

381. Gracias, señor Presidente. Solamente hablaré de la primera pregunta porque todavía tengo ciertas dificultades para entender el significado de la segunda. La decisión o cualquier juicio sobre la suficiencia o insuficiencia de datos para realizar una evaluación del riesgo bien puede tener lugar dentro del programa de evaluación del riesgo. Por ejemplo, el JECFA puede llegar a la conclusión de que los datos científicos son insuficientes para realizar una evaluación completa del riesgo; y puede interrumpir su realización en esa fase. También hay casos en los que los gestores del riesgo, en este caso la Comisión del Codex Alimentarius, puede prever la insuficiencia de datos científicos y a pesar de todo la Comisión puede pedir al JECFA que intente realizar una evaluación del riesgo, o la Comisión puede decidir no malgastar los recursos del JECFA y optar por otras opciones de gestión del riesgo que no requieran una evaluación estricta del riesgo; por ejemplo, una opción podría ser la redacción de un código de prácticas, en lugar de marcar cifras de referencia. Puede haber otras opciones. Tengo que decir que hay casos en los que los gestores del riesgo realizan algunos juicios en este punto. Gracias.

Presidente

382. Gracias. ¿Entonces podría también explicar qué es un planteamiento determinista del riesgo y qué otros planteamientos existen? Y en relación con esto: ¿qué es el denominado planteamiento basado en el peligro y en qué circunstancias se aplica dicho planteamiento? Agradecería que las respuestas de los expertos a estas observaciones fueran combinadas. Si no hay nada específico ... Dra. Tritscher.

Dra. Tritscher

383. Puedo intentar darle una descripción muy, muy breve, aunque también existen observaciones presentadas por escrito sobre lo que es determinista y lo que es probabilista, si es eso lo que se quiere decir en este sentido. Lo siento, pero a veces no está claro qué hay realmente detrás de la pregunta.

El planteamiento determinista de la evaluación del riesgo significa que en la evaluación de la exposición recurrimos a estimaciones puntuales -consumidor de alta intensidad, consumidor de intensidad media-, a puntos concretos de la curva de dosis-respuesta, mientras que el planteamiento probabilista tiene en cuenta la distribución -como ya he explicado antes, las respuestas presentan una variabilidad y el hecho de tenerla en cuenta es una forma mucho más compleja de hacer evaluaciones del riesgo-. Que yo sepa, no se hacen evaluaciones del riesgo verdaderamente probabilísticas, ni siquiera a nivel nacional. Es algo sumamente complejo y habitualmente no se hace. Cada vez se hacen más evaluaciones de la exposición probabilísticas, lo que significa que se tiene en cuenta la variación de los niveles de los distintos productos químicos en los alimentos y la variación de los patrones de consumo, o sea, variación de las raciones de lo que la gente come. Esto se tiene cada vez más en cuenta; mientras que cuando solamente es una estimación puntual, cuál es la media de ocurrencia, cuál es la ración media. Teniendo también en cuenta los planteamientos probabilísticos en la parte de la toxicología, si piensan en los gráficos que yo tenía, bajando por la rama izquierda del gráfico, es sumamente complejo tener también en cuenta las distribuciones y, desde luego, no se hace por sistema; y -a diferencia, digamos, de lo que sucede en el campo científico experimental- no tengo conocimiento de que se haga en el campo normativo. Nuevamente, a nivel internacional, en el contexto del JECFA básicamente nos limitamos a aplicar los planteamientos deterministas, porque básicamente tenemos que tener en cuenta escenarios para todo el mundo. Sin embargo, nuevamente, y después de haber dicho esto, estamos aumentando nuestros esfuerzos, por lo menos en la evaluación de la exposición, intentamos tener en cuenta las distribuciones. Y no entiendo la segunda pregunta, qué es el planteamiento basado en el peligro. Cualquier evaluación del riesgo empieza con el peligro, es el planteamiento basado en el peligro, así que disculpe, no entiendo la pregunta.

Presidente

384. Tal como yo lo entiendo, esta terminología fue utilizada por uno de los expertos o de las partes, en sus réplicas o en sus comunicaciones, que en este momento no puedo identificar. Dr. Boobis.

Dr. Boobis

385. Bien, me parece que lo que la Dra. Tritscher acaba de explicar es exactamente lo que yo entiendo por determinista o probabilista, pero tengo la sospecha de que aquí se pretende algo distinto. Evidentemente estamos tratando de llegar a un punto distinto, o sea, que determinista es cuando utilizamos estimaciones puntuales, suposiciones conservadoras, pero la suposición subyacente, basada en el análisis de los datos, es que existe un punto en el que se puede alcanzar un nivel de exposición seguro, un nivel de exposición aceptable, y esta es la base para llegar a una IDA basada en estimaciones puntuales. Se puede hacer de distintas formas, la probabilista es mucho más compleja. Pero creo que con lo que se tiene que comparar esto es con la idea de que no existe un nivel seguro de exposición y que en estas circunstancias uno podría aplicar lo que se denomina la evaluación cuantitativa del riesgo, extrapolando a la baja los niveles de exposición, de modo que se llega a un nivel en el que sigue existiendo un riesgo, pero ese riesgo se considera aceptable desde el punto de vista del gestor del riesgo. Pero este no es un planteamiento que el JECFA haya utilizado antes para los residuos de medicamentos veterinarios. Un planteamiento basado en el peligro, imagino, es una evaluación cualitativa del riesgo, si usted quiere, en la que uno para una vez que ha identificado un peligro que se considera inaceptable. Por ejemplo, si se demuestra que el compuesto es directamente genotóxico; es algo que se considera inaceptable a cualquier nivel de exposición, no sería adecuado permitir la exposición y entonces la evaluación del riesgo se detiene en ese punto. No se necesita tener en cuenta la exposición porque cualquier nivel de exposición se considera preocupante. Otras personas aducen que algunos otros criterios de valoración, como ciertos tipos de neurotoxicidad, también entrarían dentro de esta categoría. Existen posiciones intermedias, como que incluso si existe un peligro así, se podría considerar cuál sería el margen de exposición o la exposición con respecto al denominado umbral de preocupación toxicológica. Son nuevas estrategias que se han diseñado para

tratar con criterios de valoración que quizá no tengan un umbral discernible, pero para los que puede ser inevitable una cierta exposición, por ejemplo un contaminante, y por lo tanto tenemos que determinar si hemos de priorizar los recursos para reducir la exposición hasta un nivel inferior a ese. El tema de los residuos de fármacos veterinarios, que son compuestos que se añaden intencionalmente a los animales, es una discusión más amplia y ni siquiera voy a entrar en ella porque escapa al ámbito de la pregunta.

Presidente

386. Me parece que he entendido los temas pero ¿podría repetir otra vez, de forma mucho más abreviada, la diferencia entre los planteamientos determinista y probabilista?

Dr. Boobis

387. No creo que eso sea útil en este punto, señor Presidente. El planteamiento determinista consiste en utilizar estimaciones únicas de, por ejemplo, el nivel toxicológico sin efectos adversos observables, el nivel de exposición, etc. Para estos valores se recurre a suposiciones conservadoras. El planteamiento probabilista consiste en tomar distribuciones de esos valores y tratar de aproximarse más a una situación del mundo real. No todos estamos expuestos al nivel más elevado de residuos durante toda nuestra vida, ni con la sensibilidad del animal más sensible y el criterio de valoración más sensible. Por lo tanto podemos utilizar distribuciones de estos valores, multiplicarlos entre sí y decir que la probabilidad de que un individuo esté en un punto de la curva es X, muy baja, media, alta, o lo que sea. Y entonces esto exige que el gestor del riesgo adopte la decisión de qué percentil de la población desea proteger, porque en una curva de distribución nunca se alcanza el 100 por ciento.

Presidente

388. Gracias. Si no hay más preguntas de seguimiento, permítanme que plantee la siguiente pregunta. ¿Si una sustancia es genotóxica, se puede establecer un umbral? Si existen sustancias para las que no se puede establecer un umbral, ¿cómo afecta esto a la realización de una evaluación del riesgo para dicha sustancia y qué pasa con los cuatro pasos? Dr. Boobis.

Dr. Boobis

389. Existen sustancias para las que hay umbrales de genotoxicidad; depende de cómo causen la genotoxicidad. Por ejemplo, pueden actuar indirectamente a través del aparato que permite que las células se dividan, el llamado huso mitótico, que en realidad es una proteína que permite la separación del ADN durante la división celular. Y se ha demostrado que la inhibición de ese proceso tiene un umbral claro y el uso de algunos plaguicidas se han regulado en función de ello. Se considera que es posible adoptar un planteamiento determinista para estos compuestos, con una ingesta admisible, porque existe un umbral. La mayoría de los umbrales se demuestran experimentalmente, de forma mecanicista y en vivo. Puede determinarse si existe un umbral basándose en una evaluación científica de los mecanismos subyacentes pero no solamente con los datos observados. Creo que sería justo decir que la realización de la evaluación del riesgo dependería del objetivo de la evaluación del riesgo. Si fuese un contaminante seguiría siendo necesario hacerla, para determinar qué lugar ocupa el nivel de exposición frente al nivel preocupante. Si se tratase de un residuo de medicamento veterinario, se podría plantear que no fuese aceptable permitir que un compuesto sin umbral estuviese presente en la dieta. Pero la decisión de cómo se debería proceder está en gran medida a discreción, y yo diría que bajo la dirección, del gestor del riesgo.

Presidente

390. Cuando se trata de establecer un umbral ¿cuál es la diferencia entre una sustancia genotóxica y una sustancia con potencial genotóxico? ¿Cuándo es genotóxica por definición una sustancia? y ¿existe alguna posibilidad de que no pueda establecerse un umbral?

Dr. Boobis

391. Rotundamente, sí. Si se demostrase que el que causa la mutación es un compuesto genotóxico con efecto directo y hubiese indicios de que eso también sucede en vivo, es muy probable que se llegase a la conclusión de que no es posible determinar un umbral. Existen uno o dos raros ejemplos de productos con acción genotóxica directa, que por motivos metabólicos se considera que tienen un umbral en vivo, pero son muy, muy raros. Tal como he dicho antes, y han dicho otras personas a este lado de la mesa, el que uno llegue a considerar la importancia de la genotoxicidad y si se puede o no establecer un umbral para ese compuesto depende en gran medida del examen de los datos subyacentes y de la interpretación científica de estos datos. En este tema no hay valores absolutos.

Presidente

392. Dr. Guttenplan.

Dr. Guttenplan

393. La mayoría de los productos genotóxicos que ahora conocemos son del tipo de los que dañan directamente el ADN y provocan mutaciones, y no presentan un umbral. Por lo tanto, en términos de evaluación del riesgo, el factor crítico sería la exposición. Si la exposición es próxima a cero, no hay ninguna diferencia entre si existe un umbral o no, no hay exposición y por lo tanto no hay riesgo. Pero entonces es fundamental determinar la exposición en el caso de un compuesto que no tiene umbral. Muchos de estos compuestos genotóxicos, según lo que podemos determinar en los animales, no tienen una curva lineal de dosis-respuesta, y esto ya se ha comentado antes. Para determinar el riesgo de un compuesto sin umbral, del que no se sabe la dosis-respuesta a niveles bajos, se necesita un nivel bastante alto de extrapolación y habrá bastante incertidumbre, y este es uno de los motivos de los factores de incertidumbre.

Presidente

394. Gracias. ¿Alguna pregunta adicional del Grupo Especial?

Sra. Orozco

395. Me gustaría pedir al señor Guttenplan que repita lo que acaba de decir, porque estoy tratando de reflexionar sobre ello y no estoy segura de haberlo entendido.

Dr. Guttenplan

396. Bien, veamos si puedo recapitular. Sí, el tipo de agente genotóxico que daña el ADN y provoca mutaciones no tiene un umbral, al contrario que el producto que actúa sobre el huso mitótico, que tiene umbral. Y entonces su riesgo está básicamente determinado por su grado de eficacia como genotóxico y el nivel de exposición. Si uno no está expuesto o la exposición es muy baja, el riesgo puede ser insignificante. Sin embargo ... sí.

Sra. Orozco

397. Perdona que le interrumpa, pero si le dejo acabar tendré que pedirle que vuelva a empezar. Precisamente en este punto es donde me he perdido. Si su premisa es que una sustancia genotóxica puede provocar daños al ADN, ¿por qué dice que en las exposiciones bajas eso cambia?

Dr. Guttenplan

398. No he dicho que cambie. He dicho que puede que no haya un riesgo apreciable. Tenemos sustancias naturales dentro de nuestro cuerpo que provocan daños en el ADN, siempre están ahí. Los estrógenos pueden ser de esa clase de compuestos. Vivimos con esto. No se puede hacer nada contra esa situación de fondo. Esa pequeña cantidad que procede de un agente genotóxico, cuando la exposición es muy baja puede ser insignificante comparada con el nivel de fondo natural.

Presidente

399. Gracias. Si no hay más aclaraciones ... Dr. Cogliano.

Dr. Cogliano

400. Puedo intentar lo mismo con un ejemplo que se nos presentó hace dos años en el CIIC con el formaldehído, que es también otra sustancia cancerígena para los seres humanos. Es genotóxica y generó una gran discusión sobre cuál es la forma de la curva dosis-respuesta cuando se desciende a dosis bajas. Y cuando no se tiene un umbral, básicamente significa que la curva dosis-respuesta desciende siguiendo un cierto patrón pero no llega a tocar el eje X y ser plana. Un umbral significa que a dosis baja es plana, en cero, y luego empieza a subir a partir de una cierta dosis umbral. Falta de umbral significa que en cuanto la dosis no es cero existe un cierto riesgo. Ahora bien, tal como ha dicho del Dr. Guttenplan, a dosis muy bajas también se tiene un riesgo muy bajo. Pero la cuestión es que en realidad no lo sabemos, hay una incertidumbre sobre la forma de la curva dosis-respuesta a las dosis más bajas y esto es lo que sucedió en el modelo que se discutía en la reunión del CIIC sobre el formaldehído. Posiblemente podríamos tener una curva dosis-respuesta lineal que descendiese hasta cero. Posiblemente podríamos tener una curva dosis-respuesta con mucha pendiente a dosis altas y que a dosis bajas sigue descendiendo en línea recta, o podríamos tener algo como una curva que vaya descendiendo hasta abajo del todo pero que sigue estando ligeramente por encima del cero para cualquier dosis finita. La cuestión es que no tenemos estudios lo bastante potentes para decirnos qué sucede en el punto más bajo de las dosis bajas. Por lo tanto existe algo de incertidumbre. Pero cuando no existe umbral significa que no se está buscando una dosis absolutamente segura, lo que se está buscando es una dosis en la que el nivel de riesgo sea bajo. Y uno hace todo lo que puede para intentar describir esa curva de dosis-respuesta tan baja como sea posible, pero en algún momento sigue habiendo incertidumbre y no se puede decir con ningún grado de confianza cuál es el perfil en este margen tan, tan bajo. ¿Le ayuda en algo?

Sra. Orozco

401. Hasta su última frase lo he entendido. Iba usted diciendo -y gracias por el esfuerzo de explicar este elemento importante- que si hay un umbral ¿significa que una dosis inferior a ese umbral no constituye un riesgo aparente?

Dr. Cogliano

402. Correcto. La curva de riesgo es plana hasta la dosis umbral, y después empieza a ascender; por tanto, por debajo de esa dosis, sí, su riesgo es cero.

Sra. Orozco

403. Entonces, ¿por qué es importante saber lo que sucede por debajo de esa dosis?

Dr. Cogliano

404. Si tenemos un umbral no es tan importante saberlo; pero si no se puede establecer un umbral puede existir cierto nivel de riesgo y estamos hablando realmente de casos en los que no podemos establecer un umbral y en los que hay incertidumbre sobre si la curva de dosis-respuesta desciende con una forma indefinida y sobre lo bajo que es el riesgo en las dosis más bajas.

Sra. Orozco

405. ¿Y cuándo no se puede establecer un umbral? ¿Es a causa del mecanismo?

Dr. Cogliano

406. Sí, el mecanismo nos da claves para saber si algo tiene un umbral. Creo que un par de personas ya han afirmado que un mutágeno que actúa directamente no es probable que tenga umbral.

Presidente

407. Me parece que mi pregunta complementaria también está relacionada con la pregunta que se acaba de responder ahora mismo. ¿Podría aclarar la diferencia entre situaciones lineales y no lineales a las que se han referido las partes? ¿Cuándo no sería factible establecer este umbral por debajo del cual no hay riesgo apreciable?

Dr. Cogliano

408. Lineal significa simplemente que a dosis bajas la curva dosis-respuesta desciende en línea recta. No es una línea recta hasta arriba del todo, hasta superar el riesgo del 100 por ciento, sino que se va equilibrando. Pero a dosis bajas lineal significa que el riesgo es proporcional a la dosis y que a cualquier nivel de dosis superior a cero habrá un riesgo superior a cero. No lineal significa que la curva tiene una forma distinta y eso es lo verdaderamente problemático, porque a esas dosis bajas no tenemos animales suficientes o nuestros estudios epidemiológicos no son lo bastante grandes para observar qué sucede a un nivel de exposición de 1 picogramo. Con un estudio animal típico con 50 animales, lo más bajo que se puede observar es un riesgo del 2 por ciento. Con un estudio epidemiológico con 10.000 personas lo mínimo que se puede observar es el riesgo de 1 por 10.000, pero seguimos sin saber si existe algún riesgo menor a niveles de exposición más bajos. Por lo tanto, el problema es que cuando se tiene una curva de dosis-respuesta no lineal, en realidad no se conoce el perfil exacto a dosis bajas y ahí es donde llegamos a lo que ha dicho el Dr. Boobis; adoptamos suposiciones conservadoras y tratamos de predecir qué es lo peor que puede suceder, porque en realidad no podemos especificar con precisión cuál es el riesgo en ese punto, así que decimos, bien, esto podría ser lo máximo, y un gestor del riesgo tendrá que decidir si es un nivel de riesgo aceptable, dados todos los demás factores que el gestor de riesgo tiene en consideración.

Presidente

409. Incluso en la situación lineal, ¿podría haber una situación en la que no se pudiera establecer el umbral?

Dr. Cogliano

410. En la situación lineal no tenemos un umbral. Umbral significa que en el cero la curva es plana y que después empieza a aumentar, quizá como un palo de hockey, que es plano a la altura del hielo y después va subiendo hacia la mano del jugador. Lineal significa que es simplemente una línea recta desde el origen del gráfico y que existe un riesgo a las dosis más bajas. Ahora bien, este riesgo puede ser muy muy muy pequeño y si la exposición es muy muy muy pequeña, el riesgo es muy muy muy pequeño, pero el riesgo no es cero. Creo que esta es la distinción entre una respuesta de tipo lineal y una con umbral.

Presidente

411. Puede ser lineal, pero nunca llega al punto más bajo, el cero. En definitiva tiene que ser plano en algún punto.

Dr. Cogliano

412. Me parece que no existe un consenso de que tenga que ser plana a partir de algún punto. Creo que es uno de los argumentos científicos que tienen muchos asesores del riesgo sobre si todo tiene un umbral o no. Creo que existe un consenso de que puede haber niveles bajos en los que los riesgos son muy muy bajos y hay gente que dice que los riesgos son cero.

Presidente

413. ¿Dr. Guttenplan?

Dr. Guttenplan

414. Sí, el problema radica en la segunda pregunta. Esta pregunta dice: ¿Cuándo no sería posible establecer un umbral por debajo del cual no hay un riesgo apreciable? Y esa es la cuestión: ¿Qué se considera apreciable? ¿Uno por millón, uno por mil?

Presidente

415. Bueno, la verdad es que esa es la siguiente pregunta del Grupo Especial (risas). Vayamos directamente a esa pregunta: ¿qué es un riesgo apreciable, un riesgo inapreciable, ningún riesgo aparente, riesgo cero, ningún riesgo aditivo, ningún efecto adverso? ¿qué diferencias hay entre todos estos términos?

Dr. Guttenplan

416. Veamos todos estos términos y después (riendo). Por lo que respecta a un riesgo apreciable, creo que es el gestor del riesgo el que debe decidir qué se considera apreciable y aceptable. Si existen muchos compuestos con un riesgo aditivo y si tenemos varios compuestos, cada uno tiene un riesgo y cada riesgo es independiente, entonces son aditivos.

Presidente

417. Pero si el riesgo apreciable es un concepto relacionado con la gestión del riesgo más que con la evaluación del riesgo, podría variar dependiendo del nivel de protección escogido por cada país.

Dr. Guttenplan

418. Exactamente, sí.

Presidente

419. Entonces no habría ningún criterio objetivo. Podría variar desde cero hasta ...

Dr. Guttenplan

420. Cuando se hace una evaluación del riesgo se puede determinar una cifra, pero la cifra que quiera aplicar cada país en términos de riesgo depende de sus individuos, de sus propios gestores de riesgos.

Presidente

421. Dr. Boobis.

Dr. Boobis

422. Me parece que una parte de la confusión radica en la autoprotección innata de los científicos que no quieren comprometerse con conceptos absolutos. En general, la mayoría de estos términos tienen significados parecidos, ningún riesgo apreciable, ningún riesgo aparente, riesgo cero, sin efectos adversos, quizá no la expresión sin riesgos aditivos, podemos hablar de ella después. Y ahora simplemente quiere explicar por qué utilizamos este término con bastante frecuencia, ningún riesgo apreciable. En primer lugar, es cierto, el nivel de protección lo establece el gestor de riesgos, porque, por costumbre y por adopción, existe un nivel de protección implícito, si no explícito, de un residuo con umbral, y así es como establecemos las IDA, tal como se ha explicado, basándonos en suposiciones por defecto de los factores de seguridad de uso habitual. De facto, esto proporciona un cierto nivel de protección. Hasta la fecha este nivel de protección ha sido aceptado por el gestor de riesgos como algo adecuado, porque aceptan las evaluaciones del riesgo y las suposiciones que incluyen esas evaluaciones de riesgo están claramente definidas, si utilizamos un factor de seguridad por defecto de 100, en ausencia de otra información. Habitualmente no lo llamamos riesgo cero, lo llamamos ausencia de riesgo apreciable y en este caso solamente estoy hablando de compuestos que tienen un umbral. Y el motivo por el que lo llamamos ausencia de riesgo apreciable es por los dos factores de extrapolación de que hemos hablado, uno para extrapolar de animales de experimentación a personas y el otro que contempla la variabilidad humana.

423. Y en realidad estamos hablando de dos umbrales diferentes. El primer umbral es el umbral de una curva dosis-respuesta, realmente hoy hemos estado hablando de este generalmente, cuando hablamos de umbrales, que en algún punto de la curva dosis-respuesta alcanzamos una dosis baja y no hay respuesta por debajo de esa dosis. Pero el segundo umbral es un umbral de población, porque en una población hay una variabilidad de la sensibilidad, y este segundo umbral es el que hace que toxicólogos y gestores del riesgo sean reticentes a decir riesgo cero, porque no podemos decir con certeza absoluta, con una población actual de 6.000 millones de personas, que no haya alguien en algún lugar con un determinado conjunto de circunstancias que no pueda ser ultrasensible, así que, si se quiere, nos guardamos las espaldas y decimos sin riesgo apreciable. Estamos protegiendo a un percentil muy, muy amplio, si no a toda la población. Sin embargo, me gustaría destacar que esto no significa que no protejamos a ciertos sectores de la población, como los jóvenes o los ancianos, porque son grupos definibles y la evaluación del riesgo tiene en cuenta dichos subgrupos de población, en la medida de lo posible. Podemos discutir sobre cómo lo hacemos, supongo que a lo largo del día de hoy o de mañana, pero estoy hablando sobre un individuo sensible excepcional, no toda la población.

Presidente

424. De acuerdo. También tenemos preguntas relacionadas sobre términos tales como riesgo aditivo, riesgo adicional, riesgo agregado y riesgo acumulado. Por favor siga explicando las diferencias.

Dr. Boobis

425. Riesgo aditivo. Quizá podríamos ver esos términos. De acuerdo. Riesgo agregado y riesgo acumulado han cobrado significado en definiciones elaboradas por los Estados Unidos. Han definido lo que significa riesgo agregado y riesgo acumulado, no es un significado intuitivo, no es un significado que se entendería automáticamente a partir de las propias palabras, tengo que subrayarlo. Lo que entendemos por riesgo agregado es, simplemente por convención, mucha gente utiliza el término de esta forma, lo mismo que el riesgo acumulado, simplemente para aclarar esto. Riesgo agregado, en el sentido que ha sido definido en la Ley de Protección de la Calidad de los Alimentos (Food Quality Protection Act) de donde procede, es el riesgo de todas las fuentes de exposición a la misma sustancia. Hemos hablado antes, si pensamos sólo en el estradiol, de todas las posibles fuentes de exposición al estradiol; si hiciéramos una evaluación del riesgo agregado sumaríamos todas esas fuentes. Un riesgo acumulado significa pensar en sustancias que podrían actuar sobre el mismo objetivo, por ejemplo, en el caso de las hormonas, todas las posibles sustancias con efecto estrogénico sobre el receptor de estrógenos, tendríamos que pensar en la exposición a todos esos compuestos por todas las vías distintas y encontrar alguna forma de combinarlas. No se trata simplemente de sumar las cantidades, porque un fitoestrógeno será mucho menos potente que el estradiol; el dietilestilbestrol es más potente que el estradiol, por lo que habría que normalizarlos en función de su potencia, que es una cuestión técnica cuando se hacen evaluaciones del riesgo acumulado. Riesgo aditivo es el riesgo o riesgos adicional y por encima del nivel de riesgo de fondo que ya existe.

Presidente

426. Por lo tanto todos estos términos no se limitan necesariamente a los problemas derivados del período de latencia largo.

Dr. Boobis

427. No, no tienen en absoluto que ver con eso.

Presidente

428. De acuerdo, gracias.

Sra. Orozco

429. Sólo una pregunta. Riesgos agregados ... era para el Dr. Boobis.

Presidente

430. De acuerdo, seguiremos con la pregunta siguiente y luego volveremos a esta cuestión. Nuestra pregunta siguiente es: ¿Cuáles son los componentes de una evaluación cualitativa del riesgo comparados con una evaluación cuantitativa? ¿Podría explicar si en su opinión los cuatro pasos de la evaluación del riesgo definidos por el Codex y el JECFA no son aplicables a una evaluación cualitativa del riesgo? Quizá esta pregunta se podría dirigir concretamente al Dr. Coglianò. Las CE indicaron que hicieron una evaluación cualitativa dosis-respuesta. Agradeceríamos que los expertos

expusieron su opinión sobre este argumento y probablemente las CE también quieran responder a esta parte concreta de la pregunta.

Dr. Cogliano

431. Yo diría que evaluación cualitativa del riesgo se podría describir como lo que hacemos en el CIIC cuando determinamos que un agente es cancerígeno para los seres humanos o probablemente no cancerígeno para los seres humanos. Es simplemente la afirmación de que existe un peligro sin intentar caracterizar más ese peligro, con respecto al nivel de dosis o duración de la exposición de las poblaciones sensibles. Esta evaluación cualitativa del riesgo puede ser una evaluación del riesgo más cuantitativa, que podría incluir la determinación de relaciones dosis-respuesta, establecer niveles en los que no se observan efectos adversos para la salud, medir la exposición y comparar la exposición con la curva dosis-respuesta. Así que yo diría que en cuanto uno empieza a manejar curvas de dosis-respuesta y niveles de exposición, está entrando en la evaluación cuantitativa del riesgo; la evaluación cualitativa del riesgo simplemente es definir si existe un peligro, si algo provoca cáncer.

Presidente

432. ¿Tiene alguna pregunta?

Sr. Ehlers

433. Bien, en realidad, y le agradezco su respuesta, se refiere a la última parte de nuestra pregunta. Parece, entonces, que decir que una evaluación cualitativa del riesgo, si es cualitativa, entonces una dosis-respuesta es una contradicción, porque una dosis-respuesta exige valores cuantitativos y este es el motivo por el que se incluyó esta parte de la pregunta. ¿Se puede hacer una evaluación cualitativa dosis-respuesta si la dosis es cuantitativa por naturaleza? Esto es lo que estamos tratando de discernir.

Dr. Cogliano

434. Cuando el CIIC realiza sus evaluaciones cualitativas que acaban simplemente con la afirmación de que un agente es cancerígeno, posiblemente cancerígeno o probablemente no cancerígeno, sí examina las relaciones dosis-respuesta porque, por ejemplo en un estudio epidemiológico o un estudio con animales, si unos niveles elevados de exposición generan niveles más elevados de riesgo, eso aumenta su creencia de que está ante un cancerígeno. Si tuviera una curva de dosis-respuesta que subiera y bajara, no estaría seguro de lo que tiene ante sí. Por eso estudiamos las relaciones dosis-respuesta. Lo que distingue a la evaluación del riesgo cualitativa de la cuantitativa es la forma como se expresa la conclusión. El CIIC expresa la conclusión diciendo que este agente es cancerígeno para los seres humanos o que este agente es probablemente cancerígeno para los seres humanos, pero no nos planteamos si la relación dosis-respuesta es lineal, o si hay una dosis inocua; eso es parte de una posterior evaluación cuantitativa del riesgo. Por lo tanto, creo que afinaría mi primera respuesta diciendo que la diferencia entre cualitativo y cuantitativo radica en cómo se expresan las conclusiones y en si las conclusiones tienen algún elemento de dosis inocua, curva de dosis-respuesta, poblaciones sensibles, entonces creo que tenemos una evaluación más cuantitativa.

Presidente

435. Entonces ¿se deben aplicar los mismos requisitos, pasos y componentes a la evaluación cualitativa del riesgo, aunque su conclusión se pueda hacer en forma de decisión cualitativa más que cuantificándola?

Dr. Cogliano

436. Yo lo expresaría así. La evaluación cualitativa del riesgo es el primero de los cuatro pasos, es la fase de identificación del peligro. Cuando el CIIC dice que este agente es cancerígeno para los seres humanos, hemos identificado un peligro. Si el CIIC dice que este agente probablemente no es cancerígeno para los seres humanos, hemos hecho una declaración sobre el peligro de que este agente probablemente no es un peligro, por lo menos por lo que respecta al cáncer.

Presidente

437. ¿Quiere usted decir que cuando hablamos de una evaluación cualitativa, el detenerse en el primero de los cuatro pasos podría satisfacer los requisitos de una evaluación del riesgo? Con esto cedo la palabra al Dr. Boobis y después...

Dr. Cogliano

438. Creo que existen casos en los que denominar algo como peligro cancerígeno ha llevado a algún organismo a tomar una decisión sólo sobre ese elemento cualitativo. Pero creo que muchos organismos siguen prefiriendo ver una evaluación cuantitativa del riesgo que realizan a continuación basándose en las exposiciones de su país, para decidir qué hacer. La razón por la que el CIIC solamente haga la evaluación cualitativa es que realmente no tenemos los recursos ni el conocimiento para determinar todos los tipos de exposiciones de cada país y sí parece que se necesita una declaración fidedigna sobre qué es cancerígeno y qué creemos por ahora que no es cancerígeno. Pero el paso siguiente deben hacerlo los organismos nacionales o locales, considerando su situación de exposición local y comparándola con una relación dosis-respuesta o una dosis inocua, y determinar si se debería adoptar o no alguna medida.

Presidente

439. Si seguimos sus puntos de vista, si se hiciera una evaluación cualitativa o cuantitativa de dosis-respuesta no habría necesidad de hacer la evaluación de la exposición.

Dr. Cogliano

440. En algunos casos no. Por ejemplo, yo diría el hábito de fumar; no conozco ninguna evaluación de dosis-respuesta que diga que el riesgo por cigarrillo fumado es X. Creo que el conjunto de las pruebas sobre el tabaquismo, que ocasiona, me parece, 16 tipos distintos de cáncer en la monografía más reciente del CIIC, simplemente con la solidez de los resultados positivos en todo el mundo creo que basta para haber generado la adopción de medidas. Pero, evidentemente, el tabaquismo es un caso muy extremo porque tenemos muchísimos datos y es un caso en el que la evaluación cualitativa en sí misma es suficiente para adoptar una medida.

Presidente

441. Gracias. Dr. Boobis y Dra. Tritscher.

Dr. Boobis

442. Bueno, creo que depende de por qué se realiza la evaluación del riesgo y lo que se le pide al gestor del riesgo; y en el caso de un residuo de un medicamento veterinario, estamos intentando determinar si los residuos al nivel que aparecen en la dieta se consideran carentes de efectos nocivos o de riesgo apreciables. Y si la consideración mecanicista nos llevase a la conclusión de que el peligro es tal que la dosis respuesta iba a ser lineal, no hay umbral, como hemos explicado hace un momento,

y entonces podría ser que se detuviera la evaluación del riesgo en ese punto. Pero eso sería una circunstancia inusual y en la mayoría de las circunstancias nos gustaría comprender la relación entre el peligro y el nivel de exposición que se está produciendo. Por ese motivo progresaríamos por lo menos a una evaluación semicuantitativa de la exposición y del riesgo, en lugar de detenernos en una simple identificación del peligro.

Presidente

443. Dr. Guttenplan

Dr. Guttenplan

444. Sí. Se ha hecho la observación, si tenemos una curva dosis-respuesta para un animal, tenemos una dosis cuantitativa, ¿por qué no es eso una evaluación cuantitativa del riesgo? Habitualmente, cuando se prueba un cancerígeno en animales, se prueba con ambos sexos a varias dosis y a menudo en varias especies, y así se obtienen distintas curvas dosis-respuesta en cada una de estas situaciones. Por lo tanto, el hecho de tener una cifra para una especie animal concreta no basta para realizar una evaluación cuantitativa del riesgo.

Presidente

445. Nos quedan 10 minutos hasta las seis, por lo que creo que el Grupo Especial tiene ... De acuerdo, claro.

Sra. Orozco

446. Perdón, vuelvo a algo que se ha mencionado, el riesgo agregado. Si se habla de evaluar el riesgo agregado, lo que se está haciendo es modificar el alcance de la evaluación del riesgo, ¿lo he entendido bien?

Dr. Boobis

447. Así es, porque una de las grandes preguntas que uno se tiene que plantear es ¿hasta dónde se extiende la red para abarcar todas las exposiciones? ¿Se incluye la aplicación terapéutica del mismo fármaco utilizado en administración voluntaria a pacientes? ¿De quién es la responsabilidad de tomar en cuenta todas las fuentes distintas de exposición? Y estas son preguntas muy difíciles, especialmente problemáticas en la escena internacional, porque la totalidad de la exposición variará con las circunstancias de la región, y éste es uno de los motivos por los que hasta ahora ha sido muy difícil hacer evaluaciones del riesgo agregado a nivel mundial. Y yo añadiría que aún no hemos resuelto esta cuestión, todavía no hemos respondido estas preguntas ni hemos encontrado ninguna solución.

Presidente

448. CE.

Comunidades Europeas

449. Caballeros, yo no intervendría porque ustedes dicen que las CE, que hemos realizado una evaluación cuantitativa dosis-respuesta. Y yo pediría que esta noche los científicos echen un vistazo a nuestra evaluación del riesgo y que podemos retomar el tema mañana. Hemos dicho que hemos realizado una dosis-respuesta, concretamente para los niños, y les pediríamos a los científicos que consulten nuestra primera evaluación del riesgo, de 1999. Lo hemos hecho para todas las hormonas,

las seis hormonas. Está en las páginas 36, 37 y 38 para el estradiol, y existen páginas correspondientes para las demás hormonas, y podemos retomar este tema mañana. Ahora no voy a plantear ninguna pregunta, pero me gustaría solicitarlo, porque no es verdad que hayamos hecho solamente una evaluación dosis-respuesta cualitativa. Explicamos que hemos examinado las IDA y el resto de lo propuesto por el JECFA y los niveles pedidos por los Estados Unidos. Hemos intentado realizar esta evaluación cuantitativa dosis-respuesta, en especial para los niños. Por lo que respecta a la genotoxicidad de estas sustancias, es verdad que hemos hecho una evaluación dosis-respuesta cualitativa. Pero no es verdad que no intentásemos hacer una evaluación del riesgo cuantitativa, y les doy estas páginas para el estradiol, pero existen páginas similares para cada una de las seis hormonas. Están en nuestra primera evaluación del riesgo de 1999. Están en la documentación de todos los expertos. Así que por favor, consúltenlo esta noche. No nos detuvimos en la identificación del peligro, eso no es cierto.

Presidente

450. Bueno, no estamos aquí para tomar una decisión, solamente estamos obteniendo asesoramiento de los expertos científicos. Esperaba ver al representante del JECFA, la Dra. Tritscher, levantar su banderín con esta pregunta. Nos preguntamos si el JECFA ha hecho evaluaciones cualitativas o cuantitativas de estas hormonas en cuestión, y me pregunto si el JECFA coincide con que la simple identificación del peligro equivale a una evaluación del riesgo cualitativa.

Dra. Tritscher

451. Gracias. En realidad he bajado mi banderín porque pensaba que lo habíamos aclarado o habíamos seguido adelante, pero ciertamente toca el último punto de la diapositiva y con nuestra respuesta podemos haber contribuido un poco a la confusión en este contexto. Así que está en el contexto de las evaluaciones dosis-respuesta y la evaluación dosis-respuesta es una parte integral de toda evaluación del riesgo. Esto se puede hacer cualitativamente o cuantitativamente, y he tratado de explicar lo que pretendíamos decir con eso. En un sentido cualitativo, una evaluación dosis-respuesta simplemente es la determinación de un nivel sin efecto. Se examinan todos los efectos medidos, se determina la dosis en la que se observa un efecto adverso, se baja un escalón, y la dosis inferior siguiente es la dosis sin efecto. El resultado es un número, y en ese sentido es cuantitativo, que puede ser la confusión, pero no se está haciendo un análisis matemático completo cuantitativo dosis-respuesta que tenga en cuenta todos los puntos de las curvas dosis-respuesta. Esto es lo que queríamos decir con la evaluación cuantitativa dosis-respuesta. Pero incluso un cálculo de un nivel sin efecto y un cálculo de una IDA considera la evaluación dosis-respuesta, pero no en forma de modelo matemático cuantitativo. Perdón si eso ha provocado alguna confusión en este contexto. Con respecto a las seis hormonas, el JECFA identificó los niveles sin efecto y calculó una IDA, así que en la terminología, tal como la he presentado, que puede ser un poco confusa, esto sería una evaluación dosis-respuesta cualitativa.

Presidente

452. ¿He entendido bien su observación si digo que incluso en la evaluación cualitativa se han seguido estos cuatro pasos de la evaluación del riesgo?

Dra. Tritscher

453. Sí; esa sería la respuesta breve. La identificación del peligro no es una evaluación del riesgo, una evaluación del riesgo comprende los cuatro pasos y uno puede simplificarlo, a menudo los pasos de la identificación del peligro y la caracterización del peligro se hacen a la vez o pueden hacerse a la vez. Esta es la evaluación toxicológica, otra vez la rama izquierda; la rama derecha es la evaluación

de la exposición. La integración de los resultados de estas dos evaluaciones es el paso de caracterización del riesgo propiamente dicho, y sí, el JECFA ha hecho esto.

Presidente

454. Gracias. Dr. Boisseau.

Dr. Boisseau

455. Le ruego que me disculpe, señor Presidente, pero había levantado el banderín tras la pregunta planteada por el Grupo Especial sobre el riesgo acumulativo. En el ejemplo presentado por el Dr. Boobis, la utilización acumulada de una misma sustancia como aditivo y como medicamento veterinario en teoría plantea un problema complejo de evaluación de riesgos. Pero en la práctica puede que no los plantee. Creo que hay que ser bastante pragmático porque mientras que un factor de crecimiento se puede utilizar de forma repetida o continua, la misma sustancia utilizada con fines terapéuticos solamente se puede usar de forma puntual. Dicho de otra forma, la evaluación de la seguridad de los residuos es algo que integra la duración, definida por la IDA. Dicho de otra manera, la ingestión suplementaria de residuos unida a la administración terapéutica puntual de medicamentos veterinarios es de importancia muy relativa para la exposición de los consumidores a los residuos de esta sustancia. Además, tampoco debemos olvidar que una intervención terapéutica no se hace de cualquier manera por lo que respecta a la protección de la salud pública. Se deben respetar lo que llamamos los tiempos de espera. Lo que hace que la eventual ingestión suplementaria de la sustancia administrado a título de intervención terapéutica a menudo se pueda considerar despreciable. Muchas gracias.

Presidente

456. Gracias. Dr. Miyagishima.

Dr. Miyagishima

457. Gracias señor Presidente. La Comisión del Codex como tal no hace evaluaciones del riesgo pero ha expresado su posición sobre ellas, que se encuentra en los Principios de Aplicación Práctica para el Análisis de Riesgos aplicables en el Marco del Codex Alimentarius. El párrafo 20 de ese documento dice que la evaluación del riesgo se debe basar en todos los datos científicos disponibles. La evaluación del riesgo debe utilizar en la mayor medida que sea posible la información cuantitativa disponible. La evaluación del riesgo también puede tener en cuenta información cualitativa. Por eso creo que se puede interpretar esta frase como el deseo de la Comisión del Codex de que los gestores del riesgo utilicen tanta información cuantitativa como sea posible, ya sea en el marco de lo que se puede considerar una evaluación del riesgo cualitativa o una evaluación del riesgo cuantitativa. Gracias.

Presidente

458. Permítanme que ceda la palabra al Dr. Guttenplan antes de darla a las CE.

Dr. Guttenplan

459. Ha surgido el término riesgo acumulativo y una de las formas en que se podría interpretar es la acumulación de daños o mutaciones, si estamos hablando de una sustancia genotóxica al cabo del tiempo. Por ejemplo, se puede estimar que tras cierto número de años fumando el riesgo de cáncer de pulmón aumenta en una cantidad determinada, o tras un cierto número de años en tratamiento de sustitución de estrógenos se aumenta el riesgo de cáncer de mama en una cierta cifra. Esto es un

ejemplo de evaluación del riesgo acumulativo. Cuanto mayor tiempo se está expuesto, mayor es el riesgo.

Presidente

460. Las CE tienen la palabra.

Comunidades Europeas

461. Presidente, sólo una aclaración rápida y una pregunta al JECFA. ¿Cuando se identifica que una sustancia es directamente genotóxica, siguen con su evaluación del riesgo o se detienen en la identificación del peligro? Gracias.

Presidente

462. Dra. Tritscher.

Dra. Tritscher

463. Depende, nuevamente es muy difícil responder de una forma muy general a estas preguntas, depende mucho del mecanismo, de nuevo tal como se ha explicado con más detalle. Con respecto al estradiol, porque éste fue el ejemplo utilizado en este contexto, y tengo que corregir una afirmación que hicieron antes las CE, el JECFA afirmó en el informe de la quincuagésima segunda reunión que el Comité, el JECFA en ese caso, concluyó que el estradiol tenía potencial genotóxico -se redactó de esta forma a propósito, a causa de la incertidumbre científica a la que han aludido antes los expertos y no estoy en posición de comentar el contenido aquí-. Y en ese caso la evaluación del riesgo se llevó más allá, en el sentido de que se estudió el resto de la información, concretamente con compuestos que tienen potencial genotóxico. Por supuesto, uno tiene que dar el siguiente paso, que es comprobar si existen ensayos biológicos sobre el cáncer, si el producto químico provoca cáncer en estudios con animales, en estudios a largo plazo, o no. Es decir, antes de emitir posibles conclusiones finales se debe tener en cuenta la totalidad de la información.

Presidente

464. CE.

Comunidades Europeas

465. Perdón, lo hice a propósito, el no preguntar específicamente sobre el estradiol, porque son conocidos los puntos de vista del JECFA del potencial genotóxico de éste. Si, sin incertidumbre, determinan que una sustancia es directamente genotóxica, ¿siguen?

Dra. Tritscher

466. Sí, de nuevo la respuesta es exactamente la misma. Se debe tener en cuenta la totalidad de la información.

Comunidades Europeas

467. Caballeros, la pregunta es si siguen ustedes los cuatro pasos si la sustancia en general -no estamos hablando ahora para esta cuestión del estradiol-, si llegan a la conclusión, y no estamos hablando de incertidumbre, si llegan a la conclusión definitiva de que la sustancia es genotóxica, ¿seguirían ustedes haciendo los cuatro pasos?

Dra. Tritscher

468. Yo diría que sí. Depende del nivel de detalle al que se llega. Pero ahora tengo que, y perdón por el tiempo, pero tengo que explicarme un poco más, porque es muy distinto si estamos hablando de compuestos que se añaden a los alimentos con un objetivo específico o si hablamos sobre contaminantes no intencionados y potencialmente inevitables, que es una historia muy diferente. Pero tradicionalmente en el ámbito de la evaluación de la inocuidad de los alimentos de compuestos que se han añadido intencionalmente a los alimentos, residuos de medicamentos veterinarios, plaguicidas, lo que sea, si existen estudios *in vitro* o *in vivo* con una conclusión definitiva de que los compuestos son genotóxicos, y tradicionalmente no se hizo una evaluación formal del riesgo en un sentido, sin cuantificarlo y todo lo demás, pero la recomendación, y supongo que es lo que usted quiere oír ahora, es a lo que está aludiendo, es invocar el denominado principio ALARA, que significa que la exposición a los compuestos no deseados en los alimentos se debe reducir al valor más bajo que razonablemente pueda alcanzarse. Nuevamente se debe distinguir entre compuestos no intencionados y compuestos intencionados, para decirlo muy brevemente, y es el gestor del riesgo el que debe tomar las decisiones a nivel normativo, sobre qué hacer para reducir la exposición. Por ejemplo, con compuestos que se añaden, como los medicamentos veterinarios, se pueden aplicar normas legislativas distintas que, por ejemplo, para los contaminantes.

469. Volviendo a los contaminantes, el JECFA, así como la EFSA, la Autoridad Europea de Seguridad Alimentaria, y luego juntos en un esfuerzo conjunto EFSA/OMS, está tratando de avanzar para superar este principio ALARA y dar a los gestores del riesgo más información sobre contaminantes en los alimentos que tengan propiedades genotóxicas y cancerígenas, lo que incluye los compuestos en los que no se puede establecer necesariamente la relación; existen propiedades genotóxicas y propiedades cancerígenas que no se relacionan necesariamente con el mecanismo cancerígeno, la carcinogenicidad tiene que estar provocada por mecanismos genotóxicos. Para proporcionar instrucciones mejores a los gestores del riesgo sobre qué productos son realmente preocupantes para la salud pública -es decir, donde aplicar los esfuerzos, para aplicar medidas de gestión, para la protección de la salud pública-, actualmente se ha acuñado el concepto de margen de exposición. Quiero decir que no es un concepto nuevo sino que se ha formalizado; compara determinados niveles de efecto de estudios con modelos, con la exposición humana estimada, y cuanto mayor sea la diferencia entre estos dos, menor es la preocupación para la salud pública. La formalización del planteamiento permite comparar compuestos diferentes y da algún indicio de cuáles son más peligrosos para la salud que otros compuestos. Pero una vez dicho esto quiero volver a subrayar que este es un concepto que el JECFA ha aplicado o ha desarrollado un planteamiento formalizado ahora, y solamente se aplica a los contaminantes. Gracias.

Presidente

470. Aunque sólo falten siete minutos para las seis, creo que este es un tema bastante importante, por lo que continuaré hasta que acabemos la discusión de este tema concreto esta noche. Me pregunto si dispondremos de intérpretes hasta ese momento.

Intérprete

471. ¿Podría decirme cuánto tiempo cree que durará, durante cuánto tiempo más desea que estemos aquí? Tendré que comprobarlo. Creo que no habrá problema pero tengo que comprobarlo con mi superior. Gracias.

Presidente

472. Pido a todos los expertos que sean tan breves como sea posible en su respuesta a esta pregunta. Dr. Boobis.

Dr. Boobis

473. Brevemente, simplemente desde una perspectiva científica independiente, sin tener en cuenta si participo en el JECFA o no, si yo estuviera hablando de un medicamento veterinario que generase un residuo, estuviese evaluando ese producto y se demostrase que es un mutágeno que reacciona con el ADN que se había expresado en vivo, yo consideraría innecesario seguir con la evaluación del riesgo, con la salvedad de que por algún motivo el gestor del riesgo no hubiese pedido alguna evaluación de un escenario. Por ejemplo, podría ser que existiera una característica esencial particular de ese compuesto y que el gestor del riesgo pudiera decir bueno, cuál es el margen de seguridad, siguiendo en la línea de lo que acaba de resumir la Dra. Tritscher, sería posible hacer una evaluación del riesgo sobre esa base.

Presidente

474. Gracias. He visto muchas banderitas alzarse hace unos minutos. CE.

Comunidades Europeas

475. Caballeros, estamos agradecidos por la intervención del Dr. Boobis, porque en base a lo que hemos estado oyendo del representante del JECFA, una evaluación de la exposición en esa situación, significa que si tuviera una sustancia genotóxica, definida e incontestada, solamente nos queda contar cuántas personas morirán definitivamente, y la pregunta es ¿por qué se supone que debe hacerlo? porque esa es la cuestión ¿por qué va a seguir con la evaluación del riesgo si sabe que la sustancia es genotóxica? Y por cierto, me gustaría preguntar ¿cómo van a hacerlo si no sabe si no existe un umbral? Agradezco la intervención porque ha aclarado la situación.

Presidente

476. Gracias. Dr. Boobis.

Dr. Boobis

477. Lamento haber sido interpretado erróneamente, Presidente. He escogido las palabras con extrema cautela -y me gustaría repetirlo, he dicho un mutágeno que reaccione con el ADN-. También me gustaría destacar, aunque todavía no hemos tocado este tema, que cuando el JECFA evaluó el compuesto específico en cuestión -y la mía era una respuesta general- lo cierto es que no concluyeron que ese compuesto fuese un mutágeno que reaccionase con el ADN, que es el motivo por el que el JECFA pudo seguir con esta evaluación del riesgo, consideró que era apropiado hacerlo. Son escenarios diferentes. Como he destacado antes y vuelvo a hacer ahora, la forma de seguir depende por completo de las conclusiones a las que haya conducido una evaluación de los datos.

Presidente

478. Gracias. Dr. Boisseau, y terminaré.

Dr. Boisseau

479. Sí, gracias señor Presidente. Simplemente, puesto que estamos a nivel de los principios generales, es evidente que si existe un producto que se ha demostrado que es mutágeno tras realizar una batería de pruebas, lo será para el animal diana. Pero no se habla del animal diana, se habla del consumidor, luego sigue habiendo riesgo para el consumidor en la medida en que el producto mutágeno se encuentra en forma de residuo. Imaginen una sustancia original definitivamente mutágena pero que se metaboliza por completo, pienso por ejemplo en el carbadox, puede ser que la

sustancia, aun siendo tóxica por sí misma, no acabe generando residuos tóxicos en los productos alimentarios. Luego la evaluación siempre debe ser global y, por el contrario, detener la evaluación cuando se descubre un peligro (hazard), sin intentar evaluar el riesgo que puede provocar a la salud pública, es una posibilidad del procedimiento que puede llevar a establecer una evaluación errónea de los riesgos, pero esto no permite necesariamente tener una visión global y argumentada del conjunto del expediente.

Presidente

480. Gracias. Tenemos algunas preguntas más que estoy seguro que preguntarán las partes, porque algunos ya han hecho observaciones en relación a las pruebas conflictivas que están sobre la mesa y otras más. Así que mejor detenemos las discusiones de esta tarde aquí y nos vemos mañana por la mañana a las 10 en esta sala. Pero antes de levantar la sesión -perdón, había una petición de mi colega del Grupo Especial para seguir-. En lugar de volver a entrar en la sesión de preguntas y respuestas, con las preguntas restantes, simplemente voy a formular las preguntas verbalmente para que las puedan tener en cuenta para la discusión de mañana por la mañana cuando respondan a las preguntas que planteen las partes.

481. Nuestra pregunta era sobre el planteamiento basado en la ponderación de las pruebas, que fue utilizado a mi entender por el Dr. Boobis, y las otras dos preguntas son: sírvase formular observaciones sobre la afirmación de las CE en sus observaciones a la pregunta 19, donde afirma que tiene una solicitud pendiente para examinar las hormonas en cuestión. La última pregunta es sobre el Codex y el JECFA. En respuesta a la pregunta 3, el Codex se refiere a los trabajos en marcha sobre los principios de análisis del riesgo aplicados por el Comité del Codex sobre Residuos de Medicamentos Veterinarios en los Alimentos y a la política de evaluación del riesgo para establecer los LMR en los alimentos. ¿Espera que haya grandes cambios en el trabajo del Codex/JECFA en este área cuando se hayan aprobado estos documentos? Son las preguntas restantes que quedan a su consideración para la sesión de mañana por la mañana.

482. Gracias por su cooperación y, en particular, agradezco la paciencia y cooperación de los intérpretes que se han quedado con nosotros hasta ahora; espero que tengan una buena tarde y nos vemos mañana a las 10 en punto en esta sala.

28 de septiembre de 2006, por la mañana

Presidente

483. Buenos días. Espero que todos hayan dormido bien esta noche y que los que han viajado una larga distancia, desde otro continente, se hayan recuperado del desfase horario, espero.

484. Esta mañana seguiremos con el resto de preguntas del campo 2. Como podrán recordar, antes de levantar la sesión de ayer por la tarde, el Grupo Especial leyó tres preguntas, las preguntas 18, 23 y 24, que probablemente han visto en la pantalla pero creemos que la 24 ya ha sido respondida por un representante del JECFA, así que espero que podamos empezar con las respuestas de los expertos a las preguntas 18 y 24 del Grupo Especial.

485. Para su referencia, volveré a leer las preguntas otra vez: ¿Podría explicar por favor qué es el planteamiento basado en la ponderación de las pruebas? Y la otra es: sírvase formular observaciones sobre la afirmación de las CE en sus observaciones a la pregunta 19 donde afirma que tiene una solicitud pendiente para examinar las hormonas en cuestión. Estas son las dos preguntas pendientes del Grupo Especial para las que esperamos las respuestas de los expertos al empezar la sesión de esta mañana. Y después, tal como mencioné en mi declaración inicial de ayer por la mañana, el Grupo Especial invitará a las partes a plantear sus propias preguntas a los expertos sobre las cuestiones del

campo 2. Y respecto del campo 3, el Grupo Especial tiene la intención de dejar que las partes planteen en primer lugar sus propias preguntas y después el Grupo Especial complementará las preguntas que hayan formulado las partes. Y me gustaría recordar a las delegaciones que tenemos un plazo para acabar con nuestros asuntos hasta el final de esta sesión. También quiero comunicar a las delegaciones que uno de los representantes del JECFA, la Dra. Tritscher, tiene un compromiso anterior para esta tarde, por lo que tiene que marcharse después de la pausa del almuerzo. Así que tenemos que terminar las discusiones sobre las preguntas restantes del campo 2, y si es posible todas las preguntas del campo 3, que son las pruebas científicas, y hay muchas cuestiones relacionadas con el JECFA incluso en el campo 3. Por lo tanto espero que podamos acabar las discusiones del campo 2 y del campo 3 esta mañana para pasar al resto de campos, como la evaluación del riesgo de las CE y otros. Es decir, teniendo todo en cuenta, tenemos muy poco tiempo por lo que espero que las partes sean muy estrictas a la hora de escoger sus propias preguntas, para que podamos economizar el tiempo de que disponemos durante el resto de la reunión de hoy. Antes de que la Dra. Tritscher se vaya esta tarde, se pide a las partes que hagan las preguntas relacionadas con el JECFA esta mañana, aunque pertenezcan a la categoría del campo 3, es decir las pruebas científicas. No sé es si las delegaciones lo tenían claro.

486. Bien, con esta aclaración pido a los expertos que respondan a las preguntas 18 y 23 del Grupo Especial. Dr. Boobis.

Dr. Boobis

487. Señor Presidente, me gustaría tratar la cuestión de la ponderación de las pruebas. La ponderación de las pruebas es la evaluación de la información disponible sobre un parámetro toxicológico concreto, teniendo en cuenta factores tales como la adecuación y el número de los estudios disponibles, y la compatibilidad de los resultados de los diferentes estudios. No es una cuestión de tratar de contrastar la opinión de una persona con la de otra. Es una situación específica en la que uno se enfrenta a una gran cantidad de información sobre un parámetro concreto; podemos estar hablando, por ejemplo, sobre genotoxicidad. Cuando hay múltiples ensayos de genotoxicidad y los resultados de esos ensayos no son del todo compatibles, un planteamiento basado en la ponderación de las pruebas exige un examen de la calidad de cada estudio individualmente -porque a veces no todos los estudios se hacen siguiendo los mismos estándares-, la compatibilidad entre esos estudios y, finalmente, una evaluación de lo que es la totalidad de las pruebas sobre ese parámetro. Gracias.

Presidente

488. Gracias. ¿Alguien más? - Dr. Boisseau.

Dr. Boisseau

489. Gracias señor Presidente. Quisiera añadir algo a lo que acaba de decir el Dr. Boobis sobre los ensayos de genotoxicidad y mutagenicidad. De hecho estas pruebas creo que actualmente nos plantean un problema doble. En el transcurso de los 20 últimos años el número de estas pruebas ha aumentado de forma muy importante, lo que hace que inevitablemente cuando se utiliza un número mayor de pruebas para estudiar una sustancia se tengan tantas más probabilidades de conseguir un resultado positivo, evidentemente. El segundo problema es que de estas pruebas que han florecido en el transcurso de los últimos años, no todas ellas se han validado necesariamente conforme a criterios aceptados internacionalmente, lo que significa que cuando hace una quincena de años un comité de expertos consideraba los resultados de una batería habitualmente formada por cuatro pruebas, dos *in vitro* y dos *in vivo*, cuando había una o dos pruebas positivas no había demasiado problemas para declarar que la sustancia era genotóxica o mutagénica. Hoy en día, cuando siempre hay una o dos pruebas positivas más dos o tres pruebas dudosas de un conjunto de 15 pruebas, y cuando no todas

estas pruebas utilizadas han sido necesariamente validadas, podemos entender que la convicción de un comité de expertos al declarar la sustancia genotóxica o mutagénica no es demasiado fuerte. Gracias señor Presidente.

Presidente

490. Si no hay ninguna observación adicional, entonces pasaré al siguiente ... Bien, entonces cedo la palabra a las CE.

Comunidades Europeas

491. Gracias. Sin querer prolongar el debate, me gustaría preguntar a los científicos que han respondido y a los otros científicos que no han tomado la palabra: el Informe Nacional sobre Carcinogénesis de 2002 de los Estados Unidos ha clasificado el estrógeno y el estradiol como capaces de causar daños directos e indirectos, cáncer. Forma parte del archivo que hemos presentado al Grupo Especial y ustedes deben tenerlo. ¿Está claro? La pregunta entonces es: en su concepto del planteamiento basado en la ponderación de las pruebas, ¿donde pondrían este Informe Nacional de los Estados Unidos sobre Carcinogénesis? ¿Por qué no forma parte de la ponderación de las pruebas?

Presidente

492. Dr. Boobis.

Dr. Boobis

493. El Informe sobre carcinogénesis de los Estados Unidos es la consecuencia y la evaluación de los datos, es una conclusión. El planteamiento basado en la ponderación de las pruebas exige una evaluación de los datos de primera mano, no se utiliza la conclusión de un tercero en un planteamiento basado en la ponderación de las pruebas. Puede preguntarse por qué se alcanza una conclusión diferente, esa es una pregunta perfectamente justificable, pero no es adecuado recoger las conclusiones de otras personas en una evaluación de los datos basada en la ponderación de las pruebas.

Presidente

494. Los Estados Unidos y después las CE.

Estados Unidos

495. Gracias, señor Presidente. Quisiera referirme a las observaciones del Dr. Boobis y a la cita de las CE al informe de los Estados Unidos de 2002 sobre sustancias cancerígenas, y realmente esta es una pregunta para el Dr. Boobis con una breve introducción. Las CE han citado este informe como prueba de que los estrógenos esteroides son, según se sabe, cancerígenos humanos *per se*, y como ya sabrán si han mirado este informe, las conclusiones se basan mucho en una evaluación realizada por el CIIC en 1999 titulada Tratamiento posmenopáusico con estrógenos. Dr. Boobis, si está usted familiarizado con el informe de los Estados Unidos sobre sustancias cancerígenas y estas monografías del CIIC ¿podría comentar la pertinencia de estos informes para el riesgo específico que han alegado las CE, que es el que generan los residuos del estradiol-17β en carne y productos de vacuno?

Presidente

496. Dr. Boobis.

Dr. Boobis

497. Desde luego estoy familiarizado con la evaluación del CIIC y hasta cierto punto familiarizado con el informe sobre sustancias cancerígenas. Tal como yo lo entiendo, la conclusión era que el estradiol-17 β era probablemente una sustancia cancerígena para el ser humano; pero ninguno de esos informes, tal como yo lo entiendo, dijo que el modo de acción fuese la genotoxicidad. Y basándose tanto en las pruebas de otros organismos como en su propia evaluación primaria de la epidemiología -porque en aquella reunión estuvieron presentes distinguidos epidemiólogos internacionales que hicieron su propia evaluación de la bibliografía internacional sobre la posibilidad de un riesgo de cáncer debido a la exposición de las personas al estradiol-17 β - en aquella ocasión el JECFA aceptó que había un riesgo. Pero, y este es un gran "pero", la conclusión fue que no estaba asociado con la genotoxicidad. Y para la evaluación del JECFA fue fundamental el nivel de exposición relativo, y las conclusiones del JECFA se basaron en una evaluación de la exposición que probablemente podía producirse a causa del uso de hormonas en carne de vacuno.

Presidente

498. Gracias. CE.

Comunidades Europeas

499. Gracias presidencia. Una pregunta sencilla volviendo a la ponderación de las pruebas y la explicación dada por el Profesor Boobis. Simplemente me gustaría saber si pretende decir que el planteamiento basado en la ponderación de las pruebas implica la interpretación de datos del tipo que acaba de explicar en su réplica a la pregunta 52. Gracias.

Presidente

500. Dr. Boobis. ¿El Dr. Boobis está preparado para responder?

Dr. Boobis

501. De hecho, el informe del IPCS al que me refiero recurrió a una estrategia de ponderación de las pruebas. Apliqué la ponderación de las pruebas en un sentido más estricto en mi primera respuesta, en el sentido de que estábamos mucho más centrados ... -y esto es una práctica común cuando se trata con múltiples estudios sobre los mismos parámetros o parámetros relacionados, uno tiene que seguir algún proceso para determinar cuál es la imagen consensuada de ese conjunto de datos-. No es una cuestión de lo que piense la gente y de opiniones minoritarias, es una cuestión de examinar los datos, y en aquella reunión había una persona experta en genotoxicidad para ayudarnos a evaluar la calidad de los estudios y la probabilidad del resultado. Ahora, cuando se observan los ensayos de genotoxicidad, algunos tienen más tendencia a producir resultados con artefactos que otros. Por ejemplo, un ensayo de Ames, la prueba bacteriológica de la mutagenicidad, generalmente es un indicador muy fiable de daños del ADN, porque hay muy pocas formas de provocar un artefacto si la prueba se hace de forma razonable. Si miramos otros ensayos, la toxicidad y otros métodos de interferir con una célula pueden influir en el parámetro, de modo que es muy importante tener en cuenta las condiciones del protocolo del estudio en términos de la fiabilidad que se atribuye al parámetro en ese estudio. Cuando se examinan 100 estudios de genotoxicidad, en la mayoría de compuestos se puede encontrar algún resultado positivo, incluso para una sustancia genuinamente negativa. Y esto es lo que pretendo decir con la ponderación de las pruebas. Si se tienen 99 estudios negativos, todos bien hechos y un estudio mal hecho que da un resultado positivo, ¿cuál es el peso de las pruebas? El compuesto es negativo. No estoy argumentando que este sea el caso del estradiol-17 β , no era tan claro, pero aplicando el planteamiento de la ponderación de las pruebas el Comité pudo llegar a una conclusión sobre lo que nos estaba diciendo la genotoxicidad, cosa que

también sucedió en muchas otras organizaciones que examinaron el conjunto de pruebas disponibles sobre la genotoxicidad de este compuesto. Acepto que existe un elemento de interpretación de la calidad del estudio, pero precisamente por eso tenemos expertos en el comité de evaluación.

Presidente

502. CE.

Comunidades Europeas

503. Por tanto, Dr. Boobis y los demás científicos ¿aceptan que distintos grupos de científicos pueden contemplar el mismo conjunto de datos y llegar a conclusiones diferentes sobre esta cuestión?

Presidente

504. Dr. Boobis.

Dr. Boobis

505. La respuesta simple es sí, siempre se pueden hacer distintas interpretaciones del mismo conjunto de datos, pero algunos conjuntos de datos tienen una probabilidad mayor que otros de proporcionar una respuesta uniforme para la mayoría de gente, si me explico. Retomando el ejemplo que he citado antes de 99 estudios buenos con un resultado negativo, o digamos al revés, 99 estudios buenos que dan un resultado positivo y un estudio malo que da uno negativo, cabría esperar que la inmensa mayoría de gente que examinase ese conjunto de datos alcanzaría la misma conclusión. También es posible que alguien dijera que el estudio negativo es precisamente al que más valor hay que dar.

Presidente

506. Permítanme dar antes la palabra al Dr. Guttenplan y al Dr. Boisseau.

Dr. Guttenplan

507. Sí me parece que quiero responder a algunas de las preguntas. Creo que probablemente es justo decir que la mayoría de las agencias que examinan o han examinado estos compuestos u otros, utilizan un planteamiento basado en la ponderación de las pruebas. Creo que eso es cierto en el caso del Informe sobre sustancias cancerígenas del Programa Nacional de Toxicología y es sin duda cierto en las monografías del CIIC. Significa que uno reúne a un buen número de expertos que examinan los resultados positivos y los negativos, consideran múltiples interpretaciones, tratan de sopesar qué estudios deben contribuir más a la evaluación y llegan a una resolución razonable. Igualmente, tal como ha dicho el Dr. Boobis, es posible que distintos grupos de expertos lleguen a opiniones diferentes. Por ese motivo invitamos a grupos de expertos, para no depender excesivamente de la opinión de una sola persona. Y en la mayoría de los casos cuando el programa de monografías del CIIC examinan los datos llegan a un consenso, aunque hay casos en los que el conjunto de datos es lo suficientemente diverso para que haya un voto ajustado. Así que en algunos casos la decisión sobre si algo en concreto es cancerígeno es un problema. No creo que sea el caso de los estrógenos esteroides, creo que muchos organismos han dicho que los estrógenos esteroides son cancerígenos. Creo que el siguiente nivel de la pregunta es: ¿Cómo es cancerígeno? ¿Es cancerígeno mediante un mecanismo hormonal, mediante un mecanismo genotóxico, solamente uno de ellos, posiblemente una mezcla de ambos? Y creo que existe algo de incertidumbre y que existen algunas opiniones diferentes entre los expertos. De modo que en ese caso es posible que distintos grupos de personas alcancen evaluaciones diferentes.

Presidente

508. Gracias. Dr. Boisseau

Dr. Boisseau

509. Gracias, señor Presidente. Quisiera avanzar en el sentido de lo que se ha dicho. Actualmente debemos constatar que hay comités de expertos que emiten opiniones distintas en el ámbito de la genotoxicidad, quizá porque estos comités de expertos ponen el acento sobre todo en los resultados. Estoy convencido de que si se reuniesen expertos competentes e independientes y empezasen por evaluar objetivamente la validez de los métodos, habría muchos menos problemas con los resultados que estos métodos dan. Creo que no se presta la suficiente atención a la validez de los métodos. En segundo lugar, para favorecer el consenso, habría que saber qué pueden dar estos ensayos cortos de mutagénesis o de genotoxicidad y lo que no pueden dar, para evitar interpretaciones erróneas en función de los resultados obtenidos. Está claro que estas técnicas se utilizan con cantidades de sustancias muy importantes que no tienen nada que ver con el contenido en residuos. Sobre todo por lo que respecta a los métodos *in vitro*, se hacen en condiciones que no reflejan la evolución de una sustancia en un organismo, determinada por la farmacocinética y el metabolismo, solamente son métodos de detección, nada más. En ningún caso nos permiten determinar el efecto de una dosis y no pueden dar más información que el mecanismo de acción. Si, por tanto, los expertos se concentran en la validez de los métodos, en lo que pueden dar estos métodos y lo que no pueden dar, estoy convencido de que se obtendría un consenso mucho mayor sobre la interpretación de los resultados que dan estos métodos. Gracias.

Presidente

510. Tengo una pregunta de procedimiento. ¿Qué pasa si hay puntos de vista divergentes equilibrados, mitad y mitad o casi, entre los expertos que participan en el Comité del JECFA? ¿Cuál es el proceso de decisión en ese caso? ¿Siguen llegando a conclusiones sobre los temas que no aportan pruebas científicas suficientes, o evitan tomar decisiones y remiten el asunto al Comité siguiente o a una fase posterior? Dr. Boobis.

Dr. Boobis

511. En primer lugar, Presidente, esta es una cuestión hipotética porque no ha sucedido. Quiero dejarlo claro. El Comité del JECFA -por lo menos desde 1997- ha sido capaz de alcanzar una posición consensuada sobre todos los asuntos que le han sido presentados. En el caso de que hubiera un desacuerdo, habría dos opciones posibles, una sería no seguir y buscar nuevas pruebas y la otra sería, como ya ha indicado la secretaria, si la mayoría tuviese una opinión y una minoría tuviese otra, emitir también una opinión denominada de la minoría o informe de la minoría, que refleja una opinión contraria sobre la interpretación de los datos. Como ya he dicho antes, esto no sucedió, hubo unanimidad. Generalmente lo que sucede es que se produce un debate, puede haber diversas interpretaciones de un conjunto de datos, los expertos se consultan durante el tiempo de la reunión y exploran las diversas posibilidades, aportando información nueva o nuevos puntos de vista hasta llegar a una posición común, y esto generalmente ha funcionado muy bien para la evaluación de los compuestos durante los últimos 10 años en que he participado en el JECFA. Gracias.

Presidente

512. ¿Todas estas decisiones se toman por consenso o a veces por votación?

Dr. Boobis

513. En el JECFA las decisiones siempre se han tomado por consenso, hasta donde yo sé no ha sido necesario votar.

Presidente

514. Dra. Tritscher.

Dra. Tritscher

515. Gracias. Tengo que explicar un poco lo que no expliqué al principio, cuál es el papel del JECFA dentro de la constitución de la OMS. El JECFA es un comité de expertos, y los comités de expertos son los grupos de expertos científicos del más alto nivel que existe dentro de la estructura de la OMS, y existen reglas muy estrictas para los grupos científicos. Y como he dicho, un comité de expertos es el comité de más alto nivel con reglas muy estrictas, con respecto también a la selección de expertos y otros aspectos. Con respecto a la toma de decisiones, los documentos básicos de la OMS son los que establecen las reglas de los comités de expertos que se convocan para elaborar una recomendación para el director general, para que éste tome una decisión. Ha quedado muy claro que las decisiones científicas no están sometidas a voto, eso está muy claro. Y como ha dicho el Profesor Boobis, su pregunta desde luego es hipotética porque el único propósito de un comité internacional de expertos es llegar a una conclusión. Si, teóricamente, se diese una situación de 50/50, 60/40 o una decisión muy ajustada, la forma de proceder queda a discreción del presidente. Si parece que no se va a alcanzar una opinión consensuada, entonces no se emite ninguna conclusión sobre ese tema. Si existe una minoría, también en ese caso hay reglas muy claras, y existe la opción de que si no es posible alcanzar un consenso, se puede expresar, y se tiene que expresar, una opinión minoritaria si no hay consenso. Y nuevamente, esta opinión minoritaria se publica en el informe con los nombres de los expertos que tienen esta opinión minoritaria y una clara descripción de sus fundamentos y sus opiniones. Gracias.

Presidente

516. Dra. Wennberg.

Dra. Wennberg

517. Gracias, señor Presidente. Sí, tal como explicaba ayer, la existencia de los comités científicos también está reflejada en el texto básico de la Organización de las Naciones Unidas para la Agricultura y la Alimentación, y como ha explicado la Dra. Tritscher, se aplican las mismas reglas a los expertos que participan en los comités de expertos convocados por la FAO para ayudar a los comités científicos internacionales a discutir cuestiones científicas. Y permítanme también que diga que por lo que se refiere a los expertos, existe un procedimiento transparente para convocarlos, seleccionarlos, ponerlos en listas aceptadas por el director general de la FAO y por los países miembros de los que proceden dichos expertos; y los expertos tienen que firmar una declaración de intereses para cada reunión en la que participan, declaraciones de intereses que archiva la Organización. Gracias.

Presidente

518. Gracias. CE.

Comunidades Europeas

519. Presidente, permítame una breve declaración en lugar de una pregunta, o son ambas cosas. Una aclaración para el Dr. Boobis. En el Informe sobre carcinogénesis de los Estados Unidos de 2002, ¿no es cierto que examinaron y declararon el estradiol como una sustancia genotóxica directa e indirecta? También han dicho, y lo puedo leer, el uso veterinario de los estrógenos del estradiol para estimular el crecimiento y tratar enfermedades de animales puede aumentar los estrógenos en los

tejidos de los animales productores de alimentos por encima de sus niveles normales. Esto está en el informe. No han hecho simplemente una constatación general, lo han relacionado con los residuos de la carne de animales tratados con hormonas para estimular su crecimiento, está escrito en el texto. Y más adelante llegamos más concreto de la respuesta de crecimiento. Gracias.

Presidente

520. Estados Unidos.

Estados Unidos

521. Gracias, señor Presidente. Supongo que ya sabe que el tema que han planteado las CE es uno que podemos debatir el lunes de la semana que viene cuando discutamos estos temas. Pero quisiera observar que la afirmación hecha por las CE no está relacionada en ningún punto de ese informe con el efecto cancerígeno al que las CE parecen aludir. Simplemente un punto de aclaración, y quizá alguno de los expertos que han leído el informe quisiera decir algo sobre esta cuestión.

Presidente

522. De acuerdo. La pregunta 23 sobre la afirmación de las CE de que tiene una solicitud pendiente para examinar las hormonas en cuestión no ha sido respondida por los expertos ni los representantes del JECFA. Dr. Miyagishima.

Dr. Miyagishima

523. Gracias, señor Presidente. Ayer expliqué brevemente cómo opera el Comité del Codex sobre Residuos de Medicamentos Veterinarios en los Alimentos, pero permítanme reiterar lo que ayer expliqué un poco y responder a la pregunta planteada. El CCRVDF utiliza la denominada lista de prioridades como un medio de comunicación con el JECFA. Antes de cada reunión del CCRVDF, la secretaría del Codex distribuye una carta circular a todos los miembros y observadores del Codex en la que invita a citar cualquier compuesto para su evaluación o reevaluación. Las observaciones o propuestas recibidas en respuesta a la carta circular acostumbran a ser consideradas por un grupo de trabajo al efecto que se reúne el día antes de empezar la reunión del CCRVDF. La discusión y las conclusiones del grupo de trabajo al efecto se presentan a la reunión plenaria del CCRVDF, donde se adopta la decisión final sobre qué compuestos se deben incluir en la lista de prioridades que después se comunica al JECFA.

524. Ahora, con respecto a las cinco sustancias para las cuales el Codex ha establecido LMR, es decir estradiol-17 β , progesterona, testosterona, acetato de trembolona y zeranol, la única referencia que se encuentra en los informes del CCRVDF es la intervención hecha por la Comisión Europea -que en aquel momento participaba como observador en el CCRVDF-, en representación de las Comunidades Europeas, en la undécima reunión de 1998. Las Comunidades Europeas solicitaron que la reevaluación de estas cinco sustancias que estaba programada para 1999 se retrasara a una reunión posterior del JECFA, en vista de los estudios sustanciales que estaba realizando la Unión Europea en aquel momento. Desde 1999, el CCRVDF se ha reunido cinco veces, tal como he explicado, con un intervalo de aproximadamente 18 meses. En los informes del CCRVDF no hay constancia de propuestas, ni de las Comunidades Europeas ni de los Estados miembros de las Comunidades Europeas, para incluir estas cinco sustancias en la lista de prioridades de reevaluación por parte del JECFA. Con respecto al acetato de melengestrol, fue incluido en la lista de prioridades para recalcular los LMR y la IDMT por la decimoquinta reunión del CCRVDF, celebrada en 2005. Sin embargo la solicitud no fue formulada por las Comunidades Europeas, sino por un observador de la industria presente en la reunión. Estas son las menciones encontradas en los informes del CCRVDF, y dado que las normas o procedimientos internos del Codex permiten que cualquier miembro deje

constancia de su oposición a cualquier decisión adoptada por el CCRVDF contraria a sus deseos, es improbable, leyendo los informes del CCRVDF, que las Comunidades Europeas solicitaran la revaluación o evaluación de estas sustancias. Gracias.

Presidente

525. Gracias. Sra. Orozco.

Sra. Orozco

526. Gracias señor Presidente. Tengo dos preguntas complementarias, una a las CE sobre lo que entienden por una solicitud pendiente para examinar las hormonas en cuestión, porque se ha afirmado eso en algunos de sus documentos. Me gustaría que me aclararan qué acciones van a realizar, o cómo se ha comunicado esta solicitud. Y en segundo lugar, tengo una pregunta complementaria para el representante del Codex sobre cuál fue la respuesta y los motivos para la respuesta a aquella intervención de las CE en la que pedían el aplazamiento de la revaluación. Gracias.

Comunidades Europeas

527. Señor Presidente, puedo ser muy breve en este punto. Hemos enviado al Grupo Especial la Prueba documental 63 en la que hemos adjuntado el intercambio de correspondencia que mantuvimos con el JECFA y la secretaría del Codex. En la última carta, la respuesta de la secretaría conjunta, se afirma que habíamos venido solicitando al JECFA que pospusiera la revaluación de 1999, cosa que nadie ha pedido. Procedía de la propia secretaría, y es muy raro aplicar este procedimiento. Y nosotros les hemos pedido el aplazamiento porque iban a aparecer nuevos datos. Y ellos han contestado a esa carta diciendo que una vez que se dispusiera de estos nuevos datos, los examinaríamos; y concluyen que estarían encantados de volver a incluir estas sustancias en el orden del día de una reunión futura del JECFA. Y el tema se quedó así. Después de la revaluación nunca hemos dicho que no la hicieran, estuvo sobre la mesa desde que empezamos a comunicarnos sobre este tema en 1999. Es verdad que después no lo pusimos en una lista de prioridades, pero se entendía, al menos así es como lo entendí yo, que cuando se dispusiera de nuevos datos los examinarían. Y la verdad es que cuando presentaron la evaluación de 1999 al Comité del Codex, dijeron que nosotros no les habíamos pedido que lo revaloraran y no lo consideraron. Por lo tanto, creo que sería razonable, a la luz de estas cartas que hemos intercambiado y la promesa de que estarían encantados de volver a incluir estas sustancias en el orden del día, que lo hubieran hecho. Eso es todo, no hay más. Gracias.

Presidente

528. Gracias. Dr. Miyagishima.

Dr. Miyagishima

529. Gracias, señor Presidente. Simplemente para complementar mi intervención anterior diciendo que la última reunión del CCRVDF realmente se celebró a principios de este año, y existió una carta circular, la Circular del Codex 2005/43 que se remitió en septiembre de 2005 para invitar a hacer nominaciones de compuestos para su evaluación, con fecha límite de 28 de febrero de 2006. No se recibió ninguna respuesta de ningún miembro ni observador. Gracias.

Comunidades Europeas

530. Perdón. Tengo la pregunta para el Codex y el JECFA sobre cuál fue la respuesta a la intervención hecha por el observador de las CE sobre el aplazamiento de la revaluación.

Dr. Miyagishima

531. La solicitud de la Comisión Europea hecha en la undécima reunión del CCRVDF se ha recogido debidamente en el informe de aquella reunión concreta y, como tal, se sometió a la atención de la secretaría del JECFA, y esa fue la acción adoptada por parte del Codex.

Presidente

532. Gracias. Dra. Wennberg.

Dra. Wennberg

533. Gracias, señor Presidente. La secretaría del JECFA y el intercambio de cartas del que se ha hablado -el motivo por el cual el JECFA puso las sustancias en el orden del día del JECFA era que existían nuevos datos epidemiológicos importantes que habían aparecido desde que estas sustancias se habían evaluado en 1987-. La secretaría del JECFA puede incluir cualquier sustancia en el orden del día para su reevaluación, aunque no se haya recibido ninguna solicitud externa. No se puede permitir que la secretaría del JECFA posponga la reevaluación de una sustancia cuando la secretaría ha tenido conocimiento de nueva información importante -dejemos esto claro-. El segundo punto que me gustaría tocar es que el procedimiento para incluir sustancias en el orden del día del JECFA a través del CCRVDF está abierto a todos los miembros del Codex e incluso a observadores, como hemos oído. Así que no porque haya una carta de respuesta a esta solicitud de aplazamiento de una reevaluación la secretaría emitiría una solicitud de datos para la reevaluación de las sustancias cuando no hay una solicitud explícita de un miembro del Codex para actuar así. Los procedimientos han sido muy bien explicados por el Dr. Miyagishima y todo el mundo los cumple. La secretaría nunca recibió ninguna información sobre los estudios, los propios estudios ni el informe sobre los estudios de las CE. Gracias.

Presidente

534. Gracias. Dra. Tritscher.

Dra. Tritscher

535. Simplemente para complementar lo que mi colega acaba de decir, realmente hay tres vías o formas principales de incorporar un compuesto al orden del día del JECFA; mediante grupo de trabajo sobre prioridades del CCRVDF, pero las solicitudes de los países miembros de la FAO y de la OMS también pueden presentarse directamente a la secretaría del JECFA con una petición de evaluación o reevaluación, con justificación, disponibilidad de datos y este tipo de información. Y la tercera es que la secretaría del JECFA puede programar de nuevo la reevaluación de un compuesto si se le informa de que hay nuevos datos significativos. Habitualmente lo que eso requiere es que estos datos estén verdaderamente disponibles, no decir simplemente que hay datos nuevos, aquí están, sino que tiene que ser una lista muy clara de qué tipo de datos, para permitir juzgar, a menudo con ayuda de expertos, si está justificado, si los datos son lo bastante significativos para justificar una reevaluación. Y no es correcto que sea un procedimiento extraordinariamente raro. Perdón, existe otra forma para proponer compuestos para su evaluación; es a través de programas específicos de las propias FAO y OMS. Es frecuente que, por ejemplo, en los programas de la OMS sobre directrices sobre agua potable, se solicite la evaluación de los compuestos a través del JECFA, o a través de la JMPR en el caso de los plaguicidas. Y a pesar de que la principal vía para proponer compuestos para su evaluación es a través del Comité del Codex, no es correcto decir por otro lado que sea extraordinariamente rara; realmente pasa con frecuencia. Gracias.

Presidente

536. Ahora invitamos a las delegaciones a plantear sus preguntas. Empezamos con las CE.

Comunidades Europeas

537. Gracias, Presidente. De modo que pasamos ahora a otro campo.

Presidente

538. ¿Otro campo?, ¿quiere usted decir el campo 3, o seguimos en las técnicas de evaluación del riesgo? ¿Han terminado todas sus preguntas sobre el tema 2? ¿Tienen los Estados Unidos o el Canadá alguna pregunta sobre las técnicas de evaluación del riesgo? Canadá.

Canadá

539. Gracias, señor Presidente. Nuestras preguntas sólo son aclaraciones de algunas de las respuestas que se han emitido. La primera para el Dr. Cogliano. Dijo usted ayer que el CIIC hace evaluaciones del riesgo cualitativas en el sentido de que se detiene después de identificar un peligro. También dijo que son cualitativas por la forma en que expresan la conclusión como posible cancerígeno o cancerígeno conocido. Mi pregunta es entonces, ¿pueden utilizar las conclusiones cualitativas de una monografía del JECFA para evaluar el potencial de ocurrencia del peligro identificado en escenarios de exposición dados? Quizá ... va a responder primero a esta pregunta.

Presidente

540. Gracias. Dr. Cogliano.

Dr. Cogliano

541. Es cierto, las monografías del CIIC se detienen con la afirmación de que algo es cancerígeno o probablemente no es cancerígeno para las personas. Esto puede ser suficiente dependiendo de la estructura sobre la que se base la decisión. Las monografías sobre distintas formas de tabaco bastaron para que la OMS elaborara su convención marco sobre el control del tabaco. No nos da información sobre la dosis-respuesta de lo que sucede a dosis bajas; simplemente nos dice cuáles son las sustancias para las que se debería considerar la carcinogenicidad y entonces distintas autoridades con poder de decisión tendrán que decidir si esas pruebas son suficientes para adoptar una decisión o si tienen que hacer otros análisis.

Presidente

542. Gracias. Canadá.

Canadá

543. Entonces, sin embargo, por sí misma la conclusión no es útil para evaluar la ocurrencia de un escenario específico de exposición ¿es lo que entiendo? Puede llevar a otras autoridades a determinar en circunstancias específicas si existe riesgo de que suceda ese peligro concreto.

Dr. Cogliano

544. Sí. Otras autoridades tendrían que determinar si existe un riesgo. Pero el de la ocurrencia es un tema distinto. Ocurrencia significa simplemente que existe cierto grado de exposición al producto químico a través de una vía concreta. Las monografías del CIIC intentan señalar los distintos tipos de exposición con que se encuentra la gente, si se trata de una exposición profesional, si una sustancia

está presente en los alimentos, si es algo extendido en el medio ambiente; así, las monografías señalan la ocurrencia, pero no en los niveles específicos de exposición de una población concreta. Existen muchos términos, como ocurrencia, exposición, riesgo y estoy intentando ser preciso.

Presidente

545. Gracias. ¿Eso es todo, Canadá?

Canadá

546. Sólo tengo otras dos preguntas. Dr. Boobis, ha explicado usted la diferencia entre planteamientos deterministas y planteamientos probabilistas de las evaluaciones del riesgo. Me pregunto si podría comentar algo más -de hecho creo que ya ha comentado algo- sobre qué planteamiento se usa con mayor frecuencia, pero ¿podría comentar también cual es el planteamiento más conservador?

Presidente

547. Dr. Boobis.

Dr. Boobis

548. En términos del aspecto toxicológico, el aspecto del peligro, de la evaluación del riesgo, el planteamiento probabilista sólo se ha usado muy raramente. Casi siempre utilizamos un planteamiento determinista. En términos de exposición, la mayoría de las evaluaciones del riesgo también han recurrido a planteamientos deterministas, aunque cada vez hay más gente que recurre a planteamientos probabilistas. Cuando se han obtenido datos, está bastante claro que casi siempre el planteamiento determinista es más conservador que el probabilista, y a veces en varios órdenes de magnitud.

Presidente

549. Gracias. Canadá.

Canadá

550. Una última pregunta, señor Presidente, que iría dirigida a los representantes de la secretaría del JECFA, o imagino que a cualquier otro experto que esté familiarizado con la operación. A la luz de la sugerencia de las CE en sus observaciones de que el JECFA da por sentados todos los datos sin publicar de la industria, me pregunto si podría describir los pasos que sigue el JECFA para verificar la calidad y la suficiencia de los datos preparatorios que recibe de la industria. Gracias.

Dra. Tritscher

551. Gracias. No entiendo lo que significa dar por sentado, quizá se tenga que explicar después si no respondo a lo que realmente se pide. Cuando los compuestos se incluyen en el orden del día, la secretaría del JECFA publica una solicitud de datos en Internet abierta públicamente a todo el mundo. Con compuestos de producción y venta comercial, a menudo la información toxicológica importante es propiedad de empresas, y no está disponible para el público. Esta información es la que presenta la empresa a la secretaría del JECFA, y el JECFA solicita los informes completos de los estudios, es decir, no los resúmenes ni las conclusiones ni otra cosa, sino los informes completos y detallados, con todos los detalles, cada una de las cifras, datos individuales, absolutamente el conjunto completo de la información. Y además, todos los expertos hacen búsquedas bibliográficas aplicando técnicas

estándar para, además de la información presentada de origen no público, tener en cuenta cualquier cosa que esté disponible en el dominio público en forma de información científica pertinente. Los datos que se presentan son escrutados en detalle por expertos del JECFA, sobre todo con respecto a la calidad del estudio. Existen criterios con respecto a las buenas prácticas de laboratorio que están muy bien definidos. Los estudios más modernos contienen una declaración a tal efecto, una declaración jurídica, declaraciones de garantía de la calidad y declaraciones sobre las buenas prácticas de laboratorio en sus informes de los estudios. A menudo todos esos estudios previos a la implementación de estos métodos no tienen estas declaraciones oficiales de garantía de la calidad y similares. Y entonces es responsabilidad de los expertos escrutar en detalle los informes de los estudios, si se han aplicado técnicas conformes con las buenas prácticas de laboratorio actuales. Esto significa descripción del material de análisis, metodología analítica apropiada y cualquier tipo de información realmente básica que esté disponible. Si no disponemos de esto, si se llega a la conclusión de que un estudio no se hizo según lo que llamaríamos buenas prácticas de laboratorio, esto no desacredita necesariamente al estudio como tal. A veces estos estudios pueden contener de todos modos información importante y, en particular, si hablamos en el contexto del planteamiento basado en la ponderación de las pruebas, como se ha explicado antes. A veces, estos estudios siguen dando información importante, pero uno no basaría una evaluación en esos estudios. Es en el contexto global de la evaluación de toda la base de datos. Y nuevamente, todos los datos que se presentan se escrutan detalladamente, se comprueba su exactitud, y después se resumen y se describen detalladamente. Espero que esto responda a su pregunta.

Presidente

552. Canadá.

Canadá

553. Esto concluye nuestras preguntas sobre el tema 2. Gracias.

Presidente

554. Muchas gracias. Ahora invito a las Comunidades Europeas a plantear preguntas sobre el punto 3, las pruebas científicas. Adelante.

Comunidades Europeas

555. Gracias, señor Presidente. Me gustaría volver a la cuestión del segmento más sensible de la población, en particular los niños prepúberes, y quisiera preguntarle al Dr. Sippell, por ejemplo, si los valores que hemos visto ayer en la pantalla del JECFA son los valores correspondientes a las niñas y los niños prepúberes que representan su tasa de producción real, la tasa de producción diaria, o si se basan en los límites de detección de los análisis utilizados para el cálculo.

Presidente

556. Dr. Sippell.

Dr. Sippell

557. Hasta donde pude ver, son las tasas de producción oficiales, y es difícil calcular tasas de producción exactas en niños prepúberes porque primero se debe obtener la verdadera concentración de producción endógena, las concentraciones sanguíneas, para poder calcular la tasa de producción. Se han basado, por así decirlo, en las concentraciones tradicionales determinadas por radioinmunoanálisis y, por lo general, por radioinmunoanálisis sin extracción previa. Todos sabemos

que la sensibilidad de estos procedimientos es insuficiente cuando se compara con las técnicas más modernas, por decirlo de alguna manera, los procedimientos con extracción que utilizan radioinmunoanálisis, y aún más las técnicas moleculares más modernas como el bioanálisis con células recombinantes, de estrógeno, estradiol o actividad estrogénica. Y estas concentraciones, como señalé en mis respuestas al Grupo Especial, están significativamente por debajo de las que se consideraban previamente, y es por eso que la tasa de producción actual es mucho menor. Y esto naturalmente implica que cualquier riesgo procedente de fuentes exógenas, por ejemplo de la carne de vacuno tratadas con hormonas, tratada con estradiol-17 β , es mucho mayor.

Presidente

558. Gracias. Las Comunidades Europeas.

Comunidades Europeas

559. Usted también hizo referencia ayer al método más moderno utilizado en los Estados Unidos para calcular las tasas de producción diaria y mencionó el análisis del grupo de Klein que se tornó relevante después de la evaluación realizada por el JECFA, de modo que esto en su opinión pone en duda la validez de los valores dados por el JECFA, y quiero señalar precisamente el posible riesgo para los niños prepúberes por el consumo de carne tratada con hormonas estimuladoras del crecimiento. En mi opinión, es un punto importante que debe aclararse. Gracias.

Presidente

560. Dr. Sippell.

Dr. Sippell

561. Sí, en efecto, así es. Este análisis ultrasensible ha sido recientemente confirmado, su validez ha sido confirmada por otro laboratorio, ustedes conocen la metodología de Klein. El autor principal es George Chrousos, por cierto, quien fue durante muchísimos años director de la sección de pediatría de los Institutos Nacionales de Salud [Estados Unidos], y este análisis nuevo altamente sensible ha sido confirmado por otro laboratorio, también muy conocido, y considerado como muy riguroso y que, naturalmente, aplica las buenas prácticas de laboratorio; se trata del laboratorio del Profesor Charles Sultan en Montpellier, que obtuvo concentraciones bastante similares y, como comenté ayer en mi introducción, muchas características biológicas básicas sólo pueden explicarse por la validez de estos análisis de estradiol altamente sensibles. Entre los científicos y los endocrinólogos pediátricos no hay ninguna otra explicación que las concentraciones muy pero muy bajas, concentraciones significativamente más elevadas de secreción en las niñas prepúberes, significativamente mayores que en los niños prepúberes. Por consiguiente, no hay ninguna duda, como ya dije ayer, no hay ninguna duda entre los científicos, también en los Estados Unidos y el Canadá, de que esto es realmente así, y este ensayo altamente sensible no está siendo cuestionado realmente por los expertos con los que he estado hablando. Por consiguiente, preocupa realmente que la carga exógena, por ejemplo, la proveniente del estradiol-17 β , pueda ser significativa.

Presidente

562. Daré la palabra a los Estados Unidos y luego otra vez a las Comunidades Europeas.

Estados Unidos

563. Gracias, señor Presidente. Sólo como aclaración, según nuestro leal entender y saber, el análisis de Klein no se ha usado con fines reglamentarios con posterioridad a su publicación en 1994. Pero además de eso, considero que aquí hay dos preguntas importantes, una de las cuales me gustaría plantear a los expertos en general, y es: ¿qué significa la validación de un análisis? Y considero que

la continuación de esto es una pregunta adecuada para el Dr. Boobis, y es: dado el debate considerable en estos procedimientos sobre las concentraciones sanguíneas de estradiol en los niños y niñas prepúberes, y dada la gran confianza de las Comunidades Europeas en el análisis de Klein, que supuestamente muestra menores concentraciones circulantes de estrógeno, me preguntaba si, en la opinión del Dr. Boobis, el análisis de Klein realmente establece que las concentraciones circulantes de estrógeno en los niños y niñas prepúberes son más bajas que las informadas con anterioridad, y si ese análisis ha sido validado realmente por las pruebas que constan en el expediente. De modo que es una pregunta en dos partes, una a todos los expertos -¿qué significa validar un análisis?- y luego la segunda al Dr. Boobis -¿realmente ha sido validado el análisis de Klein?-.

Presidente

564. ¿Algún experto está preparado para responder la primera parte de la pregunta? Dr. Guttenplan, por favor.

Dr. Guttenplan

565. Si un análisis ha sido confirmado de forma independiente por varios laboratorios, yo lo consideraría validado.

Presidente

566. Dr. Boobis.

Dr. Boobis

567. No soy experto en residuos, y aquí hay personas que pueden hablar sobre esto mejor que yo, pero según lo entiendo, en el análisis de residuos el proceso requerido para la validación del análisis a fin de medir y analizar muestras biológicas con fines reglamentarios está bastante bien definido y consta de varias etapas como robustez, precisión, sensibilidad, reproducibilidad, transferibilidad, disponibilidad de normas, etc., etc. Hay un procedimiento que las sociedades químicas han acordado internacionalmente, que antes de que un análisis pueda describirse como validado, en contraposición con adecuado para el fin, que son cosas diferentes, que para su validación tiene que ser sometido a este procedimiento que se reconoce como un análisis sistemático de las diferentes características de rendimiento del análisis.

Presidente

568. Dr. De Brabander, por favor.

Dr. De Brabander

569. Sí, estoy de acuerdo con lo que dijo el Dr. Boobis, quien describió cumplidamente lo que es la validación de un método analítico. Por cierto, yo no tengo experiencia con análisis de cantidades muy bajas de estrógeno en sangre, nosotros no trabajamos con sangre, pero está muy bien descrito. Lo fundamental es la especificidad, es decir que realmente se mide lo que se produce, y en este sentido, ayer hablamos acerca de los métodos cualitativos y cuantitativos en la evaluación del riesgo, utilizamos la misma nomenclatura en química analítica, métodos cualitativos y cuantitativos, y ambos siempre se confunden. Cada cuantificación necesita una calificación; se debe estar seguro de lo que se está determinando; la especificidad del método es sumamente importante. Y también, si se tiene un método cualitativo, siempre se obtiene una señal y se consigue algún tipo de cuantificación, pero sólo es cualitativo y, de nuevo, será preciso cumplir las normas sobre la cuantificación, una curva de

calibración, etc., etc. Puedo poner a su disposición varias publicaciones sobre validación, pero no creo que comencemos una discusión sobre la validación ya que está descrita de forma rigurosa.

Presidente

570. Muchas gracias. ¿Algún otro experto? Los Estados Unidos.

Estados Unidos

571. Y entonces, sólo a modo de continuación, si en la opinión del Dr. Boobis el análisis de Klein ha sido validado realmente por cualquiera de las pruebas que constan en el expediente.

Dr. Boobis

572. Que yo sepa, no. Simplemente haría un comentario sobre mi inquietud acerca del análisis de Klein. Hay un examen publicado en el *Journal of Paediatric Endocrinology and Metabolism* en julio de este año por el laboratorio de Klein o, debería decir, en el que figura Klein como uno de los autores, y en el resumen del examen afirma que los niños prepúberes tienen concentraciones de estradiol de $0,4 \pm 1,1$ picogramos/ml, que son algo mayores que la concentración informada en el artículo de 1994 que era de 0,08 picogramos/ml, que es significativamente diferente. Ahora el estudio de Klein utiliza un análisis recombinante en levaduras con el receptor estrogénico humano y, por lo tanto, no es específico para el estradiol-17 β ; si lo es, hay algo extraño en la biología, porque uno no imaginaría que el receptor pueda discriminar entre estrógenos diferentes con certeza absoluta, porque de otro modo todo el concepto de estrogenicidad dejaría de tener sentido. El análisis utiliza procedimientos de extracción que podrían ayudar a seleccionar ciertos compuestos frente a otros. Tras analizar las características del ensayo, encuentro extraordinariamente difícil comprender por qué ese análisis sería tan específico, o tan sensible, para el estradiol y no para otros agonistas de los estrógenos. Hay otros análisis basados en el receptor estrogénico recombinante; uno de ellos utiliza células de mamíferos, no levaduras, y ha sido desarrollado en el laboratorio del Dr. Paris. Según informan, han determinado, con este ensayo concentraciones de estradiol, creo que de un par de picogramos/ml, sí, 1,44 picogramos/ml. Así, podemos observar ahora que con estos ensayos recombinantes se obtiene una variación de desde menos de 0,1 a 0,4, a 1,4, de modo que mi opinión, habiendo analizado estos datos es que, en primer lugar, el ensayo recombinante no ha sido validado todavía de manera adecuada, pero, en segundo lugar, hay pruebas, cuando uno analiza estos datos, que sugieren que las concentraciones circulantes de estradiol en los niños varones son más bajas que lo que se pensaba anteriormente, lo acepto, pero no creo que sean tan bajas como las de la publicación original de Klein y otros, porque numerosos artículos publicados posteriormente, basados en diversos análisis, sugieren que las concentraciones son ciertamente más elevadas que los valores muy bajos informados inicialmente.

Presidente

573. Daré la palabra a las Comunidades Europeas y luego al Dr. ...

Comunidades Europeas

574. Señores, pienso que tenemos interpretaciones diferentes de los datos, y examinaremos las referencias realizadas por el Dr. Boobis y responderemos a eso el lunes y el martes, pero entendemos que todos los análisis más modernos y el que mencionará el Dr. Sippell después, el de los profesores de Montpellier, confirman que la concentración de estrógeno es muchísimo menor, muchas veces inferior que las comunicadas en el informe del JECFA. No hay ninguna duda, e incluso el Dr. Boobis dice en la primera frase de sus respuestas que en la actualidad no hay duda hoy de que las concentraciones son mucho más bajas. Estas diferencias menores a las que ha hecho referencia, no

son diferencias estadísticamente importantes, son las diferencias menores que a veces se observan en los análisis, y si los análisis se normalizan, verá los valores expresados en los diferentes análisis, verá que no hay duda al respecto, que es significativamente más bajo. Pero tengo que dejar ese debate y regresar de nuevo al Dr. Sippell y pueden entrar otros científicos, por ejemplo. En las evaluaciones del riesgo que han realizado las Comunidades Europeas y que ustedes tienen en sus archivos -y me refiero a nuestras evaluaciones de 1999 y de nuevo a la de 2002- ¿piensan que las Comunidades Europeas han intentado evaluar el riesgo para los niños prepúberes por exposición a estas hormonas, teniendo en cuenta estos últimos valores que han sido medidos utilizando los análisis más sensibles?

Presidente

575. Dr. Sippell.

Dr. Sippell

576. Pienso que el riesgo es, y he leído varias publicaciones sobre esto y también por mi experiencia clínica, que, como señalé ayer, es probable que las concentraciones sean aún más bajas que las que han sido medidas por un radioinmunoanálisis, y que los análisis recombinantes, podrían diferir, pero son con gran cantidad de pruebas indirectas mucho más próximas a la verdad que los análisis tradicionales que todos estamos utilizando hoy día en un laboratorio convencional. Y entonces, si se calcula, la exposición es ciertamente mucho más alta si se toman como base las concentraciones bajas obtenidas con los análisis recombinantes, y, por consiguiente, considero que algunas personas han calculado que una cantidad tan pequeña como 10 gramos de carne ingerida al día por un niño varón prepúber, podría ser o será superior a su propia tasa de producción, y esto es algo que se debe considerar.

Presidente

577. Disculpenme, no creo que las preguntas de los Estados Unidos hayan sido respondidas en su totalidad, de modo que quisiera invitar a otros expertos distintos del Dr. Boobis para que agreguen sus comentarios respecto de la primera parte de la pregunta de los Estados Unidos y luego pasaremos a la segunda parte de la pregunta. ¿Hay algún experto que desee agregar comentarios sobre la primera parte, sobre si está validado o no?

Dr. De Brabander

578. Bien, como ya comenté, hay normas para la validación y normalmente si un laboratorio trabaja bien, está controlado por alguna organización. No sé, hablo sólo por Bélgica, se tiene el sistema de acreditación belga, y los laboratorios acreditados reciben regularmente la inspección de auditores. Tengo experiencia en este aspecto porque soy auditor, fui capacitado para ello, y cuando voy a un laboratorio donde realizan métodos cualitativos (naturalmente, no se comprueban todos los métodos todas las veces) solicito el análisis de muestras. Por ejemplo, si es orina y en el laboratorio hay un método para analizar orina, les solicito que preparen algunas muestras de orina, y les pido los componentes, y luego saco cantidades de componentes, y las añado a la orina, y luego les digo que realicen el análisis y que me muestren los resultados. Y entonces se puede decir que su método está validado. Por supuesto, hay reglas escritas, pero en la práctica usted puede ver si funcionan. Y si no funcionan, usted puede informar al laboratorio -eso no está en orden, usted debe hacer tal cosa-; y eso es la validación. No es que se trate sólo de papeleo, hay control, y si se tiene un laboratorio que actúa según las buenas prácticas de laboratorio o está acreditado, se tiene control del laboratorio sobre los resultados. Además, quizá lo que se dijo, que un método es bueno cuando se realiza en dos laboratorios, nosotros también lo usamos, la realización del análisis en dos laboratorios, y usted ve que para nosotros los químicos, es normal que si se obtiene, por ejemplo, una ppb en un laboratorio y dos ppb en otro laboratorio, es casi lo mismo. Utilizan procedimientos ligeramente diferentes y está

dentro de la variación del método. Y también hay pruebas de eso; hay una curva publicada por Horwitz, de los Estados Unidos, que indica que la incertidumbre aumenta cuando la concentración disminuye.³ Cuanto menor es la concentración, más difícil es. Por supuesto, se comprende que realmente es imposible obtener la misma cifra exacta. Así que, la cifra puede mostrar pequeñas variaciones dentro de los márgenes, proporcionando los mismos resultados.

Presidente

579. Una pregunta complementaria. Para que estos datos científicos de un laboratorio sean validados, ¿necesitamos algún tipo de respaldo de otro u otros laboratorios de los mismos datos?

Dr. De Brabander

580. No, no es necesario, como dije hay diferentes sistemas, hay un organismo de acreditación que controla la acreditación de su laboratorio. En la acreditación, se exige también realizar análisis interlaboratorios. Hay organismos que preparan las muestras con ciertas cantidades de componentes, los laboratorios que están acreditados deben analizar esas muestras y producir resultados. Si sus resultados caen fuera de una cierta puntuación z^4 , como lo llaman, fuera del margen normal, se le avisa, y si usted viene, durante una auditoría de acreditación, puede preguntar: ¿pueden darme los resultados de su análisis interlaboratorios? ¿qué resultado ha obtenido para ese componente? ¿qué rendimiento ha obtenido para ese componente? usted puede controlarlo. Y no es otro laboratorio quien lo controla, es una organización. Espero haber respondido a su pregunta.

Presidente

581. Dr. Boisseau.

Dr. Boisseau

582. Gracias, señor Presidente. Sí, querría confirmar lo que acaba de decir el Dr. De Brabander, pero sin embargo es necesario separar bien las cosas. Hay que distinguir bien entre la acreditación de un laboratorio y la validación de un método. El Dr. De Brabander acaba de hablar de acreditación, y no tengo nada que añadir al respecto, pero la cuestión planteada es la de la validación de un método. Así pues, el Dr. Boobis recordó bien todos los criterios reconocidos internacionalmente para validar un método y como dijo el Dr. De Brabander, es bien sabido que cuanto más bajo se sitúa el objetivo en términos de concentración, más aumenta la variación y más disminuyen la reproducibilidad y la fiabilidad del método. En términos de validación del método, existen dos tipos de validación; una validación intralaboratorio, que se efectúa dentro del mismo laboratorio, es decir es el mismo laboratorio el que vuelve a realizar una serie de dosificaciones en períodos diferentes realizadas por técnicos diferentes, y si los resultados están dentro de un margen admitido, está hecha la validación intralaboratorio. Pero más importante es la validación interlaboratorios; en estos casos se toma cierto número de laboratorios en el marco de lo que se denomina análisis interlaboratorios y se pone a prueba el método en cuanto a su precisión, reproducibilidad, fiabilidad y lo que se conoce también como robustez para ver si este método es exportable de un laboratorio a otro. Gracias, señor Presidente.

³ W. Horwitz, L.R. Kamps, K.W. Boyer, *J.A.O.A.C.* 63 (1980) 1344-1354 (referencia proporcionada posteriormente).

⁴ En estadística, la puntuación estándar (conocida también como puntuación z o puntuación normal) es una cantidad adimensional que resulta de restar la media de la población de una puntuación individual (datos brutos) y luego dividir la diferencia por la desviación estándar poblacional. (La explicación se proporciona posteriormente.)

Presidente

583. Gracias. El Embajador Ehlers tiene una pregunta complementaria.

Sr. Ehlers

584. Muchas gracias. La pregunta tiene básicamente tres elementos. El primero es: ¿estas hormonas se acumulan en el organismo, o éste las elimina en su totalidad o en parte? En ese caso, ¿los efectos adversos dependen de esta acumulación o no? Y en tercer lugar, en caso de ser así, si se comienza con una concentración endógena más baja, ¿no podría decirse que el riesgo también disminuye? Gracias.

Presidente

585. Dr. Boobis.

Dr. Boobis

586. Las hormonas no se acumulan en el organismo en cantidades apreciables debido a la producción natural de la misma hormona o de otras similares, y estas hormonas podrían no actuar si se acumulasen en el organismo. De manera que hemos desarrollado mecanismos que posibilitan el recambio metabólico de las hormonas. Todas las hormonas tienen un ciclo metabólico que nos permite activar o desactivar la vía de señalización según sea necesario para desactivar o inhibir el sistema de receptores diana, y esto sería cierto también para la exposición xenobiótica a las hormonas, porque una vez que están en el organismo, las hormonas naturales son indistinguibles de las hormonas nativas y se eliminarían mediante los mismos procesos.

Presidente

587. Dr. Sippell.

Dr. Sippell

588. De nuevo, la situación especial de los niños y niñas antes de la pubertad -hay pruebas de que la secreción de esteroides sexuales es pulsátil en concentraciones sumamente bajas y que la sensibilidad del organismo es tal que estas concentraciones sumamente bajas son captadas y registradas en los centros, en el hipotálamo, en el cerebro y también en la hipófisis para la regulación y también para el sellado genómico (*imprinting*)-. Y sabemos que los niños o las niñas prepúberes, en el caso del estradiol, son particularmente sensibles a concentraciones exógenas sumamente bajas de estrógenos. Por ejemplo, tenemos el caso natural de niñas con síndrome de Turner que carecen de ovarios y, por lo tanto de función ovárica y por ello no poseen estrógenos endógenos. Además sabemos que tan solo con 25 nanogramos por kilogramo de peso corporal y por día es posible estimular el crecimiento en estas niñas con crecimiento deficiente. Por esto, pienso que si se establece que las concentraciones son muy bajas, entonces se ajusta, desde luego, al mismo tiempo la sensibilidad a estas concentraciones bajas, lo cual debe tomarse en cuenta también para la exposición exógena.

Presidente

589. Sí por favor ...

Sr. Ehlers

590. Sí, gracias, he seguido esa explicación y hay una parte de mi pregunta que aún no ha sido respondida, quizás alguien pueda hacerlo. Esto es, dado que el organismo elimina, entonces no hay acumulación, o si es sólo temporal, hasta que el organismo haya hecho su trabajo, entonces los efectos adversos no dependen de eso. Pero usted estaba tratando de decir que el hecho de comenzar con una concentración más baja no disminuye el riesgo sino que lo mantiene en la misma proporción.

Presidente

591. Doy la palabra a la Sra. Orozco para continuar respondiendo a la pregunta.

Sra. Orozco

592. ¿Hay alguna observación relacionada con la pregunta complementaria de mi colega antes de cambiar de tema? Porque yo ...

Presidente

593. Daré la palabra primero a los Estados Unidos y luego a las Comunidades Europeas. Las Comunidades Europeas.

Comunidades Europeas

594. Cuando comenzamos la reunión, pensando en una distribución justa del tiempo, creo que ellos han formulado muchas preguntas y nosotros no tenemos tiempo para hacer las nuestras.

Estados Unidos

595. Esta es una pregunta muy breve, si el Grupo Especial lo permite. Sí, se relaciona con la respuesta del Dr. Sippell. Muy rápidamente, para los miembros del grupo de expertos que tienen experiencia con el JECFA, es decir, el Dr. Boobis, la Dra. Tritscher, el Dr. Boisseau y la Dra. Wennberg, me pregunto; ¿en sus evaluaciones, el JECFA toma en cuenta poblaciones tales como los niños y niñas prepúberes o poblaciones sensibles, y cómo lo hacen?

Dra. Tritscher

596. Es un principio básico de toda evaluación del riesgo el tomar en cuenta -es una observación general- las subpoblaciones sensibles, es un principio básico. Porque esa es la parte de la población que se pretende proteger con lo que está haciendo, y esto se basa en la disponibilidad de datos, lo que se tiene en cuenta. Pero definitivamente el objetivo de la evaluación del riesgo es determinar quiénes serían los más susceptibles, la parte más sensible de la población, y esa es la parte de la población a la que va dirigida la evaluación del riesgo.

Sra. Orozco

597. Sólo una breve pregunta complementaria: ¿cómo se hizo en la evaluación de 1990?

Dra. Tritscher

598. No puedo responder a esa pregunta. No estoy autorizada a responder eso, lo siento.

Presidente

599. Dr. Boobis.

Dr. Boobis

600. El Comité disponía de estudios realizados en animales en desarrollo donde una de las hipótesis es, sobre la base de la investigación y la información científica, que la fisiología básica de las especies utilizadas en los estudios tiene similitud con la de los seres humanos, y también sobre la base de una evaluación de los efectos en esas etapas sensibles de la vida, junto con otras informaciones disponibles, el Comité concluyó que ha sido posible evaluar los riesgos para todas las poblaciones susceptibles.

Sra. Orozco

601. Una pregunta más, Dr. Boobis. ¿Cuál fue el criterio de valoración elegido en la evaluación de 1990?

Dr. Boobis

602. Una de las características distintivas de una evaluación toxicológica es que no nos centramos en un criterio de valoración específico por temor a perder algo. Así que usamos, en la medida de lo posible, comenzamos con el denominado enfoque integral, de modo que consideramos la totalidad de los efectos y evaluamos múltiples criterios de valoración con respecto a la posibilidad de que aparezcan efectos relacionados con el compuesto. Por lo tanto, en este caso estudiamos las consecuencias sobre la reproducción, los efectos sobre el desarrollo y diversos efectos más que son características distintivas normales de la reproducción y el desarrollo de los animales.

Sra. Orozco

603. Solo una pregunta más. Respecto de la IDA que se ha establecido, ¿es suficiente esa protección si se toman en cuenta los datos nuevos sobre la sensibilidad de los niños y niñas prepúberes?

Dr. Boobis

604. He hecho un cálculo, que estaba en mis respuestas a las preguntas, sobre la base de lo que considero una concentración generalmente aceptada, que es algo más alta que la concentración más baja, si bien es aún significativamente menor que la que se informó originalmente, y calculé que las IDA aún serían protectoras. Debo agregar que lo que no se ha mencionado hasta ahora, es que no debemos tomar simplemente la exposición externa y suponer que esto se traduce en una dosis o concentración interna. Hay dos factores que van en contra de esto. Uno es el metabolismo presistémico que mencionamos antes -pienso que se supuso que éste era del 100 por ciento en la evaluación de las Comunidades Europeas, perdón, del 0 por ciento, todo se absorbía-. Aunque acepto que es probable que sea más bajo que en un adulto, es muy poco probable que alcance un 0 por ciento, en especial después de la primera semana de vida, y no habrá exposición a las hormonas de la carne durante la primera semana de vida según lo entiendo. Y el segundo es que la hormona no circula completamente libre, una cantidad muy apreciable está unida a la globulina de unión a las hormonas sexuales y a otras proteínas, y hay pruebas fiables de que sólo la forma no unida puede atravesar las membranas celulares e interactuar con el receptor de estrógeno, y en consecuencia eso también reducirá la concentración circulante. De modo que es necesario considerar esos aspectos en la evaluación.

Presidente

605. Bien. El Canadá quiere hacer una pregunta breve con relación a esto y luego volvemos a las Comunidades Europeas.

Canadá

606. Ayer hubo cierta discusión acerca de hasta qué punto la población humana está expuesta a fuentes exógenas de hormonas en su dieta, y el Dr. Boobis indicó ayer que había una exposición significativa a estrógenos o a fitoestrógenos o estrógenos presentes en los vegetales, y mi pregunta a los expertos es entonces: al establecer la IDA, ¿se tiene en cuenta la magnitud de la exposición a las hormonas exógenas, en especial con la dieta de una persona prepúber y, hay algún indicio de que en la alimentación normal, una dieta con un consumo normal de alimentos, los varones prepúberes corran riesgo debido a la exposición a las hormonas exógenas?

Presidente

607. Gracias. Dr. Sippell.

Dr. Sippell

608. Puedo ser muy breve. Creo que esto probablemente nadie haya investigado nunca, debido también al hecho de que es sumamente difícil, también desde el punto de vista ético, como señalé ayer.

Presidente

609. Bien. Una más.

Canadá

610. Dr. Sippell, en el año 2001, según creo, usted fue el coautor de un artículo que examinó la pubertad precoz e indicó en su conclusión, creo, que no había pruebas en la bibliografía de que la exposición exógena a los estrógenos conduzca a la seudopubertad, que debe diferenciarse de la pubertad central. Pero me pregunto si puede ampliar esa conclusión de que no había indicios en la bibliografía que sugieran que la exposición exógena a los estrógenos causa pubertad precoz.

Dr. Sippell

611. Sí. Como usted dijo, esto fue hace más de seis años -creo que la reunión fue en 1999- y éste fue un artículo de examen, de modo que combinamos parte de nuestra propia investigación con las opiniones publicadas en la bibliografía de examen periódica. Y en ese momento arribamos a esa conclusión. Desde entonces, la aceptación de la importancia de los análisis supersensibles del estradiol en endocrinología pediátrica aumentó enormemente porque, como dije antes, fue la primera vez que se explicaron particularidades fisiológicas básicas que hasta entonces no comprendíamos, y se ha producido realmente un cambio en nuestra comprensión desde entonces; y, por consiguiente, mi opinión ahora es bastante diferente de la opinión vertida en el artículo de examen que ha citado.

Presidente

612. Daré la palabra a las Comunidades Europeas.

Comunidades Europeas

613. Presidente, dije que tenía dos preguntas relacionadas para formular. En primer lugar, no está en discusión que el estradiol produce varias sustancias derivadas de su metabolismo y otras sustancias cuando se administra a los animales, y que una parte bastante importante de ellas están en forma de los así llamados ésteres grasos, o ésteres lipídicos, que, según se cree, son ocho veces más potentes que el estrógeno en sí, y sabemos por el examen de los documentos del JECFA que el posible riesgo de estos ésteres no se ha tenido en cuenta para medir los efectos cuando se administran a los seres humanos. Esto nos regresa al Dr. Boobis, a lo que él dijo. Explicó como han tenido en cuenta a los niños y niñas prepúberes. Aquí nosotros no estamos hablando de animales en desarrollo, ese no es el tema; de lo que aquí estamos hablando es de seres humanos en desarrollo, niños y niñas, y no podemos extrapolar a partir de animales en desarrollo, cuyo organismo desconocemos, y extraer una conclusión sobre los seres humanos, sobre lo que hay hoy en día consenso internacional, y el Dr. Boobis también lo ha dicho, es decir, a un nivel de producción mucho más bajo. A propósito, hemos examinado el informe del JECFA y no vimos ninguna referencia a animales en desarrollo. Han realizado el tipo clásico de análisis que se lleva a cabo en animales, como lo hacen, y por lo tanto todo esto es realmente cuestionable, y si hay alguna opinión diferente, entonces todos los científicos tienen la palabra. El metabolito más importante, que se acumula en la grasa de la carne, son los ésteres grasos, que son más importantes, no se tienen en cuenta. No se pueden realizar extrapolaciones a partir de animales jóvenes, aquí estamos hablando de seres humanos, y esto no se ha realizado. Y el Dr. Sippell lo ha confirmado, y si usted quisiera intervenir, si desea explicar por qué esto es significativo, y yo planteé la pregunta al principio, hemos proporcionado pruebas, son nuestras evaluaciones del riesgo en 1999 y 2000. Hemos intentado calcular cuáles serían los efectos en niños y niñas prepúberes, teniendo en cuenta estos resultados recientes sobre los residuos presentes en carne tratada con hormonas, bajo condiciones de exposición normales. Y aquí estamos hablando de condiciones de exposición normales, no estamos hablando de otros tipos de exposición que provienen del uso indebido y el abuso, volveremos después sobre el tema, pero ésa no es la cuestión. Aquí estamos hablando de condiciones de exposición normales. Gracias.

Sra. Orozco

614. Me gustaría preguntar, porque pienso que es una cuestión muy importante a la que se están refiriendo ahora y sobre la que ya se había preguntado, y me gustaría escuchar las respuestas de todos los expertos que tenemos, acerca de si las Comunidades Europeas evaluaron el riesgo derivado de la exposición de niños y niñas prepúberes por el consumo de carne de animales tratados. Pienso que esa es una cuestión muy importante para las partes y para el Grupo Especial sobre la cual deberíamos escuchar las opiniones de los expertos, por favor. Y estoy hablando de la evaluación del riesgo, es decir los tres dictámenes presentados por las Comunidades Europeas y los estudios que los respaldan; considero que ese es el límite de su evaluación para el propósito de este ejercicio.

Presidente

615. Dr. Boobis.

Dr. Boobis

616. Las Comunidades Europeas calcularon la posible exposición de niños y niñas prepúberes a hormonas provenientes de los alimentos utilizando varias hipótesis que podríamos debatir aquí; ciertamente fueron conservadoras, pongámoslo de esa manera. Por ejemplo, que todo a lo que estuvieran expuestos se absorbería y pasaría a la circulación -esa es una hipótesis conservadora, podría no obtenerse más que eso pero, desde luego, podría obtenerse menos-. Pero lo que no se hizo fue considerar cuál sería el riesgo real, ésta era una evaluación de la exposición, no pude encontrar en la documentación cuál sería el efecto adverso con el que estaban comparando la exposición. Así,

ciertamente han realizado una evaluación de la posible exposición, usando ciertas hipótesis, pero no encontré que esa fuera una evaluación completa del riesgo en esas poblaciones. Sólo añadiré que si consultan la página 70 del documento técnico 43 del JECFA, encontrarán la referencia a los estudios de toxicidad para el sistema reproductor que estaban disponibles para su evaluación.

Presidente

617. Volviendo a las recomendaciones del JECFA, qué observaciones harían a la respuesta del Dr. Sippell que indica que la documentación científica a la que hacen referencia las Comunidades Europeas requiere la revisión de la recomendación del Codex con respecto al estradiol. En las respuestas del Dr. Sippell a la pregunta 42 del Grupo Especial había una afirmación acerca de que la documentación científica a la que hacen referencia las Comunidades Europeas requiere la revisión de las recomendaciones del Codex con respecto al estradiol. Esta es una observación realizada por el Dr. Sippell. ¿Algún otro experto quiere agregar sus propias observaciones sobre esta afirmación? Si no hay observaciones, Comunidades Europeas.

Comunidades Europeas

618. Presidente, pienso que podríamos hacer una pequeña conexión provisional con esta cuestión refiriéndonos a la relación dosis-respuesta, que también es importante comprender, porque los niños son, ciertamente, un segmento muy sensible de la población, esto no se discute, y tampoco se discute que tienen un nivel mucho más bajo de producción endógena. Y ya se ha dicho ayer, por ejemplo, que aquí no hablamos de riesgo nulo, porque el riesgo no es apreciable, pero el concepto de "no apreciable" no significa riesgo nulo. Hay cierto riesgo y hemos oído que no es posible calcularlo exactamente porque la forma de la curva no está claramente definida, no sabemos cómo se define. Tenemos pruebas, y los científicos que me rodean pueden tomar la palabra si desean explicarlo con más detalle. La pregunta es la siguiente: sabemos y hemos observado -los científicos y los expertos, y en los estudios que hemos presentado al Grupo Especial y en nuestra evaluación del riesgo- que ya con la exposición en los niveles basales, producidos de manera endógena, observamos una acción biológica, diversas acciones biológicas, en el organismo de los niños y niñas de corta edad. Algunas de ellas pueden producir incluso cáncer, esto tampoco está en discusión. De modo que la pregunta es: dado que ya sabemos y tenemos pruebas, de los experimentos, de que unas pocas moléculas, una, dos o tres, ya inician el crecimiento, la proliferación y la división celular, la pregunta es ¿cómo se incluye esto en la evaluación del riesgo del JECFA en este caso particular de los residuos presentes en la carne de animales tratados con hormonas estimuladoras del crecimiento? Esta es una pregunta muy específica. Porque en nuestra evaluación del riesgo hemos intentado tener en cuenta este aspecto y llegamos a la conclusión que obra ahora en nuestra documentación. Lo que digo es que no quiero eludir el problema, que se toma en cuenta en la página 70. Es muy preciso, sabiendo que un número muy pequeño y limitado de moléculas, una o dos, tienen actividad biológica en los órganos de varones de corta edad y niños y niñas en general. ¿Por qué no se tuvo esto en cuenta cuando el JECFA evaluó estas hormonas? ¿Y es éste un elemento importante a tener en cuenta a la luz de las pruebas nuevas de que se dispone ahora, por ejemplo, el JECFA?

Presidente

619. Primero el Dr. Boobis y luego los Estados Unidos.

Dr. Boobis

620. Presidente, debo solicitar una aclaración. Aún no me queda claro si la pregunta se refiere a la reactividad del estradiol con el ADN o bien a los efectos hormonales del estradiol. Hasta ahora, y como yo lo entiendo, el Dr. Sippell se refirió a los efectos hormonales. El argumento de la

genotoxicidad es un argumento adicional y no me queda claro qué estaban preguntando las Comunidades Europeas.

Presidente

621. ¿Quisiera aclararlo primero?

Comunidades Europeas

622. Presidente, el debate sobre los datos de genotoxicidad es, en efecto, independiente, en nuestra declaración; lo que estamos discutiendo aquí se refiere a los efectos hormonales, los efectos mediados por los receptores hormonales.

Presidente

623. Gracias. Dr. Boisseau.

Dr. Boisseau

624. Gracias, señor Presidente. En términos de efecto hormonal sobre los jóvenes prepúberes expuestos a residuos de hormonas (me refiero a las hormonas naturales) pienso que sería necesario volver a poner este debate en su contexto y separar bien el estradiol, para tomar este ejemplo, de un xenobiótico, porque cuando se dice que un adulto o un joven está expuesto a residuos, ¿de qué residuos se habla? Puesto que hay producción endógena por parte de los animales consumidos es necesario tener todo en cuenta, el debate se refiere a la adición de residuos relacionados con el tratamiento. En ausencia de tratamiento hay, de todos modos, un nivel básico de residuos que son naturales. Así pues, lo que me gustaría saber es con respecto a esta variabilidad bien conocida de estos residuos presentes naturalmente en las carnes, cuál es el riesgo ya identificado debido únicamente a estos residuos, y cuál es el riesgo adicional relacionado con los residuos complementarios resultantes del tratamiento. No hay que tratar al estradiol como un xenobiótico con la ley del todo o nada. El problema del estradiol es que, haya habido tratamiento o no, habrá de todos modos exposición a residuos, y no hay que olvidarlos.

Presidente

625. Los Estados Unidos.

Sr. Ehlers

626. Gracias. Eso es similar a lo que yo iba a preguntar, no sólo sobre la carne de vacuno sino sobre otras fuentes, como los huevos o las verduras y otras que también tienen hormonas que forman parte de nuestra dieta, o, para el caso, la de los niños y niñas. ¿También debemos evitar que consuman todos esos alimentos? Porque si el efecto es muy grande con sólo algunas pocas moléculas, entonces no sólo debe evitarse el consumo de carne de vacuno tratada con estas hormonas, sino también todas las otras fuentes. ¿Debemos establecer un límite de edad para el consumo de cualquier alimento, como carne, huevo, brócoli o cualquier otra fuente de estas hormonas que exista en la naturaleza?

Presidente

627. ¿Algún experto? Dr. Guttenplan, por favor.

Dr. Guttenplan

628. No es una respuesta directa sino una aclaración. Cuando se emplea la expresión "unas pocas moléculas", realmente se está haciendo una simplificación. No se trata de unas pocas moléculas, es una cantidad pequeña de moléculas por unidad de lo que sea, por lo general el peso, de lo que se habla. De modo que no es que si se tienen una o dos moléculas se va a obtener un efecto biológico, básicamente es una concentración baja, pienso que esto es a lo que se están refiriendo las Comunidades Europeas, y no a unas pocas moléculas.

Presidente

629. Pero la pregunta aún sigue sin respuesta. ¿Ningún experto? Dr. De Brabander, por favor.

Dr. De Brabander

630. No puedo formular observaciones sobre la evaluación del riesgo porque no soy especialista en evaluación del riesgo, simplemente haría una observación sobre el brécol que mencionó el Sr. Ehlers. Usted sabe que a los niños de corta edad no deben dársele todo tipo de cosas de este tipo porque contienen algunas sustancias girostáticas naturales que no son buenas para los niños y niñas de corta edad -para la función tiroidea, sí-. Algunos alimentos deben prohibirse a niños y niñas de corta edad, incluido el brécol.

Comunidades Europeas

631. Presidente, aquí el tema es que no hay ninguna razón válida para sobrecargar el organismo, en particular el de los niños y niñas de corta edad, con otras fuentes, fuentes exógenas de estas sustancias si no es necesario. Normalmente, lo hacemos con los niños cuando se trata de un tratamiento médico, cuando es necesario; aquí no hay necesidad de hacerlo. Pero me gustaría preguntarle al Dr. Guttenplan, y su salvedad fue muy útil, si esta cantidad pequeña de moléculas que usted mencionó, ¿estaría presente teniendo en cuenta la IDA que se ha fijado y los LMR, si esa cantidad que ha sido fijada por el JECFA, sería suficiente para aceptar que un número pequeño de moléculas puede realmente iniciar o estimular el cáncer? ¿Sería suficiente en las cantidades pequeñas que se han definido como IDA o LMR?

Dr. Guttenplan

632. Usted está preguntando si la IDA que se acepta en la actualidad es suficiente para proteger contra el cáncer. ¿Esa es la pregunta?

Comunidades Europeas

633. Sí, hemos formulado la pregunta de otra manera. Mi pregunta era: si estamos de acuerdo en que un número pequeño de moléculas, ni una, ni dos ni tres, como usted dijo, pero, de todas maneras, un conjunto pequeño de moléculas, ¿pueden realmente iniciar la actividad biológica, la separación y la división celular, sería suficiente la cantidad incluida en la IDA de los residuos presentes en la carne tratada con hormonas, sería suficiente esa cantidad de moléculas que pueden provenir de la absorción de estos residuos para iniciar este tipo de actividad biológica cuando se ingieren?

Dr. Guttenplan

634. Si usted está hablando de cáncer, no creo que haya riesgo de cáncer por el consumo menor que la IDA. No obstante, esas concentraciones bajas podrían tener un efecto mayor en anomalías del desarrollo en niños y niñas -creo que el Dr. Sippell ya lo ha comentado-.

Comunidades Europeas

635. Así que usted estaría de acuerdo en que habría otros efectos sobre el desarrollo de los niños y niñas, pero es probable que usted no sepa si eso conducirá con el tiempo al cáncer.

Dr. Guttenplan

636. No creo que las concentraciones que producen efectos sobre el desarrollo en los niños y niñas, que podrían producir efectos sobre el desarrollo en los niños y niñas, sean suficientes para inducir cáncer más tarde en la vida.

Presidente

637. Dr. Boisseau, ¿quiere agregar algo?

Dr. Boisseau

638. Gracias, señor Presidente. Muy rápidamente, la declaración de las Comunidades Europeas, que indica que no es necesario sobrecargar la ingesta de residuos, hace referencia deliberadamente a la gestión de riesgos. Aquí estamos hablando de la evaluación de riesgos, por lo tanto creo que es necesario separar ambas cosas. Cuando se dice que algunas moléculas podrían eventualmente generar tumores, disculpe, pero se habla de cánceres inducidos por hormonas. Considero que en la actualidad hay consenso en cuanto a reconocer que un cáncer asociado a una actividad hormonal puede dar lugar a un umbral, por lo tanto hay que dejar de hablar de algunas moléculas porque no se está, en el caso que nos preocupa, en el ámbito de la inducción, no se está en el ámbito de la genotoxicidad, se está en el ámbito de la estimulación. A este respecto, pienso que hay consenso para decir que hay un efecto umbral, esto ha sido escrito por numerosos comités. Gracias

Presidente

639. El centro de nuestra discusión en este momento se refiere a las pruebas científicas en lo que respecta a la evaluación del riesgo en general. Dra. Wennberg, quisiera usted ...

Dra. Wennberg

640. Sólo a modo de recapitulación, lo que estaba explicando ayer sobre los residuos adicionales que pueden calcularse mediante los estudios de agotamiento de residuos, en los que había animales que fueron tratados y otros que no, se analizaron las concentraciones de las tres hormonas naturales -cuál sería el exceso de hormonas en la carne de vacuno- y se compararon con la IDA. Las cifras que están en el informe del JECFA y también en nuestro informe al Grupo Especial revelan que el exceso máximo total de estrógeno sería del orden de menos del 4 por ciento de la IDA, de modo que es una cantidad muy pequeña de la IDA. En el caso de la progesterona, los residuos adicionales por el tratamiento serían el 0,003 por ciento de la IDA de la progesterona, y en el caso de la testosterona representaría alrededor del 0,2 por ciento de la IDA de la testosterona. Así, de lo que estamos hablando en estos estudios donde había animales de control y animales tratados, donde había variabilidad en la liberación de hormonas naturales de estos animales, es de una cantidad bastante pequeña que podría ser considerada agregada a los niveles basales naturales.

Presidente

641. Gracias. Sí.

Comunidades Europeas

642. Quisiera preguntarle al representante del JECFA, ¿Conoce la fecha de estos estudios? ¿De cuándo datan? Porque sabemos que estos datos son de las décadas de los 70 y los 80. ¿Podría darnos la fecha de los estudios a los que usted se refiere? Hemos venido solicitando estos datos, para verlos.

Dra. Wennberg

643. Estos estudios están disponibles públicamente, examinados por el Comité con animales individuales, de modo que usted podría haberlos estudiado por sí mismo en el Estudio 41/12 de la serie FAO: Alimentos y Nutrición. Éstos son estudios que fueron proporcionados al Comité por la Administración de Alimentos y Medicamentos (FDA) de los Estados Unidos y fueron los que se usaron para las autorizaciones de productos concretos que contienen estas sustancias. Si usted considera que estos estudios no bastaban para la autorización de estas hormonas en los Estados Unidos, creo que debería formular las preguntas a los Estados Unidos. Gracias.

Sra. Orozco

644. Perdona, tengo una pregunta complementaria, por favor. ¿Cuál es la fecha de los datos de residuos que el JECFA utilizó en el informe de revaluación de 1999? O tal vez, porque no necesitamos una lista de toda la información usada, sino tal vez para abreviar la pregunta, ¿tenían datos nuevos sobre residuos para la revaluación de 1999? ¿Utilizaron datos de residuos que no se hubieran utilizado antes?

Dra. Wennberg

645. Sí, como estaba diciendo, para la evaluación de 1999 los datos que se examinaron, que no habían sido examinados antes, fue el conjunto completo de estudios de agotamiento de residuos proporcionados por la FDA de los Estados Unidos. Éstos no habían sido evaluados antes por el JECFA.

Comunidades Europeas

646. Presidente, sobre este tema, porque esto es importante. Me refiero, y debe estar en los expedientes del Grupo Especial, a la Prueba documental 17 presentada por el Canadá, que es la monografía sobre el análisis de residuos preparada para la evaluación de 1999 del JECFA. Consta en el expediente. La Prueba documental 17 presentada por el Canadá, me refiero a las páginas 88 y 89, donde se citan los estudios sobre los cuales se basó la evaluación. Y no veo ningún estudio de los citados aquí que sea anterior a 1989, todos datan de 1979, 1982, y muchos de ellos no tienen fecha y no fueron publicados, de modo que, presumiblemente, correspondan a las décadas de los 70 y los 80. No veo ningún estudio de la fecha que los representantes del JECFA y del Codex citan ahora. Consta en el expediente.

Sr. Ehlers

647. Muchas gracias. Quisiera agregar otro tema a esto. En primer lugar, por supuesto, lo que está en juego aquí no son los estudios del JECFA en sí, sino la evaluación del riesgo realizada por las Comunidades Europeas; eso que es lo que debemos estudiar. Pero quizás la pregunta más probablemente debería ser si desde el estudio de 1999 hasta ahora ha aparecido información nueva que cuestionaría, debilitaría o requeriría que se realice una revaluación ahora, a la luz de la información nueva que ha aparecido con posterioridad a la revaluación de 1999. Así que ésta sería mi pregunta a todos. ¿Han aparecido estudios nuevos o información nueva que indique que el

fundamento de la revaluación de 1999 ha cambiado tanto que se requiere ahora una nueva evaluación? Gracias.

Presidente

648. Gracias. Además de eso, formulo esta pregunta al JECFA: ¿Los datos nuevos que figuran en la evaluación de 1999, estuvieron o no disponibles públicamente a partir de ese momento? Para saber cuál fue la razón por la cual las Comunidades Europeas no han recibido todos esos datos desde entonces.

Dra. Wennberg

649. Gracias, señor Presidente, pero considero que aquí estamos en un tipo de situación inversa y errónea. No es el JECFA quien debe presentar datos a las Comunidades Europeas, sino que son las Comunidades Europeas las que deben presentar datos al JECFA si quieren que el JECFA evalúe algo. Así que los datos sobre los que se basan estos porcentajes que cité antes están disponibles en el informe del JECFA, de manera que están disponibles para todos y no sólo para el JECFA. De eso se ocupa el JECFA, de publicar las evaluaciones.

Presidente

650. ¿Esto incluye los datos nuevos, que no son aquéllos presentados en las décadas de los 60 y los 70?

Dra. Wennberg

651. Bien, como veo en la lista de la referencia ahora, muchos de estos estudios son de la década de los 80 y algunos de fines de la década de los 70, algunos no tienen fecha, pero no es correcto afirmar que todos son de las décadas de los 60 y los 70. Pero permítanme decir también que aun cuando fueran más antiguos, si la metodología que se utilizó, y si los métodos han sido validados de manera adecuada, no hay ninguna razón para desacreditar ningún estudio porque haya sido realizado hace mucho tiempo.

Presidente

652. Pero mi pregunta era que el JECFA afirmó que también se examinaron datos nuevos y que todos esos datos se hicieron disponibles públicamente. Yo me pregunto si esos datos nuevos también se hicieron disponibles públicamente. Si es así, entonces no hay ninguna razón para que las Comunidades Europeas continúen afirmando que no han recibido datos nuevos distintos de los de las décadas de los 60 y los 70.

Dra. Wennberg

653. Los datos evaluados por el JECFA en 1999 relativos a la parte de residuos son los datos que el JECFA no había evaluado con anterioridad. El JECFA no realiza por sí mismo estudios, el JECFA recibe datos de varias fuentes, como hemos explicado antes, de empresas, de gobiernos, de otras instituciones quizás, y lo que el JECFA recibió y evaluó en 1999 fue el expediente completo sobre residuos correspondiente a estos productos concretos que se mencionan por su nombre aquí en el informe, de la FDA de los Estados Unidos al JECFA. Ésos eran los datos nuevos. No significa que todos estos datos fueran producidos en 1999, significa que los datos fueron puestos a disposición del JECFA para esta evaluación, y hay estudios de 1986, leo aquí en la lista de la referencia, 1979, 1982, 1983, 1989 y así sucesivamente. No creo que deba profundizar más en esta cuestión.

Presidente

654. Dra. Tritscher.

Dra. Tritscher

655. Quisiera agregar sólo algunas observaciones generales. Como hemos explicado en nuestra respuesta a la pregunta 13, me refiero a la página 12 de nuestra respuesta, todos los documentos del JECFA están publicados y son de dominio público, todas las evaluaciones del JECFA, y considero que es una de las características del JECFA, escribir monografías muy detalladas con descripciones muy pormenorizadas de la base de datos y todas las referencias. En general, toda esta documentación está disponible en un plazo de 8 a 12 meses después de la reunión, en versiones impresas. Debido a lo prolongado del proceso de revisión e impresión, ponemos antes los proyectos de las monografías a disposición de las partes interesadas, los Estados miembros, cuando lo solicitan, antes del plazo en su caso. Con respecto a los datos que se examinan de nuevo, el JECFA no crea los datos propiamente dichos, sino que los examina. La solicitud de datos siempre se publica aproximadamente con un año de antelación, de modo que la planificación de cada reunión del JECFA comienza aproximadamente un año antes. Se hace una solicitud pública de datos, en la que se detalla con mucha claridad el tipo de sustancias que se evalúan, con qué fin y qué tipo de datos querría tener el Comité. Y el simple anuncio de algo por Internet es una manera muy pasiva, por lo que hay otros medios de distribución de esta solicitud de datos, en particular a través de las listas de distribución del Codex. Los Estados miembros, las partes presentes aquí, están todos representados en las reuniones de los comités del Codex respectivos, y efectivamente reciben también por este medio la solicitud de datos. Nosotros no podemos salir a obtenerlos activamente, de modo que es responsabilidad de los Estados miembros proporcionar la información disponible, y esa se remite entonces a la secretaría, al experto pertinente y se examina. Gracias.

Sr. Ehlers

656. Sí, simplemente quisiera cerciorarme, ya que nadie respondió específicamente a lo que pregunté, considero entonces que la respuesta es que no hay información científica nueva que cambiaría fundamentalmente lo que se analizó en el examen de 1999.

Presidente

657. Comunidades Europeas.

Comunidades Europeas

658. Señor Presidente, no creo que se pueda extraer esta conclusión. Creo que los científicos deberían responder, todos y cada uno de ellos, a esta pregunta, porque es muy importante. No debe haber ninguna conclusión por defecto, quiero suponer.

Sr. Ehlers

659. Por eso lo puse en esos términos, para ver si realmente logro ...

Comunidades Europeas

660. Podría plantear la pregunta de modo negativo, de manera que podamos ver también la reacción de los expertos, quizá haya otra forma de formular la pregunta, por favor.

Presidente

661. Dr. Cogliano, y los Estados Unidos y el Canadá.

Dr. Cogliano

662. No comparto esta conclusión, de la manera como acaba de resumirla el Grupo Especial. No se nos solicitó que en calidad de expertos examináramos todos los datos científicos que se han hecho disponibles desde 1999, de modo que no puedo elaborar una conclusión. Desde luego, no puedo concluir que los datos sean suficientes para una nueva evaluación ni que los datos no sean suficientes para una nueva evaluación. Eso no es lo que se solicitó a los expertos que estudiaran. Yo diría que es normal que a medida que se dispone de nuevos datos científicos, todo tipo de diferentes órganos internacionales examinen de nuevo los datos cada pocos años. Hemos visto, creo, que las hormonas se evaluaron a mediados de la década de los 80 y luego en 1999, de modo que parecería ser que cada 10 años o algo así, se produce una acumulación de datos nuevos que justifica una nueva evaluación. Pero no nos solicitaron específicamente que evaluáramos los datos y no creo que ninguno de nosotros realmente pueda formular observaciones, o por lo menos yo no puedo pronunciarme sobre la suficiencia de los datos nuevos.

Sra. Orozco

663. Pero muy probablemente usted ha recibido toda la información presentada por las partes y habrá utilizado la información que todos hemos recibido de lo que fue presentado al Grupo Especial. ¿Usted opina que hay información nueva o, tras examinar toda esa información, opina que no hay nada nuevo que merezca una nueva evaluación?

Dr. Cogliano

664. Si hablamos de la reunión monográfica sobre hormonas del año pasado, de nuevo se trata de anticonceptivos orales y hormonoterapias con concentraciones más altas, sí parecía haber datos nuevos sobre genotoxicidad para estas hormonas en esos niveles de dosis. Parece que las concentraciones de hormonas en los varones prepúberes son más bajas que las que se creía hace 10 o más años, parece haber datos sobre lo que podría estar sucediendo a concentraciones extremadamente bajas que contribuyen a crear incertidumbre sobre las curvas de dosis-respuesta. Ahora, si esas concentraciones alterarán fundamentalmente la IDA o modificarán las posibles conclusiones, pienso que esa es una razón para convocar a un grupo de expertos que evalúen todo eso, y no creo, no me sentiría cómodo al hacer un juicio apresurado sobre si es o no es suficiente para realizar una nueva evaluación. Parece que, en efecto, hay algunos datos nuevos, pero eso es típico de cualquier ciencia. Los científicos se basan en el estado actual del conocimiento y hacen la pregunta siguiente, y en algún punto las respuestas pueden cambiar, pero no sé si estamos en ese punto en este momento.

Presidente

665. Bien. Los Estados Unidos.

Estados Unidos

666. Gracias, señor Presidente. De la pregunta del Grupo Especial creo que deduzco que dicho Grupo estaba preguntando por los estudios sobre residuos en animales y si se han constatado datos nuevos sobre ese aspecto de la evaluación del riesgo de las Comunidades Europeas. Me gustaría preguntar a los expertos que han examinado los datos, ¿las Comunidades Europeas han presentado pruebas científicas que respalden la conclusión de que los datos sobre residuos anteriores examinados

por el JECFA, por ejemplo, no son ya adecuados o suficientes para evaluar el riesgo de las tres hormonas?

Presidente

667. Primero daré la palabra a los expertos y luego a las Comunidades Europeas.

Dr. Boobis

668. Hasta donde yo sé, no he visto información nueva sobre datos de residuos de las hormonas tras su uso según las buenas prácticas veterinarias. Ha habido algunos datos nuevos sobre uso en situaciones de abuso y supongo que debemos debatir su importancia más tarde. Pero en lo que se refiere al material estándar sobre residuos que forma la base para una evaluación del riesgo, que yo sepa no hay datos nuevos, y no hay razones para creer que los datos que el JECFA evaluó no eran adecuados para ese fin.

Presidente

669. Gracias. Dr. De Brabander.

Dr. De Brabander

670. Sí, señor Presidente, creo que todos estamos de acuerdo en que no hay datos nuevos, y sólo hablo de la parte analítica, las concentraciones de los componentes, etc., se producen en los años ochenta, quizás 1986, y es un hecho que la metodología analítica ha avanzado considerablemente, desde 1986 hasta ahora, y no sólo ha disminuido el límite de detección sino también la potencia de separación de los componentes. Se pueden ahora separar muchos más componentes entre sí que en aquella época, y hay algunos ejemplos, y no deseo entrar en los detalles analíticos, pero los componentes se separan en lo que denominamos cromatograma, una serie de picos, y un pico puede representar un componente pero también puede representar dos o tres componentes, y si la metodología analítica mejora, vemos que de repente un pico, que se consideraba constituido por un solo componente, puede dividirse en dos o tres, y se pueden obtener otros tres componentes con propiedades diferentes. No puedo -además de que no era nuestro trabajo y de que no es posible hacerlo sólo en papel- decir que los datos analíticos de ese momento no son válidos, pero no se puede estar seguro de que sean válidos, porque se obtuvieron con métodos que no son modernos. No porque hayan sido validados en ese momento siguen siendo válidos, porque la validación es un proceso continuo cada vez, por eso, nosotros, como laboratorios tenemos que realizar nuevas pruebas interlaboratorios todos los años. No nos gusta eso, debemos hacerlo para mantener nuestro desempeño; de otro modo, por haber realizado bien una prueba interlaboratorios, ya está, todo va bien hasta dentro de 50 años. No es así, tenemos que hacerlas constantemente, mejorar nuestros métodos y mejorar constantemente nuestro desempeño.

Presidente

671. Los Estados Unidos. ¿Están directamente relacionados?

Estados Unidos

672. El Dr. Boisseau se ha referido en sus respuestas a la pregunta del Grupo Especial, a la cuestión de los datos "antiguos" y a si los datos "antiguos" son por naturaleza deficientes. Pensé que podría ser una continuación adecuada a la respuesta del Dr. De Brabander.

Presidente

673. Comunidades Europeas.

Comunidades Europeas

674. Gracias, Presidente. De modo que, Dr. De Brabander, si comprendí bien, usted está diciendo que, estos datos, que son antiguos, de las décadas de los 70 y los 80, porque tenemos métodos analíticos nuevos, más potentes y más exactos, su validez está en entredicho, porque son antiguos y fueron obtenidos con métodos de medición que no son creíbles con los estándares actuales, no son exactos. ¿Es esa la conclusión?

Dr. De Brabander

675. Esa es mi conclusión. No puedo decir que los datos sean incorrectos, no digo eso, sólo digo que no se sabe si son correctos, y que hay que verificarlos con métodos analíticos modernos, pero nadie lo hace; nosotros no haremos experimentos con acetato de melengestrol porque no disponemos de los medios, no lo permitimos y por qué deberíamos hacerlo, no es nuestra tarea.

Presidente

676. Sí. Me gustaría recordar a las delegaciones que tenemos 30 minutos antes de la pausa para el almuerzo, pero no he dado hasta ahora a las otras delegaciones la oportunidad de formular sus propias preguntas. ¿Me pregunto si las Comunidades Europeas han finalizado, o casi finalizado, su lista de preguntas en el campo 3?

Comunidades Europeas

677. No hemos terminado las preguntas Presidente, pero me parece bien que las delegaciones formulen una de sus preguntas y luego podamos retomar la palabra, si usted está de acuerdo.

Presidente

678. Si ustedes tienen ... Ya veo, bien. Dr. Boisseau primero.

Dr. Boisseau

679. Gracias, señor Presidente. Seré muy breve respecto a la validez de los resultados obtenidos con métodos utilizados hace 20 años. Lo que ha dicho la Comisión es exacto mientras se trate de resultados que están dentro de los límites de detección de los métodos utilizados antes. Pero a partir del momento en que los resultados obtenidos están claramente por debajo de los límites de detección, en este caso lo que cuenta es la precisión del método y su reproducibilidad; el hecho de que el método utilizado para proporcionar estos resultados sea antiguo no debe ser tenido en cuenta en la medida en que fueron validados. Lo único que influye es efectivamente la incertidumbre que se puede tener sobre valores muy bajos, al nivel de los límites de detección. Gracias.

Presidente

680. Dr. De Brabander, por favor.

Dr. De Brabander

681. Desde un punto de vista analítico, coincidiría con lo que dice el Dr. Boisseau respecto de los medicamentos veterinarios y los agentes xenobióticos, pero no respecto de las hormonas, que también están presentes naturalmente, junto con muchos otros componentes muy similares. Usted me obliga a entrar en una cuestión técnica, pero muchas moléculas tienen la misma masa molecular: significa que tienen el mismo peso, pero poseen estructuras diferentes y no son fáciles de separar. Así, sé que para determinado componente como la AED (androstenediona) y la beta-boldenona, tenemos que realizar un procedimiento especial, separarlos primero por cromatografía líquida y después por cromatografía gaseosa, para separar los dos componentes entre sí, porque de otra manera no se pueden distinguir. En la década de los 80 esto no era técnicamente posible, así es que, de nuevo, no digo que los datos no sean correctos, no puedo decirlo porque yo no los he examinado. Es necesario estar seguro de que se está en lo correcto; y no se trata sólo del límite de detección, también de la especificidad, en el sentido de que el poder de separación de los componentes ha aumentado considerablemente desde ese año.

Presidente

682. Dra. Wennberg

Dra. Wennberg

683. Pienso que quizá esta sea la observación final sobre esta cuestión de los métodos analíticos. Los métodos que se utilizaron también están descritos en el informe. Se utilizaron métodos de radioinmunoanálisis que son muy específicos para los compuestos en cuestión en el momento en que fueron usados. No quiero entrar aquí en detalles técnicos, pero creo que corresponde a las partes debatir si estos datos son aceptables o no. Para el JECFA, en 1999, fueron evaluados y aceptados.

Presidente

684. Veo que todos los expertos están levantando sus banderas, comienza el Dr. Boobis.

Dr. Boobis

685. Sólo quiero realizar una observación acerca de la especificidad y ese es el problema al que acaba de referirse el Dr. De Brabander, que de hecho resultaría en hipótesis más conservadora. Es decir, si su sistema de detección de anticuerpos presenta reactividad cruzada con algo más, si eso no es más potente que el estradiol o el analito -y es muy poco probable que lo sea- entonces sobreestimaré el residuo presente, de modo que estará sobreestimando la exposición. Así, aunque es cierto que métodos analíticos modernos, muy avanzados, podrían permitirle estimaciones más precisas, mi pronóstico es que el analito específico disminuiría, en lugar de aumentar.

Presidente

686. Gracias. Dr. De Brabander, por favor.

Dr. De Brabander

687. Sí, una posibilidad es que las concentraciones disminuyan, pero también es posible que aumenten por otros medios. Tenía un colega, no mencionaré su nombre, ni el país, que tiene una experiencia muy, muy mala con el radioinmunoanálisis. Hicieron un radioinmunoanálisis y dijeron que los animales eran positivos. Pusieron en duda el análisis, realizaron una separación, y era otra cosa lo que causó una respuesta en el radioinmunoanálisis. Los radioinmunoanálisis son realmente

selectivos pero se pueden obtener reacciones cruzadas, puede haber sistemas donde las concentraciones disminuyan. Entonces expliqué los métodos modernos, incluso en los métodos modernos (en la espectrometría de masas, por ejemplo) se obtiene un fenómeno que se denomina supresión de la ionización. Significa que cuando el componente ingresa al aparato, no se ioniza y no se ve, por lo cual se infravalora la concentración. Si se hace una separación mejor, la supresión de la ionización desaparece, y se observa el componente y su concentración real. Con los métodos modernos se obtienen ambas situaciones: concentraciones que disminuyen y concentraciones que aumentan respecto de los valores obtenidos con los métodos más antiguos. Pero de nuevo, no podría decir que los datos no son válidos, no lo sé, y no sabemos si lo son.

Presidente

688. Gracias. Dr. Sippell.

Dr. Sippell

689. No puedo sino coincidir con lo que se acaba de decir, y es sobre todo aplicable al primer período después del nacimiento. En el caso de los neonatos, los lactantes y los niños de corta edad un radioinmunoanálisis estándar comúnmente disponible comercialmente no puede detectar las concentraciones verdaderas, porque hay muchos otros esteroides que reaccionan en forma cruzada, por ejemplo, que realmente impiden determinar la concentración verdadera, por ejemplo, del estradiol-17 β . Y por lo tanto es necesario realizar una extracción, someter los extractos a un método de separación, cromatografía en columna líquida o HPLC, y luego se cuantifica, lo que se puede realizar por radioinmunoanálisis o por cromatografía gaseosa y creo que ahora el método nuevo es la cromatografía de masas en tándem, que permite realizar estos procedimientos de separación repetidamente y entonces, como dijo el Dr. De Brabander, se separan muchos picos que se pueden cuantificar de forma correspondiente. Considero que la metodología analítica está mejorando constantemente ahora mismo y, por consiguiente, realmente se deberían examinar los datos nuevos.

Presidente

690. Dr. Boobis.

Dr. Boobis

691. Señor Presidente, ya se ha explicado que la ciencia avanza, probablemente en pocos campos más que en la química analítica, donde los adelantos en las técnicas de espectrometría de masas han sido verdaderamente notables. Pero me gustaría ser un poco pragmático aquí. No es posible reevaluar los datos de los residuos de medicamentos veterinarios y plaguicidas todos los años, o cada dos años. La propia Unión Europea posee un programa de examen periódico de plaguicidas que tarda 10 años en volver programar un compuesto, y tal vez lleve mucho más tiempo debido a la necesidad de generar los datos, de modo que tenemos que vivir con los métodos que están disponibles. Estos han sido validados, los inmunoanálisis que se usaron en ese momento fueron validados para ese propósito, lo que no quiere decir que no haya métodos más nuevos y mejores, pero fueron validados en su momento, eran adecuados para el propósito. Señalaría que un método que se usa para medir concentraciones bajas de estrógenos en lactantes es una cuestión diferente de un método que se utiliza para medir residuos en alimentos. Los desafíos analíticos son bastante diferentes y los métodos que se desarrollaron en la década de los 80 para los residuos se adecuaban a ese propósito, y para eso fueron usados. Si usted pregunta sobre las concentraciones circulantes, esa es una cuestión diferente. Así que, en lo que se refiere a los residuos los métodos eran adecuados. Nosotros examinamos los datos en 1999. Sería poco realista esperar que se genere un conjunto completo de datos nuevos sobre residuos en un período de pocos años porque los métodos analíticos han progresado. En un período

adecuado de tiempo en el futuro, podrán generarse datos nuevos y no sería irracional en ese momento evaluar de nuevo los datos de la exposición.

Presidente

692. Gracias. Bien.

Comunidades Europeas

693. Pero son parte del archivo que las Comunidades Europeas presentaron al Grupo Especial, y se le proporcionaron a ustedes, Pruebas documentales 7 a 43, entre esas Pruebas documentales varias publicaciones proporcionan precisamente datos nuevos sobre residuos en la carne de animales tratados con estas hormonas para la estimulación del crecimiento. Pero no sólo eso, estos nuevos datos se han generado con los últimos métodos de detección y medición, los más recientes a los que ha hecho referencia el Dr. De Brabander. Por lo tanto, la pregunta es entonces ¿por qué estos datos nuevos que están disponibles y se obtuvieron con los métodos más nuevos con los que se cuenta no son suficientes para que el JECFA realice una nueva evaluación? Esta es la primera pregunta. Y, ¿por qué no se consideraría las Comunidades Europeas, que han realizado tal evaluación del riesgo basándose en esos datos, son parte de los datos disponibles más recientes que deban ser tomados en cuenta, como lo fueron los datos antiguos de las décadas de los 70 y los 80 que se presentaron al Codex? Gracias.

Presidente

694. ¿Puedo dar la palabra primero al Canadá y luego a la Dra. Wennberg?

Canadá

695. Gracias, señor Presidente. Tengo una pregunta para los expertos que han participado en el JECFA y es una pregunta para aclarar la diferencia entre el tipo de datos que se usan en una monografía sobre residuos y el tipo de datos que se usan en una monografía toxicológica, y si el avance de las técnicas analíticas relacionadas con el tipo de datos que se usarían en una monografía sobre residuos afectaría a los datos usados en la monografía toxicológica, que es la monografía a partir de la cual se recomienda la IDA. Así, una distinción entre los dos tipos de conjuntos de datos, el que se usaría para una monografía toxicológica y el conjunto de datos que se usaría para la monografía sobre residuos, y si los adelantos en las técnicas analíticas, los tipos de estudios que se harían para las monografías sobre residuos afectarían o no al tipo de estudios que se examinan en la monografía toxicológica, de la cual se deriva la IDA.

Presidente

696. Bien. Dra. Tritscher.

Dra. Tritscher

697. Gracias. Volviendo al gráfico que presenté ayer, la evaluación toxicológica y la evaluación de los residuos, y luego la evaluación de la exposición, son dos partes diferentes del procedimiento de evaluación del riesgo, y estos procedimientos se basan en conjuntos de datos diferentes. En el caso de los medicamentos veterinarios, para los estudios sobre residuos hay estudios del metabolismo, estudios del agotamiento de residuos, etc. en los animales productores de alimentos; de modo que es una especie diferente, hablamos de vacas, cerdos, en función de la finalidad para la que esté registrado el medicamento veterinario específico. En el caso de los estudios toxicológicos se tiene un conjunto de datos completamente diferente y se estudian especies animales de análisis normales, roedores en la

mayoría de los casos, y en el caso de las hormonas específicas a las que nos estamos refiriendo se examinaron muchos datos obtenidos en seres humanos en un estudio toxicológico. Hay cierta superposición, en particular en lo que concierne a los estudios metabólicos, con fines comparativos. Si el metabolismo es comparable en la especie animal estudiada, en los roedores, a lo que sucede sobre el terreno, en la aplicación real de los medicamentos veterinarios a los animales productores de alimentos. Creo que lo dejaré así.

Presidente

698. Por favor, sea breve.

Dra. Wennberg

699. En primer lugar, quisiera responder a lo que dijeron las Comunidades Europeas sobre sus datos. Por lo que puedo considerar desde el punto de vista de la secretaría del JECFA, como mencioné antes, las Comunidades Europeas nunca solicitaron la evaluación de estos datos. En segundo lugar, los expertos científicos designados por el Grupo Especial eran quienes debían examinar las pruebas documentales presentadas por las diferentes partes, de modo que eso no tiene nada que ver con el JECFA *per se*. Y el aspecto final que me gustaría exponer es que los datos sobre residuos que se evaluaron en 1999, les recuerdo a todos que lo que se analizó fueron las sustancias endógenas y exógenas juntas, junto con los metabolitos que resultan de la eliminación de las sustancias del organismo de los animales, y no hubo diferencia alguna entre la producción natural comparada con lo que se administró. Por lo tanto, normalmente había concentraciones bastante elevadas, de modo que el tema de las concentraciones bajas y las técnicas más avanzadas en este sentido no afecta de ningún modo a la evaluación, porque las concentraciones fueron elevadas en ambos casos y ligeramente más elevadas en algunos casos cuando se administraron hormonas, pero las concentraciones basales eran bastante elevadas tanto en los animales de control como en los animales de prueba. Gracias.

Presidente

700. Dr. Miyagishima, ¿quisiera ...?

Dr. Miyagishima

701. Gracias, señor Presidente. Simplemente quisiera asegurarme de que el Grupo Especial tiene claras las funciones diferentes que cumplen el Codex y el JECFA. En lo que se refiere al Codex, tiene un mecanismo incorporado que le permitiría cuestionar los LMR aprobados, y en ese caso el procedimiento es mediante la inclusión del compuesto en la lista de prioridades para reevaluación. Y la iniciativa debe ser tomada por un miembro, y no corresponde a la secretaría del Codex ni a otras partes tomar la iniciativa. Gracias.

Presidente

702. Habiendo escuchado lo que mencionaron los representantes del JECFA y del Codex, creo que está bastante claro que corresponde a los miembros y no a la secretaría misma el solicitar la evaluación de datos nuevos por el JECFA o el Codex, ¿correcto? Eso está bastante claro. El Canadá por favor.

Canadá

703. Sí, está bien, nuestra pregunta fue respondida adecuadamente. Gracias.

Presidente

704. Disponemos sólo de 15 minutos antes de la pausa para almorzar, pero como creo que ya se ha tratado una gran parte de las preguntas de las Comunidades Europeas, daré la misma oportunidad a los Estados Unidos y el Canadá durante el tiempo restante de la sesión de la mañana y de la sesión de la tarde, y luego volveremos a las preguntas restantes de las Comunidades Europeas, si es necesario, y de otros también. Bien. Daré la palabra a los Estados Unidos.

Estados Unidos

705. Gracias, señor Presidente. Una pregunta a los expertos que han hablado sobre la cuestión de la genotoxicidad del estradiol-17 β . Me pregunto, ¿las pruebas científicas en las que se basan las Comunidades Europeas en sus dictámenes respaldan la conclusión de que el estradiol-17 β es genotóxico *in vivo* en concentraciones inferiores a las asociadas con una respuesta hormonal?

Presidente

706. Los expertos tienen la palabra para realizar sus observaciones. Dr. Boobis.

Dr. Boobis

707. Me resulta difícil convencerme de que las pruebas indican tal cosa, porque tenemos que tener claro que la cuestión de la genotoxicidad del estradiol-17 β se ha abordado de varias maneras diferentes. En primer lugar, se usaron diversos criterios de valoración, diversos sistemas de prueba *in vitro* y diversos criterios de valoración *in vivo*, pero más particularmente se han usado precursores del supuesto metabolito genotóxico. Con bastante frecuencia lo que se ha administrado no es estradiol, es uno de los metabolitos o la quinona producida en una situación *in vivo* o incluso una situación *in vitro*, y son esos metabolitos los que generalmente han dado algún indicio de resultado positivo. Ahora, en mi opinión, la genotoxicidad del estradiol *in vitro* actúa de una manera distinta a la del mecanismo reactivo con el ADN de la sustancia original o del metabolito, que puede ser a través del ciclo de oxidorreducción, que genera especies reactivas del oxígeno o productos del proceso peroxidativo, y que en consecuencia se pueden superar los mecanismos protectores esenciales de desintoxicación y reparación mediante la adición de una concentración elevada, en relación con la original, de una concentración elevada del metabolito. De modo que lo que sucede es que se evita un umbral arbitrario (*de facto*) administrando dicho metabolito. Y esa es mi opinión acerca de lo que sucede *in vivo* cuando estos metabolitos dan un resultado positivo. Estos resultados positivos no son, a mi entender, una respuesta mutacional, son una respuesta genotóxica, y por tanto diría que aún no se me ha convencido de que el estradiol-17 β en concentraciones bajas sea capaz de producir una respuesta genotóxica *in vivo*.

Presidente

708. Gracias. Dr. Guttenplan, por favor.

Dr. Guttenplan

709. Hay pruebas recientes donde se han detectado aductos de ADN, que son productos del ADN dañado producidos como consecuencia de la reacción del estradiol con el ADN, en la orina. Hasta donde sé, estos datos sólo fueron presentados para su publicación. Sin embargo, las concentraciones son sumamente bajas y pongo en duda que estas concentraciones bajas tengan alguna importancia con respecto a la capacidad de inducir cáncer.

Estados Unidos

710. Gracias, señor Presidente. A modo de continuación, creo, a la observación del Dr. Guttenplan, para los expertos que han opinado por escrito sobre esta cuestión, ¿las pruebas científicas en las que se basaron las Comunidades Europeas en sus opiniones respaldan la conclusión de que el estradiol-17 β es cancerígeno en las concentraciones encontradas en los residuos de carne de ganado vacuno tratado con hormonas para la estimulación del crecimiento?

Dr. Boobis

711. Puedo ser muy breve, señor Presidente. Diría que no, que las pruebas presentadas no me convencen de que las concentraciones de estradiol-17 β presentes en el ganado vacuno tratado para la estimulación del crecimiento tengan la capacidad de producir cáncer en las personas expuestas a ellas.

Presidente

712. Gracias. Dr. Guttenplan, por favor.

Dr. Guttenplan

713. Nos solicitaron que opináramos sobre el potencial, y el potencial está ahí, pero creo que coincido con el Dr. Boobis en que, en la práctica real o en situaciones reales, el riesgo es mínimo.

Presidente

714. Gracias. Las Comunidades Europeas.

Comunidades Europeas

715. Presidente, quisiera volver a abordar un tema específico solo para aclararlo. ¿De modo que es correcto entender entonces que no podemos decir que no haya riesgo, sino que el riesgo es pequeño, mínimo como usted dice, pero que el riesgo no es nulo?

Dr. Guttenplan

716. El riesgo no es nulo. Realmente no podemos calcular estas concentraciones bajas, pero podría ser menos de uno en 1.000 millones. Pero nos solicitaron que calculáramos el potencial, y a mí esa palabra, "potencial", me resulta problemática en mis respuestas. Porque es casi como decir que es posible: sí casi cualquier cosas es posible, pero en una situación real ¿es probable que ocurra en magnitudes significativas? No.

Comunidades Europeas

717. Gracias. Esto es, creo, una aclaración importante. Aquí estamos hablando sobre los residuos de carne tratadas con hormonas para la estimulación del crecimiento, y la respuesta fue que el riesgo no es nulo, es pequeño y no puede evaluarse. De modo que no hablamos de riesgo nulo; considero que es importante aclararlo para el Grupo Especial y luego regresar a la pregunta. En el Grupo Especial anterior que examinó las sustancias en 1998 había otro experto en el lugar donde usted se sienta ahora, de nombre George Lucier, y él consideró en ese momento que habría un riesgo de uno en un millón derivado de los residuos en la carne, pero entonces los informes subsiguientes del Grupo Especial y del Órgano de Apelación dijeron que su conclusión no provenía de ejemplos concretos, de experimentos concretos llevados a cabo por él. Por lo tanto, esta afirmación que se ha hecho es muy importante. La conclusión de que el riesgo no es nulo proviene de los residuos en carne tratada con

hormonas de crecimiento; es pequeño, pero no podemos calcularlo. Por favor, podría usted confirmar esto.

Dr. Guttenplan

718. Sí, es correcto. Es pequeño, no podemos calcularlo. También podría decir que cada vez que cocinamos la carne producimos sustancias cancerígenas nuevas, de manera que cada vez que consumimos carne estamos aumentando la posibilidad de contraer cáncer por la carne, pero la probabilidad es muy pequeña.

Presidente

719. Permítame dar la palabra al Dr. Boisseau y al Dr. Boobis y luego de nuevo a los Estados Unidos.

Dr. Boisseau

720. Gracias, señor Presidente. En lo que se refiere a este potencial cancerígeno asociado a las propiedades hormonales del estradiol volvemos a un problema general. Cuando se llevan a cabo estudios sobre carcinogenicidad a largo plazo en animales, si queremos ver algo estamos obligados a utilizar dosis grandes que no tienen nada en común con los contenidos de residuos en los productos, porque si utilizáramos cantidades más o menos similares al contenido de residuos no se vería nada. Por lo tanto, como en el caso de las pruebas a corto plazo para evaluar la genotoxicidad de mutágenos utilizamos cantidades importantes y cuando hay un efecto cancerígeno establecemos una relación entre la dosis y el efecto en el ámbito experimental elegido. Una vez establecida, y si efectivamente existe esta relación entre el efecto y la dosis, el problema se torna complicado porque se trata de extrapolar de esta situación experimental a las dosis pequeñas para saber si hay un umbral y cuál es el posible efecto asociado a una dosis pequeña. Y eso simplemente no lo sabemos hacer. En consecuencia, el JECFA, como otros comités, utiliza el principio del factor de seguridad. Es cierto que es un sistema simplista, es cierto que es criticable ya que según la pendiente de la relación dosis-efecto, un mismo factor de seguridad va a dar protecciones diferentes. Pero, como decía Sir Winston Churchill respecto a la democracia, decía que sin duda no era un sistema ideal de gobierno pero que los otros sistemas eran peores.

721. Efectivamente, los modelos matemáticos de extrapolación, según el modelo que se elija, según los criterios que se tomen en consideración a partir de los mismos datos, se obtendrán resultados muy diferentes a partir de los mismos datos. Así pues, finalmente, y siendo pragmáticos, el sistema elegido vale lo que vale, seguramente no es perfecto pero vale tanto como otros. Así que, cuando se afirma, como acabo de escuchar, a saber, que cuando se tiene una relación dosis-efecto al final de un estudio sobre carcinogénesis y no se puede decir que el riesgo sea nulo con las dosis pequeñas, simplemente no se sabe nada, no se puede afirmar que existe, y tampoco que no existe. Por consiguiente, para protegerse y proteger la salud pública el JECFA ha establecido el factor de seguridad de 1.000, en general, que según creo da garantías. Pero no se puede adelantar nada, no se puede demostrar y tampoco se puede alarmar a las poblaciones, porque en estos casos no se trata únicamente de las hormonas sino de todo el resto, de todo el trabajo realizado por el JECFA con otras sustancias, del trabajo que se ha hecho en el ámbito de la Unión Europea, porque todo el mundo trabaja de la misma manera. Entonces tengamos cuidado al querer cuestionar un método general de trabajo a partir de las hormonas, no hay razón para detenerse en las hormonas, haría falta cuestionar todo lo que se ha hecho desde hace 20 años. Gracias.

Presidente

722. Dr. Boobis.

Dr. Boobis

723. Gracias, señor Presidente. Quiero referirme a temas bastante similares y seré breve. Primero, mi opinión es que el riesgo de cáncer debido a las concentraciones de estradiol usado según las buenas prácticas veterinarias como estimulador del crecimiento, es tal que no es apreciable. Esta es la definición de la IDA, de modo que creo que el enfoque del umbral y el del factor de seguridad, que se usan ampliamente para compuestos que no son genotóxicos de acción directa, es adecuado para este compuesto. Y como señaló el Dr. Boisseau, cuando decimos no apreciable, es porque ningún asesor de riesgo digno de tal designación va a decir riesgo nulo, una garantía absoluta de seguridad. Esto es la base de toda evaluación del riesgo. Si los responsables de formular políticas, los gestores de riesgo, buscaran una certidumbre de riesgo nulo, deberían proporcionar los métodos que generen ese grado de seguridad. Éstos aún no se conocen y no me queda claro cómo se realizaría una evaluación del riesgo y se garantizaría eso, sin garantizar una exposición nula, y desde luego esto haría que se suspendiera en su totalidad el uso de todos los compuestos que presentaran algún riesgo, sea cual fuere, y todos tienen algún riesgo. Gracias.

Presidente

724. Gracias. Permítanme dar la palabra al Canadá porque he visto la bandera levantada desde hace mucho tiempo.

Canadá

725. Señor Presidente, si las Comunidades Europeas tienen realmente una pregunta complementaria específica en lugar de un monólogo y una polémica continuos con los expertos, podemos esperar su pregunta y luego plantearemos la nuestra.

Comunidades Europeas

726. Gracias, señor Presidente. No va a ser un monólogo sino una pregunta precisa. Dr. Boobis, gracias por aclarar que "no apreciable" no significa nulo, sino que es un riesgo pequeño. Pero suponiendo que sea de uno en un millón, suponiendo que ese sea el riesgo de los residuos presentes en la carne tratada con hormonas para la estimulación del crecimiento de acuerdo con las buenas prácticas veterinarias. ¿Esto es lo que usted dijo?

Dr. Boobis

727. Preferiría que no se pongan palabras en mi boca, Presidente. Intenté dar mis respuestas tan precisamente como me fue posible, espero que hayan sido claras. Lo que dije fue que había un riesgo muy bajo, no dije que era uno en un millón, podría ser mucho menos que eso.

Comunidades Europeas

728. Pero no es nulo.

Dr. Boobis

729. Hablo de un riesgo potencial, no necesariamente real, digo que no podemos garantizar absolutamente la ausencia de riesgo. Si eso fuera posible me gustaría mucho que un gestor del riesgo proporcionara la metodología para hacer eso con cualquier compuesto, sea cual fuere. Es el principio esencial de toda evaluación del riesgo, en la Unión Europea y en el JECFA y en todas las otras organizaciones que realizan evaluaciones del riesgo de sustancias químicas. Aquí, no entraré en los

detalles sobre la metodología para la evaluación del riesgo, pero una de las preguntas era si el JECFA usó los enfoques de evaluación del riesgo más avanzados, y la respuesta es que sí lo hicimos, y esos enfoques aún son generalmente aceptados en todo el mundo como el modo más adecuado de evaluar el riesgo derivado de los compuestos a los que están expuestos los seres humanos.

Presidente

730. Gracias. Tiene la palabra ahora el Canadá.

Canadá

731. Gracias, señor Presidente. Recordemos la discusión de ayer sobre los componentes de la evaluación del riesgo, y en particular las circunstancias en las que debe realizarse una evaluación de la relación dosis-respuesta. Como resultado de la falta de pruebas que han indicado varios expertos sobre la genotoxicidad del estradiol, ¿opina usted que debe evaluarse la relación dosis-respuesta en una evaluación del riesgo del estradiol en este caso?

Presidente

732. Dr. Boobis y luego el Dr. Boisseau.

Dr. Boobis

733. A tenor de la evaluación basada en la ponderación de las pruebas de la genotoxicidad del estradiol ... y simplemente quisiera aclarar un tema, no creo que nadie de este lado de la mesa haya negado que el estradiol sea un genotóxico *in vitro*, no hay ninguna prueba sólida de que sea mutágeno, pero ciertamente es un genotóxico *in vitro*, pero a tenor de la ponderación de las pruebas, ciertamente la opinión del JECFA era que eso se debía a un mecanismo que probablemente tiene un umbral y, por consiguiente, sería adecuado y necesario realizar un análisis de la relación dosis-respuesta de las respuestas *in vivo*, porque cualquier mecanismo subyacente tendría un umbral en opinión de los expertos presentes.

Presidente

734. Gracias. Dr. Boisseau.

Dr. Boisseau

735. Gracias, señor Presidente. Quiero hacer una observación rápida sobre el concepto de riesgo nulo que ha sido adelantado por las Comunidades solamente para recordar, en lo que se refiere al menos a las sustancias autorizadas y agregadas deliberadamente como aditivos o como medicamentos veterinarios, por lo tanto administradas a los animales, que este concepto de riesgo nulo ha sido abandonado desde hace al menos 20 años. Sólo es válido hoy para productos prohibidos. En este caso efectivamente debe utilizarse el método analítico más sensible para comprobar la ausencia de fraude. Por tanto, si comprendí bien, en lo que concierne al estradiol con su riesgo de cáncer asociado a un efecto hormonal, pensamos que la extrapolación a las dosis bajas no permite eliminar el riesgo mínimo, pero en este caso, repito lo que ya he dicho esta mañana, no es necesario perder de vista la característica del estradiol para no hablar más que de esta hormona, de que no es un xenobiótico y que una parte de los residuos procede naturalmente de la fisiología de los animales. Entonces, si inferimos que el riesgo nulo relativo a residuos ínfimos de estradiol no existe, ¿de qué hablamos una vez más? ¿Es necesario prohibir el consumo de carne de vacuno porque sin tratamiento aporta su contribución en términos de estradiol susceptible, según esta argumentación, de generar un riesgo, por escaso que sea, pero que en ningún caso será nulo? Una vez más, si no se toma en cuenta la

administración del estradiol, el riesgo, por escaso que sea, ya existe con la carne normal. De modo que es necesario tener esto presente, lo que impone una evaluación cuantitativa del riesgo puesto que incluso sin la administración de estradiol a los animales estaríamos, hablo en condicional, expuestos a este riesgo.

Presidente

736. Daré la palabra a la Dra. Tritscher y al Dr. Boobis.

Dra. Tritscher

737. Gracias. Me gustaría hacer algunas observaciones y aclaraciones generales con respecto a las evaluaciones de la relación dosis-respuesta. Lo que hay que diferenciar aquí es lo que ya discutimos ayer, lo siento si repito algo, pero es la diferencia entre una evaluación cualitativa y una cuantitativa de la relación dosis-respuesta. Una evaluación cuantitativa de la relación dosis-respuesta requiere la extrapolación al margen de dosis bajas que está fuera de los estudios experimentales observados. Y esta extrapolación hacia niveles de exposición bajos requiere la inclusión de varias hipótesis dentro de un modelo matemático para describir la forma de la curva de dosis-respuesta en el margen de exposición bajo. Y si esto es posible o no con un nivel razonable, un nivel aceptable de incertidumbre y el nivel aceptable de hipótesis que se incluyen, depende por completo de los datos disponibles. No depende del compuesto, depende exclusivamente de la calidad y la adecuación de los datos en primer lugar. En este contexto quisiera señalar que hay mucha discusión con respecto a la evaluación de la relación dosis-respuesta y la extrapolación a las dosis bajas en particular. Y el Programa Internacional de Seguridad de las Sustancias Químicas ha celebrado una consulta internacional de expertos sobre la evaluación de la relación dosis-respuesta en general, y los expertos definen un procedimiento de seis pasos para dicha evaluación donde el primero, quizá los tres primeros, no recuerdo el diseño exacto ahora, pero los tres primeros son concordantes y acaban con la NOAEL y la IDA, porque esta es una evaluación de la relación dosis-respuesta donde no se hace ninguna extrapolación al margen de dosis baja fuera del margen observable. Pero entonces, en función de la calidad de los datos, la fiabilidad de los datos, se puede hacer la extrapolación a las dosis bajas. Sin embargo, cualquier extrapolación a dosis bajas se basa en un modelo matemático, es la mejor estimación posible. Pero esto permitiría una estimación cuantitativa de un riesgo, de nuevo, una estimación cuantitativa de un riesgo a cierto nivel de exposición. Pero para lograr esa evaluación cuantitativa de la relación dosis-respuesta, es necesario tener los datos adecuados, y no creo que en el caso de las hormonas haya datos adecuados.

Presidente

738. Gracias. Dr. Boobis.

Dr. Boobis

739. Simplemente quiero enfatizar la generalidad de la aceptabilidad del concepto de riesgo nulo. Esta es la definición de la EMEA de una IDA para el establecimiento de los niveles máximos de residuos de productos medicinales de uso veterinario en alimentos de origen animal, estrictamente congruente con la cuestión que estamos tratando. La IDA es la estimación del residuo, expresada en términos de microgramos o miligramos por kilogramo de peso corporal que podría ingerirse diariamente durante toda la vida sin ningún riesgo apreciable para la salud. Así que la EMEA, un órgano de la Unión Europea, al parecer no ha podido presentar, como no lo hemos hecho en el JECFA ni lo ha hecho nadie más, una metodología que pueda garantizar la ausencia de riesgo.

Presidente

740. Brevemente, muy brevemente.

Comunidades Europeas

741. Bien, en beneficio del Dr. Boobis debo aclarar que la EMEA solo es un órgano que depende de la Comisión Europea y evalúa las sustancias sólo para el tratamiento terapéutico, no para la estimulación del crecimiento. Así que esta afirmación no tiene absolutamente ninguna pertinencia para los residuos de carne tratadas con hormonas para la estimulación del crecimiento. Esta es la función de la EFSA. Pero señor Presidente si usted me permite ...

Dr. Boobis

742. ¿Significa eso que puede haber un riesgo nulo en otras circunstancias, y podría solicitar a las Comunidades Europeas que proporcionen una referencia acerca de dónde encontrar la metodología para aplicarla en mi trabajo?

Presidente

743. Disculpenme, ya han pasado cinco minutos de la una y los intérpretes no estarán disponibles de ahora en adelante, de modo que si todos están de acuerdo, reanudaremos nuestra discusión por la tarde con más preguntas de los Estados Unidos. La reunión empezará a las 3 de la tarde aquí en esta sala.

28 de septiembre de 2006, por la tarde

Canadá

744. Presidente, quiero plantear una cuestión de procedimiento, que se originó como resultado de la breve presentación de lo que parecían ser pruebas nuevas en el proyector. Como creo haber mencionado ayer, hemos considerado este ejercicio como una oportunidad para que el Grupo Especial explorara las cuestiones con los expertos en la medida de lo posible. Hemos intercambiado con usted cartas y aclaraciones acerca de cómo pensábamos que podríamos proceder, en particular en lo que se refiere a la clase de argumentación y pruebas que podrían presentarse ante usted, y usted ya ha dado la respuesta y ha reiterado esa respuesta ayer por la mañana. Durante los últimos dos días creo que nos hemos moderado bastante con relación a plantear objeciones de procedimiento cada vez que hemos escuchado declaraciones con un carácter más cercano a la argumentación que a la pregunta; pero realmente creo que es verdaderamente importante mantenerse en la buena senda. Lo que se vio en la pantalla no lo habíamos visto antes, en esa medida son pruebas nuevas y si las Comunidades Europeas proponen presentar pruebas nuevas, entonces queremos una resolución suya acerca de que la provisión de pruebas nuevas simplemente no se permite. Usted ya lo ha estipulado, lo ha enfatizado ayer, y llegado este punto creo que debería ser algo más que un recordatorio, debería ser una resolución del Presidente. Gracias, señor.

Presidente

745. Gracias.

Comunidades Europeas

746. Quisiera hacer una observación. Puede hacerse de modo verbal, aunque puede hacerse mejor por medio de un diagrama, y es en respuesta a las observaciones realizadas por los científicos esta mañana, no es una prueba nueva. Si la delegación canadiense piensa que esto será considerado como una prueba nueva que no ha visto, podemos presentarlo verbalmente. Pensamos que de esta manera

sería más fácil comprender la observación que quisiéramos formular. Y es en respuesta a lo que han dicho los científicos, de modo que no estamos presentando pruebas nuevas; es en el desarrollo natural del diálogo en esta sala que quisiéramos hacer esta observación. Como dije, podemos plantearla de modo verbal o podemos hacerlo mediante diagramas para que todos comprendan lo que dijo uno de nuestros científicos. Eso es todo.

Presidente

747. Gracias. Primero tienen la palabra los Estados Unidos y luego el Canadá.

Estados Unidos

748. Simplemente quisiera hacer una observación rápida, señor Presidente, y estaré encantado de avanzar también con nuestras preguntas. Es difícil decir que una prueba responde a una pregunta cuando se tiene preparada una diapositiva en PowerPoint, y creo que, tanto si la prueba es verbal como si se presenta mediante alguna ayuda visual, tengo que apoyar el análisis del Canadá sobre esta cuestión.

Presidente

749. El Canadá.

Canadá

750. Gracias, señor Presidente. Deseo subrayar que la observación presentada por los expertos científicos que formen parte de la delegación de la Comisión Europea o bien es un testimonio de experto o es una prueba nueva en la medida en que se presenta para cuestionar lo que han presentado los expertos científicos del Grupo Especial. Si las Comunidades Europeas tienen una pregunta para formular basada en lo que está en el expediente lo pueden hacer, pero si es un tema nuevo, entonces es o un testimonio adicional o una prueba nueva de la Delegación de las Comunidades Europeas, y eso no está permitido. Gracias, señor.

Presidente

751. Bien. Las Comunidades Europeas.

Comunidades Europeas

752. Tal vez una aclaración para la delegación canadiense. La delegación canadiense se estaba refiriendo a una publicación citada esta mañana por el Profesor Sippell, del año 2001. No me consta que esté en el expediente. Quizá el Canadá quiera hacer una observación.

Presidente

753. Los Estados Unidos.

Estados Unidos

754. La publicación del Dr. Sippell realmente se citó en realidad en las observaciones de los Estados Unidos sobre las observaciones de los expertos, de modo que está en el expediente.

Presidente

755. Sí, ustedes tienen la palabra.

Comunidades Europeas

756. El Profesor Boobis esta mañana ha hecho referencia a una nueva publicación de Klein, que nosotros no conocíamos, y nos hemos encontrado ahora con los datos. ¿No nos permiten hacer una observación sobre eso? No comprendo cuál es el propósito de esta reunión si no podemos formular observaciones sobre algo sobre lo cual se acaba de hacer referencia.

Presidente

757. Antes de responder a esa pregunta, ¿podría usted responder a la observación que acaba de plantear la delegación canadiense, acerca de si es un testimonio de los expertos de la Delegación de las Comunidades Europeas o una prueba nueva?

Comunidades Europeas

758. Presidente, no es ninguna de las dos cosas. Es simplemente una pregunta en la que se utiliza un medio de presentación o se formula de modo verbal; no es ni una prueba nueva ni un testimonio adicional.

Presidente

759. Así pues, con ese entendimiento ¿están de acuerdo el Canadá y la delegación de los Estados Unidos en que la Delegación de las Comunidades Europeas continúe con su presentación verbal sobre los asuntos que tengan, con pantalla de vídeo o sin ella?

Canadá

760. Dos aspectos, señor Presidente. Entiendo en primer lugar que como cuestión de procedimiento creo que los Estados Unidos van a ser los siguientes en preguntar. Es imposible decir antes de escuchar la pregunta si estamos de acuerdo con la pregunta como testimonio de experto o como una cita. No sé lo que eso significa. Pero muy simplemente, si surge un tema fuera del expediente que cuestiona o impugna lo que han dicho los expertos, y no hemos sido informados acerca de él, no podemos responder al tema planteado por las Comunidades Europeas. Ese es el propósito de las normas de procedimiento establecidas. Así que todo lo que puedo decir es que para su beneficio, y para permitir la continuación del proceso, nosotros podemos acceder a escuchar la pregunta. Sin embargo, nos reservaremos el derecho de plantear una objeción al procedimiento y, en ese momento, de solicitarle que rechace la pregunta. Si eso ayuda a que el proceso avance, estaremos de acuerdo.

Presidente

761. A mi entender, el hecho de tomar cierto argumento o presentación de opiniones o documentación como prueba, depende del Grupo Especial. No sé si nosotros como Grupo Especial tenemos que dictar una resolución sobre ese tema de procedimiento en este momento particular, pero el aceptarlo como prueba o argumento o lo que sea, será decisión del Grupo Especial. Así que, para evitar que este proceso se suspenda o se interrumpa espero que la Delegación de las Comunidades Europeas sea muy clara en este punto, de modo que los Estados Unidos y el Canadá puedan estar de acuerdo en continuar a partir de aquí. ¿Tiene algo más que aclarar sobre el tema planteado por la delegación canadiense, una vez más?

Comunidades Europeas

762. Presidente, para ser totalmente sincero con usted, no he comprendido enteramente el tema. ¿La delegación canadiense está diciendo que las Comunidades Europeas no pueden hacer intervenir a sus propios expertos o a parte de la delegación a fin de proporcionar una opinión científica sobre las cuestiones que han sido discutidas aquí? Gracias.

Presidente

763. No creo que esa sea la cuestión. El Canadá tiene la palabra.

Canadá

764. Coincido con usted, señor Presidente, esa no es la cuestión.

Presidente

765. Las Comunidades Europeas.

Comunidades Europeas

766. Podría el delegado del Canadá volver a plantear el tema, por favor.

Canadá

767. Señor Presidente, es muy sencillo. Vemos algo en la pantalla que no hemos visto antes; los otros expertos aquí presentes no lo han visto antes; no podemos responder a eso. Ahora, sea lo que sea, una observación, una prueba, un argumento, un testimonio de experto ofrecido por alguno de los expertos, no lo hemos visto antes; no podemos responder a ello. No sé si los expertos lo han visto antes. Se ha introducido algo en este proceso que no estaba en el expediente y esa es la observación simple que estamos planteando. Si los expertos de la Delegación de las Comunidades Europeas escuchan algo que dicen los expertos del Grupo Especial y discrepan; si hay algo que hayan dicho que no se ajusta al expediente, ellos lo impugnan, pero no pueden traer algo que no hayan visto antes, eso simplemente no está de acuerdo con las normas.

Comunidades Europeas

768. Antes de que usted se pronuncie, puedo proporcionar una salida. Nosotros no insistimos, no queremos retrasar más estos procedimientos, de modo que no mostraremos esta diapositiva, pero apreciaríamos poder contar más tarde con un minuto para presentar el tema verbalmente, del mismo modo en que hemos hecho observaciones verbalmente durante todo el día de ayer y de hoy, y como no hemos visto ni oído las observaciones del Canadá ni los argumentos que iban a presentar verbalmente, no sabemos lo que van a decir ahora. Estamos en la misma situación. De modo que sólo para soslayar el problema y evitar retrasos, no vamos a mostrar la diapositiva en este caso para complacer y satisfacer a la delegación canadiense. Gracias.

Presidente

769. Considero que esa es una respuesta bastante positiva de la Delegación de las Comunidades Europeas, y quisiera recordar a todas las delegaciones que el propósito de esta reunión, como mencioné en mi declaración inicial de ayer, es obtener el asesoramiento de los expertos que ha invitado el Grupo Especial, para que el Grupo Especial pueda escuchar sus opiniones sobre las cuestiones científicas y técnicas en cuestión. En ese contexto, considero que estamos aquí para

plantear cualquier pregunta u observación a los expertos a fin de obtener su opinión y asesoramiento, no en la forma de una presentación de documentos sobre pruebas o como quieran llamarlos, de modo que espero que al formular las preguntas las delegaciones no entren en el tipo de acción de presentar pruebas nuevas, documentos nuevos o datos nuevos. Con ese entendimiento, las delegaciones estadounidenses y canadiense aceptan que la Delegación de las Comunidades Europeas tenga la oportunidad de presentar su argumento un poco después, durante nuestra discusión esta tarde. Y daré la palabra a la delegación de los Estados Unidos porque, como mencioné esta mañana, nos detuvimos durante nuestras discusiones cuando la delegación de los Estados Unidos estaba planteando sus preguntas. Bien. Los Estados Unidos: tienen la palabra.

Estados Unidos

770. Gracias, señor Presidente. Continuando con las preguntas, me gustaría cambiar de tema y hablar sobre las otras cinco hormonas en cuestión en estos procedimientos. A los expertos con experiencia en la evaluación del riesgo, que hablaron sobre esta cuestión en sus respuestas: ¿las pruebas científicas en las que basaron las Comunidades Europeas sus opiniones respaldan la conclusión de que no es posible completar una evaluación del riesgo para esas hormonas?

Presidente

771. El uso de la palabra está disponible para observaciones o respuestas de los expertos. Las Comunidades Europeas.

Comunidades Europeas

772. Gracias, señor Presidente. Es una cuestión de orden, creo. Esta es una pregunta sobre gestión del riesgo, creo. Esta pregunta, como está planteada, requiere que los científicos digan si como gestores del riesgo nosotros podemos hacer una evaluación del riesgo. No tengo ninguna objeción a que los Estados Unidos planteen esta cuestión, pero deben plantearla como una pregunta dirigida a los científicos expertos en riesgo durante la evaluación del riesgo, no a los gestores del riesgo. Gracias.

Presidente

773. Antes de dar la palabra a los Estados Unidos, permítanme preguntarles a los expertos si tienen alguna opinión u observaciones sobre este tema. La pregunta fue planteada primero a los expertos. Dr. Boobis.

Dr. Boobis

774. No puedo hablar por las Comunidades Europeas y creo que lo que se ha dicho es bastante correcto. Puedo hablar por el JECFA en el que participé y en nuestra opinión teníamos información suficiente para completar una evaluación del riesgo. No sé si eso es útil, pero esa era la situación cuando analizamos los datos disponibles sobre esas otras cinco hormonas.

Presidente

775. Gracias. Dr. Cogliano.

Dr. Cogliano

776. Creo que la manera en que analizaría preguntas como esta es que es posible completar las evaluaciones del riesgo hasta cierto punto. El CIIC podría hacer las evaluaciones de aquéllas, pero la evaluación del riesgo del CIIC se detiene con la identificación del peligro y una declaración sobre si

estas hormonas son cancerígenas o no. La evaluación del JECFA continúa luego desarrollando una IDA, lo que implica analizar los estudios con animales, y seleccionar la dosis con la que consideran que no se observan efectos adversos para la salud, teniendo en cuenta todo lo posible y dividiendo por los factores de seguridad. Esa es otra evaluación del riesgo más detallada que la que realiza el CIIC. Un nivel de mayor detalle en la evaluación del riesgo sería realizar una curva de la relación dosis-respuesta hasta las dosis más bajas e intentar predecir lo que pasaría a concentraciones muy bajas, cuánto aumentaría el riesgo, en caso de haberlo. Y considero que la mayoría de las personas aquí presentes han sido muy renuentes decir que se pueden extrapolar las curvas de dosis-respuesta y obtener alguna clase de concentración precisa. Por lo tanto, considero que cuando a veces decimos que se puede completar una evaluación del riesgo, creo que no se puede hablar simplemente de una evaluación del riesgo, sino de un tipo particular de evaluación del riesgo. Creo que se puede realizar una evaluación del riesgo que sea un tipo de evaluación del riesgo como el de la IDA, pero no se puede realizar una evaluación del riesgo que sea una curva de la relación dosis-respuesta completa e intentar alcanzar una predicción del riesgo a niveles de exposición muy bajos.

Presidente

777. Bien. Los Estados Unidos.

Estados Unidos

778. Entonces, quizás una buena manera de continuar sería preguntar: ¿las pruebas científicas en las que basan las Comunidades Europeas sus dictámenes respaldan la conclusión de que cualquiera de estas cinco hormonas es cancerígena en las concentraciones que se encuentran en los residuos presentes en la carne de ganado vacuno tratado con hormonas para la estimulación del crecimiento?

Presidente

779. Dr. Boobis.

Dr. Boobis

780. Mi opinión sería que, dada la información de que se disponía, habría sido posible concluir que no había prueba alguna de que, a las concentraciones presentes en la carne, estos compuestos constituyeran un riesgo de cáncer en los individuos así expuestos.

Presidente

781. Gracias. ¿Alguna otra observación? Las Comunidades Europeas.

Comunidades Europeas

782. Presidente, no quisiera formular una pregunta ahora, pero ¿tendré la oportunidad de tratar este tema después, si usted me permite, de modo que dé la oportunidad a la delegación canadiense para continuar?

Presidente

783. Si es una única pregunta, entonces daré ahora la palabra a la Delegación de las Comunidades Europeas, pero si usted tiene que continuar sobre esto, volveré más tarde.

Comunidades Europeas

784. Bien, creo que nos gustaría solicitarle al Dr. Boobis y quizá a los otros científicos que aclaren de qué tipo de riesgo estamos hablando. ¿Es el mismo del que hablábamos antes, ningún riesgo apreciable, o ningún riesgo en absoluto? No quiero necesariamente volver a generar toda esta discusión de nuevo, pero sostenemos que aquí no estamos hablando acerca de un riesgo teórico, no estamos hablando acerca de un riesgo nulo, estamos hablando de un riesgo que no ha sido medido, que es difícil de cuantificar. Este es el tema y esto es, creo, útil para aclarar porque hay regímenes jurídicos diferentes que aplicamos para el estradiol y las otras cinco hormonas. Gracias.

Presidente

785. Dr. Boobis.

Dr. Boobis

786. En el caso de las cinco hormonas y el estradiol, el riesgo sobre el que estamos hablando se basa en la opinión de que para cualquier respuesta cancerígena hay un umbral y por consiguiente es posible aplicar el enfoque del factor de seguridad, ampliamente usado en la determinación de una IDA, y que cualquiera que sea la definición de la IDA por quienquiera que desee establecerla, estos compuestos pertenecen a esa categoría. No usaré el término "sin riesgo apreciable" porque han sido interpretados continuamente de manera errónea.

Presidente

787. Gracias. Los Estados Unidos.

Estados Unidos

788. Gracias, señor Presidente. Sólo tengo un par de preguntas más. A los expertos que valoraron la evaluación del riesgo de las Comunidades Europeas, ¿las pruebas científicas, que incluyen los estudios epidemiológicos presentados por las Comunidades Europeas en su dictamen, respaldan la conclusión de que el consumo de residuos de estas cinco hormonas en la carne de ganado vacuno tratado con fines de estimulación del crecimiento ocasiona otros riesgos para la salud humana, como efectos sobre el sistema inmunitario?

Presidente

789. Antes de dar la palabra a alguno de los expertos; vi que el Dr. Guttenplan levantó su bandera antes. Doy la palabra al Dr. Guttenplan.

Dr. Guttenplan

790. Con respecto a las cinco hormonas adicionales, así como dijimos que no hay ningún riesgo apreciable derivado del estradiol, entonces las otras cinco hormonas ocasionan un riesgo mucho menos que apreciable, porque no veo ninguna prueba en los estudios realizados con animales enteros de que alguno de esos compuestos tenga efectos genotóxicos o cancerígenos.

Presidente

791. Daré la palabra primero al Dr. Boobis.

Dr. Boobis

792. Presidente, si se trata de una continuación de eso, iba a responder la siguiente pregunta.

Presidente

793. ¿El Dr. Boisseau va a responder la pregunta ahora o está relacionada con la pregunta presentada por los Estados Unidos?

Dr. Boisseau

794. Gracias, señor Presidente. Esto va justamente en el sentido de lo que acaba de decirse en respuesta a la pregunta de las Comunidades. Así pues, no voy a repetir lo que ha dicho el Dr. Boobis en relación con las condiciones de establecimiento del umbral de la IDA, pero hay un factor de seguridad suplementario del que ha hablado la Dra. Wennberg esta mañana, creo, y es que la exposición de un consumidor a los residuos es claramente muy inferior a la dosis que sería aceptable respecto a la IDA. Luego no hay que olvidar que además del factor de seguridad que se determinó y se aceptó para determinar una IDA, hay otro factor de seguridad ya que la dosis, la IDMT, la dosis ingerida de hecho es muy inferior, alrededor del 4 por ciento para el estradiol, a la dosis que se toleraría con respecto a la IDA. No hay que olvidar este otro factor de seguridad que minimiza también el riesgo, en caso de que lo haya.

Presidente

795. Me pregunto si hay algún otro experto que esté preparado para responder a la pregunta de los Estados Unidos, no la de las Comunidades Europeas. Los Estados Unidos.

Estados Unidos

796. Señor Presidente, simplemente quisiera reiterar mi otra pregunta, el Dr. Boisseau y el Dr. Guttenplan se refirieron elocuentemente a la cuestión del nivel de riesgo. Pero, [querría saber] si las Comunidades Europeas han aportado realmente pruebas científicas que respalden la conclusión de que alguna de estas cinco hormonas planteará otros riesgos para la salud cuando se utilice para la estimulación del crecimiento en ganado vacuno.

Presidente

797. Gracias. Dr. Boobis.

Dr. Boobis

798. No he visto ninguna prueba de que las concentraciones presentes en la carne tras el uso de las cinco hormonas según las buenas prácticas veterinarias, de que haya riesgo para la salud humana.

Presidente

799. Gracias. ¿Algún otro experto desea responder? Las Comunidades Europeas.

Comunidades Europeas

800. Presidente, creo que ahora es tal vez el momento en que nos gustaría hacer una observación con el diagrama, podemos hacerlo verbalmente sobre de esta misma cuestión, de modo que, en lugar de hacerlo más adelante, probablemente usted nos otorgue uno o dos minutos para hacer esta pregunta; se relaciona precisamente con este tema.

Presidente

801. ¿Puedo solicitar a la Delegación de las Comunidades Europeas que lo hagan en forma de formulación de preguntas en lugar de hacer una presentación?

Comunidades Europeas

802. Mi nombre es Frederik Vom Saal y soy Profesor de Biología en la Universidad de Missouri. Agradezco la oportunidad de dirigirme al Grupo Especial y a los expertos, y la primera cuestión se relaciona con lo que se acaba de decir, y me gustaría hacerle una pregunta al Dr. Sippell, que trabaja con el sistema. En estudios realizados en animales observamos que diferencias muy pequeñas -y cuando digo pequeñas en lo que se refiere a concentraciones de estradiol libre a 0,05 partes por millón de millones, es decir 0,05 picogramos por ml de estradiol- se relacionan con diferencias en el tamaño de la próstata de los animales, y esto sugiere que diferencias basales muy pequeñas en la concentración de estrógeno se relacionan con diferencias entre individuos, y sabemos que los individuos tienen concentraciones diferentes de estrógeno y respuestas diferentes a ellas, y cuando administramos estrógeno adicional a estos animales, la magnitud de la respuesta es mayor en el animal con la máxima concentración basal de estrógeno, y eso muestra que en realidad no hay ningún umbral, porque la cantidad endógena de hormona ya está por encima del umbral y la cantidad agregada de hormona en, nuevamente, una cantidad increíblemente pequeña, por debajo de una parte por millón de millones, es detectable contra esta cantidad basal muy pequeña. De modo que le preguntaría al Dr. Sippell si ¿realmente cree que cuando se come carne que contiene estrógenos, si el nivel basal contra el cual se está operando, debe considerarse cero, del mismo modo en que se hace en una evaluación del riesgo típica para calcular la ingesta diaria admisible, o si es la cantidad endógena, que ya ha superado el umbral, y cualquier cantidad agregada a eso, lo que va a aumentar el riesgo y los tipos de efectos causados por la hormona endógena? ¿Es esta una pregunta que usted pueda responder?

Presidente

803. Dr. Sippell.

Dr. Sippell

804. Es, desde luego, difícil responder como médico a una pregunta de este tipo, pero por la experiencia que tenemos con las concentraciones bajas, ya lo mencioné varias veces, con las concentraciones sumamente bajas que han sido determinadas mediante estos nuevos análisis recombinantes, realmente es concebible que esta carga adicional de estradiol plantee un riesgo para los niños muy pequeños y en particular para los niños varones prepúberes, y esto concuerda con la sensibilidad muy pero muy alta de los niños y niñas prepúberes a los estrógenos inducidos con otros propósitos. Quiero decir, digamos, mencioné el ejemplo de las niñas con síndrome de Turner, a quienes se trata con cantidades realmente mínimas de estradiol.

Sra. Orozco

805. Quisiera aprovechar su conocimiento para plantear una pregunta. Si, en su opinión, tales cantidades mínimas de estrógenos adicionales crean un riesgo apreciable o más que apreciable, ¿por qué al parecer no observamos efectos en los niños y niñas prepúberes o en una fase más tardía de sus vidas por consumir huevos, carne y leche?

Dr. Sippell

806. Esa es realmente una pregunta excelente. Una de las partes importantes de la respuesta a eso es preguntar si ha habido cambios en las tendencias de la salud humana en los últimos 50 años asociados con el comienzo del uso de un número muy grande de diferentes tipos de sustancias químicas estrogénicas a las que ahora están expuestos los niños y niñas y a las que no estaban expuestos antes de la segunda guerra mundial, cuando la mayoría de estas sustancias químicas comenzaron a utilizarse. Y si se consideran circunstancias de la salud humana como el cáncer de mama y enfermedades relacionadas (por ejemplo, cáncer de gónadas, malformación genital).

Sra. Orozco

807. Para que hablemos sobre las mismas cosas, no me estoy refiriendo a sustancias químicas y los residuos de sustancias químicas, sino que me refiero al componente hormonal que está presente naturalmente en los alimentos de origen animal.

Dr. Sippell

808. Supongo que mi respuesta a eso sería que son parte de una mezcla de sustancias químicas adicionales a la que están expuestos ahora los seres humanos, que no se usaban hace 40 años, y no es realmente posible, para alguien que trabaja en epidemiología por ejemplo, determinar el riesgo agregado, el aumento en la incidencia de cáncer de mama, de cáncer de próstata, de obesidad -todos los tipos de cosas que se relacionan con el estrógeno sólo se asocian a una fuente particular, pero cada una de estas fuentes de estrógeno aumenta el riesgo-. Cada una de ellas independientemente y cuando se suman, y todo lo que se hace para reducir una de esas fuentes de riesgo reduce el riesgo global. Así que la respuesta a su pregunta es la prueba de las tendencias de la salud humana, que han aumentado prácticamente todas las enfermedades relacionadas con estrógenos, asociadas al uso de estos tipos de sustancias químicas en los productos.

Presidente

809. Daré la palabra al Dr. Boobis, al Dr. Sippell y al Dr. Boisseau para responder.

Dr. Boobis

810. Señor Presidente, sólo para brindar una aclaración quisiera mencionar brevemente la cuestión de que los efectos de las sustancias químicas que alteran el sistema endocrino y que se encuentran en nuestro ambiente es uno de los problemas más complejos y polémicos de la biología actual. No existe absolutamente ningún consenso claro entre los científicos; científicos muy reputados tienen puntos de vista diferentes porque la heterogeneidad de los datos es extrema. Se han publicado varios exámenes internacionales respetables en los que se informó que no pudieron encontrar pruebas directas de efectos perjudiciales. Reconozco que la ausencia de pruebas no prueba la ausencia, razón por la cual elijo mis palabras cuidadosamente, pero sólo quisiera decir que estamos abriendo una cuestión de gran importancia que, como experto en este grupo no he tenido la oportunidad de explorar, ni se me solicitó que lo hiciera, en respuesta a las preguntas que se formularon. También agregaría que no me parece que las Comunidades Europeas hayan utilizado tal consideración en su evaluación del riesgo; no encuentro en ninguna parte referencia a alguno de estos trabajos que se publicaron antes de la evaluación del riesgo de las Comunidades Europeas.

Presidente

811. Gracias. Dr. Sippell.

Dr. Sippell

812. En vista del hecho de que carecemos de estudios epidemiológicos comparativos entre niños alimentados con carne normal y niños alimentados con carne tratada con hormonas, por el momento sólo podemos basarnos en pruebas indirectas. Y si hablamos con nuestros colegas endocrinólogos pediátricos estadounidenses, siempre nos informan, y esto se ha publicado, que la media de la edad de comienzo de la pubertad en las niñas es menor en los Estados Unidos -en particular en los niños de clases no adineradas, en especial los de origen negro e hispano- que en Europa. Todos aquí en la sala sabemos que el problema de obesidad en la niñez en los Estados Unidos es el mayor del mundo, y ahora está aumentando en Europa, pero por suerte en una proporción menor y hay algunas otras pruebas indirectas no tan evidentes.

Presidente

813. Gracias. Dr. Boisseau.

Dr. Boisseau

814. Gracias, señor Presidente. Sólo una pregunta para el científico que habló en nombre de las Comunidades Europeas. Dijo que había una tendencia que resultaba de un estudio epidemiológico sanitario. ¿Se correlaciona efectivamente, según su opinión, con la utilización de hormonas de crecimiento en el país del que habla, dado que desde hace 20 años se come cada vez más carne, se vive cada vez de un modo más perjudicial? El estudio epidemiológico al cual hace referencia, ¿tiene un poder de discriminación suficiente como para poder establecer una correlación entre el efecto observado y la causa?

Presidente

815. Las Comunidades Europeas.

Comunidades Europeas

816. Esa es una pregunta interesante. Desde luego, en muchos estudios epidemiológicos es muy difícil establecer los efectos cancerígenos. Pero una de las cuestiones importantes es la asociada al uso de estas sustancias químicas. Ha habido tendencias muy recientes, como las que acaba de señalar el Dr. Sippell -un cambio en la incidencia de la pubertad que está claramente ocasionada por el estrógeno, y cambios en la obesidad que se han relacionado con el estrógeno-. Y así, asociado al uso de estas sustancias químicas en la carne de vacuno contamos efectivamente con datos de salud pública que sugieren un aumento en la incidencia de anomalías, y de nuevo coincido con el Dr. Boobis, la ausencia de pruebas no puede tomarse como prueba de la ausencia de daño, y debemos ser cuidadosos cuando no se han realizado estudios que permitan suponer que eso significa que no hay efecto. [Cambio de orador.] Presidente, en beneficio del Dr. Boobis, puedo remitirlo a nuestra evaluación del riesgo de 1999, está en la página 20 de nuestra evaluación del riesgo, en las secciones 2.3.2.3, donde precisamente se cita al Profesor Vom Saal por su investigación en la evaluación del riesgo, su nombre aparece en la evaluación del riesgo, y precisamente el título de esta sección es "The Issue of Dose" ("La cuestión de la dosis"), y examinamos cuidadosamente este argumento en nuestra evaluación del riesgo, de modo que no es cierto que no hayamos incluido eso en nuestra evaluación del riesgo, abarca dos páginas. Está en la página 20. Gracias.

Presidente

817. El Dr. Boisseau quisiera tomar la palabra.

Dr. Boisseau

818. Gracias, señor Presidente. Una observación muy rápida a propósito de lo que ha dicho el Dr. Sippell, reconociendo la tendencia neta a la obesidad de los niños en los Estados Unidos. Pero también precisó que la situación empeoraba en Europa, en los países donde las hormonas de crecimiento están prohibidas, no se utilizan. Vuelvo pues a mi pregunta sobre el aspecto de la discriminación en los estudios epidemiológicos, ya que en dos sistemas diferentes -un sistema estadounidense donde se utilizan las hormonas de crecimiento, y un sistema europeo donde no se utilizan- en lo que concierne a la tendencia a la obesidad de los niños se observa, con un desfase, un retraso en Europa, pero con una tendencia similar.

Presidente

819. Dr. Sippell.

Dr. Sippell

820. Pero la tendencia a la obesidad en Europa se da en una proporción mucho pero mucho más baja, de modo que los datos de los Centros para el Control y la Prevención de Enfermedades (Estados Unidos) ... creo que la mayoría de ustedes está familiarizado con ese mapa de los Estados Unidos, donde año tras año el color se está tornando más oscuro en casi todos los Estados de ese país, prácticamente en todos los Estados. Si se compara esto con Europa, la tasa de progresión es mucho más alta (en los Estados Unidos).

Presidente

821. Antes de avanzar más, como mencioné, dada la limitación del tiempo temo que no podré concederles una pausa para tomar café durante la sesión de esta tarde, pero para su información, la cafetería estará abierta para nosotros de las cinco a las cinco y media, de modo que si así lo desean, pueden tomar café durante nuestras conversaciones. Bien. Y para su información, tres de nuestros expertos deben irse esta tarde a las siete, de modo que espero que podamos concluir nuestras discusiones para las seis, y en ningún caso más allá de las siete. Con esto aclarado, daré la palabra a las Comunidades Europeas.

Comunidades Europeas

822. Presidente, hemos prometido al Grupo Especial que nos esforzaremos al máximo para terminar realmente a la hora que usted mencionó, pero puede haber preguntas que realmente quisiéramos formular, y usted comprende que esta es una ocasión importante para aclarar estas cuestiones. ¿Si no lo logramos para entonces, qué vamos a hacer?

Presidente

823. Por lo tanto espero que todas las delegaciones cooperen con el Grupo Especial y los expertos de modo que podamos finalizar las discusiones antes de que algunos de los expertos se retiren. Sin su total cooperación no podremos finalizar nuestro trabajo.

Estados Unidos

824. ¿Continúo con las preguntas, señor Presidente?

Presidente

825. Por favor, Estados Unidos, prosigan.

Estados Unidos

826. Sólo tengo una pregunta más, realmente, para ser breve, y ha sido interesante sostener un debate prolongado sobre el estradiol cuando la pregunta que formulé se refería a las cinco hormonas prohibidas provisionalmente, y no están incluidas de modo alguno en este debate. A los expertos que han opinado sobre esta cuestión, ¿algo de la documentación científica presentada por las Comunidades Europeas, en sus dictámenes, respalda la conclusión de que las orejas de ganado bovino que contienen los implantes hormonales ingresan en la cadena alimentaria para consumo humano en los Estados Unidos? En ese caso, ¿cuáles son esas pruebas?

Presidente

827. Solicito que responda cualquiera de los expertos. Al parecer no hay ninguno.

Comunidades Europeas

828. No es parte de ninguno de nuestros campos de especialización el ser capaces de rastrear lo que sucede con las orejas de ganado bovino en los Estados Unidos. Quiero decir que esto no corresponde a mi especialización.

Estados Unidos

829. Quizás pueda aclararlo, señor Presidente. Las CE en su Dictamen de 1999 tienen un artículo en su sección sobre uso indebido que afirma que hay un riesgo derivado del procesamiento de implantes en las orejas de ganado bovino y su incorporación a alimentos para consumo humano, y me pregunto si los expertos conocen alguna prueba presentada en ese Dictamen que respalde esa situación hipotética.

Presidente

830. ¿Ningún experto está dispuesto a responder? Dr. Boobis.

Dr. Boobis

831. No pude encontrar ninguna prueba directa de que eso ocurra. Encontré estudios que investigaron las consecuencias en caso de que ocurriera, pero no pude encontrar ningún estudio directo sobre tal situación. No soy experto y no podría decir cómo se haría esto, pero al leer la bibliografía proporcionada, los documentos proporcionados, no pude encontrar ningún estudio específico en el que se haya investigado esto, con presentación de resultados.

Presidente

832. Gracias. Las Comunidades Europeas.

Comunidades Europeas

833. Presidente, es probable que los científicos no hayan comprendido, y si usted me permite, quisiera referirme a este tema porque considero que es importante. Hemos presentado varias Pruebas documentales al Grupo Especial y también se mencionan en nuestra evaluación del riesgo. El tema es

si hay estimaciones o no de cuán seguros estamos en la actualidad de que en los Estados Unidos siempre se respetan las buenas prácticas veterinarias; y en las pruebas que hemos proporcionado hay casos donde no se han observado las buenas prácticas veterinarias. Hemos realizado inspecciones específicas en los Estados Unidos con nuestros veterinarios; ellos presentaron un informe escrito que se ha remitido a los Estados Unidos y al Canadá, ellos conocen este informe, que identifica casos claros de uso y uso indebido, y me refiero a las Pruebas documentales 50, 52, 65, 67, 68.

Presidente

834. ¿Esa pregunta se plantea a los expertos o a la delegación de los Estados Unidos? Temo que los expertos pueden no estar en posición de responder a esa pregunta. El Canadá.

Canadá

835. No quiero interrumpir las preguntas de los Estados Unidos, si los Estados Unidos tienen más preguntas o alguna complementarias. Nosotros tenemos varias preguntas, con su permiso.

Presidente

836. Bien. Por favor, adelante, el Canadá tiene la palabra.

Canadá

837. Creo que vamos a comenzar con una nueva mención a este tema. [Cambio de orador] Sí, el Dr. Boisseau en su respuesta a una de las definiciones en la sección de términos y definiciones indicó al describir estas hormonas que las hormonas se implantan en la oreja y que la oreja se desecha, y la observación de las Comunidades Europeas sobre este aspecto fue que él en realidad debió haber dicho que la oreja debería desecharse. Pero me pregunto si el Dr. Boisseau podría dar alguna explicación en cuanto a los procedimientos operativos, si usted quiere, que se adoptan habitualmente en un matadero para prevenir o reducir al mínimo la entrada de contaminantes en la cadena alimentaria. Y aquí quizás no sólo una referencia simplemente a la oreja sino a otros tipos de contaminantes como las heces, el pelo, la piel y ese tipo de cosas.

Presidente

838. Gracias. Dr. Boisseau.

Dr. Boisseau

839. Gracias, señor Presidente. Lo siento, pero al no ser veterinario ni inspector, no tengo capacidad para responder a esta pregunta. Lo siento mucho.

Presidente

840. El Canadá.

Canadá

841. Bien. Tenemos un par de preguntas sobre una cuestión distinta. [Cambio de orador] Gracias, señor Presidente, tengo que retroceder algo en las discusiones, mis disculpas por volver a una pregunta anterior que sólo surgió indirectamente en algunas de las respuestas de los expertos; podría ser importante obtener algo más de información sobre esto. En las observaciones de los expertos, ellos se refirieron a la regulación homeostática o lo que también podría denominarse sistemas

compensatorios. Quizás algunos expertos puedan hacer alguna observación sobre la función de esos sistemas y describir las implicaciones adicionales de estos sistemas con relación a las dosis bajas de estradiol recibidas a través de la carne de animales tratados. Gracias.

Presidente

842. Gracias. ¿Alguna observación? Dr. Boobis, por favor.

Dr. Boobis

843. Bien, como ya se dijo, el sistema endocrino, del cual forma parte el sistema estrogénico, desempeña un papel fundamental en varias funciones fisiológicas y el Dr. Sippell ha descrito algunas de éstas con mucha claridad. También hemos oído que estamos expuestos a los estrógenos naturales por medio de nuestra alimentación y lo hemos estado durante mucho tiempo. Asimismo, hemos oído que las concentraciones de estradiol pueden variar o fluctuar, y debido a la importancia crucial del sistema de señalización, es importante que el organismo pueda equilibrar las concentraciones de estradiol con respecto a las requeridas para producir las respuestas necesarias. Así que, en términos generales hay un sistema de frenos y contrapesos en el ciclo hormonal: cualquier exceso de hormona tiende, en alguna medida, a ser compensado. Esto es parte de la función de las hormonas de unión -la globulina transportadora de la hormona sexual SHBG- a las que normalmente se une una gran proporción del estradiol libre en la circulación. De este modo, la homeostasis constituye un modo de impedir que fuentes extrañas desequilibren completamente un sistema regulado de manera estricta. Esto es sólo una descripción general, no estoy diciendo que sea siempre así en todas las circunstancias y en todas las etapas de la vida, pero es una descripción general de la regulación homeostática de estos sistemas.

Presidente

844. Gracias. Dr. Sippell.

Dr. Sippell

845. Sólo puedo estar de acuerdo, pero hay situaciones e informes, por supuesto informes de casos, no estudios epidemiológicos, por ejemplo en niños y niñas expuestos a pomadas que contienen estrógeno, recetadas de modo erróneo, y he observado personalmente estos casos, niñas de corta edad con desarrollo de las mamas, que alcanzan un crecimiento rápido y presentan cambios en su comportamiento, y después de haber detectado este efecto y de haber sido retirada la causa, entonces, debido a que el organismo y el hipotálamo reaccionan naturalmente de modo muy sensible a la suspensión de esta fuente exógena, esta niña de corta edad ingresa en la pubertad precoz central, lo cual crea otro problema. De este modo, la seudopubertad precoz causada por la administración externa de estrógenos, si esta última se interrumpe, entonces el organismo reacciona con seudopubertad precoz central, y según creemos este podría ser el mecanismo subyacente por el que la exposición crónica de niños y niñas prepúberes a dosis bajas de estrógeno podría ocasionar el inicio temprano de la pubertad. Y, sólo para brindar otro ejemplo, se han realizado algunas otras observaciones con la exposición de niños y niñas de corta edad al DDT, provenientes del tercer mundo, que han sido adoptados en países europeos, y también en ellos se ha observado una incidencia elevada de pubertad precoz central, después de la suspensión de este compuesto estrogénico exógeno.

Presidente

846. Dr. Boobis y luego el Dr. Guttenplan.

Dr. Boobis

847. Simplemente quisiera hacer una observación, Presidente, sobre los estudios de observación que sugieren modificaciones, por ejemplo, en casos de pubertad precoz, y el modo en que eso podría relacionarse con las concentraciones de hormonas en la carne. Pero como cualquier epidemiólogo explicaría con agrado, es muy peligroso intentar comparar tendencias con relación a las enfermedades en dos países distintos debido a las diferencias sustanciales que pueden existir. Siempre es posible señalar un factor y decir que podría ser responsable, y de hecho podría serlo, no podemos decirlo, pero esa es una de las razones por las que en una evaluación del riesgo tendemos a basar nuestras conclusiones en pruebas y no en la especulación. Y, por ejemplo, en la comparación entre los Estados Unidos y Europa, todos podemos señalar muchas diferencias, cualquiera de las cuales puede explicar las diferentes tendencias con relación a las enfermedades, y es imposible afirmar que se debe a las concentraciones de la hormona, y de hecho es menos probable que se deban a eso que a alguna otra diferencia claramente discernible entre esas poblaciones. Y acerca de la cuestión homeostática, sólo agregaría que en gran parte es una cuestión de dosis. La toxicidad o el efecto adverso a veces se describen como la alteración de la homeostasis: se supera el nivel en que el organismo puede compensar por medio de la regulación homeostática y se empiezan a generar efectos adversos.

Presidente

848. Dr. Sippell.

Dr. Sippell

849. Muy brevemente. Si interpreto correctamente la bibliografía, todos estos experimentos sobre homeostasis provienen de individuos adultos, y no de niños y niñas prepúberes o de muy corta edad, y me pregunto si estos mecanismos son similares en los niños de corta edad y en los adultos. Y usted acaba de decir que los informes de casos se han reunido de forma especulativa, realmente no es así, las concentraciones se han medido en estos individuos, en estos pacientes, porque son pacientes y se nos permite medirlas, al menos en ellos.

Presidente

850. Con la comprensión del Dr. Guttenplan, daré la palabra al Dr. Boobis para que responda primero.

Dr. Boobis

851. Por supuesto no sugerí que los informes de casos fueran especulación. Me refiero a las diferencias en las tendencias entre los Estados Unidos y Europa, y que el vínculo son las hormonas de crecimiento presentes en la carne. Eso es una conjetura, porque no tenemos ninguna prueba de ello. Para algunos podría ser una conjetura biológicamente creíble, pero es una conjetura; no hay ninguna prueba directa de ello.

Presidente

852. Gracias. Dr. Guttenplan por favor.

Dr. Guttenplan

853. En realidad iba a responder a la pregunta sobre la homeostasis, pero simplemente para comentar la última observación del Dr. Boobis. Quizá no es especulación, pero a menudo, el término que se usa es coincidente. De manera que sí, las tendencias -las tendencias en el tiempo en los

diferentes países- coinciden con el efecto de los estrógenos, pero también concuerdan con muchas otras tendencias. De modo que no diría que es especulación, pero por otro lado no hay prueba directa alguna de que un componente en particular determine una tendencia en el tiempo de los efectos estrogénicos o prepuberales. Con respecto a la regulación homeostática, al menos en los animales de experimentación, es muy fácil superarla. Se han publicado muchos estudios realizados en animales en los que se administraron estrógenos por diferentes vías y se obtuvieron efectos estrogénicos. De manera que los mecanismos homeostáticos actúan, pero no son 100 por ciento eficaces.

Presidente

854. Las Comunidades Europeas

Comunidades Europeas

855. Presidente, sobre este tema, creo que la aclaración del Dr. Guttenplan ha sido muy útil. Entonces, si estoy entendiendo bien, cuando usted dice que es coincidente, eso significa que es una explicación posible de lo que observamos. No podemos afirmar que sea la única, pero puede ser una de las explicaciones. ¿Es esa su afirmación?

Dr. Guttenplan

856. Es correcto.

Comunidades Europeas

857. Gracias.

Presidente

858. Gracias. Lo siento, a veces no veo la bandera de la delegación canadiense. Ahora doy la palabra al Canadá.

Canadá

859. Gracias. Normalmente tendemos a ser menos ruidosos que algunos de nuestros amigos. Sólo quiero solicitar la aclaración de un tema. En primer lugar debo decir que en el servicio diplomático canadiense, Bruselas es conocida como el destino que hace aumentar 10 kilogramos de peso; es decir que, en promedio, durante el primer año, todos los que son destinados allí, aumentan su peso en alrededor de 10 kilos. No estoy seguro de que esto tenga algo que ver con las concentraciones de hormonas en la carne de vacuno belga, aunque podría estar relacionado con los niveles de mantequilla. La pregunta que formulo es con respecto a los ejemplos e informes del Dr. Sippell; entiendo que mencionó algo sobre los niños expuestos a pomadas que contienen estrógeno. Disto mucho de ser un experto en este campo y de hecho estoy lejos de ser un científico, pero deduzco que las pomadas son una manera diferente de introducir un determinado fármaco al organismo, diferente al consumo de algún alimento, teniendo en cuenta que está bueno, el intestino que tiene alrededor de 9 metros de longitud y le pasan cosas de una manera diferente a cuando uno se pone pomada. Así que me pregunto sobre la importancia de eso, y el otro aspecto, desde luego, es que vuelvo a lo que mencionaron el Dr. Boobis y la Sra. Orozco, que estos estrógenos o compuestos similares al estrógeno pueden encontrarse en muchas verduras. Quiero decir, ¿hay alguna observación, algún caso de un niño que se haya convertido en una niña por haber comido demasiado brécol? Ya sabe, ese es el tipo de información que quizás nos falta. Pero mi pregunta específica era para el Dr. Sippell con respecto a la pomada. ¿No hay diferencia entre las pomadas y el consumo de algo por vía oral?

Dr. Sippell

860. Puedo responder muy brevemente. El estradiol-17 β es una sustancia altamente lipófila, y esto significa que se absorbe casi el 100 por ciento a través de la piel de un lactante, más que por el tubo digestivo. Y esto es conocido por los pediatras y los endocrinólogos desde hace mucho tiempo, y, de hecho, por ejemplo, la hormonoterapia sustitutiva con testosterona en los hombres adultos se realiza actualmente mediante geles, cremas y pomadas, aplicadas en forma tópica.

Canadá

861. Gracias, Dr. Sippell, ha expuesto exactamente el argumento que quería formular. Gracias.

Presidente

862. Gracias. ¿Es esta la última de las preguntas de la lista del Canadá?

Canadá

863. Teniendo en cuenta la discusión sobre la coincidencia y las relaciones entre el consumo de residuos hormonales presentes en la carne de animales tratados y el comienzo temprano de la pubertad, si recuerdo correctamente, se hizo alguna mención al hecho de que la incidencia de la pubertad precoz en las niñas estadounidenses de origen afroamericano era mayor que en otras subpoblaciones, y mi pregunta es: ¿hay alguna prueba que indique que esta subpoblación consume más carne de animales tratados con hormonas que otras subpoblaciones? Y si se demostrara que no consumen más, que en promedio consumen lo mismo, entonces ¿no sería una prueba de que la exposición a la carne de vacuno tratada con hormona es coherente con la conclusión de que no afecta en absoluto al comienzo temprano de la pubertad, porque dicho comienzo temprano se produce por otras razones?

Presidente

864. Dr. Sippell.

Dr. Sippell

865. Lamentablemente, no hay datos epidemiológicos que demuestren o rechacen esta cuestión concreta, pero hay pruebas indirectas. Recientemente se realizó un estudio nuevo en Alemania donde se compararon los hábitos alimentarios de niños y niñas de estratos diferentes de la población, en familias de ingresos altos, medios y bajos, y se encontró que los niños de familias de bajos ingresos consumen considerablemente más cantidad de "comida basura" por así decirlo, y también cantidades mayores que un niño de familia de ingresos medios o altos. Por ejemplo, debido a que ni siquiera comen juntos una vez al día en el hogar. Lamentablemente, no disponemos de tales datos fiables desde el punto de vista científico, pero esto podría relacionarse muy bien con la creciente obesidad. Y también sabemos que en los tejidos adiposos es donde se realiza realmente el proceso de aromatización, de modo que los andrógenos provenientes de las glándulas suprarrenales se convierten en estrógenos. De manera que esos niños (obesos) tienen una fuente adicional de estrógenos (a partir del aumento de los andrógenos suprarrenales) que los lleva a la pubertad precoz.

Presidente

866. Dr. Guttenplan.

Dr. Guttentplan

867. Tal como mencioné el término coincidente, diría que los estudios o al menos las estadísticas entre la comunidad negra y la de origen hispano no concuerdan con la hipótesis de que el estrógeno presente en la carne de vacuno es responsable de los efectos prepuberales estrogénicos y de otro tipo, porque supondría, y no estoy seguro de esto, que el consumo de carne de vacuno por las personas de nivel socioeconómico más bajo es menor, porque la carne de vacuno es costosa. Si se observan los pedidos en McDonalds, consisten en patatas fritas y Coca-Cola.

Presidente

868. Gracias. Nuestra discusión se está alejando demasiado de las cuestiones de nuestra constitución aquí, el centro de nuestras discusiones es si las pruebas científicas son suficientes o no en lo que se refiere a la evaluación del riesgo por el consumo de carne de vacuno tratada con hormonas. Así, creo que para centrar nuestra discusión en el asunto en cuestión, espero que las delegaciones, y las partes y los expertos no excedan estos límites de las discusiones aquí.

Sra. Orozco

869. Señor Presidente para centrar nuevamente la discusión en el problema que necesitamos resolver, quisiera volver a una pregunta que plantearon, creo, los Estados Unidos hace un rato, y quisiera pedirles a los expertos que, por favor, formular, uno por uno sus opiniones, porque el tiempo transcurre, ustedes se retirarán y tendremos que decidir, y necesitamos conocer sus juicios más sensatos. Con respecto a las cinco hormonas, progesterona, testosterona, trembolona, zeranol y acetato de melengestrol, ¿las pruebas existentes, la información científica existente, era suficiente para completar la evaluación del riesgo? Comenzamos a responder esa pregunta, y quisiera regresar a esa pregunta, y en aquellos casos en los que ustedes consideran que la información no era suficiente, si pueden señalar lo que en su opinión faltaría, o si la información sería suficiente para completar la evaluación del riesgo. Creo que el Dr. Cogliano estaba respondiendo y estaba explicando que depende del tipo de evaluación del riesgo. El tipo de evaluación del riesgo que nosotros tenemos en mente es la realización de los cuatro pasos que son comunes en las evaluaciones del riesgo hoy día. Por lo tanto, realmente agradecería que pudiéramos retroceder e intentar tratar esos dos puntos de esa pregunta.

Presidente

870. Tienen la palabra. Dr. Cogliano.

Dr. Cogliano

871. Diría que si se va a establecer una IDA al estilo del JECFA, los datos son suficientes para cumplir los cuatro pasos de la evaluación del riesgo. Si se quisiera realizar una predicción de los niveles de riesgo con dosis bajas, en las concentraciones que se podrían encontrar en carne tratada con hormonas, los datos no son suficientes porque no se puede estimar la curva de dosis-respuesta con ningún tipo de certeza. Creo que quisiera abandonar la idea de "si algo es suficiente para mostrar un riesgo derivado de un tipo particular de exposición a dosis baja", porque considero que en muchos casos, por ejemplo con las sustancias químicas industriales, obtenemos datos de estudios sobre exposición en el trabajo o de estudios experimentales con dosis altas, y concluimos que puede haber riesgo con las dosis más bajas, y tomamos medidas sin hacernos la pregunta ¿tenemos pruebas de que el consumo de peces del río Hudson aumenta su exposición a algo? La gente no suele hacer estudios con concentraciones muy bajas; sabemos lo que sabemos sobre las hormonas a menudo por estudios realizados con dosis altas administradas a animales, o de estudios grandes realizados en poblaciones humanas, por lo general de personas que han tomado dosis más altas. Creo ver una desconexión en la

manera en que a los científicos les gusta hablar sobre algo y la manera en que los abogados pueden expresar las preguntas, porque puedo responder que no, que los datos no demuestran que haya riesgo por consumir carne tratada con hormonas. También puedo decir que sí, que los datos concuerdan con el posible riesgo, y creo que esto depende de la manera en que se formulen estas preguntas. Vuelvo a su pregunta: ¿los datos son suficientes para hacer una evaluación del riesgo? Si supusiera que existe un umbral, los datos son suficientes para hacer algo del tipo de "tome el nivel sin efecto y divida por 100 o por 1.000". Si supusiera que no existe un umbral, para mí, los datos son insuficientes para describir el riesgo con dosis bajas y predecir si es de uno en mil millones o uno en 5 millones de millones; cuál es el riesgo de alimentarse con carne tratada con hormonas, porque no puedo estimar esa curva de dosis-respuesta. Esta es más bien la manera en que podría enunciarlo: en el idioma de la ciencia, en lugar de formular una pregunta con el fin de obtener una respuesta afirmativa o negativa.

Presidente

872. Dr. Boobis.

Dr. Boobis

873. En mi opinión, hay datos suficientes sobre todas estas hormonas para llevar a cabo una evaluación del riesgo y los datos lo sustentan. En la evaluación determinista del riesgo, que significa que no hay ningún requisito que impida extrapolar a niveles muy bajos de exposición, podemos establecer una IDA y compararla con la exposición estimada de los seres humanos, y cuando se hizo esto, la exposición, como les informó la secretaria del JECFA, es sólo una fracción diminuta de esa IDA, de modo que la evaluación del riesgo es posible.

Presidente

874. Gracias. Dr. De Brabander.

Dr. De Brabander

875. Sí, señor Presidente, me he quedado sorprendido, algo más que sorprendido, por la pregunta formulada por los Estados Unidos acerca de los implantes en la oreja. Si los implantes en la oreja entran en la cadena alimentaria, eso no está muy bien, creo. Pero se relacionó con las buenas prácticas veterinarias y la aplicación de las buenas prácticas veterinarias, y se puso en evidencia, y cito la Prueba documental 12 presentada por las Comunidades Europeas que la carne que se importó de un programa de carne sin hormonas en los Estados Unidos, y se analizó en laboratorios europeos, en primer lugar, contenía, no obstante, hormonas, y, en segundo lugar, contenía hormonas que no estaban permitidas para ese tipo de animal. Son hechos. Así que preguntaría -no estoy en posición de formularle preguntas a usted, creo, señor Presidente- podría usted preguntar, ¿si hay tales resultados en un programa de carne sin hormonas, cuáles deben ser los resultados en un programa de carne no exenta de hormonas? Y esa es la pregunta. La única información que recibimos del JECFA son los datos sobre los que estamos hablando, no entraré en la evaluación del riesgo porque no soy especialistas en ello, pero siempre se dijo que debe ser según las buenas prácticas veterinarias, y aquí se mostró claramente con datos, con pruebas, que incluso en un programa de carne sin hormonas no se siguen las buenas prácticas veterinarias. Por tanto, ¿podemos estar seguros de que se siguen las buenas prácticas veterinarias en un programa de carne no exenta de hormonas? Y como respondí, hay más productos que pueden usarse para estimular el crecimiento además de las hormonas, y éstos pueden tener efectos agregados a los de las hormonas. Y si no se controlan, ¿cómo se puede estar seguro de que no se utilizan y de que se aplican las buenas prácticas veterinarias?

Presidente

876. ¿Sobre este tema? Gracias.

Comunidades Europeas

877. Bien, quisiera preguntar, porque es parte de las pruebas. Dr. De Brabander, las hormonas, por ejemplo en los Estados Unidos, sabemos que son de venta sin receta. Realmente, ¿es esa una buena práctica veterinaria en su opinión?

Dr. De Brabander

878. En mi opinión, no. Normalmente, en Europa disponemos de una reglamentación muy estricta y ese es uno de los problemas que tenemos en los laboratorios, que en la práctica hay que hacer mucho papeleo para obtener simplemente un patrón para analizar las muestras. Si quisiéramos tener todos los estándares, 20 miligramos, 10 miligramos de ellos, que no serían suficientes para administrar anabólicos a una mosca o a un ratón o a algo similar y sólo podrían utilizarse con propósitos analíticos. Nosotros tenemos que rellenar montones de papeles y en otros lugares se venden libremente.

Presidente

879. Gracias. ¿Quiere usted la palabra ahora?

Estados Unidos

880. No quiero interrumpir la pregunta de la Sra. Orozco ... esto es una especie de distracción. Los Estados Unidos esperan hablar de estas cuestiones probablemente el lunes, cuando tratemos las pruebas que se han proporcionado aquí hoy. Sin embargo, haría dos observaciones, una de las cuales era la pregunta a los Estados Unidos sobre si los implantes en las orejas han logrado incorporarse a la cadena alimentaria. Esta es una conclusión, una situación que postula el Dictamen de 1999 de las CE. Simplemente no hay ninguna prueba de ello. No hay nada allí, en los dictámenes, que demuestre esta conclusión. Ahora, si en situaciones ocasionales en las que hubo en el programa de carne sin hormonas de los Estados Unidos casos de carne que estaban fuera de los márgenes normales, los Estados Unidos, creemos, y estamos dispuestos a debatirlo el lunes, tenemos un sistema muy sólido, y creo que el encontrar los problemas, tratarlos y ocuparse de ellos dentro de una estructura reglamentaria, creo, es el esfuerzo máximo que se hace para lograr las buenas prácticas veterinarias, en lugar de una prueba en contra del logro de dichas prácticas. Y de nuevo espero poder investigarlo con gran detalle. Señalaría que, por otra parte, las Comunidades Europeas, que han elegido prohibir estos materiales, tienen un mercado negro bien documentado para su uso según la publicación de Stephany que han presentado los Estados Unidos. De manera que, cuando hablamos del incumplimiento de las buenas prácticas veterinarias, creo que es un debate bastante complejo, y que quizá estas observaciones más recientes simplificaron un poco más de lo debido.

Presidente

881. Daré la palabra al Canadá.

Canadá

882. Sí, quisiera formularle una pregunta complementaria a las observaciones del Dr. De Brabander, y es: ¿está usted familiarizado con el Programa Nacional de Control de Residuos Químicos de la Agencia Canadiense de Inspección de Alimentos y ha tenido la oportunidad de examinar los resultados de ese Programa durante, digamos, los últimos cinco años?

Dr. De Brabander

883. No, no lo estoy, eso es sencillo. Soy químico, trabajo en un laboratorio, dedicado a labores de control sistemáticos, no soy inspector, inspector veterinario, y no soy inspector europeo, pero los hay.

Canadá

884. De modo que usted no tiene conocimientos que compartir con este Grupo Especial acerca de los mecanismos de control vigentes en el Canadá para evitar o reducir al mínimo el uso indebido y el abuso de estas hormonas.

Estados Unidos

885. A modo de continuación, señor Presidente, quisiéramos formular la misma pregunta acerca del sistema de controles de los Estados Unidos.

Dr. De Brabander

886. Creo que la pregunta excede nuestra función como experto. Como expertos nos solicitaron que examinemos las publicaciones, y mi función no es realizar inspecciones en los Estados Unidos, ni en el Canadá. Pero las pruebas están aquí. Participé en los problemas de la importación de carne de cerdo estadounidense. El Ministerio de Agricultura de los Estados Unidos (USDA) me solicitó que realizara algunos análisis y estudios sobre ese fenómeno, y se obtuvieron pruebas en orina de que también los cerdos serían tratados con hormonas. En eso tengo experiencia práctica.

Presidente

887. Creo que se ha interrumpido muchas veces al Canadá mientras estaba formulando preguntas; me pregunto si el Canadá ha finalizado su lista de preguntas.

Canadá

888. Sólo tenemos una pregunta más sobre los métodos de detección de residuos y quizás podamos formular esta pregunta. Creo que esta pregunta se relaciona con una del Grupo Especial y fue respondida por el Dr. De Brabander y el Dr. Boisseau. Y la pregunta es que si usted tiene un LMR del Codex, un límite máximo de residuos que haya sido aprobado por el Codex, y si dispone de un método de detección que posea un límite de cuantificación suficiente como para poder detectar residuos a ese LMR, por ejemplo un LMR de 10 microgramos por kilogramo, y su método de detección tiene un límite de cuantificación, de alrededor de, digamos, la mitad de eso, 5 microgramos por kilogramo, el hecho de que usted haya desarrollado métodos analíticos más sofisticados que ahora tienen un límite de cuantificación más bajo, que permitan, digamos, un límite de cuantificación de 1 microgramo por kilogramo, ¿significa eso que el otro tipo de método de detección, suponiendo que era adecuado para el propósito, que ese otro método de detección ya no es adecuado para el propósito? Esa es mi pregunta.

Dr. De Brabander

889. Eso entra en detalles muy técnicos del análisis, términos técnicos como recuperación. ¿Qué es la recuperación? La recuperación significa que si se toma un trozo de carne y se mezcla por ejemplo con metanol y se le agregan hormonas, cuánto se recupera. Y eso depende en gran medida de su técnica analítica, y en la mayoría de los casos en que se hace la recuperación es baja, de modo que si se tiene un LMR de 10 y su recuperación es inferior al 50 por ciento, no puede detectar residuos en absoluto. Es así de sencillo. Además, se debe estar seguro de que se detecta el componente en la

forma correcta. Ciertos componentes pueden estar unidos a otras sustancias, quizás en una forma distinta a la que usted detectó. Se debe garantizar que se liberan, de modo que es una cuestión sobre la cual se podría celebrar una conferencia, creo, y quizá debo realizar una comparación con los automóviles. Si usted maneja a 100 kilómetros por hora y lo hace con un automóvil que sólo puede alcanzar ese límite de velocidad máxima, no está cómodo, pero si maneja un Ferrari u otro automóvil de carreras que puede alcanzar los 220 kilómetros, entonces se maneja seguro a 100. Algo similar sucede con la técnica analítica, si se tiene una técnica analítica que cómodamente detecta 1 ppd o 0,5 ppd, entonces se puede medir con más facilidad y de modo más correcto el LMR. Espero que mi explicación le haya resultado clara.

Presidente

890. Dr. Sippell.

Dr. Sippell

891. Y esta es simplemente la continuación para responder a su pregunta con respecto a la situación en los niños y niñas. Simplemente, todavía no contamos en todos los lugares donde sería necesario con la metodología, los instrumentos analíticos para medir con la sensibilidad con la que debiéramos hacerlo, y por consiguiente considero que los datos disponibles son insuficientes. Y también ya dije antes que debido a limitaciones de orden ético, no creo que obtengamos los datos que necesitamos para responder estas preguntas en el futuro cercano.

Presidente

892. Dr. Boisseau.

Dr. Boisseau

893. Gracias, señor Presidente. Querría volver a la pregunta planteada sobre los métodos analíticos. Ya respondí, pero como la pregunta fue replanteada, respondo de nuevo. Es necesario saber de qué se habla. La hipótesis inicial era que existía un método adecuado para controlar el límite máximo de residuos establecido, es decir que este método debió haber sido validado. Eso quiere decir, en particular, que el límite de cuantificación es compatible con el valor de la IDA. No me refiero al límite de detección que es inferior, hablo del límite de cuantificación. Además, este método debe satisfacer una serie de criterios definidos por la norma ISO como la fiabilidad, la reproductividad, la precisión, la linealidad en una gama dada de concentración, etc. Desde el momento en que este método analítico ha sido validado, debe ser también practicable. Como todo análisis tiene un coste, no vale la pena elegir necesariamente un método ultrasofisticado, ya que lo que cuenta es poder hacer los controles que interesan desde el punto de vista económico. Así pues, si este método satisface todos los criterios, no es necesario utilizar un método más reciente, más sofisticado. Si otros laboratorios quieren utilizar tal método, por mí está bien, por qué no, pero si un laboratorio de control es operativo y produce buenos resultados para el control de este LMR con un método que tal vez tenga ya 10 años pero que es válido, no veo razón para cambiarlo. El interés de un LMR, es precisamente la posibilidad de detener esta carrera en pos de los resultados en materia de métodos analíticos puesto que los analistas, como otros científicos, tienen esa capacidad infinita de mejorar siempre, de hacer siempre más, de hacerlos más precisos, de hacerlos más sensibles, lo que, en general, produce análisis cada vez más costosos. Por eso, no vale la pena invertir en ese ámbito a menos que sea necesario.

Dr. Boobis

894. Quiero volver a esta cuestión de la suficiencia de información y las observaciones correctas de uno de mis colegas acerca de que es muy poco probable que podamos obtener información en los niños del tipo que sería conveniente para una evaluación del riesgo debido a razones éticas. Y esto es para las sustancias estrogénicas u hormonalmente activas. Sólo quiero reflexionar sobre sus implicaciones, porque implica que no podemos realizar una evaluación del riesgo sin información que no puede lograrse o adquirirse, y que si a eso le agregamos el argumento de que no hay un límite inferior en la curva de la relación dosis-respuesta para el estrógeno, y miramos el espectro de compuestos y de potencias de las sustancias hormonalmente activas -se trata de un conjunto muy diverso y amplio de materiales- ¿implica esto que es imposible realizar una evaluación del riesgo con cualquiera de esos materiales? No creo que sea así. Considero que con una comprensión básica de la biología y con sistemas modelo adecuados, podemos hacer deducciones inteligentes sobre el riesgo probable para la población. Eso no quiere decir que no pueda haber algunas lagunas en el conocimiento científico y que éstas no puedan ser importantes, pero la implicación de que nunca podemos proceder sin información en la población de niños objetivo significa que no vamos a tener posibilidad de tratar estos compuestos -y estos compuestos, como dije hace un minuto, son un conjunto extraordinariamente amplio de compuestos- sólo porque tenemos esta idea de que no hay un riesgo nulo para una sustancia con actividad endocrina.

Presidente

895. Gracias. El Dr. Miyagishima primero.

Dr. Miyagishima

896. Gracias, señor Presidente. Quisiera aclarar que los términos de referencia del Codex sobre los residuos de medicamentos veterinarios en los alimentos incluyen en la actualidad consideraciones sobre los métodos de muestreo y análisis para la determinación de residuos de medicamentos veterinarios en los mismos. Y hay un documento denominado "Compendio de métodos de análisis identificados como idóneos para respaldar los LMR del Codex". No se trata de un documento que forma parte del Codex Alimentarius en un sentido estricto, sino que es una lista de métodos que se consideran útiles para los gobiernos a fin de comprobar que los residuos en las muestras de alimentos no superan los LMR del Codex. Actualmente, en este compendio no se mencionan métodos para la determinación de estradiol, progesterona o testosterona. Esto es coherente con el hecho de que no hay valores numéricos de LMR establecidos en el Codex Alimentarius. Sin embargo, este compendio recomienda métodos de análisis para el acetato de trembolona y el zeranol, para los que existen LMR del Codex y para el acetato de melengestrol, para el que el proyecto de LMR está actualmente en el paso 7 del procedimiento de tramitación del Codex.

Presidente

897. Gracias. Dr. De Brabander.

Dr. De Brabander

898. Sólo una pequeña aclaración, señor Presidente, sobre lo que dijo el Dr. Boisseau acerca del LMR. Dijo que el LMR fue instalado para detener la carrera hacia concentraciones más bajas. ¿Estoy en lo correcto? Y creo haber oído del JECFA que el LMR realmente se basaba en pruebas toxicológicas, no tiene nada que ver con la técnica analítica. No era consciente de que quisieran impedir que los químicos hagamos cada vez mejor nuestro trabajo.

Presidente

899. Gracias. Ninguna observación de los expertos; entonces daré la palabra a las Comunidades Europeas.

Comunidades Europeas

900. Señor Presidente, me gustaría tomar la palabra y preguntarle al Dr. Boobis, porque en su respuesta a la pregunta 64, precisamente como él ha dicho, y es muy importante en mi opinión comprenderlo, que el nivel obtenido en un riesgo de residuos nunca se ha cuantificado, pero que se considera aceptable para la sociedad. Por eso, -si digo algo erróneo, por favor, Dr. Boobis, corríjame-, eso significa que está haciendo un juicio de valor él mismo. Acepta que el riesgo de residuos nunca se ha cuantificado, pero continúa entonces, cada científico, no un gestor de riesgo, cada científico sugiere que esto es aceptable para la sociedad. Y mi pregunta sencilla es: ¿considera usted adecuado que los científicos que deben realizar una evaluación del riesgo en el sentido estricto adopten esta posición? Por ejemplo, esto se menciona en el Manual de Procedimiento del Codex. Si he mal interpretado lo que usted quiso decir, por favor aclárelo. Gracias.

Dr. Boobis

901. Lo aclararé. Usted ha tergiversado por completo lo que dije y comprendió de manera errónea el significado.

Comunidades Europeas

902. ¿Podría explicar entonces el significado de lo que usted dijo?

Dr. Boobis

903. Dado que las evaluaciones del riesgo del JECFA son aprobados por el Codex, queda implícito que ellos como gestores del riesgo han aceptado y establecido el nivel de riesgo que es aceptable para la sociedad. Esto no es nada que diga el JECFA; usa un procedimiento que es aceptable en todo el mundo, que es usado por la misma Unión Europea para establecer las IDA. Por consiguiente, en ese procedimiento está implícito el reconocimiento del nivel de riesgo representado por ese proceso. No es mi criterio, es el criterio de los gestores de riesgos, yo sólo interpreto lo que deben ser las conclusiones del gestor de riesgos para permitirnos hacer la evaluación del riesgo según los principios que han sido aceptados en todo el mundo. Y de nuevo insisto, yo no estoy haciendo un juicio de valor aquí.

Presidente

904. Gracias. Dr. Boisseau.

Dr. Boisseau

905. La cuestión planteada es suficientemente importante en materia de principios como para que me permita sostener lo que acaba de decir el Dr. Boobis. Los expertos en el seno del JECFA, en particular, pero es lo mismo que sucede en el CVMP, no definen un nivel de riesgo socialmente aceptable. Tienen un método de trabajo que utiliza -en el marco de un enfoque determinista- una serie de factores de seguridad. Además señalo, señor Presidente, aunque hice esta sugerencia ayer, no se mencionó la cadena de factores de seguridad utilizados a lo largo del procedimiento hasta la determinación de los LMR. Hay toda una serie y es una lástima no tenerlo presente, porque eso daría quizá una mejor idea de la protección aportada por el método seguido por los distintos comités

científicos. Una vez más, el científico que se encarga de la evaluación del riesgo no determina *a priori* -por otra parte no es su trabajo- un riesgo socialmente aceptable. Hace recomendaciones en cuanto a la aplicación de una metodología que, aunque no esté escrita, conocía todo el mundo, se utilizaba en todas partes. En el Codex, el CCRVDF, que es el órgano de gestión del riesgo, enteramente informado del método, era perfectamente capaz de aceptar o de no aceptar las IDA y los LMR. Hay que dirimir responsabilidades en materia de gestión de riesgo, entre quienes proponen y aquellos que finalmente toman las decisiones. Los gestores del riesgo son quienes deciden, no los que proponen. Es el caso en otros organismos como la Agencia Francesa de Seguridad Sanitaria de los Alimentos (AFSSA) en Francia donde trabajé. Responsable de la evaluación del riesgo para todo lo que afecta a la alimentación, con frecuencia se ha solicitado a esta agencia que presente propuestas en materia de gestión, pero es el ministerio el que decide finalmente, y la AFSSA jamás ha sido criticada por las propuestas realizadas en materia de gestión de riesgo.

Presidente

906. Bien, antes de dar la palabra a las delegaciones, quisiera recordar a todas ellas que las discusiones no deben subir de tono hasta el punto de hacer ninguna observación ofensiva al plantear las preguntas. Y creo que, llegado este momento, las partes han agotado sus listas de preguntas. Si es así, daré la palabra a mis colegas del Grupo Especial, para que también podamos plantear preguntas sobre el tercer campo y, con esa condición, ¿me pregunto si los Estados Unidos todavía quieren la palabra? Bien. El Canadá tiene la palabra.

Canadá

907. Gracias. Sólo tenemos un par de preguntas más para el Dr. De Brabander, y son en relación con sus observaciones de que, en su opinión, hay incentivos económicos para usar hormonas ilegalmente, y sólo quisiera hacerle unas preguntas sobre este asunto. En cierto punto de su asesoramiento, usted indicó que las hormonas pueden afectar negativamente al comportamiento, y mi pregunta para usted es, si se añaden cantidades crecientes de hormonas a las vacas, ¿afecta esto cada vez más a su comportamiento? Y creo que usted ha mencionado, en cierto punto, que hace al ganado vacuno más agresivo. Así pues, ¿si se aumenta la cantidad de hormona, aumenta el grado de agresividad?

Dr. De Brabander

908. Creo que eso es un poco más de lo que he dicho, lo que usted extrae de mis palabras. Dije que las hormonas pueden repercutir en el comportamiento, y hay experimentos, no con ganado vacuno sino con ratas, en los que se añadieron hormonas que las hicieron más agresivas. Eso es correcto, es conocido, son hechos, sólo hechos. No tengo noticia de experimentos de una curva que relacione la dosis de hormonas con una respuesta de agresividad, y, con seguridad, no en ganado vacuno. En Europa no haríamos esos experimentos, no en Bélgica, por motivos éticos. Por cada experimento en animales que tenemos que hacer, también tenemos que rellenar un par de documentos, varios documentos. Por suerte, en nuestra escuela, tenemos nuestro propio comité de ética, un comité que es controlado, que evalúa qué experimentos deben hacerse, qué puede hacerse. No puedo responder a su pregunta porque va mucho demasiado lejos; lo único que dije es que realmente repercutirán en el comportamiento y eso se ha comprobado en animales de experimentación.

Canadá

909. Gracias. Mi pregunta era: si se añade más, ¿se espera ver algún tipo de relación entre el efecto del comportamiento y la cantidad de hormonas, de modo que, si se añaden más hormonas, si se multiplica la dosis, si se añade una cantidad considerablemente mayor de hormonas de lo que se recomienda, si es probable que esto produzca un efecto adverso en el grado de agresión del animal?

Dr. De Brabander

910. Esa es también una pregunta compleja de responder en esta reunión, creo. Creo que es tema para un programa de investigación y, ciertamente, hay personas a quienes les gustaría realizar ese programa, pero no podemos responder a eso. Sólo he dicho que afectan al comportamiento, cualitativamente; cuantitativamente, no se puede responder en este momento.

Canadá

911. Bien. Gracias. Tengo otra pregunta para el Dr. De Brabander. ¿Sabe si la administración de hormonas o la sobredosificación de hormonas tiene un efecto en la clase de calidad de la canal; y por eso me refiero a la clase de calidad de la carne, de clase A, de clase A estadounidense, de clase doble A estadounidense, de clase triple A? Entiendo que la clase está relacionada con la cantidad de veteado, con la cantidad de distribución de la grasa en la canal. ¿Afecta la administración de una mayor cantidad de hormonas que la recomendada a esa clase?

Dr. De Brabander

912. Sí. Esto también es difícil de responder habiendo estudiado estos documentos. Lo que he dicho no es la adición de más hormonas; lo que he dicho es que hay otros componentes, y he mencionado aquí el zilpaterol, un agonista beta de la tercera generación, que es legal en México, y he mencionado un experimento con zilpaterol; busqué la bibliografía sobre el zilpaterol porque tenemos que controlarlo e integrarlo en otros programas de control de los agonistas beta. Encontramos que se habían realizado experimentos con el zilpaterol y, para mi sorpresa, los animales utilizados como blanco no eran animales blanco, sino animales tratados con las hormonas estadounidenses habituales y tenían un beneficio adicional. Así que, si usted pregunta: ¿hay incentivos para usar otros estimuladores del crecimiento? Sí los hay, y los mismos incentivos que hay en cualquier parte del mundo: el dinero.

Presidente

913. Creo que es nuestro turno, pero antes de dar la palabra a mi colega, tienen la palabra las CE. Una pregunta rápida.

Comunidades Europeas

914. Presidente, quisiera decir que tenemos un par de preguntas más que hacer sobre este campo. No sé si ahora es el momento o más adelante.

Presidente

915. Sí, adelante.

Comunidades Europeas

916. Gracias. Esa pregunta está relacionada con la discusión ... (fin de la cinta) ... concerniente a la genotoxicidad y si las pruebas que tenemos, que se informan en nuestra evaluación del riesgo y documentos posteriores que hemos presentado, de genotoxicidad *in vivo* ... porque el Dr. Boobis ha afirmado justo antes de la pausa, que, en su opinión, las pruebas no son convincentes; creo que eso es más o menos lo que ha usado. Por tanto, quisiera, en este punto preciso, porque él hizo referencia a algunos documentos, dar la palabra, con su permiso, a uno de nuestros científicos, para hacer una breve declaración y, luego, probablemente, formular una pregunta sobre este tema preciso: es el Dr. Metzler. Gracias.

Presidente

917. ¿Hay una pregunta para el Dr. Boobis? De acuerdo, adelante.

Comunidades Europeas

918. Gracias, Sr. Presidente. Se ha declarado que no hay pruebas suficientes sobre la mutagenicidad del estradiol y sus metabolitos *in vivo*. Antes de pasar a esta pregunta, déjenme reiterar que todos estamos de acuerdo, creo, en que, en primer lugar, la mutagenicidad dirigida al ADN por el estradiol no se debe a la propia molécula de estradiol sino a uno o a varios de sus metabolitos que necesitan formarse. En segundo lugar, estos metabolitos reactivos, que se fijan al ADN, causando aductos del ADN, son mutágenos débiles, como se ha demostrado en estudios *in vitro*. A pesar de este hecho, que yo sepa, hay tres estudios que demuestran la mutagenicidad *in vivo* de estos metabolitos y también del estradiol, un estudio en ratones y dos estudios en ratas. Como ha afirmado correctamente el Dr. Boobis, en la mayoría de estos estudios, se ha examinado el metabolito bajo sospecha de causar mutagenicidad, pero en uno de estos estudios en ratas, también, además de este metabolito, el E₂, se ha administrado a la rata el propio estradiol y ha causado un aumento de la frecuencia de mutaciones en la glándula mamaria. Por tanto, hay tres estudios *in vivo* sobre la mutagenicidad del estradiol y sus metabolitos. Y déjenme sólo añadir una pequeña prueba *in vivo*; hay un documento en el que se ha demostrado que los mismos aductos del metabolito del estradiol reactivo que han demostrado ser mutágenos en estudios en cultivos de células *in vitro* están presentes en el tejido destinatario humano, la mama humana. Se ha demostrado que estos aductos están allí, y esto demuestra, en mi opinión, que, incluso en las mujeres normales se forman estos aductos, y en mi opinión, obviamente, cualquier estradiol adicional aumentaría la frecuencia de estos aductos *in vivo*. Gracias.

Presidente

919. Dr. Boisseau. Primero, los Estados Unidos.

Estados Unidos

920. Gracias, Sr. Presidente. Sólo quisiera plantear una cuestión. Si los expertos van a responder a esto, espero que mencionen las cantidades de hormona que se usaron en los estudios a los que nos acabamos de referir. Creo que quizá comprobemos que las cantidades usadas en estos estudios son exponencialmente más altas o enormemente más altas que las que son pertinentes a efectos del asunto en cuestión, que es el de los residuos hormonales en la carne, pero lo dejo a criterio de los expertos si, en efecto, van a responder a esta afirmación. No al experto de las CE sino a ...

Presidente

921. Correcto, gracias, eso queda claro. Daré la palabra al Dr. Boisseau y, después, al Dr. Boobis.

Dr. Boisseau

922. Gracias, Sr. Presidente. Cuando se vuelve a la batería de pruebas breves para dejar pensar, para concluir que el estradiol se asocia a un poder genotóxico, un potencial genotóxico o un poder mutágeno, ello quiere decir que se asigna al estradiol una capacidad para inducir tumores mediante un canal distinto al efecto hormonal. Como las pruebas breves son pruebas de reconocimiento, estas hipótesis completamente válidas con respecto a los resultados de las pruebas breves deben ser confirmadas en estudios en animales, los estudios de carcinogénesis experimentales. Por tanto, voy a formular una pregunta al Dr. Boobis, quien es especialista en la materia: ¿han permitido los estudios experimentales de carcinogénesis, 18 meses en el ratón y dos años en la rata, detectar una aparición,

un aumento de los tumores en tejidos no hormonodependientes que sería predictivo de los mismos tumores en el ser humano? Con ello quiero decir: ¿los tumores aparecen o se desarrollan en órganos no hormonodependientes en animales que presentan características fisiológicas y metabólicas de tales que lo que ocurre en estos animales es predictivo de lo que podría ocurrir en el hombre? Gracias, Sr. Presidente.

Presidente

923. Gracias. Dr. Boobis.

Dr. Boobis

924. Sólo quería conocer los tres estudios mencionados por las CE, para poder examinarlos. Usted ha mencionado tres estudios que eran positivos *in vivo*; quisiera saber cuáles eran. Gracias.

Comunidades Europeas

925. ¿Puedo responder a esa pregunta? Se citaban en la Prueba documental 125 presentada por las CE, así que se han entregado.

Dr. Boobis

926. ¿Autores de esos documentos, para ayudarme a encontrarlos?

Comunidades Europeas

927. El primer autor es Cavalieri, y creo que el Profesor Guttenplan también está en la lista de autores. Lo siento, hay varios autores y no puedo recordarlos a todos, pero hay siete ...

Presidente

928. Dr. Boobis, ¿necesita algo de tiempo? Dr. Boobis, creo que la secretaria puede entregarle los documentos pertinentes. Bien. Mientras tanto, ¿puedo dar la palabra a las CE para que respondan a la pregunta formulada por el Dr. Boisseau? Dr. Boisseau, por favor.

Dr. Boisseau

929. Disculpe, señor Presidente. Había dirigido mi pregunta al Dr. Boobis, no a las Comunidades.

Presidente

930. Gracias.

Dr. Boobis

931. Presidente, lo que tengo ahora frente a mí es la Prueba documental 125 presentada por las CE, un examen no publicado. ¿Es eso correcto?

Comunidades Europeas

932. El borrador que usted tiene es la prepublicación que puede consultarse en Internet, y se ha publicado y ha aparecido mientras tanto, en agosto de 2006.

Presidente

933. Gracias.

Comunidades Europeas

934. Es un examen y contiene también datos originales en las últimas páginas.

Presidente

935. Adelante, Dr. Boobis.

Dr. Boobis

936. No he tenido tiempo de evaluar estos datos. Este es un examen reciente; he oído que se publicó hace menos de seis semanas; no he estado en mi despacho durante gran parte de este tiempo y no he tenido tiempo de leer este documento. Si es posible, lo examinaré y, tal vez puede hacer una observación en la próxima media hora.

Presidente

937. Muchas gracias. Le agradeceré que lo haga. ¿Desean las CE la palabra?

Comunidades Europeas

938. Creo que estamos satisfechos con la respuesta y agradeceremos obtener una respuesta más tarde. Gracias.

Dr. Boisseau

939. Gracias, Sr. Presidente. No es mi intención hostigar al Dr. Boobis, pero ¿podría responder a la pregunta que le he planteado? Pero tal vez él no la haya oído porque quizás estaba consultando los documentos que acababa de recibir de las Comunidades.

Presidente

940. Antes de dar la palabra ... El Canadá tiene la palabra.

Canadá

941. Mis disculpas por interrumpir el flujo del debate. Se trata simplemente de una aclaración. Mis colegas me dicen que el documento, tal como se ha publicado, bien puede ser ligeramente diferente o diferente en ciertos aspectos fundamentales, se mire como se mire, del documento como borrador que se ha presentado como prueba. Por tanto, sólo quiero confirmar si, de hecho, quienes están familiarizados con la versión publicada pueden garantizarnos, hablando acerca de riesgo apreciable, si pueden garantizarnos que el documento, tal como se ha publicado, es realmente el que tenemos en nuestro poder, o bien, cuáles son las diferencias. Quisiéramos saber si, en realidad, se hace referencia al artículo publicado o al borrador del artículo. Perdonarán la confusión aquí, pero creo que una mejor precisión probablemente sea útil, y no queremos que el Dr. Boobis examine un documento, que, en realidad, puede no ser el documento al que se hace referencia.

Presidente

942. En lo que respecta a esa pregunta, creo que podemos beneficiarnos de la respuesta o las observaciones del Dr. Guttenplan, porque él era uno de los coautores. Podemos pedirle al Dr. Guttenplan que tal vez aclare más tarde ese punto. ¿Está también relacionado el argumento de los Estados Unidos con este?

Estados Unidos

943. Simplemente para decir que iba a tratar de ayudar al Dr. Boobis en su búsqueda. Creo que un apartado pertinente que hay que examinar es el apartado 5.2.1 de ese estudio. Hay un par de párrafos ahí que podrían arrojar alguna luz sobre la metodología y su verdadera relación con esta diferencia. Eso supone que estoy examinando la versión no publicada que ... ah, estoy examinando una versión publicada; no estoy seguro de qué versión es la Prueba documental presentada por las CE.

Presidente

944. Las CE tienen la palabra.

Comunidades Europeas

945. Presidente, si usted ve con nuestras observaciones sobre las observaciones de las partes, que hemos enviado el 12 de julio, están todos estos documentos citados por el Dr. Boisseau, el Dr. Metzler, están citados ahí en nuestras observaciones a la pregunta 13. Por tanto, esto se ha enviado ya al Grupo Especial, y también los otros documentos, por lo menos el 12 de julio cuando presentamos estos documentos. Los verán claramente citados, los tres documentos se han mencionado. Gracias.

Presidente

946. Gracias por esa aclaración. Me temo que el Dr. Guttenplan se ha ausentado de la sala de reuniones durante unos 10 minutos, así que ¿me pregunto si ha seguido las discusiones hasta ahora?

Dr. Guttenplan

947. No, no las he seguido.

Presidente

948. Tal vez las CE pueden explicar brevemente, de nuevo, lo que mencionó.

Comunidades Europeas

949. Bien, puedo responder esta pregunta, creo, si he entendido correctamente. Lo que se envió en mayo o junio, o en julio fue la prepublicación, y la prepublicación significa que no es un borrador, sino el documento final que aparece en Internet, porque la revista en la que se publica aparece generalmente dos o tres meses después. Por tanto, es idéntico y ha aparecido en la revista ahora en agosto, y le daré la referencia con agrado, que es: volumen 1.766, páginas 63 a 78, Biochem. Biophys. Acta., como está ya en la prepublicación.

Presidente

950. Así pues, hasta que lleguemos al momento en que el Dr. Boobis esté listo para responder a ese asunto en particular, ¿pasamos al siguiente punto sobre la evaluación del riesgo de las CE? Si hemos concluido las discusiones sobre el campo tercero, daré la palabra primero a las CE para que planteen preguntas sobre el apartado 4. Tienen la palabra las CE.

Comunidades Europeas

951. Presidente. Con su permiso, mientras el Dr. Guttenplan estaba fuera, creo que un miembro del Grupo Especial, la Sra. Orozco, ha formulado la pregunta sobre la suficiencia de las pruebas, y creo que prácticamente todos los científicos han contestado, creía, excepto el Dr. Guttenplan, si no me equivoco. Por tanto, ¿podría, por favor, asegurarse de que tengamos las opiniones de todos los expertos sobre este asunto y, probablemente, si puedo sugerir, que la Sra. Orozco repita de nuevo la pregunta, si es posible? Gracias.

Sra. Orozco

952. Sí, Sr. Presidente y los expertos que asisten al Grupo Especial, formulé una pregunta y agradecería respuestas lo más completas que sea posible, porque tenemos una situación en la que las Comunidades Europeas han afirmado que, en su opinión, ellos no tenían pruebas suficientes, información suficiente, para poder llevar a cabo una evaluación del riesgo completa sobre las cinco hormonas, aparte del estradiol-17 β . He planteado la pregunta y he pedido sus opiniones sobre si la información de que se dispone es o no suficiente para realizar la evaluación del riesgo de cuatro pasos de la que estamos hablando.

Dr. Guttenplan

953. ¿Se refiere a las cinco hormonas además del estradiol? No sé una evaluación del riesgo completa, pero creo que no hay datos suficientes para realizar una evaluación del riesgo como la que refiere el Dr. Cogliano.

Sra. Orozco

954. Porque los términos no siempre se usan en el mismo sentido, hablamos de los cuatro pasos de la evaluación del riesgo, o de una evaluación del riesgo que, por una buena razón, no los tenga; pero en principio, hablamos de una evaluación del riesgo que tendría una identificación del peligro, que tendría una caracterización del peligro, que tendría una evaluación de la exposición y que tendría un paso de caracterización del riesgo. Si sería suficiente o no la información que está disponible. Si no es así, en su opinión, ¿qué falta para poder realizar una evaluación del riesgo completa?

Dr. Guttenplan

955. Creo que hay suficiente información.

Presidente

956. Gracias. Dr. Boisseau.

Dr. Boisseau

957. Voy a responder de la misma manera que el Dr. Guttenplan, en la medida en que se considera que la metodología habitualmente seguida por el JECFA es satisfactoria, porque es un método determinístico. Si se hace referencia ahora a un método probabilista con una extrapolación

efecto-dosis a las dosis bajas, puede que los datos no sean suficientes. Por ello, para responder a la pregunta de la Sra. Orozco, sitúo mi respuesta en relación con el método seguido por el JECFA.

Presidente

958. Gracias. Dr. Boobis.

Dr. Boobis

959. Tengo una observación sobre uno de los estudios a los que se ha hecho alusión recientemente. ¿Estarían ustedes dispuestos a escucharla ahora? Una observación sobre uno de los estudios de genotoxicidad a los que se ha hecho alusión hace un momento. Este es un estudio *in vivo* del estradiol. Observo que era una dosis alta -era tóxica- y que el espectro mutacional, que es una medida muy importante del mecanismo subyacente mediante el cual se estaba produciendo la interacción con el ADN, no era significativamente diferente del de los animales testigo, y que el 4-hidroxi-estradiol, que era el metabolito presunto, como acaba de señalar el Dr. Metzler -la posibilidad de que el compuesto original no sea de por sí responsable sino un metabolito- tenía un espectro mutacional bastante diferente. Por tanto, mi opinión sería que, actualmente, este estudio no es suficiente para anular las conclusiones a las que habíamos llegado antes, de que las dosis bajas de estradiol no causan una respuesta mutágena *in vivo*.

Presidente

960. Gracias. Dr. Guttenplan, por favor.

Dr. Guttenplan

961. El espectro mutacional correspondiente al 4-hidroxi-estradiol era diferente en el testigo.

Dr. Boobis

962. Yo estipulé que el espectro mutacional correspondiente al 4-hidroxi-estradiol era diferente al del testigo, pero el del estradiol no lo era, y si la hipótesis era que el efecto del estradiol para producir esa respuesta es por medio del metabolito 4-hidroxi, la previsión sería que no habría una diferencia muy grande en el espectro mutacional; la había.

Dr. Guttenplan

963. Bien, no sabemos cuánto estradiol se convierte en 4-hidroxi-estradiol, y se ha detectado *in vivo*, o por lo menos se han detectado los conjugados, en el tejido mamario de mujeres humanas, y sabemos que eso da un espectro mutacional diferente al del testigo.

Presidente

964. Gracias.

Dr. Boobis

965. ¿Podría responder, por favor? Pero el problema que tengo, Presidente, es que el compuesto que nos preocupa es el estradiol. No puedo encontrar ninguna diferencia en el espectro mutacional, que es una firma de la respuesta al ADN, con respecto al testigo. Por tanto, puede estar exagerando algo que está ocurriendo naturalmente, y repetiría que la dosis de estradiol usada en estos estudios fue tan tóxica que, de hecho, no todos los animales sobrevivieron.

Dr. Guttenplan

966. Sí, este es un problema frecuente en cualquier estudio toxicológico; hay que aumentar la dosis a fin de ver algo que sea significativo en los animales; no se tienen suficientes animales para hacer el experimento si se usara una dosis ambiental. Por tanto, esto no es nada diferente a lo que se hace en los estudios toxicológicos habituales.

Dr. Boobis

967. Se han establecido directrices para establecer dosis en estudios en los que se han observado respuestas mutacionales *in vivo*. No creo que ninguna de estas directrices recomiende aumentar hasta dosis que sean mortales. Se supone que debe haber un leve indicio de toxicidad en la dosis máxima, pero de ninguna manera mortalidad, así que este sería un estudio heroico.

Dr. Guttenplan

968. Sin embargo, el 4-hidroxi-estradiol no era lo suficientemente tóxico, sólo el estradiol aislado, y muchas veces esto es lo que se hace; se analiza el presunto metabolito activo. Y esto se hace con frecuencia, son los estudios clásicos del metabolismo del benzopireno, que ustedes conocen, que finalmente se hicieron con el producto final.

Presidente

969. Una última oportunidad para el Dr. Boobis.

Dr. Boobis

970. Estoy completamente de acuerdo con lo que se acaba de decir. Sin embargo, en el caso contra el benzopireno, el compuesto original y el metabolito produjeron el mismo espectro mutacional, lo que confirmó la probable participación del metabolito en la respuesta. Aquí, cuando vemos un espectro mutacional diferente, la interpretación para mí es: algo distinto está ocurriendo, y desde luego que no confirma, de ninguna manera confirma, la participación de ese metabolito. Puede ser que la concentración fuera demasiado baja, pero estos datos no pueden usarse para confirmar la participación de ese metabolito en respuesta al compuesto original. Eso es todo lo que decía.

Presidente

971. Bien, hemos empleado ya más de dos horas y todavía tenemos el asunto más importante de nuestra consideración esta tarde, así que creo que es mejor que pasemos a la siguiente sección sobre la evaluación del riesgo de las CE, y después daré primero la palabra a las CE para hacer preguntas a los expertos. Tiene la palabra, CE.

Comunidades Europeas

972. Una pregunta que quisiera formular a los expertos, en particular probablemente al Dr. Guttenplan o al Dr. Boisseau, es que, como conocemos estas sustancias, los implantes contienen varias de estas hormonas que, como nos han dicho, prácticamente nunca se administran como una sustancia única, y el Dr. Boisseau en su respuesta lo ha confirmado. La evaluación toxicológica se hizo sobre una sustancia individual. Ahora, ¿cuál creen ustedes que es la importancia de conocer los posibles efectos sinérgicos, dado que, en la práctica, en estos implantes se administra más de una de estas hormonas? Gracias.

Presidente

973. Gracias. Dr. Guttenplan.

Dr. Guttenplan

974. Creo que los efectos biológicos del estradiol son tan superiores a los otros efectos que yo no estaría preocupado por ningún efecto sinérgico.

Presidente

975. ¿Hay algún otro experto preparado para responder? Si no hay ninguno, las CE tienen la palabra.

Comunidades Europeas

976. Presidente, no está completamente clara la diferencia entre el apartado y el anterior. En sus instrucciones, sus indicaciones, usted dijo apartado (c) y parte del apartado (d), así que me gustaría discutir un aspecto específico de la evaluación del riesgo de las CE que se discutió en el apartado anterior. Si me permite formular una pregunta al Dr. Guttenplan.

Presidente

977. Desde luego. No hay una línea divisoria clara entre estos dos campos. Pueden plantear las preguntas que crean necesarias.

Comunidades Europeas

978. Gracias. Es sólo que, si he entendido correctamente, Dr. Guttenplan, usted dijo que las pruebas científicas sobre las cinco hormonas eran suficientes para realizar una evaluación del riesgo. En su respuesta a las preguntas 61 y 62, usted en realidad afirma otra cosa, así que ¿podría explicar las diferencias? Hay toda una lista de lagunas que usted ha señalado, y en su respuesta a la pregunta 61, habla de una evaluación del acetato de melengestrol que, por ejemplo, parece sólida. ¿Podría explicar?

Dr. Guttenplan

979. Eso significa que la evaluación del riesgo era correcta.

Comunidades Europeas

980. ¿Podría dar más detalles sobre las lagunas que ha señalado y la pregunta 62?

Dr. Guttenplan

981. Sí, en una lectura posterior, no pude encontrar nada que indique efectos adversos, y ahora pienso que la evaluación del riesgo es correcta.

Comunidades Europeas

982. ¿Puedo reformular la pregunta? Porque creo que probablemente tenemos un problema para entendernos entre nosotros. ¿Puedo preguntar, Dr. Guttenplan, si su respuesta a la pregunta 61 es correcta, como usted lo ve hoy?

Dr. Guttenplan

983. Bien, dije que la capacidad varía entre compuestos, pero eso no significa que no pueda hacerse una evaluación del riesgo; simplemente significa que la exactitud de la evaluación del riesgo es diferente.

Comunidades Europeas

984. También dice, por ejemplo, que no parece que puedan establecerse IDA exactas en este momento.

Dr. Guttenplan

985. Bien, exacto significa ... si no es exacto, simplemente hay un intervalo más amplio, pero ello no impide que pueda hacerse una evaluación del riesgo.

Presidente

986. Le daré la palabra a los Estados Unidos.

Estados Unidos

987. Gracias, Sr. Presidente. El Dr. Guttenplan en realidad respondió a nuestra pregunta, que era si estos elementos específicos que él había señalado en esta pregunta realmente impedían la realización de una evaluación del riesgo, lo que es completamente independiente de si hay algunas pequeñas lagunas, si en realidad puede realizarse una evaluación del riesgo correcta.

Presidente

988. CE, por favor, adelante.

Comunidades Europeas

989. Presidente, antes hemos formulado una pregunta acerca del hecho de que las hormonas se administran en asociaciones que contienen más hormonas como éstas, y sólo ha respondido el Dr. Guttenplan. Probablemente, el Dr. Boisseau quisiera dar una respuesta. ¿Sería necesario realizar una evaluación que tenga en cuenta la administración real de estas hormonas y no los compuestos individuales en cuestión?

Presidente

990. Dr. Boisseau, por favor.

Dr. Boisseau

991. Este tipo de estudio se ha hecho en el caso de la trembolona, que se administra conjuntamente con el estradiol, si recuerdo bien, y no se han demostrado efectos específicos de potenciación. Estos estudios relativos a las asociaciones de hormonas no se han realizado para todas las hormonas; el JECFA ha considerado que, en la medida en que los receptores no eran los mismos y que las propiedades biológicas no eran las mismas, es poco probable que llegue a potenciarse un efecto hormonal por efecto de otra hormona. Por tanto, esto se ha hecho sólo en el ámbito toxicológico para la trembolona, me acuerdo bien de eso. Eso es todo lo que puedo decir.

Presidente

992. Gracias. Quisiera agradecer a la Dra. Wennberg y al Dr. Miyagishima sus contribuciones y su presencia en esta reunión. Quisiera informar a las delegaciones que se van a marchar. Gracias. Tienen la palabra de nuevo las CE.

Comunidades Europeas

993. Presidente, no quisiera formular una pregunta ahora; esperaremos a la otra parte para intervenir.

Presidente

994. De acuerdo, buenas noticias. Los Estados Unidos tienen la palabra.

Estados Unidos

995. Gracias, Sr. Presidente. Una pregunta para todos los expertos que han examinado la evaluación del riesgo de las CE y comprenden los cuatro pasos de la evaluación del riesgo: identificación del peligro, caracterización del peligro, evaluación de la exposición y caracterización del riesgo. A la luz de estos componentes ¿ha determinado usted alguna deficiencia en la opinión de las CE relativa al estradiol-17 β ?

Presidente

996. Gracias. ¿Algún voluntario? Dr. Boobis.

Dr. Boobis

997. Bien, al observar las cuatro fases de la evaluación del riesgo, como hemos oído antes, por diversos motivos, la evaluación de las CE tendía a centrarse más en el lado de la identificación del peligro. Había algo de caracterización del peligro pero no se completó y, hasta donde pude ver, no se realizó ninguna evaluación independiente de la exposición. Así que, desde la perspectiva de las cuatro fases, con seguridad no se consideraría una evaluación del riesgo completa.

Presidente

998. ¿Dr. Boisseau?

Dr. Boisseau

999. Quería dar la misma respuesta que el Dr. Boobis.

Presidente

1000. Gracias. ¿CE?

Comunidades Europeas

1001. ¿Podemos hacer una pregunta complementaria sobre esto? Dr. Boobis, ¿se basa su respuesta en el supuesto de que habría un umbral, de modo que su respuesta en realidad no sería pertinente en el caso de la genotoxicidad directa?

Dr. Boobis

1002. Esto es parcialmente correcto, pero yo hubiera previsto alguna exploración del tipo de genotoxicidad y de si, en efecto, tenía un umbral, y eso, al parecer, no se ha realizado de manera muy rigurosa, y no había lo que yo llamo la ponderación de las pruebas, una especie de equilibrio de la calidad de los estudios y los criterios de valoración a los que respondían.

Presidente

1003. Dr. Boisseau.

Dr. Boisseau

1004. Gracias, Sr. Presidente. Volvemos siempre a este problema de los umbrales; de nuevo, las pruebas breves que pueden mostrar un potencial genotóxico o mutágeno no están ideadas para determinar los umbrales. Si se desea saber si, efectivamente, este potencial es real, debe confirmarse por los estudios a largo plazo de carcinogénesis. Por tanto, me permito reformular la pregunta al Dr. Boobis de saber si en los estudios a largo plazo de ratones y ratas ha sido posible identificar tumores en órganos no hormonodependientes que pudieran confirmar un potencial mutágeno observado en pruebas breves y si, en su caso, estos tumores en órganos animales no hormonodependientes son predictivos de lo que podría ocurrir en el hombre.

Presidente

1005. Gracias. Dr. Boobis.

Dr. Boobis

1006. Disculpe, Presidente, no capté la pregunta para contestarla antes. Hasta donde sé, los estudios en roedores no han demostrado ningún tejido destinatario en cuanto a la carcinogenicidad que no sean hormonalmente dependientes y que estos tejidos son destinatarios se podría haber previsto en el caso de una sustancia estrogénicamente activa. Esto es lo que indican los hechos.

Presidente

1007. ¿Responde esto a la pregunta de los Estados Unidos?

Estados Unidos

1008. Sí, Sr. Presidente, gracias.

Presidente

1009. ¿Alguna otra pregunta de los Estados Unidos? ¿Y del Canadá?

Canadá

1010. No hay más preguntas del Canadá.

Presidente

1011. Gracias. Le doy la palabra a las CE.

Comunidades Europeas

1012. Gracias, Presidente. En esta última respuesta del Dr. Boobis quisiéramos intervenir, y quisiera dar la palabra al Dr. Alain Paris, que quisiera responder, por favor. [Cambio de ponente.] Para devolver la cortesía al Dr. Boisseau, voy a expresarme en francés. Estoy sorprendido de la división que se ha realizado de la acción de los estrógenos y sus efectos entre lo que ocurre por los receptores a los estrógenos y lo que ocurre por medio de los fenómenos de genotoxicidad. Para volver al fenómeno de genotoxicidad, se trata fundamentalmente de un proceso aleatorio; y me planteo la pregunta de la pertinencia del método determinista, tal como se ha evocado, que parecería más eficaz que el método probabilista, sabiendo que este método determinista, en mi opinión, no es capaz de considerar el conjunto de estos fenómenos aleatorios.

Presidente

1013. Gracias. Dr. Boisseau.

Dr. Boisseau

1014. Gracias, Sr. Presidente. No soy especialista en estos temas pero, si retomo lo que usted dice, y estoy de acuerdo con usted, un fenómeno que se apoya en la genotoxicidad o la mutagénesis es aleatorio; eso quiere decir que ese potencial genotóxico, si existe, debería provocar, en un estudio de carcinogénesis, tumores que deberían afectar de manera aleatoria a cierto número de tejidos y no únicamente a los que son hormonodependientes; de ahí mi pregunta anterior y ha sido respondida. Por el momento, los únicos tejidos que han sido objeto de desarrollo de tumores son hormonodependientes. Así pues, eso no va en apoyo de un mecanismo de tipo genotóxico no hormonal. Después, evaluar de manera estadística el efecto con dosis bajas, eso es otro problema.

Presidente

1015. Gracias. Dr. Guttenplan, por favor.

Dr. Guttenplan

1016. Los efectos genotóxicos, por lo menos los efectos mutágenos, dependen también de la proliferación celular, y en ocasiones son sumamente dependientes de la proliferación celular, por lo que los tejidos hormonalmente sensibles en el caso de una distribución aleatoria de un efecto genotóxico van a mostrar los primeros efectos genotóxicos. Por tanto, no es sorprendente que se vean efectos en animales en tejidos sensibles a las hormonas. Desde luego, se podrían plantear también los mismos argumentos sobre un mecanismo no hormonal. Por otro lado, se podría plantear el mismo argumento sobre un modelo hormonal como modelo genotóxico, pero incluso el modelo hormonal depende de efectos mutágenos; ocurre espontáneamente y no es el resultado del estrógeno.

Presidente

1017. Dr. Boobis, ¿quisiera usted ...? Las CE tienen la palabra.

Comunidades Europeas

1018. Si nos permiten volver a esto, Alain Paris. [Cambio de ponente.] Probablemente los tumores que se detectan, en cuanto a la administración de estrógenos, se revelan en un proceso terminal de estimulación, y allí se juntan fenómenos de iniciación y de promoción, sabiendo que la promoción es sumamente dependiente de los receptores de estrógenos. Pero ello se superpone al fenómeno de iniciación muy precoz que se desarrolla mediante la activación, la bioactivación de la molécula de

estradiol o de sus principales metabolitos que se van a encontrar como residuos, en particular el estradiol alfa.

Presidente

1019. Gracias. Dr. Boobis ... Los Estados Unidos tienen la palabra.

Estados Unidos

1020. No quiero interrumpir al Dr. Boobis; sólo iba a señalar que no he podido discernir una pregunta en la declaración que se acaba de hacer y me remito de nuevo a la declaración que realizó el Canadá en un momento anterior de la reunión relativa a la presentación de pruebas, y si estamos formulando preguntas al grupo de expertos que el Grupo Especial ha reunido o si las partes aportan pruebas por medio de sus propios expertos en este punto. Gracias.

Dr. Boobis

1021. Iba a hacer una observación algo similar. Estamos llegando a los dominios de interpretación de los datos. Opino que los datos son interpretables como genotoxicidad no mutágena *in vivo*, si hay alguna respuesta, con un umbral. Otros han elegido interpretar los datos de manera diferente. Me pidieron aquí mi opinión, mi opinión científica, basada en la totalidad de las pruebas. Esa es mi opinión. Por tanto, cuando llegamos a una discusión acerca de la pertinencia de la iniciación y la promoción en tumores endocrinos, ello depende críticamente de la interpretación de los efectos observados de estos compuestos. Como acabo de decir, mi opinión es que no apoyan un mecanismo de iniciación *in vivo*.

Presidente

1022. Gracias. Dr. Cogliano.

Dr. Cogliano

1023. Gracias. Creo que la observación de que mucho de esto es una cuestión de interpretación, como el Dr. Boobis acaba de decir, es realmente el meollo del desacuerdo científico que vemos aquí. En realidad no soy competente para decir si hay o no un umbral, pero puedo decirles, a partir de mi larga experiencia en evaluación del riesgo, que ese es el argumento científico fundamental que se está tratando aquí. Así que, para ser tan útil como puedo para el Grupo Especial, la evaluación del JECFA opinó que podía suponerse un umbral aunque existan algunas pruebas de genotoxicidad, porque creían que era probable que se tratara un mecanismo hormonal. Por lo tanto, supusieron que había un umbral y calcularon la IDA y prosiguieron con una evaluación. Y a mí me parece, de las lecturas de los documentos presentados por la Comisión Europea, así como los argumentos que hemos oído en los dos últimos días, que no están dispuestos a suponer que haya un umbral. A veces creo que el argumento ha sido ese: debido a que puede haber algo de genotoxicidad no están dispuestos a suponer un umbral, y a veces creo que no están dispuestos a suponer un umbral porque puede haber otros efectos de estas sustancias químicas a dosis bajas, pero debido a que no están dispuestos a suponer un umbral, dicen que no pueden hacer una evaluación del riesgo porque en realidad no pueden predecir una curva de dosis-efecto. Ahora, creo que esos son los argumentos científicos de ambas partes. Creo que la manera en que formulamos las preguntas a veces lo lleva a uno a contestar que sí o que no, pero creo que, en realidad, esa es la cuestión científica fundamental que marca la diferencia entre la evaluación del JECFA y la evaluación de las CE; la disposición para concluir que hay un umbral para estos compuestos.

Sra. Orozco

1024. Dr. Cogliano, no quiero parecer legalista, pero ¿ese desacuerdo es arbitrario? Lo siento, pero tenemos que encontrar maneras de evaluar lo que se ha hecho y, a veces, hay bastante cantidad de información en la que los profesionales pueden estar en desacuerdo, los científicos pueden estar en desacuerdo; en otras ocasiones, la cantidad de información, la calidad de la información, podría no permitir estas divergencias. Así que, ¿cuál sería su evaluación?

Dr. Cogliano

1025. No quiero que usted ponga la palabra "arbitrario" en mi boca porque sé que significa algo para los abogados y no comprendo completamente lo que significa, pero diría que ha sido fruto de desacuerdo durante muchos años entre los científicos acerca de si hay umbrales para las sustancias cancerígenas por diferentes mecanismos. Y la razón por la cual hay una polémica, creo, son los supuestos que los científicos llevan a la evaluación del riesgo. En realidad no hay datos; hemos oído que no se puede establecer de manera científicamente firme que hay un umbral, pero hay muchas pistas que llevan a muchos científicos a concluir que hay un umbral. Sin embargo, creo que en realidad es un campo de desacuerdo científico legítimo que se ha mantenido muchos años. No deseo caracterizar eso como arbitrario; creo que es más una cuestión de juicio científico profesional.

Sra. Orozco

1026. ... desde luego, la legitimidad o lo razonable ...

Dr. Cogliano

1027. No creo que haya un conjunto de estudios que puedan hacerse que convencerán a todos en un sentido u otro sobre la existencia o ausencia de un umbral.

Presidente

1028. Creo que esto también está relacionado con el llamado período de latencia a largo plazo y los efectos acumulados que aparecen por la exposición acumulada a las hormonas en cuestión. No sé si el mecanismo de reparación del ADN es lo suficientemente eficaz o no para resolver este tipo de efectos adversos a largo plazo. Esto es algo a lo que me gustaría que respondieran los expertos. Dr. Boobis.

Dr. Boobis

1029. Bueno, desde luego, experimentalmente, cuando miramos el potencial cancerígeno en modelos animales, administramos dosis a los animales durante lo que llamamos toda la vida, quiero decir, en realidad no es toda la vida pero sí una parte muy considerable de una vida, dos años en las ratas y 18 meses en los ratones, y durante ese período debería revelarse cualquier latencia. Tiene en cuenta la acumulación de daños, la reparación del ADN y cualquier otro componente que pueda llevar a la progresión de los efectos, y de hecho, el cáncer es un proceso de múltiples pasos. Actualmente, está bien establecido que se necesitan varias fases superpuestas diferentes antes de producirse un tumor maligno y, por lo tanto, estas están comprendidas dentro del alcance de un modelo experimental. En los estudios epidemiológicos se tendría que examinar un período de varias décadas para poder tener en cuenta dicha latencia si el criterio de valoración en cuestión fuera el cáncer.

Presidente

1030. ¿Qué ocurre si el daño del ADN se produce por razones que desconocemos debido a la incertidumbre científica en el mundo contemporáneo y los efectos adversos aparecen 30 ó 40 años después? ¿Son las técnicas o los mecanismos actuales de evaluación del riesgo lo suficientemente seguros para abordar este tipo de problemas? Dr. Boobis.

Dr. Boobis

1031. El paradigma que tenemos, y aquí hay algunas pruebas para justificar el argumento de que este es un supuesto razonable, es que los efectos observados se producen a lo largo de toda la vida del organismo; por tanto, esa es una de las razones por las que usamos organismos de vida más corta en nuestras pruebas toxicológicas. Usamos ratas y ratones que viven un par de años; en caso contrario, tendríamos que hacer pruebas durante toda la vida de especies que viven más tiempo, lo que podría ser de 40 a 50 años. Por tanto, trabajamos sobre el principio de que los efectos que no son evidentes durante toda la vida de un roedor no serían evidentes, a igualdad de todos los demás factores, durante la vida de un ser humano. Y, en realidad, hay pruebas muy sólidas de que ocurre así. En el caso de varias sustancias cancerígenas que el CIIC ha evaluado, se requiere aproximadamente la cuarta parte de la vida después de una exposición inicial para que se evidencie el efecto de estos tumores, y esto se cumple en el caso de los roedores, de los perros y de los seres humanos. Por tanto, creo que es razonable el paradigma de que si va a haber un efecto manifiesto durante toda una vida, se revelará en estos sistemas experimentales y, por lo tanto, será predictivo de los efectos durante toda la vida en el conjunto de los seres humanos.

Presidente

1032. Gracias. Dr. Boisseau y Dr. Guttenplan.

Dr. Boisseau

1033. Gracias, Sr. Presidente. Quisiera volver a lo que acaba de decir el Dr. Boobis. Si el protocolo que ha descrito debe permitir, en caso de resultados positivos en las pruebas experimentales, la predicción de un efecto manifiesto en el ser humano al cabo de un período razonable, ¿cómo se puede defender una ausencia de umbrales para este tipo de cáncer vinculado a los estrógenos, si los estudios epidemiológicos en seres humanos, que se han desarrollado extraordinariamente desde hace 20 años, no han logrado hacer destacar sobre el ruido de fondo este tipo de cáncer?

Presidente

1034. Gracias. Dr. Guttenplan, por favor.

Dr. Guttenplan

1035. En realidad, dos cuestiones. Usted menciona la reparación del ADN en las pruebas a largo plazo. Cuando el ADN se daña, la reparación del ADN suele producirse relativamente rápido, al cabo de horas y días. Si la célula se divide antes de que se produzca la reparación, se tiene una mutación. Al menos ... no debería decirlo. Si se divide y si el daño es de tal índole que la división no produce una reproducción exacta de la molécula original de ADN, puede producirse una mutación. La mutación es permanente, no puede desaparecer, por lo que, una vez que se ha producido, hay un aumento del nivel de riesgo. Sin embargo, como mencioné antes, la mayoría de las mutaciones son inocuas; la mayoría de los genes en los que se producen mutaciones no van a dar lugar, digamos, a cáncer ni otro efecto biológico adverso. Por tanto, la reparación corrige la mayor parte de los daños, pero una vez que el daño se ha producido y no se ha reparado antes de que la célula se divida, se trata

de un daño permanente. En lo que concierne al umbral de los estrógenos, y esto lo lanzo en cierto modo a los expertos, si se supone que el cáncer tiene una causa hormonal a consecuencia de los estrógenos, a diferencia de una causa genotóxica, se supone que la causa hormonal se produce a consecuencia de mutaciones preexistentes, y luego, las mutaciones preexistentes, las células que contienen mutaciones preexistentes, son objeto de renovación y división a causa de la estimulación estrogénica. A menos que haya un umbral para la estimulación estrogénica, no debería haber un umbral para los efectos hormonales de los estrógenos, porque los efectos genotóxicos, los efectos de los estrógenos, son, indirectamente, efectos genotóxicos, favorecen los efectos genotóxicos. Ahora, no sé si hay un umbral para los receptores de los estrógenos, sólo lo lanzo como una de información.

Presidente

1036. Gracias. Dr. Boobis.

Dr. Boobis

1037. Lo hay, y lo hemos medido. Las células endocrinosensibles tienen un umbral para los efectos mitógenos del estradiol, eso está absolutamente claro, y no somos los únicos, ha habido muchos estudios de este tipo que lo han demostrado. Hablo de los efectos mitógenos, quiero decir que hay otros efectos que se han mencionado aquí y no estoy capacitado para explicarlos en detalles, pero en cuanto al efecto mitogénico, por ejemplo, sobre la glándula mamaria, que es una de las dianas que nos preocupan considerablemente, hay un umbral claro para la división celular. Y eso tiene mucho sentido; no sería deseable que los estrógenos circulantes estimulen la división celular, sea cual sea la concentración, tiene que formar parte de este mecanismo de regulación homeostática que permite que el organismo señalice la división celular cuando sea necesario, regulando en sentido ascendente la concentración de estrógenos.

Presidente

1038. Gracias. CE.

Comunidades Europeas

1039. Presidente, agradecemos realmente las preguntas que ha formulado; en nuestra opinión, han sido muy adecuadas, y tenemos algunos científicos de nuestro lado ... puesto que no tenemos otras preguntas, podemos hacer una declaración en forma de pregunta, porque les gustaría intervenir. Estas son cuestiones importantes. No habrá nuevas pruebas; sólo observaciones sobre lo que se ha dicho para aclarar nuestro debate.

Presidente

1040. ¿Observaciones, de nuevo, en forma de preguntas?

Comunidades Europeas

1041. Sí. Dr. Boobis, en las observaciones que usted ha hecho, se refiere a los acontecimientos mediados por receptores como que tienen un umbral y, entonces, podemos usarlos para crear una ingesta diaria aceptable. Está muy claro que, en el intervalo de dosis muy bajo, el estrógeno se fija a los receptores de estrógenos y luego, a medida que se ocupa el número de receptores, éstos se inhiben a medida que la dosis de estrógeno aumenta, hasta que esa respuesta desaparece; esto se llama curva bifásica de dosis-respuesta, que se ha conocido durante 50 años. Luego, el estradiol empieza a fijarse a los receptores de andrógenos, empezando a estimular y a inhibir un conjunto completamente diferente de genes y un conjunto completamente diferente de respuestas. Si se empieza la curva de

dosis-respuesta a una dosis muy alta, lo que se hará es llegar hasta el fondo de un conjunto muy extraño de acontecimientos, esto es, la fijación de estrógeno a los receptores de andrógenos. Luego, eso se usará como NOAEL y a partir de ésta se calcula una IDA, y se pasa por alto toda la parte inferior de la curva de dosis-respuesta que es cualitativamente diferente y completamente impredecible a tenor de lo que ocurre en la parte superior, y aparte del hecho de que se tiene una concentración endógena de estrógeno contra la que actúa el estrógeno, lo que supone un argumento en contra del asunto del umbral, ¿podría usted explicar cómo se puede calcular una IDA exacta de una hormona que actúa mediante mecanismos múltiples a través de una curva de dosis-respuesta muy amplia que nunca se ha examinado en un estudio de evaluación del riesgo?

Presidente

1042. Dr. Boobis.

Dr. Boobis

1043. Sr. Presidente, ¿desea usted que yo responda esto?

Presidente

1044. Como usted quiera.

Dr. Boobis

1045. Haré el intento. Hay tres componentes; uno es la cuestión de un umbral. Estoy seguro de que el Profesor Vom Saal conoce los estudios recientes que usan experimentos transcriptómicos, que estudian la totalidad de un perfil de expresión génica en tejidos hormonalmente sensibles, y en esos estudios se ha demostrado un umbral claro en todos y cada uno de los transcriptos génicos. Por lo tanto, es difícil entender cómo se puede argumentar contra la existencia de un umbral. En nuestros propios estudios, en los que hemos usados métodos proteómicos, examinando las proteínas que cambian dentro de la célula, hemos llegado a una conclusión idéntica. Hay concentraciones o dosis de estradiol-17 β por debajo de las cuales nada cambia; nada. En respuesta a la segunda parte de la pregunta, cómo encontramos una dosis, una NOAEL que nos permitiera proceder a fijar una IDA. Antes dije que se basa en una evaluación más holística de los datos. No nos preocupa principalmente una respuesta intermedia; nos preocupa las respuestas adversas. ¿Cuál es el desenlace para el organismo, si hay un efecto adverso sobre la reproducción, el desarrollo, la carcinogenicidad? Basándose en dichas consideraciones sobre la totalidad de los datos de que disponemos, estábamos satisfechos de poder determinar una dosis sin efecto adverso observable, y hago hincapié en que, por definición, se trata de "sin efecto adverso observable", y recalco de nuevo "dosis sin efecto adverso". Y este es el paradigma adoptado por todos los órganos de evaluación del riesgo de todo el mundo. Gracias.

Presidente

1046. Gracias. Sí, CE.

Comunidades Europeas

1047. ¿Podría formular una pregunta suscitada por esa afirmación? La cuestión aquí es que, en el extremo muy superior de la curva de dosis-respuesta, se están examinando los efectos adversos mediados por medio de un sistema completamente diferente que el que usa el estradiol para actuar en un intervalo de dosis unas mil veces inferior al intervalo de dosis que se está examinando en realidad en la evaluación del riesgo, y, de hecho, estoy de acuerdo en que se ven efectos adversos y que estos

desaparecerán; el problema es que, entonces, uno no es consciente de que hay todo un conjunto adicional de efectos adversos que pueden producirse por debajo de ese nivel, y estoy completamente de acuerdo en que hay diferentes umbrales para activar genes, y la concentración endógena de estradiol es lo suficientemente alta para sobrepasar cada uno de ellos. Y, a medida que se añade una cantidad adicional de estradiol, se altera todo el perfil de genes que se expresan; el año pasado, en un artículo de Toshi Shioda publicado en PNAS, se demostró de forma minuciosamente detallada.

Presidente

1048. Dr. Boobis.

Dr. Boobis

1049. Los estudios que he mencionado se realizaron con concentraciones de fondo de estrógeno normales. En los tres últimos años se han publicado varios artículos que demuestran que, contra ese fondo, no hay un cambio con respecto al nivel de control en ninguna transcripción. En lo que respecta a esta curva de dosis-respuesta ultra-baja, en forma de U, simplemente diría que, como mencioné antes, este es uno de esos campos en los que hay un debate científico considerable y realmente, no creo que podamos resolverlo aquí; se trata de una cuestión importante de información controvertida. Podría señalar algunos artículos que muestran otros resultados. El Profesor Vom Saal puede señalar muchos artículos que apoyan su argumento, bastante correcto. Pero, como digo, actualmente, creo, es justo decir que dentro de la comunidad científica es una cuestión sin resolver.

Presidente

1050. Gracias. No tenemos confusión acerca de eso. Bien; no sé si tenemos que continuar esta discusión sobre este asunto en particular a esta hora; quedan 15 minutos para las seis. Una pregunta de las CE.

Comunidades Europeas

1051. Presidente, si me permite, daré la palabra a una de nuestras científicas, que también quisiera exponer una cuestión adicional; se trata de la Sra. Annie Sasco, que es experta en epidemiología.

Comunidades Europeas

1052. Bien. Seré breve. Sólo deseo plantear una cuestión porque se ha preguntado por qué la epidemiología no ha logrado encontrar ningún efecto, y no estoy segura de que la epidemiología haya fracasado completamente. La epidemiología, que es un estudio de la incidencia de enfermedades y factores de riesgo en las poblaciones, puede hacerse a dos niveles. Los niveles de poblaciones, y esto ya se ha tratado esta mañana, cuando se examinaron las tasas de enfermedad es potencialmente ligadas a factores hormonales en diferentes países. Y estas pruebas son congruentes con la hipótesis de que estos productos pueden aumentar el riesgo de cáncer hormonodependiente, pero puede haber otras explicaciones. Es algo muy complejo, porque el cáncer es una enfermedad multifactorial, por lo que, además de las hormonas, hay también otros factores, otros factores de riesgo, que intervienen y desempeñan una función. Tiene una latencia prolongada; por ejemplo, tenemos que estudiar la dieta de hace 30 años para observar el efecto en la actualidad; por lo tanto, estas comparaciones entre poblaciones sólo introducen algo de información que no es definitiva. Y lo mismo puede decirse acerca de la evolución en el tiempo; y hemos visto, en la mayoría de los países, seguimos viendo aumentos en los cánceres hormonodependientes, pero los países de la parte superior de la escala son países en los que se han usado estos productos.

1053. La dificultad que plantean estas estadísticas de población lleva al segundo tipo de estudios epidemiológicos, en los que se hacen comparaciones al nivel de los individuos, de modo que queremos tratar de averiguar si las personas que han estado expuestas a estos productos son las que padecen cáncer en la actualidad. Pero cuando examinamos una exposición como la que estamos tratando, es sumamente difícil hacerlo, porque todos los países han sido expuestos. Francia, como país entero al mismo tiempo fue expuesto cuando se usó este producto; en los Estados Unidos casi todas las personas están expuestas, por lo que es muy difícil encontrar diferencias y exposiciones entre individuos en un país, y supongo que esa es una de las razones por las que no se ha intentado, porque será una labor difícil. Sin embargo, creo que podría intentarse, por lo menos en países como los Estados Unidos, si pudiéramos identificar grupos de población que sólo comen carne sin hormonas y compararlos con los que comen carne tratada con hormonas. Por tanto, creo que no deberíamos decir que la epidemiología nunca podrá hacerlo; será muy difícil hacerlo, pero tal vez podría intentarse, y sólo que ahora, porque hemos necesitado 20 años, 30 años de exposición antes de poder ver una repercusión. Pero creo, en cuanto al conjunto del tema, si examinamos los efectos sobre la pubertad, de alguna manera, desde un punto de vista epidemiológico, será más fácil verlos, porque tenemos que esperar menos años y, quizás, también porque la diferencia es mayor.

Presidente

1054. Gracias. Canadá.

Canadá

1055. Gracias, Sr. Presidente. Siento mucho plantear esta cuestión a estas horas del día. ¿Eso ha sido un argumento, ha sido una declaración, ha sido un testimonio de experto, ha habido alguna pregunta en algún lugar para los expertos? Estamos aquí, en este momento, para oír a los expertos, no a la delegación de las CE. Hemos oído suficiente, entiendo que 19 volúmenes de pruebas; ¿podría usted aclarar la función, incluso a estas horas, para que el tiempo no lo acaparen los monólogos?

Presidente

1056. No tengo intención de continuar con esta discusión, por lo que, en términos de intercambiar las opiniones de los expertos, el Grupo Especial ha invitado a expertos en cada delegación. De modo que dejen este asunto al Grupo Especial, con confianza y fe, y después me gustaría dar la palabra a los Estados Unidos.

Estados Unidos

1057. Gracias, Sr. Presidente. Esa ha sido una declaración interesante. Yo señalaría que el Grupo Especial formuló explícitamente esta pregunta a los expertos en la pregunta 26; ésta preguntaba, lo que es pertinente para esta diferencia, qué hicieron las CE en su supuesta evaluación del riesgo en lo que respecta a estudios epidemiológicos. Y creo que el Dr. Boisseau, el Dr. Boobis, el Dr. Cogliano y el Dr. Guttenplan hablaron sobre este asunto. No pongo palabras en sus bocas; si ellos desean reiterar sus respuestas a esta pregunta, son bienvenidos, pero en caso contrario, sólo señalaría que esta pregunta se ha formulado y contestado en las respuestas escritas.

Presidente

1058. Por tanto, si las delegaciones no tienen más preguntas u observaciones que plantear a los expertos, tengo la intención de dar la palabra a todos y a cada uno de los expertos para que hagan sus observaciones de conclusión, si lo desean, antes de que finalicemos nuestra reunión esta tarde. Tienen ustedes la palabra, distinguidos expertos. Dr. Boobis.

Dr. Boobis

1059. Gracias, Sr. Presidente. No tengo ninguna observación específica. Espero haber respondido a las preguntas que me han formulado de la forma más clara y sucinta posible. Creo que la información que proporcioné en mis respuestas escritas amplifica varias de aquellas preguntas y ojalá sea una fuente de información también para el Grupo Especial en sus deliberaciones la próxima semana, y gracias por su consideración y atención.

Presidente

1060. Gracias. Dr. Guttenplan, primero.

Dr. Guttenplan

1061. Aunque he mencionado efectos genotóxicos de los estrógenos, quisiera señalar que, en una mujer adulta, las concentraciones características de estrógenos son 180 a 2.000 picomoles por litro, y esto va a ocurrir durante toda su vida, salvo en el estado menopáusico y el estado prepuberal. Son sólo aproximadamente 2 en las niñas. Por tanto, el daño genotóxico potencial que se hace en un adulto abrumaría al que podría hacerse a una niña. Sin embargo, en los niños varones, las cantidades son aún más bajas, y ahí creo que debemos preocuparnos por los efectos en el desarrollo, y se ha dicho menos sobre eso -el Dr. Sippell ha sido el principal defensor de esto- y todavía creo que éstos podrían investigarse epidemiológicamente o en algún tipo de estudio. Podría ser necesario, como el Dr. Boobis ha sugerido, un sustituto, quizás la saliva o la orina, pero creo que quizás, la cuestión más importante que se ha de tratar es la sensibilidad de los niños y niñas. Debería también mencionar los cánceres sensibles a las hormonas en las mujeres posmenopáusicas, eso podría ser otro tema preocupante. Las mujeres posmenopáusicas tienen concentraciones de estrógenos que son similares a las de las niñas prepúberes, y si esas concentraciones están aumentadas significativamente y si se sufre un cáncer sensible a las hormonas, se podría estar aumentando el riesgo.

Presidente

1062. Gracias. Dr. Sippell.

Dr. Sippell

1063. Sólo quisiera añadir que, después de estos dos días y de oír las observaciones adicionales de otros expertos a sus respuestas escritas, creo que, en lo que respecta a los niños y niñas, en realidad, no sabemos, ni mucho menos, lo suficiente y los datos son realmente insuficientes para decir o para estar seguros de que esta exposición adicional por la carne tratada con hormonas no plantea ningún riesgo. Estoy muy preocupado.

Presidente

1064. Gracias. Dr. Boisseau.

Dr. Boisseau

1065. Gracias, Sr. Presidente. En el transcurso de estos dos días, he intentado hacer todo lo posible por dar todas las aclaraciones que respondan a las preguntas sobre el tema de la metodología que se ha utilizado en diversos grupos de expertos, en particular el JECFA, que conozco bastante bien. He insistido en el hecho de que esta es una evaluación colectiva, realizada por expertos competentes e independientes. Este método, aunque no se haya formalizado, adoptado oficialmente, era conocido por todos, utilizado un poco en todas partes del mundo, de la misma manera para el conjunto de

sustancias que se han evaluado. A ese respecto, creo que las hormonas de las que se ha hablado han sido objeto de una atención muy particular y que los datos que se han utilizado eran suficientes para permitir que se concluya una evaluación del riesgo. A partir de allí, una evaluación siempre se puede reactualizar a fin de tener en cuenta los progresos del conocimiento científico. Gracias, Sr. Presidente.

Presidente

1066. Gracias. Dr. Cogliano.

Dr. Cogliano

1067. Muchas gracias. Encuentro que estos dos últimos días han sido sumamente interesantes y estimulantes. Creo que hay ocasiones en que estoy contento de trabajar en ciencias y no en leyes, pero estoy seguro de que el resto de ustedes probablemente están contentos de trabajar en leyes y no en ciencias. Y creo que lo que estamos viendo aquí es el desorden de la ciencia a medida que los datos empiezan a acumularse pero en realidad no son lo suficientemente definitivos como para convencer a toda la comunidad científica, de manera similar a como lo son quizá para algo como el tabaquismo. Y, en realidad, creo que la última observación del líder de la delegación estadounidense sobre la pregunta 26; nuestras respuestas son emblemáticas de dónde están. La pregunta 26 se refería a las diferencias entre el cáncer de mama y el cáncer de próstata entre los Estados Unidos y Europa; ¿se deben a este factor? Mi propia respuesta fue que es una causa verosímil pero que hay muchos factores en el cáncer de mama, y en este momento, los estudios epidemiológicos no pueden aclarar la diferencia entre otros factores dietéticos, la actividad física, las diferencias étnicas entre los diferentes países, para poder atribuir la causalidad a ninguna causa específica con ninguna confianza razonable. Por tanto, estamos en esta fase en la que tenemos sugerencias pero en realidad no podemos resolverlas, y creo que lo que ustedes ven es esta situación a la que los científicos tratan de enfrentarse. Y cuando la ciencia está en esta fase, encontrarán a científicos en ambos lados de las cuestiones, como acabamos de oír hace unos 10 minutos. La idea de los efectos de las dosis bajas de esto es uno de los principales debates científicos, y ustedes ven, en efecto, que los científicos señalan muchos estudios en ambos lados de la cuestión, y es algo que no se va a resolver pronto. Pero espero que hayan percibido una perspectiva del abanico de pensamientos científicos; creo que, en realidad, pueden verlo entre los expertos, en las respuestas escritas y en estos debates. Y espero que hayamos sido de ayuda, y les deseo suerte en su futura decisión sobre este importante asunto.

Presidente

1068. Gracias. Dr. De Brabander.

Dr. De Brabander

1069. Una pequeña observación final, Sr. Presidente. Se han dicho muchas cosas acerca de la evaluación del riesgo y comprendo que, en efecto, no he podido ayudarlos mucho en esta cuestión porque soy químico analista y químico de controles, pero, como he expresado en mis respuestas, creo que se trata de algo más que la mera salud humana, y de sólo las buenas prácticas veterinarias; está también la repercusión de las hormonas en el comportamiento de los animales y en el bienestar de los animales; está también la preocupación por el medio ambiente. Y creo que, en el futuro, la preocupación por el medio ambiente será cada vez más importante, en cualquier parte del mundo, y estas son cuestiones que deseo señalar en mi declaración final. Gracias.

Presidente

1070. Muchas gracias a todos por su contribución y participación activa en el debate sobre los asuntos en cuestión. Estoy especialmente agradecido por su paciencia, sentándose con nosotros durante dos días enteros consecutivos, incluso sin disponer de un minuto de pausa para tomar un café. Para nosotros ha sido también realmente difícil, físicamente. Por mi parte, y creo que puedo decir lo mismo de mis colegas del Grupo Especial, hemos aprendido mucho de nuestra reunión de dos días, aunque debo confesar que no digerí completamente sus observaciones y respuestas sobre los temas técnicos; pero he estado muy impresionado por la profundidad de la especialización y la magnitud de los conocimientos que han aportado en el campo de su especialización, y creo que ello contribuirá en gran medida a la labor futura del Grupo Especial. En la declaración de presentación, ayer por la tarde, señalé que la Secretaría entregará un resumen de la información y una transcripción de la reunión para hoy y mañana. La Secretaría hará lo posible para hacer una transcripción de los dos días de reunión, pero dada la complejidad de los temas y la dificultad para digerir la terminología usada en estas reuniones, no pueden estar muy seguros de si pueden realizar una transcripción completa de la reunión. Por tanto, en este momento, lo único que puedo decirles es que harán lo posible por prepararla, pero no pueden garantizarlo al 100 por ciento. No sé si mis colegas del Grupo Especial tienen observaciones adicionales antes de concluir nuestra reunión. Entonces, concluiré ahora esta reunión de expertos de dos días de duración, y el Grupo Especial se reunirá con las partes la próxima semana, comenzando el lunes 2 de octubre a las 10 de la mañana. La reunión se celebrará en la misma sala que hoy. La reunión del Grupo Especial con los expertos ha concluido. Muchas gracias por todas sus contribuciones. ¿Alguna cuestión? Canadá.

Canadá

1071. Gracias, Sr. Presidente. Sólo una pregunta muy sencilla. ¿Se entregará la transcripción a las partes cuando se tenga?

Presidente

1072. Me ha informado la Secretaría que, si se elabora la transcripción, se enviará a las partes y a los expertos para que hagan sus observaciones.

Documento adjunto 1

Diapositivas mostradas por el Dr. Sippell

Grupo Especial de la OMC sobre Hormonas

Ginebra, 27 y 28 septiembre de 2006

Aspectos pediátricos

Wolfgang G. Sippell, MD, PhD

Catedrático de Pediatría

Jefe de la División de Endocrinología y Diabetología Pediátricas

Depto. de Pediatría, Christian-Albrechts-Universität zu Kiel

Hospital Infantil Universitario

Kiel, Allemagne



Grupo Especial de la OMC sobre Hormonas

Ginebra, 27 y 28 de septiembre de 2006

- Aunque esta diferencia dura más de un decenio, que yo sepa, ningún pediatra, ni siquiera un endocrinólogo pediatra, ha intervenido como miembro en alguno de los comités de expertos.
- Esto es incomprensible y paradójico, en vista del hecho de que los niños y niñas prepúberes son, indudablemente, los miembros más sensibles y vulnerables de la población (tamaño corporal más pequeño, esperanza de vida más larga).
- Veo mi misión aquí como defensor y portavoz de los niños y de sus necesidades específicas:

¡Los niños no sólo son adultos pequeños, sino algo muy especial!
¡Son nuestro futuro!

Grupo Especial de la OMC sobre Hormonas

Ginebra, 27 y 28 de septiembre de 2006

Factores que apoyan la validez del RCBA supersensible para estradiol (E_2) desarrollado en los N.I.H., Estados Unidos (Klein *et al.*, 1994)

El novedoso hallazgo de concentraciones significativamente más altas (~8 veces) de E_2 en las niñas prepúberes que en los niños explica fácilmente, por primera vez, características fundamentales de la biología humana:

(1)

- Inicio más temprano de la pubertad en las niñas que en los niños (media de un año).
- Maduración ósea más rápida en las niñas que en los niños.
- Menor estatura de las mujeres adultas que en los hombres adultos (media de 13 cm).

Grupo Especial de la OMC sobre Hormonas

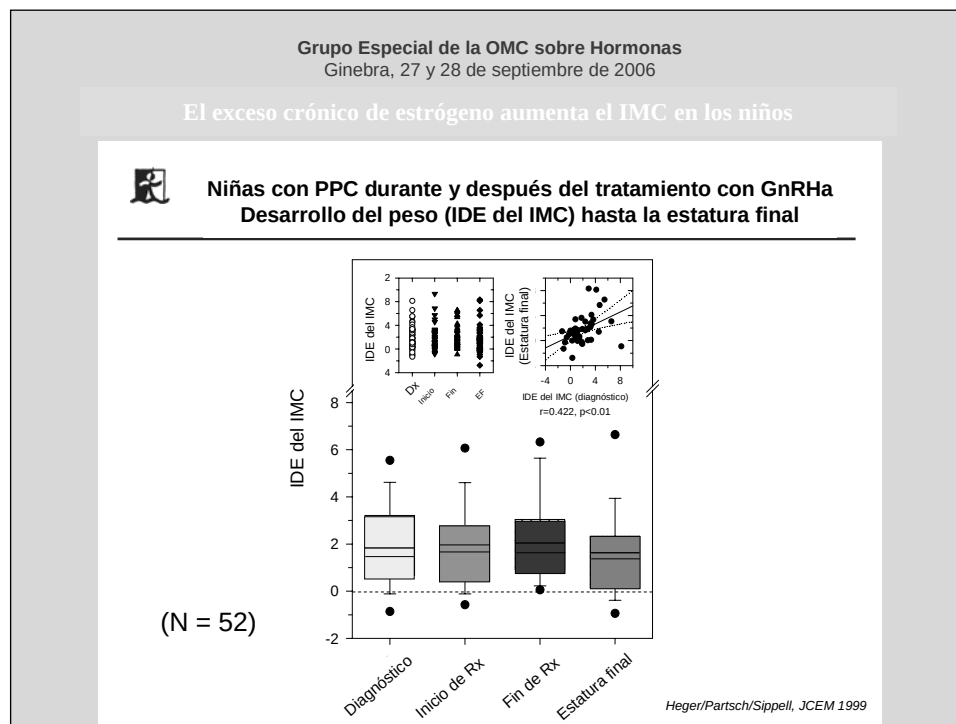
Ginebra, 27 y 28 de septiembre de 2006

Factores que apoyan la validez del RCBA supersensible para estradiol (E_2) desarrollado en los N.I.H., Estados Unidos (Klein *et al.*, 1994)

El novedoso hallazgo de concentraciones significativamente más altas (~8 veces) de E_2 en las niñas prepúberes que en los niños explica fácilmente, por primera vez, características fundamentales de la biología humana :

(2)

- Mayor relación entre peso para la estatura/e IMC en las niñas que en los niños al principio de la pubertad normal.



Grupo Especial de la OMC sobre Hormonas
Ginebra, 27 y 28 de septiembre de 2006

Factores que apoyan la validez del BACR supersensible para estradiol (E_2) desarrollado en los N.I.H., Estados Unidos (Klein *et al.*, 1994)

El novedoso hallazgo de concentraciones significativamente más altas (~8 veces) de E_2 en las niñas prepúberes que en los niños explica fácilmente, por primera vez, características fundamentales de la biología humana:

(2)

- Mayor relación entre peso para la estatura/e IMC en las niñas que en los niños al comienzo de la pubertad normal.
- Incidencia de pubertad precoz central (PPC) aproximadamente 10 veces más alta en las niñas que en los niños.
- Incidencia de retraso constitucional de la pubertad mucho más frecuente en los niños que en las niñas.

Grupo Especial de la OMC sobre Hormonas

Ginebra, 27 y 28 de septiembre de 2006

Consideraciones éticas

- Por motivos éticos, no pueden realizarse estudios para investigar si la ingesta de carne tratada con hormonas eleva las concentraciones de estrógenos en los niños y niñas (prepúberes) (lesiones físicas o psicológicas en los niños sanos).
- Los estudios epidemiológicos de comparación de los efectos adversos en poblaciones apareadas de niños y niñas (sanos) que comen carne de animales tratados y no tratados tampoco serían éticos.

→ **"¡Protejamos a los niños de ensayos clínicos innecesarios!"**

- *Declaración de Helsinki*
- *Directrices sobre Buenas Prácticas Clínicas*
- *Resolución del Parlamento de la UE ("Mejores medicamentos para los niños")*

Documento adjunto 2

Diapositivas mostradas por la Dra. Tritscher

Normas internacionales sobre inocuidad de los alimentos

- Las normas internacionales sobre inocuidad de los alimentos (normas del Codex) se han elaborado según el paradigma del análisis del riesgo.
- Se basan en evaluaciones del riesgo científicas internacionales independientes.
- Las normas del Codex son un componente jurídico integral del comercio internacional de alimentos (Acuerdo de la OMC sobre MSF).

