

**CANADÁ - MANTENIMIENTO DE
LA SUSPENSIÓN DE OBLIGACIONES EN
LA DIFERENCIA CE - HORMONAS**

Informe del Grupo Especial

Addendum

El presente addendum contiene el anexo D del informe del Grupo Especial que figura en el documento WT/DS321/R. Los demás anexos pueden encontrarse en las adiciones siguientes:

- Anexo A: Add.1
- Anexo B: Add.2
- Anexo C: Add.3
- Anexo E: Add.5
- Anexo F: Add.6
- Anexo G: Add.7

ANEXO D

RESPUESTAS DE LOS EXPERTOS CIENTÍFICOS A LAS PREGUNTAS FORMULADAS POR EL GRUPO ESPECIAL

A. DEFINICIONES GENERALES

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

Dr. Boisseau

1. El estradiol-17 β es la más activa de las hormonas estrogénicas; se produce principalmente en el folículo en desarrollo del ovario de las hembras adultas de los mamíferos, pero también en las glándulas suprarrenales y los testículos. Esta hormona esteroide de 18 átomos de carbono se administra tal cual o bien como éster de benzoato, por sí sola (24 ó 45 mg para el ganado vacuno) o en combinación (20 mg) con propionato de testosterona (200 mg para novillas), progesterona (200 mg para novillos y novillas) y trembolona (200 mg y 40 mg de estradiol-17 β para novillos), por implantación subcutánea en la base de la oreja, con el fin de aumentar el peso corporal y la eficiencia de conversión del pienso en el ganado vacuno. La oreja se desecha en el sacrificio.

2. La progesterona es una hormona producida principalmente por el cuerpo lúteo en el ovario de las hembras adultas de los mamíferos. Se administra al ganado vacuno (novillos), generalmente en dosis de 200 mg, en combinación con estradiol-17 β o benzoato de estradiol (generalmente 20 mg), por implantación subcutánea en la base de la oreja, con el fin de aumentar el peso corporal y la eficiencia de conversión del pienso en el ganado. La oreja se desecha en el sacrificio.

3. La testosterona es una hormona producida principalmente en los testículos de los machos adultos de los mamíferos. Este esteroide de 19 átomos de carbono tiene potentes propiedades androgénicas. Se administra como propionato de testosterona (200 mg) en combinación con estradiol-17 β o con benzoato de estradiol (20 mg) por implantación subcutánea en la base de la oreja, con el fin de aumentar el peso corporal y la eficiencia de conversión del pienso en el ganado. La oreja se desecha en el sacrificio.

4. El acetato de melengestrol es un progestágeno sintético de administración oral aproximadamente 30 veces más activo que la progesterona. Se utiliza para aumentar el peso corporal y la eficiencia de conversión del pienso de las hembras de vacunos para carne. Se administra en dosis diarias de 0,25-0,50 mg por novilla, generalmente entre 90 y 150 días antes del sacrificio.

5. El acetato de trembolona es un esteroide sintético con propiedades anabólicas superiores a la testosterona. Se administra solo (300 mg para las novillas) o en combinación con estradiol-17 β (20 mg para los terneros y 40 mg para los novillos), por implantación subcutánea en la base de la oreja, con el fin de aumentar el peso corporal, la eficiencia de conversión del pienso y la retención de nitrógeno en el ganado vacuno. Se administra al ganado vacuno entre 60 y 90 días o más antes del día previsto para el sacrificio. La oreja se desecha en el sacrificio.

6. El zeranol es un micoestrógeno natural derivado de la zearalenona producido por diferentes especies de hongos fusarium. Este agente anabólico no esteroide se administra al ganado vacuno solo (36 mg) o en combinación con acetato de trembolona (140 mg) por implantación subcutánea en la base de la oreja, con el fin de aumentar el peso corporal y la eficiencia de conversión del pienso.

Dr. Boobis¹

7. El estradiol-17 β es la más potente de las hormonas estrogénicas de los mamíferos. Se produce en el ovario, la placenta, los testículos y probablemente en la corteza suprarrenal. (*ChemIDPlus Advanced, Biblioteca Nacional de Medicina (<http://chem.sis.nlm.nih.gov/chemidplus>)*)
8. El estradiol-17 β es la forma más potente de estrógeno esteroide de los mamíferos. En los humanos, se produce fundamentalmente en los ovarios durante el ciclo menstrual, y en la placenta. También es producido por el tejido adiposo de los hombres y las mujeres posmenopáusicas. (*PubChem, Biblioteca Nacional de Medicina (<http://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/>)*)
9. La progesterona es la principal hormona con actividad progestágena del organismo; es secretada por el cuerpo lúteo, la corteza suprarrenal y la placenta. Su principal función es preparar al útero para la recepción y el desarrollo del óvulo fertilizado. Actúa como agente antiovulatorio cuando se administra en los días 5 a 25 del ciclo menstrual. (*ChemIDPlus Advanced*)
10. La progesterona es el esteroide progestágeno más importante; es secretada principalmente por el cuerpo lúteo y la placenta. Actúa sobre el útero, las glándulas mamarias y el cerebro y es necesaria para la implantación del embrión, el mantenimiento del embarazo y el desarrollo del tejido mamario para la producción de leche. La progesterona, cuyo precursor es la pregnenolona, también es un compuesto intermedio en la biosíntesis de las hormonas esteroides gonadales y los corticoides suprarrenales. (*PubChem*)
11. La testosterona es un potente esteroide androgénico y es el producto principal secretado por las células de Leydig de los testículos. Su producción es estimulada por la hormona luteínica hipofisaria (LH). A su vez, la testosterona controla por retroalimentación la secreción de la hormona hipofisaria LH y la hormona folículoestimulante (FSH). Según el tejido, la testosterona puede transformarse posteriormente en dihidrotestosterona o estradiol. (*PubChem*)
12. El acetato de trembolona es un esteroide sintético que se ha utilizado como agente anabólico en la práctica veterinaria. (*Martindale: The Complete Drug Reference (2006), Pharmaceutical Press, Londres*)
13. El zeranol es un metabolito natural de la micotoxina zearalenona, producido por varias especies de hongos fusarium. La formulación comercial contiene específicamente el isómero α . Es un agente anabólico no esteroide. (*JECFA (1988a). Evaluación Toxicológica de ciertos Residuos de Medicamentos Veterinarios en los Alimentos: Aditivos Alimentarios Serie 23, OMS, Ginebra, Suiza*)
14. El zeranol es un estrógeno no esteroide que se ha utilizado para tratar los síntomas de la menopausia y los trastornos menstruales. También se ha empleado como estimulador del crecimiento en la práctica veterinaria. (*Martindale: The Complete Drug Reference*)
15. El acetato de melengestrol (MGA) es un acetato de 6-metilprogesterona de administración oral con actividad glucocorticoide comunicada y efecto sobre el estro. (*PubChem*)
16. El acetato de melengestrol es un progestágeno que se utiliza en la alimentación animal (novillas destinadas al consumo) para mejorar la eficiencia de conversión del pienso, acelerar la ganancia de peso y suprimir el estro. (*Martindale: The Complete Drug Reference*)

¹ En el apéndice 1 figura la lista completa de las referencias citadas en las respuestas del Dr. Boobis.

Dr. Guttenplan

17. El estradiol-17 β es una hormona sexual estrogénica que actúa en el ciclo ovárico de la hembra y mantiene la salud uterina. En los machos, inhibe la síntesis de testosterona. Pertenece a una clase de compuestos llamados esteroides (que, en términos químicos, están formados por 3 anillos de 6 átomos y 1 anillo de 5 átomos).
18. La progesterona es un antiestrógeno esteroide; se utiliza como anticonceptivo y para corregir anomalías en el ciclo menstrual.
19. La testosterona es una hormona sexual esteroide androgénica que estimula la producción de los componentes del semen en los machos. También favorece el desarrollo de las características sexuales secundarias.
20. El acetato de trembolona es una hormona anabólica sintética que estimula el crecimiento; se utiliza a menudo en el ganado vacuno.
21. El zeranol es un **estimulador** sintético no esteroide **del crecimiento que se utiliza a menudo en el ganado vacuno**.
22. El acetato de melengestrol es un estimulador sintético esteroide del crecimiento, que se utiliza a menudo en el ganado vacuno. También se utiliza para la sincronización del estro en el ganado vacuno.

(Dictamen del SCVPH, 1999 (Estados Unidos - Prueba documental 4 parte 1))

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

Dr. Boobis

Agente anabólico

23. Compuestos químicos complejos formados en el organismo a partir de compuestos más pequeños y simples (por ejemplo, proteínas a partir de aminoácidos), por lo general utilizando energía. Véase: catabolismo, metabolismo. *Stedman's Medical Dictionary (2000), Lippincott Williams & Wilkins, Filadelfia, Pensilvania*
24. Testosterona, o una hormona esteroide similar a la testosterona, que estimula el crecimiento o el desarrollo de tejidos corporales. *Taber's Cyclopedic Medical Dictionary - Vigésima edición (2005), F.A. Davis Company, Filadelfia, Pensilvania*
25. Anabolismo: proceso metabólico que da por resultado la síntesis de componentes celulares a partir de precursores de bajo peso molecular. *UIQPA (1997). Compendium of Chemical Terminology, segunda edición (<http://www.iupac.org/publications/books/author/mcnaught.html>)*

Esteroides

26. Una amplia familia de sustancias químicas, que incluye muchas hormonas, constituyentes orgánicos y medicamentos, todos ellos con una estructura tetracíclica del ciclopenta[a]fenantreno. *Stedman's Medical Dictionary*

Estrógenos esteroides

27. Compuestos esteroides que estimulan el comportamiento estral ("la parte o fase del ciclo sexual de las hembras caracterizado por la predisposición a aceptar al macho"). *Hughes C. (1996). Are the differences between estradiol and other estrogens merely semantical?* (Carta dirigida al editor.) *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 81:2405

28. Una definición bioquímica podría ser: compuestos con una estructura esteroide que poseen efectos endocrinos cualitativamente similares a los del estradiol-17 β y que actúan a través de los receptores estrogénicos.

Compuestos principales/metabolitos

29. Cuando se trata de compuestos exógenos, el compuesto principal es el compuesto al que está expuesto un individuo. La relación entre el compuesto principal y el metabolito estriba en que el compuesto principal sirve como sustrato en la biotransformación (conversión enzimática) para generar un producto que es químicamente diferente del compuesto principal; un metabolito (*A. Boobis*). Con respecto a los metabolitos de los medicamentos veterinarios, es posible que los residuos presentes en la carne contengan, al menos en parte, uno o más metabolitos del medicamento utilizado para tratar los animales. La ingestión de esos metabolitos puede hacer que se metabolicen en los seres humanos. Habrá entonces una relación compuesto principal/metabolito aun para tales compuestos.

30. Metabolito: cualquier producto o compuesto intermedio resultante del metabolismo. *Biblioteca Nacional de Medicina (1993). Glossary for Chemists of Terms Used in Toxicology* (<http://www.sis.nlm.nih.gov/enviro/glossarymain.html>; *Pure and Applied Chemistry*, 1993, 65, 2003-2122).

31. Metabolismo: en sentido estricto, el metabolismo de los medicamentos es un mecanismo de aclaramiento, es decir, una transformación bioquímica irreversible de un compuesto en otra sustancia química (metabolito). El metabolito es generalmente más polar (soluble en agua) y, por lo tanto, más fácilmente excretado que el compuesto principal; el metabolismo facilita así la excreción del medicamento. *Sistema de absorción (2006). Glosario de términos* (<http://www.absorption.com/Site/Glossary/Default.aspx>)

Metabolitos catecol

32. Cualquier compuesto o producto intermedio resultante del metabolismo (transformación enzimática) que contiene como base la estructura 1,2-bencenodiol. *UIQPA (1993). A Guide to IUPAC Nomenclature of Organic Compounds, Blackwell Science, Oxford, Reino Unido*

Mitogenicidad

33. La propiedad de un agente que induce la mitosis y la proliferación celular. La mitosis es el proceso por el que un núcleo celular se divide en dos núcleos, cada uno de ellos con la misma información genética que la célula original. Normalmente, después de la división del núcleo se produce la división de la célula. (*NLM Glossary for Chemists of Terms Used in Toxicology*)

Mutagenicidad

34. Capacidad de un agente físico, químico o biológico de inducir cambios heredables (mutaciones) en el genotipo de una célula como consecuencia de alteraciones o pérdida de genes o cromosomas (o partes de ellos).

35. Mutación: cualquier cambio heredable relativamente estable en el material genético, que puede consistir en la transformación química de un gen individual (mutación génica o puntual) que altera su función, o en un reajuste, ganancia o pérdida de parte de un cromosoma, que puede ser visible al microscopio (mutación cromosómica); una mutación puede ser germinal y heredada por las generaciones posteriores o somática y transmitida a través del linaje celular por división celular. *NLM Glossary for Chemists of Terms Used in Toxicology*

Actividad androgénica

36. Capacidad de interactuar con los receptores androgénicos de los tejidos destinatarios para producir efectos similares a los de la testosterona. Dependiendo de los tejidos destinatarios, los efectos androgénicos pueden producirse en la diferenciación sexual, los órganos reproductivos masculinos, la espermatogénesis, las características sexuales masculinas secundarias, la libido, el desarrollo de la masa muscular, la fuerza y la potencia.

37. Capacidad de estimular el desarrollo de las características sexuales masculinas. *Biblioteca Nacional de Medicina, Genetics Home Reference (<http://ghr.nlm.nih.gov/ghr/glossary/Glossary>)*

Actividad estrogénica

38. Actividad biológica similar a la de un estrógeno.

39. Los estrógenos estimulan el engrosamiento del revestimiento del útero y la vagina en la primera fase del ciclo ovulatorio o menstrual; en los animales inferiores, la secreción cíclica de estrógeno también induce el estro o "celo". Los estrógenos también son responsables de las características sexuales femeninas secundarias tales como, en los seres humanos, el vello púbico y los senos, y afectan a otros tejidos, entre ellos, los órganos genitales, la piel, el pelo, los vasos sanguíneos, los huesos y los músculos pélvicos. *The Columbia Electronic Encyclopedia (2003), sexta edición, Columbia University Press, Nueva York, Nueva York*

40. Es posible aumentar la actividad estrogénica a través de diversos mecanismos: imitando los estrógenos naturales e interactuando con los receptores estrogénicos, afectando las vías sensibles a los estrógenos mediante algún otro mecanismo y alterando los niveles de estrógenos endógenos modificando la velocidad de síntesis o degradación. *Lintelmann J., Katayama A., Kurihara N., Shore L. y Wenzel A. (2003). Endocrine disruptors in the environment (IUPAC Technical Report) Pure and Applied Chemistry, 75, 631-681. Miyamoto J. y Burger J. (editores) (2003). Special Topic Issue on the Implications of Endocrine Active Substances for Humans and Wildlife. Pure and Applied Chemistry, 75:1617-2615*

Genotoxicidad

41. Capacidad de dañar el material genético. Las lesiones pueden ser mutagénicas o carcinógenas. *NLM Glossary for Chemists of Terms Used in Toxicology*

42. La mutagenicidad es una forma de genotoxicidad. Sin embargo, no toda genotoxicidad es necesariamente mutagenicidad. Entre los ejemplos se pueden citar la formación de aductos de ADN o daños al ADN que no entrañan un cambio heredable. Mientras que los aductos pueden producir una mutación, la presencia de aductos es *per se* una medida de genotoxicidad y no de mutagenicidad.

Potencial genotóxico

43. Con respecto a un compuesto, características que indican que podría ser capaz de producir genotoxicidad (generalmente *in vivo*), en base a consideraciones tales como los resultados de los ensayos *in vitro*. Queda por determinar si la genotoxicidad se expresa efectivamente *in vivo*, es decir, que el potencial se concreta. (*Interpretación de A. Boobis de la utilización del término por parte del JECFA y en cualquier otro lugar*)

Carcinogenicidad

44. Proceso de inducción de neoplasmas malignos por agentes químicos, físicos o biológicos.

45. Neoplasma maligno: población de células de crecimiento incontrolado y con tendencia a invadir y destruir otros tejidos; un tumor maligno puede ser mortal.

46. Neoplasma: formación nueva y anormal de tejido en forma de tumor o crecimiento por proliferación celular que es más rápida que la normal y continúa después de terminado el estímulo inicial que dio comienzo a la proliferación. *NLM Glossary for Chemists of Terms Used in Toxicology*

Tumorigenicidad

47. Proceso de inducción de tumores, es decir, cualquier bulto o crecimiento anormal de tejido, sea benigno o maligno. *NLM Glossary for Chemists of Terms Used in Toxicology*

48. Mientras un carcinógeno produce tumores (que son malignos), los agentes tumorigénicos no producen necesariamente una neoplasia maligna.

Dr. Guttenplan

49. Agentes anabólicos: agentes que favorecen la formación, en animales, normalmente de masa muscular, y en bioquímica, de moléculas más grandes a partir de moléculas más pequeñas.

50. Esteroides: metabolitos del colesterol, formados por 3 anillos de 6 átomos y 1 anillo de 5 átomos.

51. Estrógenos esteroides: estrógenos que contienen el sistema de anillos de los esteroides.

52. Compuestos principales/metabolitos: en una transformación química, el compuesto químico inicial se llama compuesto principal y el producto, metabolito.

53. Metabolitos catecol: los catecoles son compuestos que contienen un anillo benceno con dos grupos hidroxilo. Cuando se transforman en compuestos diferentes, se obtiene metabolitos catecólicos.

54. Mitogenicidad: que se relaciona con o produce división celular.

55. Mutagenicidad: que se relaciona con o produce un cambio en la composición del ADN. También puede relacionarse con un cambio en la estructura de las proteínas.

56. Actividad androgénica: que actúa como una hormona sexual masculina.

57. Estrogénico: que actúa como una hormona sexual femenina.

58. Genotoxicidad: que se relaciona con o produce daño en el ADN.

59. Potencial genotóxico: la posible capacidad de un agente de producir daño en el ADN.
60. Carcinogenicidad: que se relaciona con o produce un cambio que desarrolla un carcinoma.
61. Tumorigenicidad: que se relaciona con o induce la formación de tumores. Este término se refiere a la formación de tumores, mientras que la carcinogenicidad puede también referirse al proceso de inducción de tumores. (*Evaluación de Riesgos Microbiológicos - Codex*)
- B. TÉCNICAS DE EVALUACIÓN DE RIESGOS
3. **Sírvase identificar los documentos internacionales de orientación pertinentes para realizar una evaluación del riesgo con respecto a los residuos de medicamentos veterinarios. ¿Desde cuándo han estado disponibles? Sírvase también indicar si se está llevando a cabo algún trabajo pertinente en el Codex.**

Dr. Boisseau

62. Según mi conocimiento, no existe ningún documento internacional de orientación pertinente para realizar una evaluación del riesgo con respecto a los residuos de medicamentos veterinarios. No hay actualmente ningún documento pertinente de orientación en el Codex para hacer una evaluación del riesgo con respecto a los residuos de medicamentos veterinarios. La situación es similar en la Unión Europea. El Comité de Medicamentos Veterinarios (CVMP) ha evaluado todas las sustancias farmacológicamente activas utilizadas en medicina veterinaria sin producir ninguna directriz escrita sobre la evaluación de riesgos.

63. Hace aproximadamente 15 años propuse al Comité del Codex sobre Residuos de Medicamentos Veterinarios en los Alimentos (CCRVDF) la elaboración y adopción de una orientación para la gestión del riesgo que incluyera una política de evaluación del riesgo. En su última reunión, realizada en mayo de 2006 en Cancún, México, el CCRVDF decidió someter al Comité del Codex sobre Principios Generales (CCGP) y a la Comisión del Codex una propuesta de proyecto para orientar la realización de los análisis del riesgo que deberá llevar a cabo el CCRVDF. Esta propuesta tiene dos partes: 1) un procedimiento para la interacción entre el CCRVDF, responsable de la gestión del riesgo, y el JECFA, responsable de la evaluación del riesgo, y un anexo que contiene el formato que deberán utilizar los Estados miembros para establecer un perfil de riesgos; 2) los principios para una política de evaluación del riesgo.

Dr. Boobis

Documentos internacionales de orientación

64. Existen los siguientes documentos de orientación pertinentes para la realización de una evaluación del riesgo con respecto a los residuos de medicamentos veterinarios:

OMS (2001): Residuos de medicamentos veterinarios en los alimentos (versión vigente, enero de 2001).

OMS: Directrices de Procedimiento para el Comité Mixto FAO/OMS de Expertos en Aditivos Alimentarios.

OMS (1996): Residuos de medicamentos veterinarios en los alimentos (versión vigente, agosto de 1996). Directrices para la preparación de documentos de trabajo sobre toxicología para el Comité Mixto FAO/OMS de Expertos en Aditivos Alimentarios.

Residuos de medicamentos veterinarios en los alimentos (septiembre de 2002).

FAO (2002a): Directrices de procedimiento para el Comité Mixto FAO/OMS de Expertos en Aditivos Alimentarios.

Procedimientos para la recomendación de límites máximos de residuos - Residuos de medicamentos veterinarios en productos alimenticios (1987-1999) (FAO, 2000a).

Criterios de salud ambiental (EHC) 70: Principios para la evaluación de la inocuidad de los aditivos alimentarios y los contaminantes en los productos alimenticios (IPCS, 1987).

Criterios de salud ambiental (EHC) 104: Principios para la evaluación toxicológica de los residuos de plaguicidas en productos alimenticios (IPCS, 1990).

65. También están disponibles las secciones pertinentes de los aspectos de consideración general de los informes del JECFA, en que se documenta la orientación desarrollada por el JECFA a lo largo de los años y se suministran actualizaciones regularmente de sus procedimientos de evaluación del riesgo (volúmenes pertinentes de la Serie de Informes Técnicos de la OMS).

66. El Codex publica un Manual de Procedimiento que contiene orientaciones genéricas sobre el análisis del riesgo y las políticas de evaluación del riesgo y que se actualiza regularmente. La última versión (decimoquinta) se ha publicado en 2005: *Comisión del Codex Alimentarius (CAC) (2005). Manual de Procedimiento, decimoquinta edición, OMS y FAO, Roma, Italia (ftp://ftp.fao.org/codex/Publications/ProcManuals/Manual_15s.pdf).*

67. El Codex está elaborando actualmente políticas de evaluación del riesgo para recomendar límites máximos de residuos de medicamentos veterinarios en los alimentos. Según mi conocimiento, esto está aún en la fase de proyecto (véase JECFA, 2006a).

CCRVDF (2005). Metodologías de Gestión de Riesgos, incluidas las Políticas de Evaluación de Riesgos, en el Comité del Codex sobre Residuos de Medicamentos Veterinarios en los Alimentos (ftp://ftp.fao.org/codex/Ccrvdf16/rv16_10s.pdf).

JECFA (2006a). Resumen y Conclusiones de la 66ª Reunión (Residuos de Medicamentos Veterinarios), Roma, 22-28 de febrero de 2006 (<http://www.who.int/ipcs/food/jecfa/summaries/summary66s.pdf>).

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

Dr. Boisseau

68. Las Comunidades Europeas tienen razón cuando afirman que "no existe una norma del Codex específica para la evaluación del riesgo de los efectos de los residuos de los medicamentos veterinarios". Para realizar su evaluación del riesgo con respecto a las hormonas en cuestión, así como a todas las demás sustancias farmacológicamente activas utilizadas en medicina veterinaria, el JECFA ha seguido la orientación general utilizada en todos los países que han evaluado la inocuidad de los residuos de los medicamentos veterinarios. Esta orientación se ha armonizado a nivel internacional en conferencias científicas y es posible afirmar que ha habido un consenso

internacional no escrito al respecto. Sin embargo, el Programa Internacional sobre la Seguridad de las Sustancias Químicas (IPCS) promovió durante la década de los 80 la preparación y la publicación de la monografía N° 70, "Principios para la evaluación de la inocuidad de los aditivos alimentarios y contaminantes de los alimentos" de los Criterios de salud ambiental (EHC). El JECFA ha elaborado y consolidado luego regularmente los principios de esa monografía, pero nunca ha publicado el resultado de este trabajo en documentos oficiales o monografías sobre la evaluación del riesgo de los residuos de medicamentos veterinarios, a excepción de los microbiológicos.

Dr. Boobis

Normas del Codex para la evaluación del riesgo

69. No está claro qué quieren decir las CE cuando afirman que "no existe una norma del Codex específica sobre los efectos de los residuos de medicamentos veterinarios", sino sólo una norma general para la evaluación microbiológica. Es cierto que no existe un manual de orientación detallado del Codex para la evaluación de los efectos de los residuos de medicamentos veterinarios. Sin embargo, hay principios de orientación, que existen desde antes de 1999, y se refieren a los procedimientos para la evaluación del riesgo, las implicaciones y el significado de una IDA (ingesta diaria admisible) y los procedimientos para determinar los límites máximos de residuos (LMR). Como se ha indicado anteriormente, el JECFA tomó como guía varios documentos pertinentes en sus procedimientos de evaluación del riesgo. El JECFA desarrolló un enfoque para la evaluación del riesgo de los residuos de sustancias antimicrobianas, que era novedoso y no estaba contemplado en detalle en esa orientación. El JECFA elaboró en consecuencia orientaciones específicas que fueron adoptadas por el Codex. En contraste con esto, los enfoques utilizados en la evaluación de las hormonas se basaron en principios establecidos de evaluación del riesgo para los compuestos toxicológicamente activos (en comparación con los microbiológicos).

Dr. Guttenplan

70. Es correcto decir que "no existe una norma del Codex específica para la evaluación del riesgo de los efectos de los residuos de los medicamentos veterinarios".

71. La monografía N° 43, "EVALUACIÓN TOXICOLÓGICA DE CIERTOS RESIDUOS DE FÁRMACOS DE USO VETERINARIO EN LOS ALIMENTOS", Serie de Aditivos Alimentarios de la OMS, elaborada en la 52ª reunión del Comité Mixto FAO/OMS de Expertos en Aditivos Alimentarios (JECFA), describe los datos utilizados para determinar la IDA del estradiol, la progesterona y la testosterona. Para determinar las IDA del estradiol, la progesterona y la testosterona se utilizaron los principios de la evaluación del riesgo (que se describen a continuación).

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

Dr. Boisseau

72. La siguiente breve descripción de los tres componentes de un proceso de análisis del riesgo se refiere a los residuos de medicamentos veterinarios que pueden estar presentes en los alimentos de origen animal.

73. La evaluación del riesgo es un procedimiento realizado por expertos con conocimientos científicos y técnicos pertinentes. Su finalidad es determinar la probabilidad y la gravedad de efectos indeseables no esperados para el consumidor como resultado de la ingestión de residuos de medicamentos veterinarios presentes en alimentos de origen animal. En este procedimiento sólo

deberán tenerse en cuenta datos científicos pertinentes para la evaluación de este riesgo. En el procedimiento del Codex, el JECFA es responsable de realizar esta evaluación del riesgo de los residuos de medicamentos veterinarios.

74. La gestión del riesgo es un procedimiento realizado por expertos con responsabilidades políticas o administrativas. Su finalidad es proteger a los consumidores de los problemas de salud pública asociados con los residuos de medicamentos veterinarios presentes en alimentos de origen animal. En este procedimiento se pueden tener en cuenta otros criterios, además de los científicos, tales como los económicos, sociológicos, culturales, etc. Usualmente, este procedimiento genera decisiones regulatorias o administrativas.

El procedimiento de gestión del riesgo entraña generalmente cuatro etapas:

- 1) Evaluación del riesgo:
 - identificación de un problema de seguridad alimentaria;
 - establecimiento de un perfil del riesgo;
 - categorización del peligro para establecer prioridades en la evaluación y la gestión del riesgo;
 - establecimiento de una política de evaluación del riesgo;
 - solicitud de una evaluación del riesgo;
 - consideración de los resultados de la evaluación del riesgo.
- 2) Evaluación de las diferentes opciones posibles de gestión del riesgo:
 - identificación de las diferentes opciones posibles de gestión del riesgo;
 - selección de la opción preferida de gestión del riesgo;
 - decisión final de gestión del riesgo.
- 3) Aplicación de la decisión sobre la gestión del riesgo.
- 4) Vigilancia y revisión:
 - evaluación de la eficacia de las medidas aplicadas;
 - revisión de la gestión del riesgo o la evaluación del riesgo, según corresponda.

75. El procedimiento de gestión del riesgo se ha estudiado en una consulta conjunta de expertos de la FAO/OMS en 1997.

76. En el procedimiento del Codex, el Codex es responsable de realizar la gestión del riesgo de los residuos de medicamentos veterinarios.

77. Aunque la comunicación entre los responsables de la evaluación y la gestión del riesgo es deseable y útil, los científicos que llevan a cabo el procedimiento de evaluación deben estar en condiciones de llevar a cabo su labor sin ninguna influencia de las personas con responsabilidades políticas o administrativas. Con el fin de garantizar su independencia, estos científicos, trabajan con

frecuencia en agencias independientes, a nivel nacional o regional. El JECFA es un comité de expertos independiente del Codex. Se encarga, entre otras cosas, de la evaluación del riesgo de los residuos de medicamentos veterinarios, a solicitud del Codex. El Codex, incluidos el CCRVDF y la Comisión del Codex, participa, junto con los Estados miembros, en la evaluación del riesgo. Las personas encargadas de la evaluación del riesgo deben publicar las conclusiones de la evaluación que han realizado. El JECFA hace esto mediante monografías sobre toxicología y residuos publicadas, respectivamente, por la OMS y la FAO. Los encargados de la evaluación del riesgo pueden hacer en sus conclusiones algunas recomendaciones a las personas/organismos responsables de la gestión del riesgo, pero no están facultados para tomar ninguna decisión regulatoria o administrativa.

78. La comunicación del riesgo es un proceso interactivo de intercambio de información y opiniones sobre riesgos potenciales asociados a los residuos de medicamentos veterinarios que pueden estar presentes en alimentos de origen animal en el que participan:

- 1) las personas encargadas de la evaluación del riesgo;
- 2) las personas encargadas de la gestión del riesgo;
- 3) otras partes interesadas, tales como:
 - los consumidores,
 - los veterinarios,
 - los técnicos en cría de ganado,
 - los propietarios de animales,
 - la industria de la salud animal,
 - la industria alimentaria.

La comunicación del riesgo, entre otras cosas,

- debe promover la conciencia y la comprensión de los aspectos específicos considerados en el análisis del riesgo;
- debe promover la coherencia y la transparencia en la formulación de las opciones/recomendaciones para la gestión del riesgo;
- debe proporcionar una base sólida para la comprensión de las decisiones de gestión del riesgo propuestas;
- debe mejorar la efectividad y eficiencia globales del análisis del riesgo.

79. Los científicos a cargo del procedimiento de evaluación del riesgo son responsables de comunicar los aspectos asociados con la evaluación del riesgo y las personas con responsabilidades políticas o administrativas son responsables de comunicar los aspectos asociados con la gestión del riesgo.

80. La comunicación del riesgo ha sido estudiada en una consulta conjunta de expertos de la FAO/OMS.

Dr. Boobis

Componentes del análisis del riesgo

81. Los tres componentes de un proceso de análisis del riesgo se pueden describir de la siguiente manera:

Evaluación del riesgo

82. Un proceso cuyo objetivo es calcular o estimar el riesgo con respecto a un organismo, sistema o subpoblación objeto del estudio, así como también la identificación de las incertidumbres concomitantes, resultantes de la exposición a un agente determinado, teniendo en cuenta las características inherentes del agente en cuestión así como también las características del sistema específico objeto del estudio.

De *IPCS (2004). Terminología relativa a la evaluación del riesgo, OMS, Ginebra* (<http://www.iseaweb.org/ipcsterminologyparts1and2.pdf>).

Gestión del riesgo

83. Proceso distinto de la evaluación del riesgo que consiste en ponderar las distintas opciones normativas, en consulta con todas las partes interesadas y teniendo en cuenta la evaluación del riesgo y otros factores relacionados con la protección de la salud de los consumidores y la promoción de prácticas comerciales equitativas y, si fuera necesario, en seleccionar las posibles medidas de prevención y control apropiadas.

84. La gestión del riesgo comprende tres elementos: la evaluación del riesgo; el control de emisiones y exposiciones y el control del riesgo.

De la *Comisión del Codex Alimentarius (2005). Decimoquinta edición del Manual de Procedimiento*.

Comunicación del riesgo

85. Intercambio interactivo de información y opiniones a lo largo de todo el proceso de análisis del riesgo sobre los riesgos, los factores relacionados con el riesgo y las percepciones del riesgo, entre las personas encargadas de la evaluación del riesgo, las encargadas de la gestión del riesgo, los consumidores, la industria, la comunidad académica y otras partes interesadas, comprendida la explicación de los resultados de la evaluación del riesgo y de los fundamentos de las decisiones relacionadas con la gestión del riesgo.

De la *Comisión del Codex Alimentarius (2005). Decimoquinta edición del Manual de Procedimiento*.

86. La evaluación del riesgo es un proceso científico en el que los datos se evalúan y sobre esa base, sumada al peso de las pruebas y el juicio de los expertos, se llega a una conclusión sobre la naturaleza de los peligros, el riesgo potencial para los individuos expuestos y el grado en el que dicha exposición (medida o calculada) se acerca a los niveles que se considera que no plantean un riesgo apreciable. El resultado de una evaluación del riesgo es un valor orientativo basado en la salud, a saber, la ingesta diaria admisible en el caso de residuos de medicamentos veterinarios en alimentos. Un aspecto importante de la evaluación del riesgo es la identificación y la descripción de las incertidumbres asociadas con la evaluación. El LMR es un nivel de exposición compatible con la protección de la salud y con las buenas prácticas veterinarias. La IDA no determina el LMR

recomendado por el JECFA para su consideración por el Codex. Sin embargo, en la etapa de caracterización de los riesgos de la evaluación del riesgo, la comparación de la exposición basada en las buenas prácticas veterinarias, que da por resultado los niveles del LMR y los niveles de la IDA, determina si la exposición es compatible con una protección adecuada. Si no es así, se puede ajustar la evaluación del riesgo, o la conclusión puede ser que no es posible establecer un LMR tal que la exposición sea compatible con la protección de la salud pública.

87. La gestión del riesgo no es un proceso científico sino un procedimiento mediante el cual se establecen políticas con respecto al uso y aceptabilidad, en este caso de medicamentos veterinarios, que sean compatibles con la protección del público, las buenas prácticas veterinarias y la eficacia y que garanticen un comercio equitativo. Por lo tanto, el resultado de una evaluación del riesgo es un documento que se utiliza para la adopción de decisiones sobre la gestión del riesgo. Sin embargo, como se indicó anteriormente, no es el único elemento. Se pueden tener en cuenta también aspectos tales como las necesidades para uso veterinario del producto y la seguridad del suministro de alimentos. Normalmente, la persona encargada de la gestión del riesgo acepta la aportación de la persona encargada de la evaluación del riesgo, por tratarse de la conclusión de los expertos científicos en la materia. Debe haber una clara separación entre la evaluación del riesgo y la gestión del riesgo. Esto no significa que no deba haber comunicación, pero las conclusiones de los encargados de la evaluación de riesgos deben ser las suyas propias, y no deben estar influenciadas por las necesidades basadas en políticas de la persona encargada de la gestión del riesgo. Del mismo modo, la persona encargada de la gestión del riesgo deberá aceptar las conclusiones de la persona encargada de la evaluación del riesgo, a menos que exista una razón transparente para cuestionarlas. Si la persona encargada de la gestión del riesgo elige llevar a cabo una acción más por una precaución que porque esté justificada en base a la evaluación del riesgo, las razones de ésta deberán ser claras y distinguibles de la evaluación del riesgo.

Dr. Cogliano

88. Evaluación del riesgo es la utilización de datos científicos para describir los efectos perjudiciales de la exposición a agentes peligrosos. Comunicación del riesgo es la técnica de explicar estos riesgos a las diferentes audiencias. Gestión del riesgo es el proceso de considerar un riesgo junto a otros factores (por ejemplo imperativos legales, viabilidad técnica, coste, equidad y normas sociales) y tomar las decisiones sobre si se debe mitigar el riesgo y cómo hacerlo. Son tres actividades separadas que se llevan a cabo con objetivos diferentes.

Dr. Guttenplan

89. La evaluación del riesgo se define como el proceso basado en conocimientos científicos, que consta de las siguientes fases: i) determinación del peligro, ii) caracterización del peligro, iii) evaluación de la exposición, y iv) caracterización del riesgo. Básicamente intenta evaluar el riesgo.

90. La gestión del riesgo se define como el proceso que consiste en ponderar las distintas opciones normativas y teniendo en cuenta la evaluación del riesgo, si fuera necesario, en seleccionar e implementar las posibles medidas de prevención y control apropiadas, incluyendo medidas regulatorias. Se refiere básicamente a la gestión del peligro, generalmente para reducir riesgos.

91. La comunicación del riesgo se define como el intercambio interactivo de información y opiniones relacionadas con los riesgos y la gestión del riesgo, entre las personas encargadas de la evaluación del riesgo, las encargadas de la gestión del riesgo, los consumidores y otras partes interesadas. Implica básicamente dar a conocer los riesgos a las partes interesadas o afectadas. (*Evaluación de Riesgos Microbiológicos - Codex*)

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

Dr. Boisseau

92. La siguiente breve descripción de las cuatro etapas que integran un procedimiento de evaluación del riesgo se proporciona en referencia a los residuos de medicamentos veterinarios que pueden estar presentes en los alimentos de origen animal. Las cuatro etapas son: 1) identificación del peligro, 2) caracterización del peligro, 3) evaluación de la exposición y 4) caracterización del riesgo.

93. El objetivo de la identificación del peligro es: 1) identificar todos los residuos de los medicamentos veterinarios objeto de examen que puedan ocasionar problemas de salud a los consumidores. Los residuos considerados peligrosos en relación con esta sustancia comprenden el compuesto de origen y todos los metabolitos farmacológicamente activos derivados del mismo; 2) determinar las concentraciones de todos estos residuos en los diversos tejidos y productos comestibles procedentes de animales que hayan sido tratados con este medicamento veterinario; 3) determinar la evolución en el tiempo de las concentraciones de todos estos residuos en los diversos tejidos y productos comestibles después del tratamiento de animales con este medicamento veterinario; 4) identificar el residuo indicador que habrá de utilizarse en la vigilancia de los residuos para garantizar que el alimento de origen animal destinado al consumo humano no contenga concentraciones de residuos que superen el LMR establecido para este medicamento veterinario.

94. El objetivo de la caracterización del peligro es evaluar cualitativa y cuantitativamente los posibles efectos adversos para la salud de los consumidores o para el medioambiente asociados a los residuos de medicamentos veterinarios. Una parte importante de esta etapa del procedimiento es comprobar si es posible o no establecer una relación entre dosis y efecto y un umbral de concentración de residuos tal, que a concentraciones inferiores, no sea previsible que se produzcan efectos adversos para la salud de los consumidores. El resultado de esta etapa del procedimiento es, siempre que sea posible, establecer una dosis sin efecto adverso observado (NOAEL) a partir de la base de datos científicos disponible y calcular una IDA (ingesta diaria admisible) a partir de esta NOAEL aplicando un coeficiente de seguridad adecuado, cuyo valor depende del perfil toxicológico de los residuos. La NOAEL es la cantidad máxima del medicamento veterinario en cuestión que no se ha relacionado con ningún efecto adverso en las pruebas toxicológicas realizadas en animales o en los estudios realizados con seres humanos. La IDA es la cantidad máxima de los residuos en cuestión del medicamento veterinario objeto de examen que los consumidores pueden ingerir diariamente durante toda la vida sin riesgo para la salud. Las NOAEL y las IDA se expresan en mg o µg por kg y día.

95. El objetivo de la evaluación de la exposición es evaluar cuantitativamente la exposición de los consumidores a los residuos de los medicamentos veterinarios objeto de examen al consumir alimentos de origen animal. La exposición se determina basándose en una cesta de alimentos estándar establecida por el JECFA que comprende principalmente 500 g de músculo, 100 g de hígado, 50 g de riñón, 50 g de grasa, 1,5 litros de leche y 100 g de huevos.

96. En términos generales, el objetivo de la caracterización del riesgo es evaluar cualitativa y cuantitativamente la probabilidad y la gravedad de un peligro concreto para un grupo de población expuesto a dicho peligro. Esta evaluación se basa en las conclusiones extraídas en las tres etapas anteriores: identificación del peligro, caracterización del peligro y evaluación de la exposición. En el caso concreto de los residuos de medicamentos veterinarios, esta etapa no es necesaria porque el objetivo del análisis de riesgos correspondiente a estos compuestos no es evaluar cuantitativa y cualitativamente la probabilidad y la gravedad de los efectos adversos para la salud de los consumidores asociados a los residuos de medicamentos veterinarios a los que éstos se exponen al consumir alimentos de origen animal, sino proteger la salud de los consumidores de los posibles

efectos adversos asociados a estos residuos. Con este fin, se establecen, siempre que es posible, LMR. Los LMR representan las concentraciones máximas de los residuos en cuestión que se consideran aceptables en los diversos tejidos y productos comestibles procedentes de los animales tratados con el medicamento veterinario objeto de examen, de modo que la cantidad de residuos ingeridos diariamente por los consumidores no supere la IDA establecida. Por consiguiente, el establecimiento de los LMR, cuyo objetivo es proteger de forma eficiente la salud de los consumidores, es un componente de la gestión del riesgo. Así, cuando el JECFA propone los LMR al CCRVDF, participa también en un componente de gestión del riesgo del procedimiento de análisis de riesgos pero, puesto que estos LMR deben ser aprobados por el Codex (el CCRVDF y la Comisión), este organismo es en realidad, junto con los Estados miembros, el responsable de la gestión del riesgo.

Dr. Boobis

Las cuatro etapas de la evaluación del riesgo

97. Las cuatro fases de la evaluación del riesgo son (IPCS (2004). *Risk Assessment Terminology*):

Identificación del peligro

98. Identificación del tipo y la naturaleza de los efectos adversos que, de forma inherente, puede provocar un agente en un organismo, sistema o (sub)población. Estos efectos han sido descritos como propiedades toxicológicas intrínsecas del compuesto.

Caracterización del peligro

99. Descripción cualitativa y, siempre que sea posible, cuantitativa, de la característica inherente de un agente o de una situación con capacidad potencial de causar efectos adversos. Se deberá incluir, siempre que sea posible, una evaluación de la relación entre dosis y respuesta y de las incertidumbres asociadas. También conlleva determinar si existe o no un umbral de efecto toxicológico, es decir, una dosis por debajo de la cual no se producen efectos.

Evaluación de la exposición

100. Evaluación cualitativa y/o cuantitativa de la ingestión probable de sustancias biológicas, químicas o físicas a través de los alimentos, así como de las exposiciones que derivasen de otras fuentes, si fueran pertinentes (*Comisión del Codex Alimentarius, 2005*).

Caracterización del riesgo

101. Estimación cualitativa y, siempre que sea posible, cuantitativa, incluidas las incertidumbres concomitantes, de la probabilidad de que un agente produzca efectos adversos, conocidos y potenciales, en un determinado organismo, sistema o (sub)población, en circunstancias de exposición definidas.

Dr. Guttentplan

102. La identificación del peligro se define como la identificación de agentes biológicos, químicos y físicos que pueden tener efectos nocivos para la salud y que pueden estar presentes en un determinado alimento o grupo de alimentos. Su finalidad es reconocer los agentes potencialmente nocivos. La caracterización del peligro se define como la evaluación cualitativa y/o cuantitativa de la naturaleza de los efectos nocivos para la salud asociados al peligro. La evaluación de la exposición se

define como la evaluación cualitativa y/o cuantitativa de la ingestión probable de sustancias biológicas, químicas o físicas a través de los alimentos, así como de las exposiciones que derivasen de otras fuentes, si fueran pertinentes. Su finalidad fundamental es tratar de calcular la cantidad del agente a la que están expuestos individuos o poblaciones. La caracterización del riesgo se define como el proceso para determinar la estimación cualitativa y/o cuantitativa, incluidas las incertidumbres concomitantes, de la probabilidad de que se produzca un efecto y de la gravedad de los efectos nocivos para la salud, conocidos o potenciales, en una determinada población, basada en la identificación del peligro, su caracterización y la evaluación de la exposición. Por ejemplo, el riesgo de cáncer de pulmón es de 1 de cada 10 fumadores (documento del Codex sobre la evaluación del riesgo microbiológico).

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

Dr. Boisseau

103. La declaración de las CE que figura en el párrafo 140 de sus respuestas a las preguntas del Grupo Especial, en que se afirma que "cualquiera que sea el sistema de evaluación del riesgo adoptado, todos se basan en un enfoque determinista de la caracterización del riesgo (el nivel de exposición es proporcional al nivel de riesgo para un determinado peligro) (y por tanto tienen) serias limitaciones en situaciones no lineales, como es el caso actual relativo a estas hormonas" hace referencia al efecto genotóxico del estradiol-17 β y expresa la opinión de que en el caso de esta hormona no debe fijarse un umbral. La orientación sobre la evaluación del riesgo que está debatiendo actualmente el CCRVDF aborda esta cuestión. En 1987 y 1999, durante la evaluación del estradiol-17 β , no existía orientación sobre esta cuestión en materia de evaluación del riesgo. No obstante, el JECFA era perfectamente consciente de la existencia de este tipo de situaciones que no responden a una relación de tipo lineal. Así, en 1987 y 1989, pese a que las bases de datos pertinentes no estaban completas, el JECFA consideró que, en el caso de compuestos como el cloranfenicol, asociado a la anemia aplásica, y de compuestos genotóxicos del nitroimidazol, como el dimetridazol y el ronidazol, no era posible establecer una relación entre efecto y dosis, y decidió basar sus conclusiones en una evaluación del riesgo cualitativa, por lo que no recomendó ninguna IDA para estos compuestos.

104. En su 32ª reunión, celebrada en 1987, el JECFA no abordó este tipo de situación no lineal del estradiol-17 β porque concluyó que el efecto tumorigeno asociado a este compuesto estaba relacionado con su actividad hormonal y, por tanto, era posible considerar el establecimiento de un umbral en este caso.

105. En 1999, en su 52ª reunión, el JECFA reconoció que el estradiol-17 β "tiene capacidad genotóxica"; no obstante, concluyó que "el poder cancerígeno del estradiol-17 β es probablemente consecuencia de su interacción con receptores hormonales". Por consiguiente, en la evaluación del riesgo correspondiente a este compuesto el JECFA no tuvo en cuenta una situación de tipo no lineal y decidió ratificar las conclusiones alcanzadas en 1987 y establecer una IDA de 0-0,05 $\mu\text{g/kg}$ de peso corporal.

Dr. Boobis

Evaluación determinista del riesgo

106. Esta pregunta presupone un resultado específico de la evaluación del riesgo: que no existe un umbral para los efectos toxicológicos de las hormonas. La evaluación del riesgo del JECFA llegó a la conclusión de que la relación entre dosis y respuesta respecto de todos los criterios de valoración era no lineal y que existía una dosis umbral por debajo de la cual no se producían riesgos apreciables tras la exposición a lo largo de toda una vida. Por consiguiente, era correcto, conforme a los procedimientos seguidos por el Comité, adoptar un enfoque determinista, mediante el establecimiento de IDA. Si el Comité hubiese llegado a la conclusión de que la relación entre dosis y respuesta era lineal y que no existía una dosis por debajo de la cual no se produjeran riesgos apreciables, habrían existido dos posibilidades: renunciar a fijar una IDA, dado que ningún nivel de exposición sería aceptable, o bien establecer un umbral de exposición por debajo del cual se consideraría que las exposiciones conllevan un riesgo mínimo (aunque no nulo). Este enfoque ha sido formalizado recientemente (*IPCS (2005). Draft ECH, Principles for Modelling Dose-Response for the Risk Assessment of Chemicals, OMS, Ginebra, Suiza*) y el JECFA lo aplicó en la evaluación de algunos contaminantes en 2005 (*JECFA (2006b). Evaluation of Certain Food Contaminants, WHO Technical Report Series 930, OMS, Ginebra*). En la práctica, dado que es probable que se pueda evitar la presencia de residuos de un medicamento veterinario no administrando el medicamento, el Comité hubiese decidido no establecer una IDA.

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

Dr. Boisseau

107. El procedimiento aplicado por el JECFA para establecer una IDA y recomendar LMR consta de tres etapas.

108. Determinación de una dosis sin efecto adverso observado (NOAEL). Esta NOAEL se establece después de que el JECFA haya examinado la información generada por todos los estudios toxicológicos *in vivo* disponibles realizados con animales de laboratorio y por todas las observaciones y estudios epidemiológicos de personas. El JECFA también toma en consideración todas las pruebas *in vitro* disponibles, como las series de pruebas sobre el poder mutágeno, que probablemente permitan comprender mejor el mecanismo de acción de los efectos toxicológicos del medicamento veterinario objeto de examen. Para cada uno de estos estudios, salvo las pruebas *in vitro*, el JECFA establece una NOAEL, que es la dosis máxima del medicamento veterinario objeto de examen respecto de la que no se ha observado ningún efecto adverso asociado en personas ni en animales. Cuando finaliza el examen de todos estos estudios, el JECFA adopta, de entre las diferentes NOAEL establecidas para estos estudios, la NOAEL definitiva, de la cual se obtiene, tras aplicar un coeficiente de seguridad adecuado, la IDA más prudente (la menor).

109. Determinación de una IDA (ingesta diaria admisible) para los seres humanos. La IDA es la cantidad máxima de residuos del medicamento veterinario objeto de examen que los consumidores pueden ingerir diariamente durante toda la vida a través del consumo de alimentos de origen animal sin que se presenten riesgos para su salud. El JECFA calcula esta IDA aplicando un coeficiente de seguridad a la NOAEL establecida. El valor de este coeficiente de seguridad dependerá de la naturaleza del efecto tóxico asociado a la NOAEL finalmente adoptada por el JECFA. Si la NOAEL se determina a partir de un estudio toxicológico *in vivo* realizado con un animal de laboratorio, el valor de dicho coeficiente de seguridad será normalmente 100, puesto que combina dos coeficientes

de seguridad de valor 10. El primer coeficiente de seguridad de valor 10 se aplica por la extrapolación a los seres humanos de los resultados obtenidos con el animal de laboratorio, ya que se supone, por prudencia, que los seres humanos pueden ser hasta 10 veces más sensibles al efecto tóxico que el animal de laboratorio utilizado en el estudio. El segundo coeficiente de seguridad de valor 10 se aplica para tener en cuenta la diversidad de los seres humanos, resultante de las diferencias de sexo, edad o etnia que pueden dar lugar a distintos grados de sensibilidad al efecto tóxico. Aunque se considere grave el efecto tóxico asociado a la NOAEL adoptada finalmente por el JECFA, si no obstante puede considerarse compatible con una situación de tipo lineal y con el establecimiento de un umbral, es posible asignar al coeficiente de seguridad un valor mayor, de hasta 1000. Por el contrario, si el efecto adverso asociado a la NOAEL adoptada finalmente por el JECFA se basa únicamente en observaciones realizadas en seres humanos, este coeficiente de seguridad (por ejemplo, en el caso de un efecto fisiológico reversible) puede tener un valor de 10. En conclusión, el valor de una IDA suele ser 100 veces menor que el de la NOAEL correspondiente, pero también puede ser mucho menor.

110. Propuesta de LMR (límites máximos de residuos). Dado que la determinación de una IDA es el último escalón del procedimiento de evaluación del riesgo, es necesario contar con un instrumento operativo que ofrezca una forma práctica de garantizar que no se supere esta IDA. Este es el motivo por el que se establecen los LMR, ya definidos en mi respuesta a la pregunta 6, que permiten a los laboratorios de análisis verificar que los alimentos de origen animal no contengan residuos del medicamento veterinario objeto de examen en cantidades por las que se exceda la IDA establecida. Para establecer los LMR correspondientes a todos los distintos tejidos y productos comestibles procedentes de los animales tratados con el medicamento veterinario objeto de examen, el JECFA emplea una estimación muy conservadora del consumo humano de estos tejidos y productos, lo que supone un importante coeficiente de seguridad adicional. Esta cesta de alimentos ya ha sido descrita en mi respuesta a la pregunta 6. Por tanto, los LMR se establecen de forma que las cantidades de residuos que se pudieran ingerir diariamente mediante este consumo hipotético de alimentos de origen animal no exceda del valor de la IDA correspondiente. Además, cuando no es posible identificar y cuantificar todos los residuos asociados al efecto tóxico en cuestión del medicamento veterinario objeto de examen, el JECFA aplica un coeficiente de seguridad adicional al considerar que todos los residuos derivados de este medicamento veterinario tienen la misma toxicidad potencial. Por otra parte, se incluyen entre los residuos que son motivo de preocupación todos los residuos de los que no se haya demostrado su ausencia de biodisponibilidad tras su ingestión por vía oral. Esto es particularmente importante en el caso de las tres hormonas naturales con escasa biodisponibilidad por vía oral.

111. En resumen, con el fin de establecer un margen de seguridad en las recomendaciones finales, el JECFA incluye los siguientes factores de seguridad distintos en las diferentes etapas de su evaluación del riesgo:

- 1) Al establecer la IDA: los seres humanos son 10 veces más sensibles que los animales utilizados en la prueba de toxicidad de mayor sensibilidad; algunos seres humanos pueden ser hasta 10 veces más sensibles que otros al efecto tóxico en cuestión; el valor del coeficiente de seguridad puede aumentarse para algunos efectos adversos graves.
- 2) En la evaluación de la exposición: se considera el consumo humano de alimentos de origen animal muy superior al valor real.
- 3) Al establecer los LMR: todos los residuos de los que no se haya demostrado claramente que no están asociados al efecto tóxico en el que se basa la IDA se consideran tan tóxicos como el metabolito responsable de dicho efecto tóxico. Todos los residuos, de los que no se haya demostrado claramente su ausencia de

biodisponibilidad por vía oral, también se incluyen en la ingesta diaria de residuos potencialmente peligrosos.

Dr. Boobis

Procedimiento del JECFA para establecer las IDA y los LMR

112. El procedimiento aprobado por el JECFA para establecer las IDA se describe en la orientación sobre los principios de la evaluación del riesgo (véase *Comisión del Codex Alimentarius (2005)* y también en mi respuesta a la pregunta 3 *supra*). En concreto, la identificación del peligro consistía en un examen sistemático de los estudios realizados con animales de experimentación, junto con los realizados con personas, caso de existir, y los estudios *in vitro* pertinentes. La cantidad de estudios realizados era función de la hormona de la que se tratase, siendo mucho mayor el correspondiente a hormonas naturales que el correspondiente a hormonas sintéticas. Los estudios en seres humanos comprendían las investigaciones epidemiológicas, los ensayos clínicos y los estudios de experimentación. Esta evaluación permitió identificar los distintos efectos de los compuestos. En la fase de caracterización del peligro, se determinaron el modo de acción y la curva correspondiente a la relación entre dosis y respuesta de los criterios toxicológicos de valoración, en la medida que fue posible. La comprensión del modo de acción facilitó la interpretación de la relación entre dosis y respuesta. Por consiguiente, una vez que el Comité hubo concluido, a la luz de las pruebas, que lo más probable era que los efectos cancerígenos observados se debieran a un modo de acción de tipo endocrino, estuvo justificada la identificación de un umbral en la relación entre dosis y respuesta. Se determinó, mediante el estudio de los datos, la dosis sin efecto adverso observado (DESEAO o NOAEL en inglés) para cada criterio de valoración o, en su defecto, la dosis mínima con efecto adverso observado (DMEAO o LOAEL en inglés). Estos valores sirvieron como puntos de partida para el cálculo de las IDA. Con el fin de contemplar la variabilidad entre personas debida a diferencias de sensibilidad (dinámica) o de la cinética, se aplicó un factor multiplicador de 10. Al extrapolar a partir de resultados de estudios con animales de experimentación, se empleó un factor adicional multiplicador de 10 para tener en cuenta las posibles diferencias entre especies, tanto en la dinámica como en la cinética. Si se partía de una LOAEL, se aplicaba un factor adicional de hasta 10, en función del tiempo entre dosis, de la forma de la curva de la relación entre dosis y respuesta por encima de la LOAEL y de la magnitud de la respuesta. Por último, si existía un subgrupo identificable de población que pudiese considerarse razonablemente más sensible que el grupo del que se obtuvieron los datos, por ejemplo, el subgrupo de los niños con respecto a los adultos, se aplicaba un factor más. La evaluación de la exposición se basó en la determinación de residuos en los tejidos comestibles de ganado vacuno sujeto a estudios controlados. Cuando se utilizó un marcador radioactivo, salvo que existiesen pruebas de lo contrario, se supuso que todo el material radioactivo se derivaba del compuesto de origen y era biológicamente activo (por ejemplo, para el MGA véase: *JECFA (2000a). Residues of Some Veterinary Drugs in Foods And Animals, FAO Food and Nutrition Paper 41/13, FAO, Roma*). Es un supuesto prudente, porque a menudo una parte e incluso la mayor parte del marcador radioactivo está en forma de metabolitos menos activos o inactivos biológicamente (véase: *JECFA (2004). Residues of Some Veterinary Drugs in Foods And Animals, FAO Food and Nutrition Paper 41/16, FAO, Roma*). Se utilizaron cifras normalizadas de consumo de alimentos correspondientes a los distintos segmentos de la población, cuyos valores, de nuevo, fueron relativamente prudentes. A partir de esta información se determinó la exposición prevista de los mayores consumidores, es decir, las ingestas diarias máximas teóricas (IDMT). En la caracterización del riesgo, la comparación de la exposición estimada (IDMT) con la IDA permitió valorar si era previsible que la exposición durante toda la vida en los niveles previstos estuviera asociada a un posible riesgo apreciable de efectos adversos. Este análisis se realizó para los diferentes grupos de edad de la población. En todas las hormonas examinadas, la ingesta diaria estimada fue mucho menor que la IDA, y por lo tanto, su uso de acuerdo con las buenas prácticas veterinarias no comportaría riesgos apreciables. Se han mencionado anteriormente las etapas que incorporan un margen de seguridad en el procedimiento. No obstante, cabe destacar algunos de ellos: la evaluación del riesgo

se basa en el criterio de valoración más sensible, supone un consumo máximo durante toda la vida, generalmente supone que todo el residuo es tan activo como el compuesto de origen, y se aplican, por omisión, coeficientes de seguridad que son generalmente prudentes.

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

Dr. Boisseau

113. La afirmación del Canadá que asevera que: "el JECFA sólo establece una IDA para un aditivo alimentario o un medicamento veterinario objeto de examen cuando considera que su base de datos científicos es completa y no quedan cuestiones científicas pendientes" es correcta.

Dr. Boobis

La importancia de contar con una base de datos científicos completa para establecer una IDA

114. En mi opinión, la afirmación de que "el JECFA sólo establece una IDA para un aditivo alimentario o un medicamento veterinario objeto de examen cuando considera que su base de datos científicos es completa y no quedan cuestiones científicas pendientes" es sin duda cierta, por lo general, pero hay algunas excepciones. La cuestión fundamental es si se puede adoptar una alternativa suficientemente prudente cuando se carece de alguna información. Por ejemplo, en un determinado estudio para el que no haya una NOAEL, podría considerarse aceptable utilizar la LOAEL con un coeficiente de seguridad adicional de hasta 10. De modo similar, si la naturaleza del residuo no estuviera plenamente definida, se supondría que es tan activo como la fracción química que lo fuese en mayor medida, generalmente el compuesto de origen. Dado que normalmente parte del residuo estará formado por metabolitos menos activos e incluso inactivos, este supuesto es en general prudente. Así pues, el JECFA necesitará una base de datos completa excepto si puede basarse, por omisión, en supuestos que, si acaso, conducirán a una evaluación del riesgo más prudente.

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

Dr. Boisseau

115. Como ya indiqué en mis respuestas a las preguntas 5 y 6, el JECFA sólo es responsable de la evaluación del riesgo y el Codex es responsable de la gestión del riesgo, aunque el JECFA participe también parcialmente en dicha gestión proponiendo los LMR al Codex. A mi entender, el Codex no cuenta con más opciones para la gestión del riesgo derivado de los residuos de medicamentos veterinarios que: 1) establecer un LMR; 2) determinar que no es necesario establecer un LMR; o 3) no hacer recomendación alguna.

116. No obstante, como ya dije en mi respuesta a la pregunta 7, cuando el JECFA consideró que no era posible proponer una IDA para el cloranfenicol y los compuestos de nitroimidazol, sugirió al Codex que tratase de sustituir o prohibir el uso de estos medicamentos veterinarios.

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

Dr. Boisseau

117. Una evaluación cualitativa del riesgo debe basarse en los siguientes componentes: 1) identificación del peligro, 2) caracterización del peligro, y 3) evaluación cualitativa de la exposición. Una evaluación cualitativa del riesgo puede aplicarse a un medicamento veterinario del que se haya demostrado: 1) en la etapa de identificación del peligro, que genera residuos en los alimentos de origen animal; 2) en la etapa de caracterización del peligro, que algunos de estos residuos producen un efecto adverso: a) que, como la genotoxicidad, no se puede asociar a una relación efecto-dosis, b) que puede manifestarse en seres humanos, o c) que no es posible establecer para ese medicamento un umbral tal que una cantidad de residuos inferior, aunque sea muy reducida, no pueda producir este efecto adverso en las personas y, por último, 3) en la etapa de evaluación de la exposición, que es probable que los consumidores ingieran estos residuos a través del consumo de alimentos de origen animal.

118. Como ya mencioné en mi respuesta a la pregunta 7, el JECFA basó sus conclusiones relativas al cloranfenicol, el dimetridazol y el ronidazol en dicha evaluación cualitativa del riesgo y no recomendó ninguna IDA para estos compuestos.

Dr. Boobis

La evaluación cualitativa del riesgo frente a la evaluación cuantitativa

119. El marco conceptual de la evaluación del riesgo es tal que no es correcto hacer una evaluación cualitativa *a priori*, ya que para este tipo de evaluación es preciso conocer el peligro y el modo de acción, ya sea determinados experimentalmente, o supuestos. Por consiguiente, puede realizarse una evaluación cualitativa tras haberse realizado al menos parte de una evaluación del riesgo convencional, cuando se determine, o se presuma, que no existe ninguna exposición que no comporte algún riesgo, de forma que no sea posible establecer una dosis segura (una IDA).

120. Así pues, una evaluación cualitativa del riesgo deberá incluir las mismas cuatro etapas del marco conceptual de la evaluación del riesgo convencional, con algunas diferencias. Será necesario llevar a cabo la identificación del peligro y algún tipo de caracterización del peligro. En la caracterización del peligro debería determinarse, si fuera posible, el modo de acción mediante consideraciones relativas al mecanismo. Deberá tomarse en consideración su posible relevancia en términos del riesgo para las personas. Cuando no pueda determinarse el modo de acción, se supone la relevancia para los seres humanos a no ser que existan pruebas en sentido contrario. Se considera que algunos modos de acción no poseen un umbral basado en el peligro intrínseco (principalmente la genotoxicidad por reacción directa con el ADN). En el caso de los compuestos que presentan estas propiedades, se supone que no existe un umbral para la respuesta. En tales circunstancias, la práctica actual en muchas regiones, incluida la OMS y la UE, sería considerar inadecuado el cálculo de un valor orientativo basado en criterios de salud (IDA), puesto que se consideraría que toda exposición comporta un riesgo. La necesidad de analizar pormenorizadamente la relación entre dosis y respuesta sería cuestionable. No obstante, en una evaluación del riesgo, a diferencia de la gestión del riesgo, es necesario actuar con rigor científico. Por consiguiente, la decisión de considerar la exposición irrelevante debido a la naturaleza del efecto es propia de la gestión del riesgo. En la evaluación del riesgo, aunque se considere inadecuado establecer una IDA, los gestores del riesgo deberían proporcionar una estimación del intervalo de exposición, para poder determinar la probabilidad del riesgo. Para ello sería necesario realizar una evaluación de la exposición, que sería de ayuda para comparar el riesgo relativo con la exposición de fondo, sobre todo en el caso de los compuestos

presentes de forma endógena. Por último, la caracterización del riesgo será necesaria para evaluar la relevancia para los seres humanos de las observaciones experimentales. Podrían existir factores cinéticos o dinámicos que indiquen que aunque en teoría no hubiera una exposición de riesgo nulo, en la práctica el riesgo fuera mínimo y, por lo tanto, asumible [por ejemplo, la opinión de la Comisión técnica de fitosanidad, productos fitosanitarios y sus residuos (PPR) contribuyó a la decisión de las CE de aprobar la lista de compuestos del anexo 1 (PPR (2004). *Dictamen de la Comisión técnica de fitosanidad, productos fitosanitarios y sus residuos sobre la evaluación de la daminozida en el contexto de la Directiva 91/414/CEE del Consejo (mayo de 2004)* (http://www.efsa.eu.int/science/ppr/ppr_opinions/453_en.html; Diario Oficial L 241, 17 de septiembre de 2005, páginas 0051 a 0056))

Dr. Cogliano

121. Una evaluación cualitativa del riesgo comprende dos componentes: 1) un examen crítico de la información científica pertinente sobre un agente, y 2) una evaluación de la solidez de la información científica relativa a la capacidad del agente para alterar el riesgo de uno o más efectos adversos.

122. El párrafo 82 de la Comunicación de réplica del Canadá parece confundir la función que desempeñan los análisis de la relación entre dosis y respuesta en una evaluación cualitativa. Una evaluación cualitativa del riesgo, al evaluar la información epidemiológica y experimental, puede tomar en consideración la existencia o no de relaciones entre dosis y respuesta. Así lo hacen, por ejemplo, las *Monografías del CIIC* al valorar si un agente puede alterar la incidencia de cáncer en seres humanos. Se trata de una cuestión muy distinta a la de calcular la dosis de un agente que puede provocar un efecto adverso en un grado determinado. Este segundo cálculo forma parte de la evaluación cuantitativa del riesgo y puede considerarse una actividad independiente de la evaluación cualitativa del riesgo.

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

Dr. Boisseau

123. Para determinar el riesgo para la salud humana asociado a la exposición a residuos de medicamentos veterinarios, frente a la incertidumbre científica, el JECFA utiliza los coeficientes de seguridad enumerados en mi respuesta a la pregunta 8 en la que describí, entre otras cosas, el modo en que el JECFA incorpora un margen de seguridad en sus recomendaciones finales.

124. En cuanto a las hormonas del crecimiento, el JECFA ha considerado que, dada la calidad y cantidad de la información disponible, podía llevarse a cabo una evaluación cuantitativa completa del riesgo. Para establecer las IDA y los LMR de las tres hormonas sintéticas, melengestrol, trembolona y zeranol, el JECFA ha aplicado los coeficientes de seguridad según el procedimiento habitual. En el caso de las tres hormonas naturales, estradiol-17 β , progesterona y testosterona, el JECFA ha considerado que el margen de seguridad derivado de los valores de las IDA establecidas y de un valor calculado máximo de ingesta del residuo es tal que no es necesario establecer los LMR.

125. En el caso del estradiol-17 β , las Comunidades Europeas no contemplaron ninguna incertidumbre científica, porque consideraron que no era posible, por motivos de principios, establecer una IDA de un compuesto genotóxico. Con respecto a las otras cinco hormonas en cuestión, las Comunidades Europeas no tuvieron realmente en cuenta incertidumbre científica alguna,

puesto que consideraron que la información disponible era demasiado escasa para poder llevar a cabo una evaluación cuantitativa completa del riesgo.

Dr. Boobis

Maneras de abordar la incertidumbre científica en la evaluación del riesgo

126. En la evaluación del riesgo se aborda la incertidumbre científica de muchas formas. El informe preliminar del Grupo de Trabajo sobre variabilidad e incertidumbre en la toxicología del Comité Toxicológico (COT) del Reino Unido (abril de 2006) contiene una descripción de algunas de estas cuestiones: <http://www.food.gov.uk/multimedia/pdfs/vutdraftreport.pdf>.

127. Uno de los modos de abordar la incertidumbre es basarse en el supuesto más desfavorable, si no hay pruebas científicas en otro sentido. En consecuencia, la evaluación del riesgo se basa en el criterio de valoración pertinente más sensible de la especie más sensible. Al extrapolar para seres humanos, se emplea, por omisión, un coeficiente de 10, establecido para tener en cuenta las diferencias entre las especies, de modo que se presupone que los seres humanos son más sensibles que las especies utilizadas en los experimentos. Se incluye además un coeficiente de 10 adicional para contemplar las diferencias entre personas, ya sean de sexo, genotipo, grupo de edad u otros factores. No obstante, estas diferencias ya están contempladas en cierta medida en la elección del criterio de valoración, puesto que éste es generalmente representativo del grupo de edad, sexo y, en cierta medida, genotipo más sensible, al emplearse los datos de las especies más sensibles. En caso de que existan otras incertidumbres, como la ausencia de NOAEL o de un estudio no crítico, se añade un coeficiente de seguridad adicional, que es casi siempre prudente, ya que una vez corregidas las lagunas de información, el coeficiente de seguridad adecuado casi siempre es menor que el aplicado para tener en cuenta estas lagunas de información. El residuo puede considerarse tan activo como la fracción química más activa, lo que casi siempre constituye un supuesto prudente. El valor de la ingesta alimentaria se basa en estimaciones conservadoras del consumo de alimentos. Se parte también del supuesto de que toda la carne que pudiera contener el residuo del medicamento veterinario lo contendrá y que su concentración será la mayor del intervalo (el LMR u otro valor pertinente). Con respecto a la IDA, se supone que la ingesta se mantendrá en este valor máximo durante toda la vida, cuando en realidad habrá ocasiones en las que el consumo de carne sea escaso o nulo o en que la que se consuma tenga un contenido menor o incluso nulo del residuo. En su evaluación del riesgo de las hormonas, el JECFA aplicó todos estos enfoques para abordar la incertidumbre científica.

128. La forma de proceder ante la incertidumbre científica depende en gran medida de la opinión experta del evaluador del riesgo. Influyen en la interpretación de los datos aspectos como la coherencia biológica, si se considera que los efectos están relacionados con el compuesto, la importancia para los seres humanos o la fiabilidad de los modelos de sistemas para predecir los efectos *in vivo*. En el ámbito de la UE, es evidente que existen también diferencias en la interpretación de la información, como ilustran las discrepancias entre las conclusiones del Comité de Medicamentos Veterinarios (CVMP, 1999) y las del Comité Científico de las Medidas Veterinarias relacionadas con la Salud Pública (SCVPH, 1999). La evaluación de las hormonas realizada por las CE no llegó a incluir algunas de las consideraciones sobre la incertidumbre utilizadas por el JECFA en parte porque se llegó a la conclusión de que no se disponía de información suficiente para poder determinar si existía un umbral para los efectos cancerígenos. Sin embargo, en el caso de algunos compuestos, la conclusión se basó en los resultados de un número reducido de pruebas de genotoxicidad no estandarizadas, con respuestas ambiguas o poco fiables. No está claro si las CE aplicaron un planteamiento basado en la valoración de la totalidad de la información disponible para evaluar la genotoxicidad de todos los compuestos, como hizo el JECFA.

CVMP (1999). Report of the CVMP on the Safety Evaluation of Steroidal Sex Hormones in particular for 17 β -Oestradiol, Progesterone, Altrenogest, Flugestone acetate and Norgestomet in the Light of New Data/Information made available by the European Commission. EMEA/CVMP/885/99 (<http://www.emea.eu.int/pdfs/vet/srwp/088599en.pdf>).

SCVPH (1999). Dictamen del SCVPH: Evaluación de los posibles riesgos para la salud humana de los residuos de hormonas contenidos en la carne de vacuno y los productos cárnicos (http://ec.europa.eu/food/fs/sc/scv/out21_en.pdf).

C. EVALUACIÓN DEL ESTRADIOL-17 β

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

Dr. Boisseau

A. POTENCIAL CANCERÍGENO DE LOS RESIDUOS DEL ESTRADIOL-17 β

129. Existe un consenso internacional general que reconoce que el estradiol-17 β conlleva un potencial cancerígeno, resultante de su interacción con los receptores hormonales.

130. Por ejemplo, en su 52º período de sesiones, celebrado en 1999, el Comité Mixto FAO/OMS de Expertos en Aditivos Alimentarios (JECFA) indicó que "en los estudios a largo plazo sobre la carcinogénesis en animales revisados durante la trigésima segunda sesión, la administración oral y parenteral de estradiol-17 β incrementaba la incidencia de tumores solamente en los tejidos dependientes de un efecto hormonal, entre ellos el riñón del hámster sirio macho" y concluyó que "con toda probabilidad, la carcinogénesis del estradiol-17 β es el resultado de su interacción con los receptores hormonales". Teniendo en cuenta también los estudios epidemiológicos con mujeres en tratamiento con estrógenos, solos o combinados con progestágenos y andrógenos, el JECFA llegó a la conclusión de que "los datos disponibles sugieren que el incremento de casos de cáncer de mama y de endometrio observado en las mujeres posmenopáusicas con tratamiento de sustitución de estrógenos se debe al efecto hormonal de éstos. Por lo tanto, el JECFA ha considerado oportuno establecer una dosis sin efecto adverso observado (NOAEL) en función de los cambios observados en diversos parámetros dependientes de las hormonas en las mujeres posmenopáusicas y calcular a partir de ella una IDA aplicando 2 factores de seguridad de 10, uno para tener en cuenta la variación normal entre individuos y otro para proteger a las poblaciones humanas sensibles.

131. En su informe de 1999, el CVMP concluyó que "los productos cancerígenos en personas y animales de experimentación se caracterizan por 1) una acción tumorigénica típica en varios órganos y tejidos con capacidad de respuesta endocrina y 2) por la necesidad de pasar por una exposición prolongada a concentraciones elevadas antes de que aparezcan los efectos tumorigénicos".

132. En su informe de 1999, el SCVPH también concluyó que "si bien está claro que los estrógenos exógenos presentes en los anticonceptivos orales o usados en la terapia de sustitución de las mujeres son los responsables de un mayor riesgo de cáncer de mama, no hay pruebas directas de que el estradiol-17 β exógeno procedente del consumo de carne tratada contribuya a esas consecuencias".

B. POTENCIAL GENOTÓXICO DE LOS RESIDUOS DEL ESTRADIOL-17 β

133. En general, las cantidades de sustancia necesarias para los estudios toxicológicos son muy superiores a los niveles de residuos que probablemente estén presentes en los alimentos obtenidos de animales tratados con medicamentos veterinarios. Si estos estudios se hubieran hecho con las cantidades muy pequeñas de sustancia que aparecen en los niveles de residuos en los alimentos, siempre habrían dado resultado negativo. Este es el motivo por el que estos estudios se hacen prácticamente siempre con las sustancias originales y no con los residuos, y se supone que los residuos derivados de las sustancias originales tienen el mismo potencial toxicológico que ellas. Por lo que respecta a las sustancias originales, las pruebas de genotoxicidad se hacen principalmente para entender el mecanismo de los posibles efectos cancerígenos de la sustancia en estudio, e incluso los estudios *in vivo*, en razón de que es evidente con respecto a los estudios *in vitro*, no se programan para determinar una relación dosis/respuesta ni un umbral. Por lo tanto, cuando las pruebas de genotoxicidad dan resultados positivos, solamente se puede concluir que la propia sustancia original ha presentado genotoxicidad en las condiciones de estas pruebas y que sus residuos, dados sus bajos niveles en los alimentos de origen animal, también pueden tener un potencial genotóxico.

134. Hay actualmente algún consenso general en cuanto a que el estradiol-17 β está asociado con un efecto genotóxico.

135. Por lo tanto, a pesar de reconocer que el estradiol-17 β no genera resultados positivos en las pruebas clásicas que se han empleado para demostrar su genotoxicidad y su mutagenicidad (el estradiol-17 β no ha provocado mutaciones genéticas *in vitro*, mientras que en otros ensayos ha dado resultados positivos esporádicos sin confirmar), el JECFA, en su quincuagésima segunda sesión celebrada en 1999 concluyó que "el estradiol-17 β presenta potencial genotóxico".

136. En su informe de 1999, el CVMP de la Agencia Europea de Medicamentos (EMA) publicó las siguientes conclusiones: "los estradiolos y sus análogos sintéticos no tienen la capacidad de inducir mutaciones genéticas ni aberraciones cromosómicas *in vitro*". Con respecto a los estudios de Rajah y Pento (1995) y de Thibodeau y otros (1998), no se consideran concluyentes; por lo tanto, se necesitan más experimentos antes de hacer afirmaciones sobre si el estradiol-17 β provoca resistencia al virus MTX o mutaciones genéticas en células con deficiencia de HPRT. Tsutsui y Barret, y Tsutsui y otros emitieron la hipótesis de que los estradiolos son capaces de provocar aneuploidía seguida de una transformación maligna, y los estudios de Abul-Hajj y otros, Paquette, y Anderson y otros pueden sugerir que el estradiol-17 β y sus metabolitos provocan daños en el ADN o inestabilidad genómica. Sin embargo, todavía está por demostrar que los efectos indicadores observados sean representativos de una mutagénesis a nivel de los genes o de los cromosomas y que también ocurran en las células somáticas *in vivo*. No es probable que sea así, teniendo en cuenta que: la mayor parte de los estudios anteriores habían indicado que las hormonas no provocan aberraciones de los micronúcleos ni otro tipo de aberraciones cromosómicas *in vivo*. Con excepción del estudio publicado por Dhillon y Dhillon, los datos recientes confirman los resultados anteriores y los de la prueba de micronúcleos en médula ósea indican claramente que las hormonas y sus análogos sintéticos no llevan asociadas propiedades genotóxicas.

137. En su informe de 1999, el subgrupo del CVMP del Reino Unido concluyó que "no hay actualmente resultados positivos obtenidos con sistemas de prueba internacionalmente aceptados que indiquen que las hormonas consideradas en el informe son genotóxicas".

138. En su Dictamen de 2002, el SVCPH publicó una serie de nuevos ensayos en que el estradiol-17 β o sus metabolitos inducían resultados positivos, pero es preciso señalar que todas estas pruebas se han hecho en estudios *in vitro* con cultivos celulares, y ninguna en un estudio *in vivo*.

139. Si bien hay actualmente algún consenso general sobre el hecho de que el estradiol-17 β está asociado con un efecto genotóxico, no hay acuerdo sobre el hecho de que su potencial genotóxico se pueda expresar *in vivo* para dar al estradiol-17 β la capacidad de actuar como un cancerígeno completo, responsable de la iniciación y la promoción de los tumores.

140. El CVMP, citando al JECFA (1999) y al CIIC (1999), concluyó que las posibles propiedades genotóxicas de los productos (hormonas, en particular estradiol-17 β) no se expresarían *in vivo* ni tendrían ningún papel en la actividad cancerígena. Por lo tanto, esto significa que aunque se ha considerado que el estradiol-17 β tiene potencial genotóxico, la actividad tumorigénica de esta hormona no va asociada a su potencial genotóxico sino a su actividad hormonal.

141. Si bien el SCVPH, en su informe de 1999, expresa su preocupación al concluir que: "Finalmente, en consideración a los datos recientes sobre la formación de metabolitos genotóxicos de estradiol, que sugieren que el estradiol-17 β actúa como un cancerígeno completo ejerciendo efectos de iniciación y estimulación tumorales ... no se ha podido presentar una estimación cuantitativa del riesgo relacionado con los residuos en la carne", no aporta datos que indiquen que el estradiol-17 β vaya asociado a un incremento de tumores en tejidos u órganos que no dependen de hormonas.

142. En conclusión, la evaluación del riesgo de las CE no apoya la conclusión de que los residuos del estradiol-17 β , a pesar del potencial genotóxico de esta hormona, puedan iniciar y estimular la aparición de tumores en seres humanos.

C. OTROS EFECTOS PERJUDICIALES SOBRE LA SALUD HUMANA

143. En su Dictamen de 1999, el SCVPH también ha determinado que las sustancias con actividad hormonal pueden estar asociadas con otros efectos perjudiciales que afecten, por ejemplo, al desarrollo intrauterino y perinatal, al crecimiento y la pubertad de los seres humanos y al sistema inmunitario. De todos modos, las Comunidades Europeas no han usado estos datos para hacer una evaluación cuantitativa del riesgo que permita establecer umbrales e IDA, distintos de los propuestos por el JECFA, para estos efectos asociados con las propiedades hormonales de los estimulantes del crecimiento.

Dr. Boobis

Evaluación del riesgo de los residuos hormonales de la carne de las CE

144. Las CE no han identificado el potencial de efectos perjudiciales para la salud humana de los residuos de estradiol encontrados en la carne del vacuno tratado. Esto se debe a que el análisis que realizaron se centró principalmente en la identificación de los peligros. No se encontró gran cosa en la caracterización de los peligros, por lo que no se hizo una evaluación independiente de la exposición. Se usaron datos de la evaluación del JECFA junto con suposiciones especulativas sobre el uso incorrecto o el abuso del producto. No se hizo una evaluación adecuada de la exposición tras el uso acorde con las buenas prácticas veterinarias. Por lo tanto, no se pudo completar la fase de caracterización de los peligros de la evaluación. Básicamente, la evaluación de las CE se detuvo cuando se llegó a la conclusión de que los efectos de la hormona eran tales que no existían umbrales (carcinogénesis genotóxica y efectos hormonales). No se hizo ningún intento de estimar la posible aparición de efectos perjudiciales en seres humanos tras la exposición a las concentraciones de hormonas que se encuentran en la carne de animales tratados.

Dr. Guttenplan

145. Creo que las CE han hecho un trabajo concienzudo de identificación de los posibles efectos perjudiciales para la salud humana del estradiol-17 β encontrado en la carne del vacuno al que se le ha administrado esta hormona. Han identificado un buen número de posibles efectos perjudiciales del estradiol-17 β en los seres humanos. Han establecido las rutas metabólicas pertinentes a estos efectos y han examinado los mecanismos de estos efectos. Además, han hecho estudios detallados de los niveles de residuos en el vacuno y en el medio ambiente. Las pruebas para la evaluación de la aparición de efectos perjudiciales son insuficientes. Los modelos animales son muy limitados y sus órganos objetivo no coinciden bien con los órganos objetivo humanos. Básicamente, no existen estudios epidemiológicos que comparen poblaciones emparejadas de consumidores de carne de vacuno tratada con hormonas y de carne sin tratar. Por lo tanto, se puede inferir muy poco acerca de la posible aparición de efectos perjudiciales, y el potencial de efectos perjudiciales parece razonable. (52ª sesión del JECFA -OMS-FAS 43, Dictámenes del SCVPH 1999, 2002)

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

Dr. Boisseau

146. Las Comunidades Europeas no indican en ningún sitio de su comunicación que no pretendan seguir las directrices sobre evaluación de riesgos del Codex, comprendidas las cuatro fases de identificación de los peligros, caracterización de los peligros, evaluación de la exposición y caracterización de los riesgos. Al contrario, lo siguiente indica que las Comunidades Europeas consideran el mismo planteamiento para evaluar el riesgo asociado con los residuos de los estimulantes del crecimiento. Solamente afirman, basándose en el Dictamen del SCVPH de 1999 -puesto que las dos resoluciones siguientes de este Comité emitidas sucesivamente en 2000 y en 2002 no modificaron la conclusión adoptada en 1999- que no es posible hacer una evaluación cuantitativa del riesgo de las seis hormonas en general y del estradiol-17 β en particular. Según las Comunidades Europeas, no se puede hacer una evaluación cuantitativa de este tipo de riesgo, porque "teniendo en cuenta las crecientes preocupaciones sobre la falta de comprensión de períodos de desarrollo críticos de la vida humana, así como las incertidumbres en las estimaciones de las tasas de producción de hormonas endógenas y la capacidad metabólica para eliminarlas, en particular en menores prepúberes, no se puede establecer un valor umbral y por lo tanto tampoco una IDA de ninguna de las seis hormonas".

147. Tras una nueva valoración de los 17 estudios ya publicados en 1998 y la bibliografía reciente, el SCVPH, en su Dictamen emitido en 2002, adoptó conclusiones que no impugnan las directrices del Codex sobre la evaluación del riesgo. El SCVPH concluyó, entre otras cosas, que 1) "en una valoración de riesgos se deben considerar las consecuencias del consumo de ésteres lipoides de estradiol-17 β ", 2) "los experimentos con novillos, uno de los principales grupos de animales en que se usan las hormonas, reveló un incremento de las concentraciones de residuos de todas las hormonas, dependiente de la dosis, en particular en el punto de implantación"; "los estudios epidemiológicos con gemelos de sexos opuestos sugieren que la exposición in útero de la gemela hembra a las hormonas provoca un aumento del peso al nacer y, en consecuencia, un incremento del riesgo de cáncer de mama de adulta" (estas dos afirmaciones exigen que se afine la evaluación de la exposición a residuos hormonales).

Dr. Boobis

Compatibilidad de la evaluación de las CE con las directivas de evaluación del riesgo del Codex

148. Como se ha indicado antes, la evaluación del riesgo del estradiol de las CE no sigue los cuatro pasos del paradigma de evaluación del riesgo del Codex. Incluso si se hubiera llegado a la conclusión de que el estradiol es un cancerígeno genotóxico, se deberían haber seguido los cuatro pasos, por los motivos explicados en la respuesta a la pregunta 11 *supra*, y como se explica mejor en la sección siguiente.

Dr. Guttenplan

149. Las CE han seguido escrupulosamente las directivas de evaluación del riesgo del Codex sobre identificación de los peligros y han sido muy cuidadosas en la evaluación de la exposición. La caracterización del peligro es más limitada porque solamente hay un modelo animal bien caracterizado, que es el riñón de hámster. Puesto que el riñón no es un objetivo conocido del estradiol en los seres humanos, la extrapolación a los seres humanos es incierta. En el mejor de los casos la caracterización del riesgo es muy cualitativa. También existe un modelo de útero de ratón, pero no se ha caracterizado con respecto a la relación dosis-respuesta ni a su mecanismo. Existen datos más limitados en algunos otros sistemas animales, pero son de estudios más antiguos sin informes sobre repeticiones. No existen estudios epidemiológicos en que se compare la incidencia del cáncer o su prevalencia en poblaciones que consumen carne tratada con hormonas o sin tratar, y, tal como se ha dicho antes, la caracterización del peligro es limitada. Por lo tanto, considerado en conjunto, el cumplimiento de las directrices del Codex en la evaluación del riesgo no es enteramente satisfactorio.

[Las referencias para las dos preguntas anteriores son: el párrafo 77 de las respuestas de las CE a las preguntas del Grupo Especial y las opiniones contenidas en las Pruebas documentales 1, 4 y 17 presentadas por los Estados Unidos; los párrafos 194-207 de la Comunicación de réplica de las CE (asunto EE.UU.), párrafos 115-127 de la Comunicación de réplica de las CE (asunto Canadá), párrafos 85-91 y 134-153 de las réplicas de las CE a las preguntas del Grupo Especial; los párrafos 35-40 de la Comunicación de réplica de los Estados Unidos; los párrafos 72-73 de las respuestas de los Estados Unidos a las preguntas del Grupo Especial; los párrafos 140-160 de la Primera comunicación de los Estados Unidos; los párrafos 70-111 de la Comunicación de réplica del Canadá y los párrafos 88-106 de la Primera comunicación del Canadá.]

D. CONSUMO DE CARNE QUE CONTIENE HORMONAS

a) Carcinogénesis

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

Dr. Boisseau

150. Teniendo en cuenta mi respuesta a la pregunta 13, es legítimo concluir que 1) el potencial cancerígeno del estradiol-17 β es el resultado de su actividad hormonal; 2) es posible establecer una NOAEL y, si se aplica el factor de seguridad adecuado, deducir una IDA adecuada de esta NOAEL que represente la cantidad máxima de estradiol-17 β que no tiene ningún efecto hormonal en seres humanos y, por lo tanto, ningún efecto cancerígeno. Sobre esta base, es posible concluir, de acuerdo con el JECFA, que no es probable que el estradiol-17 β , pese a haberse reconocido que es capaz de provocar tumores, tenga efectos perjudiciales en la salud humana cuando se consume en la carne del ganado al que se han administrado hormonas estimuladoras del crecimiento.

151. Mi respuesta depende de una aplicación eficaz de las buenas prácticas veterinarias. Debe quedar muy claro que, si no se aplican estas buenas prácticas veterinarias o si las condiciones de uso de los medicamentos veterinarios en la cría de los animales son distintas de las que ha tenido en cuenta el JECFA en sus evaluaciones del riesgo, todo el trabajo realizado desde hace años por el JECFA y por el Codex para establecer los LMR a fin de garantizar la calidad higiénica de los alimentos de origen animal y proteger la salud humana frente a los residuos de fármacos veterinarios no tiene ningún sentido.

Dr. Boobis

Importancia de la carcinogénesis del estradiol-17 β

152. Toda la base de la evaluación del riesgo se asienta sobre el hecho de que existe una relación entre dosis y efecto. Esto es verdad incluso para los productos cuya curva de dosis-respuesta no tiene umbral. En consecuencia, a mayor dosis, mayor riesgo. El corolario es que a menor dosis, menor riesgo. Una consideración clave en la evaluación del riesgo será si existe un umbral de dosis-respuesta. Si no es así, aunque el riesgo se reduce con la dosis, no llegará a ser cero hasta que deje de haber exposición (dosis cero). Sin embargo, en el caso del estradiol, la cuestión se complica por el hecho de que este compuesto se produce en el cuerpo en condiciones naturales. Por lo tanto, un factor adicional en la evaluación del riesgo de este compuesto será si los niveles resultantes del consumo de carne de animales tratados afectan a las concentraciones circulantes de la hormona. Si no es así, no debería haber ningún cambio en el riesgo.

153. El JECFA concluyó que, si bien el estradiol es un cancerígeno humano, su modo de acción es tal que no habría ningún riesgo apreciable de cáncer con exposiciones hasta el nivel de la IDA. El riesgo de cáncer a niveles de exposición superiores dependerá de la duración de la exposición, que debería ser relativamente prolongada (del orden de años más que de meses), y de la magnitud de la exposición. Es probable que a exposiciones ligeramente superiores a la IDA el riesgo sea mínimo. Sin embargo, no es posible estimar con exactitud a qué nivel de exposición sería significativo el riesgo. Esto también variará con el individuo. La exposición causada por la carne de vacuno tratada con arreglo a buenas prácticas veterinarias debería ser sustancialmente inferior a la IDA y, por lo tanto, al umbral de cualquier efecto cancerígeno. Si no se aplican buenas prácticas veterinarias, el riesgo dependerá de si se supera la IDA y por qué margen. Sin embargo, si se supera la IDA, ello debería suceder de forma regular. Como se ha indicado antes, la exposición ocasional por encima de la IDA, como puede suceder si no se aplican buenas prácticas veterinarias, no estaría asociada con ningún incremento del riesgo de cáncer.

Dr. Cogliano

154. La identificación del estradiol-17 β como cancerígeno humano indica que hay posibles efectos perjudiciales para la salud humana cuando se consume estradiol-17 β en la carne del ganado al que se han administrado hormonas estimuladoras del crecimiento. Esta respuesta no depende de si se han aplicado buenas prácticas veterinarias, y depende en cambio de la presencia de la hormona en la carne que se consume.

Dr. Guttenplan

155. Si consideramos que potenciales significa posibles, no se puede descartar un efecto perjudicial, aunque improbable si se aplican buenas prácticas veterinarias. Si no se aplican buenas prácticas veterinarias, las posibilidades de efectos perjudiciales pueden ser significativas. (52ª sesión del JECFA -OMS-FAS 43, Dictámenes del SCVPH 1999, 2002)

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

Dr. Boisseau

A. ESTRADIOL-17 β

156. Teniendo en cuenta mi respuesta a la pregunta 13, las pruebas científicas en que se basan los dictámenes del SCVPH no respaldan la conclusión de que los efectos cancerígenos del estradiol-17 β tienen relación con algún otro mecanismo, distinto de la actividad hormonal.

B. PROGESTERONA

157. En 32ª reunión, el JECFA concluyó que: "Aunque se han publicado resultados equívocos sobre la inducción de roturas y aductos en cadenas sencillas de ADN *in vitro* e *in vivo* en algunos estudios, la progesterona no es mutagénica ... la progesterona no tiene potencial genotóxico." También concluyó que "estos efectos de producción de tumores solamente ocurrieron con dosis de progesterona que tenían efectos hormonales evidentes ... los efectos de la progesterona en la producción de tumores estaba directamente relacionada con su actividad hormonal".

158. En su informe de 1999, el SCVPH concluyó, con respecto a la carcinogénesis de la progesterona, que: "Actualmente los datos son insuficientes para hacer una estimación cuantitativa del riesgo derivado de la exposición a residuos en la carne." Por lo tanto, las pruebas científicas en que se basan las conclusiones del SCVPH no respaldan la conclusión de que los efectos cancerígenos de la progesterona estén relacionados con ningún otro mecanismo, distinto de la actividad hormonal.

C. TESTOSTERONA

159. En su trigésima segunda sesión, el JECFA concluyó que "el incremento de la incidencia de tumores de próstata y de útero observados en roedores tratados con dosis elevadas de testosterona eran resultado de la actividad hormonal de la testosterona". En su quincuagésima segunda sesión, celebrada en 1999, el JECFA concluyó que "En las células de mamífero no se encontraron aberraciones cromosómicas, mutaciones ni aductos de ADN tras un tratamiento con testosterona ... la testosterona no tiene potencial genotóxico."

160. En su informe de 1999, el SCVPH concluyó con respecto a la carcinogénesis de la testosterona que, dados los datos limitados sobre la genotoxicidad y la carcinogénesis en seres humanos, no se puede hacer una estimación cuantitativa concluyente del riesgo derivado de una ingesta excesiva con carne de animales tratados. Por lo tanto, las pruebas científicas en las que se basan los dictámenes del SCVPH no respaldan la conclusión de que los efectos cancerígenos de la testosterona tienen relación con algún otro mecanismo, distinto de la actividad hormonal.

D. MELENGESTROL

161. En su quincuagésima cuarta sesión, el JECFA concluyó, a partir del examen de una serie de pruebas *in vitro* e *in vivo*, que el acetato de melengestrol no es genotóxico. También estuvo de acuerdo con que "no se puede extraer ninguna conclusión definitiva sobre el potencial cancerígeno del acetato del melengestrol en ratones ICR ... se supuso que la mayor incidencia de tumores malignos en el grupo de dosis más alta de ratones prepúberes C3Han/f no se debe a un efecto cancerígeno directo del acetato de melengestrol sino al efecto promotor de mayores concentraciones de prolactina".

162. En su informe de 1999, el SCVPH concluyó con respecto a la carcinogénesis del melengestrol que: "en vista de la ausencia de datos sobre su mutagenicidad y carcinogénesis y sobre las interacciones con el ADN, y teniendo en consideración que los estudios de carcinogénesis se han realizado solamente en una especie animal, estos datos no son adecuados para evaluar el potencial cancerígeno del melengestrol". Por lo tanto, las pruebas científicas en que se basan los dictámenes del SCVPH no respaldan la conclusión de que los efectos cancerígenos del melengestrol están relacionados con un mecanismo distinto de su actividad hormonal.

E. TREMBOLONA

163. En su trigésima segunda sesión, celebrada en 1987, el JECFA concluyó, a partir de estudios de la carcinogénesis en animales, que "la hiperplasia hepática y los tumores del ratón ... y el ligero incremento en la incidencia de células-islole del páncreas de las ratas era consecuencia de la actividad hormonal de la trembolona". En su trigésima cuarta sesión, celebrada en 1989, el JECFA, tras examinar una extensa batería de pruebas de corta duración, concluyó que "es improbable que el acetato de trembolona sea genotóxico" y decidió confirmar su conclusión previa de basar la evaluación del acetato de trembolona y sus metabolitos en su efecto no hormonal.

164. En su informe de 1999, el SCVPH concluyó con respecto a la carcinogénesis de la trembolona que, "teniendo en consideración la falta de ensayos de corta duración *in vitro* sobre la mutagenicidad y la genotoxicidad de otros metabolitos de la trembolona distintos de la trembolona α , y teniendo en consideración los resultados equívocos de las pruebas de transformación celular y los estudios *in vivo*, la información disponible no es suficiente para completar una evaluación cuantitativa del riesgo". Por lo tanto, las pruebas científicas en que se basan los dictámenes del SCVPH no respaldan la conclusión de que los efectos cancerígenos de la trembolona están relacionados con un mecanismo distinto de su actividad hormonal.

F. ZERANOL

165. En su trigésima segunda sesión, celebrada en 1987, el JECFA concluyó que el zeranol y sus metabolitos zearalanona y taleranol no eran mutagénicos en varias pruebas realizadas en sistemas de bacterias y mamíferos, si bien se obtuvieron resultados positivos con el zeranol en la prueba Rec y con el taleranol en una prueba con células de ovarios de hámster chino en ausencia de activación, pero resultados negativos con activación. Tras examinar los estudios de carcinogénesis en animales, el JECFA concluyó que "el efecto tumorigénico del zeranol estaba asociado con sus propiedades estrogénicas".

166. En su informe de 1999, el SCVPH concluyó con respecto a la carcinogénesis del zeranol que "teniendo en cuenta la falta de datos sobre mutagenicidad y genotoxicidad y las pruebas claras de una inducción de adenomas y carcinomas hepáticos en una especie animal, no es posible hacer una evaluación de la posible carcinogénesis del zeranol". Por lo tanto, las pruebas científicas en que se basan los dictámenes del SCVPH no respaldan la conclusión de que los efectos cancerígenos del zeranol están relacionados con un mecanismo distinto de su actividad hormonal.

167. Por lo tanto, teniendo en cuenta mi respuesta a la pregunta 13, las pruebas científicas en que se basan los dictámenes del SCVPH no respaldan la conclusión de que los efectos cancerígenos del estradiol-17 β están relacionados con un mecanismo distinto de su actividad hormonal. Por otro lado, teniendo presentes las conclusiones del JECFA y el hecho de que el SCVPH siempre basa sus reservas en la falta de datos más que en los datos que demuestran la genotoxicidad y la capacidad de las otras cinco hormonas (progesterona, testosterona, melengestrol, trembolona y zeranol) de actuar como cancerígenos completos, se puede decir que las pruebas científicas en que se basan los dictámenes del SCVPH no respaldan la conclusión de que los efectos cancerígenos de estas cinco hormonas están relacionados con un mecanismo distinto de su actividad hormonal.

Dr. Boobis

Mecanismo de la carcinogénesis del estradiol-17 β

168. No hay duda de que algunas de las hormonas en cuestión son genotóxicas y mutagénicas en algunas pruebas *in vitro*. Sin embargo, la realización e interpretación de estas pruebas exige una valoración experta. Algunos resultados tienen tendencia a dar falsos positivos, por ejemplo, a causa de la citotoxicidad, e incluso un verdadero resultado positivo puede ser reflejo de las condiciones no fisiológicas del sistema *in vitro* (Greenwood y otros (2004); Kirkland y otros (2005)). Por lo tanto, las directrices de las pruebas de genotoxicidad requieren que los positivos *in vitro* se confirmen con un ensayo *in vivo* adecuado (CVMP, 2004). Un factor adicional es la prueba de metabolitos o supuestos metabolitos. *In vitro*, es posible someterlos a prueba por separado mediante procesos de desintoxicación o excreción. Sin embargo, es frecuente que *in vivo* suceda que algunos metabolitos no se formen en concentraciones suficientemente elevadas durante un plazo suficientemente largo para provocar genotoxicidad. Un ejemplo clave es la formación de especies de oxígeno reactivo. Si bien este es un mecanismo claramente identificado de mutagenicidad *in vitro*, hay pocas pruebas de un efecto similar *in vivo* (Bianco y otros (2003); Brusick (2005)). Además, hay un umbral para este mecanismo, debido a la eficacia de los sistemas antioxidantes endógenos (Aria y otros (2006); Russo y otros (2004)). Esto se debe a que la producción endógena de especies de oxígeno reactivo durante el metabolismo intermedio es sustancial y han surgido en consecuencia sistemas protectores eficaces para mantener la integridad de las células (Russo y otros (2004)). Por estos motivos, los estudios *in vitro* que impliquen metabolitos en el modo de acción de un cancerígeno se deben confirmar con estudios mecanísticos *in vivo*. Concretamente, se deben buscar *in vivo* pruebas de la formación y de los efectos genotóxicos de dichos metabolitos. Si bien existen pruebas adecuadas de que algunas de las hormonas son genotóxicas en algunas pruebas *in vitro*, hay datos que avalan la existencia de mecanismos distintos de una reactividad directa con ADN. Se ha considerado antes la posibilidad de oxidación-reducción de algunos metabolitos, con la generación de especies de oxígeno reactivo que puedan provocar una hidroxilación del carbono 8 de la guanina (véase también Yagi y otros (2001)). La oxidación-reducción puede generar aductos mediante otros mecanismos, como la formación de aldehídos (Lin y otros (2003)). Estas interacciones tienen umbrales claros (véase *supra*). Las pruebas contradicen toda interacción directa del estradiol o sus metabolitos con el ADN (Chen y otros (2005); Hurh y otros (2004); Huez y otros (2004)). El estradiol puede provocar genotoxicidad mediante efectos distintos de una interacción directa o indirecta con el ADN. Entre ellos cabe citar la inducción de micronúcleos (Fischer y otros (2001)) y el favorecimiento de la inestabilidad del ADN (Stopper y otros (2003)), procesos ambos que presentan valores umbrales.

169. Se ha observado que los efectos cancerígenos del estradiol son una consecuencia de su actividad endocrina. Algunas pruebas de esto son los tejidos diana, que normalmente responden a los efectos hormonales, la concordancia del efecto cancerígeno con la potencia estrogénica y la ausencia de pruebas fiables de genotoxicidad en los tejidos diana, entre ellas la unión al ADN (véase *supra*). Es de destacar que el antagonismo específico de los receptores de estrógenos de las mujeres con los fármacos del tipo del tamoxifeno reduce marcadamente el riesgo de cáncer relacionado con los estrógenos, como el de mama, en las personas con factor de riesgo elevado a causa de su estado endocrino (Fisher y otros (2005)). Esto sugiere que los efectos cancerígenos del estradiol, en la medida en que se puede estimar con estos estudios, están mediados por la activación del receptor de estrógeno. La importancia del receptor estrogénico (ER α) en los efectos cancerígenos del estradiol queda reforzada por los resultados de los estudios experimentales en ratones modificados genéticamente (Tilli y otros (2003)).

170. Como se ha indicado antes, los estudios en que se obtuvieron resultados positivos de la genotoxicidad del estradiol y en los que se basaban las conclusiones de las CE sobre los mecanismos se deberían haber evaluado en función del peso de las pruebas. Algunos de los estudios adolecían de limitaciones significativas y había un buen número de estudios bien realizados con diversidad de conclusiones que se deberían haber incluido en esa evaluación.

Arai T., Kelly V.P., Minowa O., Noda T. y Nishimura S. (2006). *The study using wild-type and Ogg1 knockout mice exposed to potassium bromate shows no tumor induction despite an extensive accumulation of 8-hydroxyguanine in kidney DNA*. *Toxicology* **221**:179-186.

Bianco N.R., Perry G., Smith M.A., Templeton D.J. y Montano M.M. (2003). *Functional implications of antiestrogen induction of quinone reductase: inhibition of estrogen-induced deoxyribonucleic acid damage*. *Molecular Endocrinology* **17**:1344-1355.

Brusick D. (2005). *Analysis of genotoxicity and the carcinogenic mode of action for ortho-phenylphenol*. *Environmental and Molecular Mutagenesis*, **45**:460-481.

Chen Z.H., Na H.K., Hurh Y.J. y Surh Y.J. (2005). *4-Hydroxyestradiol induces oxidative stress and apoptosis in human mammary epithelial cells: possible protection by NF-kappaB and ERK/MAPK*. *Toxicology and Applied Pharmacology*, **208**:46-56.

CVMP (2004). *Studies to Evaluate the Safety of Residues of Veterinary Drugs in Human Food: Genotoxicity Testing*. Agencia Europea de Medicamentos, Londres.

Fisher B., Costantino J.P., Wickerham D.L., Cecchini R.S., Cronin W.M., Robidoux A., Bevers T.B., Kavanah M.T., Atkins J.N., Margoless R.G., Runowicz C.D., James J.M., Ford L.G. y Wolmark N. (2005). *Tamoxifen for the prevention of breast cancer: current status of the National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project P-1 study*. *Journal of the National Cancer Institute*, **97**:1652-1662.

Fischer W.H., Keiwan A., Schmitt E. y Stopper H. (2001). *Increased formation of micronuclei after hormonal stimulation of cell proliferation in human breast cancer cells*. *Mutagenesis*, **16**:209-212

Greenwood S.K., Hill R.B., Sun J.T., Armstrong M.J., Johnson T.E., Gara J.P., Galloway S.M. (2004). *Population doubling: a simple and more accurate estimation of cell growth suppression in the in vitro assay for chromosomal aberrations that reduces irrelevant positive results*. *Environmental and Molecular Mutagenesis* **43**:36-44. *Fe de erratas en: Environmental and Molecular Mutagenesis*, 2004, **44**:90.

Hurh Y.J., Chen Z.H., Na H.K., Han S.Y. y Surh Y.J. (2004). 2-Hydroxyestradiol induces oxidative DNA damage and apoptosis in human mammary epithelial cells. *Journal of Toxicology and Environmental Health, Parte A*, **67**:1939-153.

Huetz P., Kamarulzaman E.E., Wahab H.A. y Mavri J. (2004). Chemical reactivity as a tool to study carcinogenicity: reaction between estradiol and estrone 3,4-quinones ultimate carcinogens and guanine. *Journal of Chemical Information and Computer Sciences*, **44**:310-314.

Kirkland D., Aardema M., Henderson L., Muller L. (2005). Evaluation of the ability of a battery of three in vitro genotoxicity tests to discriminate rodent carcinogens and non-carcinogens I. Sensitivity, specificity and relative predictivity. *Mutation Research* **584**:1-256. Fe de erratas en: *Mutation Research*, 2005, **588**:70.

Lin P.H., Nakamura J., Yamaguchi S., Asakura S. y Swenberg J.A. (2003). Aldehydic DNA lesions induced by catechol estrogens in calf thymus DNA. *Carcinogenesis* **24**:1133-1141.

Russo M.T., De Luca G., Degan P., Parlanti E., Dogliotti E., Barnes D.E., Lindahl T., Yang H., Miller J.H. y Bignami M. (2004). Accumulation of the oxidative base lesion 8-hydroxyguanine in DNA of tumor-prone mice defective in both the Myh and Ogg1 DNA glycosylases. *Cancer Research*, **64**:4411-4414.

Stopper H., Schmitt E., Gregor C., Mueller S.O. y Fischer W.H. (2003). Increased cell proliferation is associated with genomic instability: elevated micronuclei frequencies in estradiol-treated human ovarian cancer cells. *Mutagenesis*, **18**:243-247.

Tilli M.T., Frech M.S., Steed M.E., Hruska K.S., Johnson M.D., Flaws J.A. y Furth P.A. (2003). Introduction of estrogen receptor-alpha into the tTA/TA conditional mouse model precipitates the development of estrogen-responsive mammary adenocarcinoma. *American Journal of Pathology*, **163**:1713-1719.

Yagi E., Barrett J.C. y Tsutsui T. (2001). The ability of four catechol estrogens of 17beta-estradiol and estrone to induce DNA adducts in Syrian hamster embryo fibroblasts. *Carcinogenesis*, **22**:1505-1510.

Dr. Guttenplan

171. Los dictámenes del SCVPH (Dictámenes del SCVPH, 1999, 2002) indican que es posible que haya un mecanismo distinto de la actividad hormonal: "Al reconocer los resultados recientes sobre la genotoxicidad basada en el metabolismo del estradiol-17β (véase el capítulo 2.5 del informe), cabe señalar que ya no es válida la hipótesis de que el potencial carcinogénico está relacionado exclusivamente con la actividad hormonal." Sin embargo, los Estados Unidos y el Canadá citan otros informes que indican que es improbable que los estrógenos tengan efectos genotóxicos. También se debería destacar que informes más recientes avalan el papel de un mecanismo genotóxico por el que las hormonas contribuyen al cáncer (Dictamen del SCVPH, 2002).

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

Dr. Boisseau

172. Si se tiene en cuenta el estudio comunicado en la Prueba documental 51A de las CE, parece correcta la afirmación del Canadá de que "en los estudios encomendados por las Comunidades Europeas no se encontraron pruebas de la presencia de 'catecoles' en la carne de animales tratados". En la página 15 de este informe se afirma que, en un estudio metabólico *in vivo*, "1) No se demostró la presencia de metoxiestrógenos derivados de la actividad de la catecol-O-metiltransferasa sobre los estrógenos catecol en el hígado ni en el riñón ... 2) Los residuos ... son apenas detectables 12 días después de la inyección del estradiol-17 β y podrían explicarse por un recambio rápido de los metabolitos unidos por enlaces covalentes a las macromoléculas, si se confirma que están presentes, y que serían diferentes de los aductos de estrógenos catecol en las proteínas ... 3) Sin embargo, podría haber en los extractos de hígado o riñón concentraciones muy bajas de conjugados glutatión o glucurónidos de estrógenos, que podrían corresponder a picos por debajo de los valores mínimos que se han aislado y no se han podido identificar debido a que las cantidades purificadas eran muy pequeñas. Sin embargo, se ha identificado un derivado del ácido glucurónico de una metoxiestrona como un metabolito menor en la orina de un novillo, lo que demuestra que hay actividad biosintética de estrógenos catecol, aunque muy débil ... 4) No fue posible detectar trazas de aductos de estrógenos catecol al mismo tiempo en esta fracción" (página 16). "No fue posible aislar metabolitos derivados de la biosíntesis de estrógenos catecol" (página 18), que, en "los estudios metabólicos llevados a cabo *in vivo* ... e *in vitro* ... no demostraron una actividad significativa de hidroxilación aromática cuyo resultado sería la presencia de metabolitos derivados de los estrógenos catecol".

173. En conclusión, 1) se puede decir que este estudio no pudo demostrar la presencia de metabolitos derivados de la biosíntesis de estrógenos catecol. Sin embargo, no se puede excluir que exista esa biosíntesis de estrógenos catecol, aunque sea muy débil; 2) si se hubiera demostrado que la cantidad de metabolitos catecólicos es significativa, que no es el caso, se debería considerar el potencial genotóxico de estos metabolitos al evaluar el potencial de genotoxicidad del estradiol-17 β .

Dr. Boobis

La importancia de los metabolitos catecólicos

174. Los datos analíticos demuestran sin duda que los niveles de metabolitos catecólicos en la carne de los animales tratados están por debajo de los límites de detección del método. Esto es compatible con la detoxificación y eliminación rápidas de estos metabolitos *in vivo*. Las consecuencias para la evaluación del riesgo del estradiol dependerían de los supuestos básicos relativos a los efectos carcinógenos del compuesto. Para que los metabolitos catecólicos tuvieran una importancia significativa sería preciso que fueran responsables de los efectos carcinógenos del estradiol, que no hubiera un umbral para sus efectos y, si lo hubiera, que la ingesta superara este umbral. El propio estradiol a dosis altas es carcinógeno en los seres humanos. Por lo tanto, no es necesaria una exposición a catecoles preformados para que haya un efecto carcinógeno. Si ellos son necesarios para la carcinogenicidad, pueden formarse cantidades suficientes *in vivo*. Sin embargo, como se indicó antes, no hay pruebas suficientes con respecto a los catecoles en los efectos carcinogénicos de las hormonas. Además, como también se indicó antes, los sistemas antioxidantes endógenos contrarrestarían toda genotoxicidad de estos compuestos debida a la oxidación-reducción. Por lo tanto, aunque es alentador que no se detecten metabolitos catecólicos en la carne de los animales tratados, incluso si se detectaran a niveles bajos, ello no tendría un impacto en la evaluación del riesgo.

Dr. Cogliano

175. La presencia de metabolitos catecólicos apoyaría la tesis de que puede haber efectos adversos. Su ausencia sugeriría que 1) no se formaban niveles detectables de metabolitos catecólicos a partir del compuesto madre o 2) se formaban algunos metabolitos catecólicos que no podrían ser detectados porque los métodos de laboratorio no eran suficientemente sensibles para detectarlos.

Dr. Guttenplan

176. Es cierto que en la carne de los animales tratados sólo se detectaron cantidades muy pequeñas de metabolitos catecólicos. Sin embargo, se detectaron niveles significativos de estradiol y de estrona que, en los seres humanos pueden producir metabolitos catecólicos (*Rogan E.G., Badawi A.F., Devanesan P.D., Meza J.L., Edney J.A., West W.W., Higginbotham S.M. y Cavalieri E.L. Relative imbalances in estrogen metabolism and conjugation in breast tissue of women with carcinoma: potential biomarkers of susceptibility to cancer. Carcinogenesis. 24(4):697-702, 2003*). A diferencia de lo que ocurre en los seres humanos, el ganado no metaboliza eficientemente el estradiol a catecoles. Esto explica la presencia de niveles muy bajos de catecoles en la carne. Por lo tanto, la ausencia de metabolitos catecólicos en la carne no implica que la carne proveniente de ganado tratado con estrógenos no presente riesgo de genotoxicidad.

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

Dr. Boisseau

177. Esta cuestión relativa al potencial genotóxico del estradiol-17 β ya se ha tratado en mi respuesta a la pregunta 13. Además, quisiera referirme al contenido de los párrafos 118 y 119 de la Comunicación de réplica de las CE (asunto EE.UU.). Es cierto que el JECFA, al considerar en 1988 el resultado de su evaluación, no consideró necesario establecer una IDA para las tres hormonas naturales. Posteriormente, en su 52ª sesión, celebrada en 1999, el JECFA decidió establecer una IDA para cada una de las tres hormonas naturales e indicar que la ingesta estimada de residuos equivale respectivamente a entre un 2 y un 4 por ciento de la IDA para el estradiol-17 β , un 0,03 por ciento de la IDA para la progesterona, y un 0,05 por ciento de la IDA para la testosterona, no porque hubiera corregido su evaluación de estas tres hormonas sino para presentar el resultado de su evaluación de manera más convincente. Por otra parte, considerando mi respuesta a la pregunta 8, cabe recordar que esta ingesta teórica estimada de residuos es especialmente conservadora porque no tiene en cuenta la biodisponibilidad muy baja de estas hormonas por vía oral.

178. Mi respuesta no habría sido diferente en el momento en que se adoptó la Directiva de las CE, en septiembre de 2003.

Dr. Boobis

Genotoxicidad del estradiol-17 β

179. Esta cuestión se ha considerado detalladamente al responder a la pregunta 15. Para reiterar lo dicho, aunque existen estudios confiables que demuestran la genotoxicidad del estradiol en algunas pruebas *in vitro*, las pruebas son contrarias a la genotoxicidad *in vivo*. Cabría esperar que parte, si no toda, de la genotoxicidad observada *in vitro* se manifestara con un umbral, en particular la que afecta a las especies de oxígeno reactivo. Mi respuesta a esta pregunta habría sido igual en el momento en que se adoptó la Directiva de las CE, en septiembre de 2003.

Dr. Cogliano

180. Las CE demuestran mediante pruebas científicas que el estradiol-17 β es genotóxico. Sin embargo, la cuestión es si esta genotoxicidad ocurriría con los niveles presentes en los residuos en la carne. El último argumento de las CE (en el párrafo 124 de la Comunicación de réplica de las CE, asunto Canadá), a saber, que el estradiol-17 β es carcinogénico debido a una combinación de genotoxicidad y proliferación celular no contradice los argumentos presentados anteriormente por el Canadá y los Estados Unidos. Por otra parte, las CE no han demostrado que los niveles que se encuentran en los residuos en la carne, agregados a los niveles preexistentes presentes en los seres humanos expuestos, podrían inducir genotoxicidad y proliferación celular.

Dr. Guttenplan

181. En 2003, las CE citaron datos científicos que confirmaban que el estradiol-17 β es genotóxico: "el estradiol-17 β induce mutaciones en varias células cultivadas de mamífero. El metabolito reactivo, estradiol-3,4-quinona, también induce mutaciones en la piel del ratón *in vivo*. Las quinonas de estrógenos catecol forman aductos de ADN en células cultivadas y en la piel del ratón" (nota 82, Comunicación de réplica (asunto EE.UU.). Estas pruebas son más sólidas que las presentadas en informes previos. Sin embargo, las pruebas son ahora mucho más sólidas (Rogan E.G. y Cavalieri E.L. *Estrogen metabolites, conjugates, and DNA adducts: possible biomarkers for risk of breast, prostate, and other human cancers. Advances in Clinical Chemistry. 38:135-49, 2004*).

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

Dr. Boisseau

182. La cuestión del potencial genotóxico del estradiol-17 β se ha tratado ya en mi respuesta a la pregunta 13. La afirmación de las Comunidades Europeas según la cual "se reconoce generalmente ... no es pertinente" es correcta siempre que se refiera a la evaluación de los residuos de sustancias xenobióticas. Los datos científicos a que se refieren las Comunidades Europeas no demuestran que

esta declaración también pueda aplicarse en el caso del estradiol-17 β , la progesterona y la testosterona, ya que estas tres hormonas naturales son producidas tanto por los seres humanos como por los animales destinados al consumo. Por lo tanto, los seres humanos están expuestos natural y continuamente a estas hormonas naturales incluso si no consumen alimentos procedentes de animales tratados con hormonas promotoras del crecimiento a través, entre otras cosas, de lo siguiente: 1) su propia producción de estas hormonas, que puede ser muy elevada, por ejemplo, en el caso de las mujeres embarazadas; 2) el consumo de carne de ganado no tratado; 3) el consumo de carne de otros animales destinados a la producción de alimentos; 4) el consumo de leche y huevos. No tengo conocimiento de ningún estudio epidemiológico que indique que la exposición continua de los seres humanos a estas hormonas cause un riesgo identificado para la salud.

183. Mi respuesta no habría sido diferente en el momento en que se adoptó la Directiva de las CE, en septiembre de 2003.

Dr. Boobis

El potencial genotóxico y la ausencia de un umbral

184. Esta cuestión ha sido tratada en parte en las respuestas anteriores. Generalmente, en la evaluación del riesgo en el marco de la UE y el JECFA, se supone con respecto a los compuestos que son carcinógenos a través de un mecanismo (o modo de acción) genotóxico que no existe un umbral ni un nivel por debajo del cual la exposición no presenta riesgos. Por lo tanto, en esas circunstancias no se fija una IDA (ya que ello implicaría que existe un nivel "seguro"). Sin embargo, lo importante en este caso es que lo que preocupa es el efecto carcinógeno, y no la genotoxicidad *in vitro*. Si bien la genotoxicidad *in vivo* sin acción carcinógena puede causar preocupación, la carcinogenicidad causada por un modo de acción distinto de la genotoxicidad, para la que existe un umbral demostrable y posible biológicamente, no entraría en esta categoría. Por lo tanto, aunque el estradiol puede ser genotóxico en algunos ensayos *in vitro*, la necesidad de un enfoque en que no se establezca un umbral para la evaluación del riesgo depende críticamente de: a) el mecanismo de la genotoxicidad y b) la importancia de los resultados *in vitro* para los efectos *in vivo*. Las CE han aceptado que existe un umbral para algunos mecanismos de genotoxicidad, tal como la inhibición de la formación del huso (CE, 2005a). Los compuestos activos de oxidación-reducción también presentan un umbral en sus efectos genotóxicos (Brusick (2005)). Además, las CE han aceptado que a veces los factores cinéticos *in vivo* pueden hacer que el potencial genotóxico de un compuesto que es positivo *in vitro* no se exprese *in vivo* a niveles normales de exposición, y que por lo tanto hay un umbral de aceptación *de facto* (por ejemplo, la exposición oral al fenol; European Chemicals Bureau, 2006). No hay pruebas concluyentes de que el estradiol sea genotóxico *in vivo* ni de que cause cáncer mediante un mecanismo genotóxico. Los datos demuestran que no es así. Por lo tanto, los datos científicos no respaldan el argumento de las CE de que los niveles de las hormonas presentes en la carne del ganado tratado no tienen ninguna importancia.

185. Mi respuesta a esta pregunta habría sido la misma en el momento en que se adoptó la Directiva de las CE, en septiembre de 2003.

CE (2005a). *Diario Oficial L 241, 17 de septiembre de 2005, páginas 0051 a 0056.*

Oficina Europea de Sustancias Químicas (2006). *European Union Risk Assessment Report on phenol. CAS N° 108-95-2. EINECS N° 203-632-7. 1ª Lista de prioridades, volumen 64. EUR 22229 EN.*

Dr. Cogliano

186. La afirmación de las CE de que no se puede identificar un umbral refleja su opinión acerca de los mecanismos genotóxicos, de la misma manera que la afirmación contraria, a saber, que existe un umbral y que ese umbral está por encima de los niveles presentes en los residuos en la carne, refleja la opinión del Canadá y de los Estados Unidos respecto de los mecanismos genotóxicos. Ninguna de las dos ha sido demostrada con pruebas científicas, y las dos son en cambio suposiciones diferentes que cada una de las partes utiliza para interpretar los datos disponibles.

Dr. Guttentplan

187. Los datos a que se refieren las CE respaldan la tesis de un mecanismo genotóxico y también de un mecanismo hormonal. Es cierto que no hay ninguna razón para esperar que haya un umbral para una sustancia química genotóxica. Aunque puede haber reparación del ADN, cabe presumir que ocurre cualquiera sea la dosis y es probable que la fracción del ADN dañada y reparada no cambie a niveles fisiológicos, porque es poco probable que las enzimas reparadoras estén saturadas. La afirmación de que "el hecho que las dosis utilizadas para promover el crecimiento son bajas no es importante" no es necesariamente cierta (párrafos 118-119 de la Comunicación de réplica de las CE (asunto EE.UU.). Para cualquier toxina, la dosis determina el riesgo. Cuando la exposición es muy baja, el riesgo será muy bajo. Sin embargo, se puede discutir la definición de "bajo". También se debe tener en cuenta que, a niveles muy bajos de carcinógenos genotóxicos, la reducción del riesgo es mayor que la reducción proporcional correspondiente a la reducción de la dosis aplicada.

188. La opinión sobre los efectos genotóxicos habría sido menos precisa en 2003, pero la opinión acerca de la existencia y la importancia de los umbrales no cambiaría.

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

Dr. Boisseau

189. Las conclusiones de las Comunidades Europeas a que se hace referencia en la pregunta 19 se relacionan obviamente con la conclusión del Codex que "se consideró innecesario establecer una IDA o un LMR para una hormona de producción endógena a niveles variables en los seres humanos". La respuesta a la pregunta 19 explica cómo y por qué estas conclusiones de las Comunidades Europeas son cuestionables.

190. La respuesta a la pregunta 13 se aplica también a la segunda parte de esta pregunta. Las conclusiones del JECFA sobre el "potencial genotóxico" del estradiol-17 β no afectaron sus recomendaciones relativas a esta hormona.

Dr. Boobis

Importancia de la presencia endógena del estradiol-17 β en la evaluación del riesgo

191. Las conclusiones de las CE dependen en alguna medida del concepto del riesgo incrementado, en el que se sostiene que una exposición exógena es preocupante según la magnitud de la exposición endógena subyacente o de fondo. Algunos sostienen que incluso un incremento moderado es preocupante en el caso de un compuesto sin umbral, mientras que otros sostienen que un cambio porcentual pequeño no afectaría de manera trascendente el riesgo (véase, *ICRP, 2003*). Sin embargo, antes de considerar la cuestión del riesgo incrementado, es pertinente preguntar si acaso los

niveles bajos de exposición tienen o no un impacto en los niveles de hormonas circulantes. La producción del estradiol depende de un control homeostático, que regula su síntesis y degradación (examinado por *Fotherby (1996)*). Además, la biodisponibilidad del estradiol ingerido oralmente es muy baja (< 10 por ciento), debido al metabolismo presistémico (*Kuhnz y otros (1993)*). Por lo tanto, debería haber una gama de exposiciones para las cuales se producen alteraciones compensatorias de los niveles endógenos, que mantendrían de esta manera el nivel de estradiol en el organismo. Hay pruebas de que las exposiciones de bajo nivel al estradiol, aunque más elevadas que las que se encuentran en la carne de los animales tratados, no causan un cambio mensurable en los niveles de estradiol circulantes (*Mashchak y otros (1986)*). Los niveles endógenos de estradiol varían según el estado fisiológico. Por lo tanto, los efectos endocrinos de una concentración determinada de estradiol variarán con el estado fisiológico específico. En consecuencia, es posible que un aumento diferencial moderado de la concentración del estradiol proveniente de la exposición exógena (por encima de la IDA) pueda perturbar los efectos endocrinos, dependiendo del estado fisiológico. Sin embargo, los efectos no endocrinos, tales como la genotoxicidad, dependerán de las concentraciones de estradiol circulantes y no variarán con el estado fisiológico. Por lo tanto, las variaciones naturales de los niveles de estradiol circulantes deberían tener un efecto mucho mayor en cualquier respuesta genotóxica que el cambio mucho más modesto que podría resultar de la presencia de la hormona en la carne de animales tratados, a cualquier nivel que pudiera resultar como consecuencia de su utilización como promotor del crecimiento. Este sería el caso independientemente del mecanismo de la carcinogénesis. Por lo tanto, las conclusiones de las CE sobre la ausencia de inocuidad a cualquier nivel de exposición son un tanto disconformes con el fundamento de la conclusión del Codex acerca de la necesidad de una IDA o un LMR.

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

Fotherby K. (1996). Bioavailability of orally administered sex steroids used in oral contraception and hormone replacement therapy. Contraception, 54:59-69.

CIPR (2003). The evolution of the system of radiological protection: the justification for the new ICRP recommendations. Journal of Radiological Protection, 23:129-142.

Kuhnz W., Gansau C. y Mahler M. (1993). Pharmacokinetics of estradiol, free and total estrone, in young women following single intravenous and oral administration of 17 beta estradiol. Arzneimittelforschung (Drug Research), 9:966-973.

Mashchak C.A., Lobo R.A., Dozono-Takano R., Eggena P., Nakamura R.M., Brenner P.F. y Mishell D.R. Jr. (1986). Comparison of pharmacodynamic properties of various estrogen formulations. American Journal of Obstetrics and Gynecology, 144:511-518.

Dr. Cogliano

193. En mi opinión, las conclusiones de las CE parecen reflejar una preocupación de que los niveles de hormonas endógenas sean variables (el Codex reconoce la variabilidad de los niveles de hormonas producidas endógenamente). En mi opinión, el argumento de las CE parece ser que no se puede establecer un umbral para las exposiciones incrementadas que podrían encontrarse en los residuos en la carne, porque estas exposiciones adicionales podrían no ser inocuas para algunos segmentos de la población.

Dr. Guttenplan

194. Las conclusiones de las Comunidades Europeas antes citadas son distintas de las del Codex. Es probable que la conclusión del JECFA de que el estradiol "tiene potencial genotóxico" tuvo algún efecto en las conclusiones de las Comunidades Europeas. Sin embargo, como también lo señalaron las CE (Dictamen de 2002 del SCVPH), mediante métodos de análisis más nuevos se han identificado aspectos preocupantes, como los efectos en el desarrollo, ya que los niveles de hormonas en la carne podrían representar un incremento significativo de los niveles endógenos en los niños prepuberales.

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

Dr. Boisseau

195. Mi respuesta a la pregunta 16 se aplica también a la primera parte de esta pregunta.

196. El hecho de que se hayan aplicado o no buenas prácticas veterinarias no afecta el potencial genotóxico de estas hormonas.

197. Mi respuesta no habría sido diferente en el momento en que se adoptó la Directiva, en septiembre de 2003.

Dr. Boobis

Genotoxicidad de las cinco hormonas, exceptuando el estradiol-17 β

198. No hay pruebas de que las hormonas testosterona o progesterona tengan potencial genotóxico. No hay pruebas convincentes de que el acetato de trembolona, el acetato de melengestrol y el zeranol sean genotóxicos. Los resultados fueron negativos en una serie de pruebas para determinar la genotoxicidad. Fueron débilmente positivos en una prueba de micronúcleos, a concentraciones altas (potencialmente citotóxicas). La trembolona también produjo un bajo nivel de aductos de ADN marcados posteriormente con P32 (Metzler y Pfeiffer (2001)). Como se indica antes, los micronúcleos pueden formarse mediante un mecanismo no genotóxico, particularmente a concentraciones que podrían haber causado alguna toxicidad. Además, el ensayo de marcación posterior con P32 no es específico, y los datos ya citados sugieren que la aducción del ADN puede producirse por mecanismos que no entrañan una interacción directa con el ADN. Ningún compuesto causó una respuesta mutagénica. Estos datos son insuficientes para apoyar la conclusión de que estas hormonas tienen un potencial genotóxico *in vivo*. No hay por lo tanto prueba de que ninguna de las hormonas sea genotóxica *in vivo* a los niveles presentes en la carne de los animales tratados. Incluso si no se respetaran las buenas prácticas veterinarias, los niveles de exposición a las hormonas serían tales que no se podría anticipar genotoxicidad *in vivo*.

199. Mi respuesta a esta pregunta habría sido la misma en el momento en que se adoptó la Directiva de las CE, en septiembre de 2003.

Metzler M. y Pfeiffer E. (2001). *Genotoxic potential of xenobiotic growth promoters and their metabolites*. *APMIS*, 109:89-95.

Dr. Guttenplan

200. No hay pruebas concluyentes de las CE de que las cinco hormonas, exceptuando el estradiol-17 β tengan potencial genotóxico cuando se consumen como residuos en la carne. Hay algunos indicios de que algunas de estas hormonas tienen un potencial genotóxico, pero en general el potencial es débil. La testosterona y la progesterona dan resultado negativo en los ensayos de genotoxicidad. El zeranol puede inducirle transformaciones en los cultivos de células epiteliales de mama, con una eficiencia similar a la del estradiol, pero el mecanismo no se conoce, y el resultado es negativo o marginalmente activo en otros ensayos. La trembolona da resultado negativo o marginalmente activo en los ensayos genotóxicos *in vitro*. El acetato de melengestrol da resultado negativo en los ensayos de genotoxicidad. Es probable que cualquier efecto genotóxico de las cinco hormonas se pueda minimizar mediante buenas prácticas veterinarias. Mi respuesta sobre el efecto de las hormonas no habría sido diferente en septiembre de 2003 (Dictamen de 2002 del SCVPH).

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

Dr. Boobis

Mecanismos de reparación del ADN

201. Los mecanismos de reparación del ADN comprenden una serie de sistemas enzimáticos que reconocen diferentes tipos de lesiones del ADN y las reparan. Hay sistemas diferentes según los tipos diferentes de modificadores químicos del ADN (por ejemplo, grupos alquil pequeños, grupos aromáticos de gran tamaño, lesión oxidativa), el sitio en el que se produce el daño (por ejemplo, O6 o N7 de la guanina) y la naturaleza de la lesión (por ejemplo, modificación covalente, enlaces cruzados entre cadenas, roturas en una sola cadena) (examinado en *Dip y otros (2004)*; *Huffman y otros (2005)*; *Sharova (2005)*). Se ha estimado que los procesos endógenos son responsables de una lesión oxidativa considerable del ADN; sin embargo, esto rara vez causa lesiones genéticas de carácter hereditario en la célula (*Shigenaga y otros (1989)*; *Pollycove y Feinendegen (1999)*). Esto se debe en gran medida a la evolución de un proceso muy flexible y eficiente de reparación del ADN. Las lesiones del ADN causadas por agentes exógenos (genotoxinas) se reparan mediante mecanismos similares. Por lo tanto, la aducción de ADN es detectable a dosis mucho más bajas que la mutación (*Williams y otros (2004)*). Es necesario agotar la capacidad de reparación del ADN antes de que la mutagénesis aumente en función lineal de la dosis, y el extremo inferior de la (curva) dosis-respuesta muestre una ausencia de linealidad (*Williams y otros (2004)*). Sin embargo, una dificultad importante en la valoración de los riesgos de tales compuestos es la identificación del umbral correspondiente a tales efectos. Esto se debe a que se producen con una incidencia baja y los estudios experimentales no ofrecen la posibilidad estadística para determinar la localización del umbral con ningún grado de confianza. Así pues, si bien se reconoce la probabilidad de un umbral incluso para los efectos genotóxicos (*Williams y otros (2004)*), el encargado de evaluar el riesgo se enfrenta a la imposibilidad de localizarlo. La solución prudente consiste en suponer que la respuesta es lineal y que no hay una dosis por debajo de la cual la exposición es inocua (véase, *UK Committee on Carcinogenicity, 2004*).

202. Como se ha señalado antes, los datos probatorios están en contra de la modificación directa *in vivo* del ADN por hormonas presentes en la carne de animales tratados o por sus metabolitos producidos *in vivo*. Es concebible que pueda producirse una modificación indirecta causada por productos del oxígeno activo. Los procesos de reparación del ADN para estas situaciones están entre los más eficientes (Arai y otros (2006); Russo y otros (2004)) e incluso en caso de producirse efectivamente dicha modificación, se prevé que no se producirá ningún cambio de carácter hereditario, en razón de la reparación del ADN (Arai y otros (2006)). Esto sería cierto incluso a los niveles de exposición que podrían producirse en caso de no seguirse las buenas prácticas veterinarias.

203. Mi respuesta habría sido la misma en el momento de la adopción de la Directiva de las CE, en septiembre de 2003.

Dip R., Camenisch U. y Naegeli H. (2004). *Mechanisms of DNA damage recognition and strand discrimination in human nucleotide excision repair*. *DNA Repair (Amst)*, 3:1409-1423.

Huffman J.L., Sundheim O. y Tainer J.A. (2005). *DNA base damage recognition and removal: new twists and grooves*. *Mutation Research*, 577:55-76.

Sharova N.P. (2005). *How does a cell repair damaged DNA?* *Biochemistry (Moscú)*, 70:275-291.

Shigenaga M.K., Gimeno C.J. y Ames B.N. (1989). *Urinary 8-hydroxy-2'-deoxyguanosine as a biological marker of in vivo oxidative DNA damage*. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 86:9697-9701.

Pollycove M. y Feinendegen L.E. (1999). *Molecular biology, epidemiology, and the demise of the linear no-threshold (LNT) hypothesis*. *Comptes rendus de l'Académie des sciences, série 3*, 322:197-204.

Comité del Reino Unido sobre la carcinogenicidad (2004). *Guidance on a Strategy for the Risk Assessment of Chemical Carcinogens*, Departamento de Sanidad, Londres (<http://www.advisorybodies.doh.gov.uk/COC/guideline04.pdf>).

Williams G.M., Iatropoulos M.J. y Jeffrey A.M. (2004). *Thresholds for the effects of 2-acetylaminofluorene in rat liver*. *Toxicologic Pathology*, 32, Suplemento 2:85-9.

Dr. Guttenplan

¿Cómo definiría usted los mecanismos de reparación *in vivo* del ADN?

204. La reparación *in vivo* del ADN es la capacidad del organismo de eliminar porciones de ADN dañadas o modificadas químicamente y reemplazarlas por ADN no dañado.

¿Cuál es la eficacia o relevancia de los mecanismos de reparación *in vivo* del ADN en cuanto a los posibles efectos genotóxicos de las hormonas estimuladoras del crecimiento en cuestión cuando se consumen en la carne?

205. Los procesos de reparación que intervienen en las lesiones producidas por los metabolitos de los estrógenos en el ADN no son diferentes de los que intervienen en el daño causado en el ADN por muchos otros agentes. La mayor parte del daño del ADN causado por un agente se repara, y existe una redundancia considerable en la reparación del ADN, lo que asegura que la reparación sea eficaz. Sin embargo, una pequeña fracción de las lesiones escapa inevitablemente a la reparación. Básicamente, hay una carrera entre la reparación y la división celular. Si la división se produce antes

de la reparación, puede producirse una mutación o la muerte de la célula. La mayoría de los procesos de reparación del ADN no están saturados en el animal entero (incluidos los seres humanos), ya que es probable que esos niveles acompañen concentraciones sumamente tóxicas de carcinógenos. Algunos procesos de reparación del ADN son defectuosos (propensos a errores) y permiten que la célula sobreviva a lesiones potencialmente fatales para el ADN; sin embargo, aumentan los niveles de mutaciones en la célula. El aumento de las mutaciones eleva el riesgo de cáncer. No hay ninguna razón para suponer que los procesos de reparación del ADN que intervienen en las lesiones producidas en el ADN por metabolitos de los estrógenos sean más o menos eficaces que los que intervienen en la reparación de otros carcinógenos.

¿Depende su respuesta de la aplicación de buenas prácticas veterinarias en la administración de estas hormonas?

206. NO.

¿En qué medida se tienen en cuenta en el material científico al que hacen referencia las Comunidades Europeas estos mecanismos al evaluar la posible aparición de efectos perjudiciales de los residuos de las hormonas estimuladoras del crecimiento?

207. El material científico al que hacen referencia las Comunidades Europeas no se refiere en su mayor parte a la reparación del ADN. Sin embargo, puesto que no es probable que sea diferente en el caso de las lesiones derivadas de los estrógenos y en otros tipos de lesión, ello no es realmente relevante. Hay algunos datos probatorios, a los que hacen referencia los dictámenes del SCVPH, de que puede haber una reparación del ADN propenso a errores de ciertas lesiones derivadas de los estrógenos.

¿Habría sido diferente su respuesta en el momento de la adopción de la Directiva, en septiembre de 2003 y, en caso afirmativo, por qué razón?

208. NO.

Lindahl T. y Wood R.D. Quality control by DNA repair. Science. 286(5446):1897-905, 1999; párrafos 40 y 46 de la Comunicación de réplica de los Estados Unidos, nota 107 de la Primera comunicación de los Estados Unidos, y párrafo 89 de la Comunicación de réplica del Canadá.

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

Dr. Boisseau

209. No creo que sea posible o útil tener en cuenta el "período de latencia prolongado" del cáncer para evaluar adecuada y específicamente los efectos carcinógenos de los residuos de hormonas naturales que sólo se producen a consecuencia del tratamiento de animales destinados al consumo con hormonas estimuladoras del crecimiento. En mi opinión, los estudios epidemiológicos llevados a cabo en seres humanos durante un tiempo suficiente como para tener en cuenta este "período de latencia prolongado" no podrán discriminar, en el caso de un posible pero limitado aumento de tumores, entre las responsabilidades de: 1) los residuos hormonales resultantes del tratamiento de

animales para el consumo con hormonas estimuladoras del crecimiento; 2) los residuos hormonales resultantes de la producción endógena de estos animales, y 3) otros componentes de la dieta, incluidos otros aditivos y contaminantes de alimentos. Esta es la razón por la cual, a mi parecer, pese a que las hormonas en cuestión se han utilizado ya como estimuladoras del crecimiento durante un número suficiente de años, los estudios epidemiológicos en seres humanos que se han llevado a cabo en este campo no han logrado identificar ninguna relación entre la aparición de tumores hormonodependientes y el consumo de carne que contiene residuos hormonalmente activos resultantes del tratamiento del ganado con estimuladores del crecimiento.

Dr. Boobis

Período de latencia del cáncer

210. El período de latencia es un aspecto importante que se debe tener en cuenta en la evaluación del riesgo, tanto en el diseño como en la interpretación de los estudios. Así pues, la duración de la exposición, sea en animales de experimentación o en estudios epidemiológicos, debería ser lo suficientemente prolongada para permitir la evaluación de efectos con un período de latencia prolongado. La mayoría de las formas del cáncer están dentro de esta categoría. Los estudios de observación de seres humanos (por ejemplo, sobre la terapia de reemplazo hormonal o los anticonceptivos orales) y los estudios experimentales en animales han abarcado un período suficientemente prolongado para incluir el período de latencia de cualquier efecto carcinógeno de las hormonas (véase *IARC, 1999*).

211. En los estudios a largo plazo de las hormonas realizados en animales de experimentación y en seres humanos se han utilizado dosis mucho más altas que las que se habrían encontrado a raíz del consumo de carne de animales tratados con hormonas estimuladoras del crecimiento. El riesgo máximo de esos niveles bajos de exposición, aun asumiendo una relación dosis-respuesta lineal en el caso del cáncer, sería tal que sería necesario estudiar poblaciones extremadamente grandes para detectar un aumento de la incidencia del cáncer, sobre todo en vista de que los tipos de cáncer más probables son bastante frecuentes. Esto se debe a que, cuanto menor es el riesgo, mayor es la cantidad de sujetos que se precisan para detectarlo; esta es una función de la potencia estadística del estudio, que tiene en cuenta la magnitud del riesgo y la diferencia con respecto a la tasa de fondo (*Hunter (1997)*). Por consiguiente, en la evaluación del riesgo de las hormonas usadas como estimuladoras del crecimiento es cuestionable que puede detectarse, aunque exista, un aumento del riesgo en las poblaciones expuestas. Sin embargo, sigue siendo necesario protegerlas contra ese riesgo. La evaluación del riesgo de las hormonas llevada a cabo por el JECFA sugirió que no habría ningún riesgo a niveles de exposición de hasta la IDA correspondiente. Incluso si la duración de la exposición fuese suficientemente prolongada (generalmente de 20 a 25 años en el caso de los tumores de tejidos sólidos), es probable que el aumento del riesgo no sea detectable. Por consiguiente, un resultado negativo de un estudio observacional de este tipo no resolvería el problema.

212. Una segunda cuestión con respecto a la latencia se refiere a la importancia que tiene para la interpretación de la forma de exposición. Cuando hay una latencia prolongada y es necesaria una exposición regular antes de que se manifieste una respuesta carcinógena, como parece ser el caso de las hormonas en cuestión (*Coombs y otros (2005)*), las exposiciones ocasionales en un grado superior a la IDA no supondrán ningún riesgo adicional (*Larsen y Richold (1999)*). Por consiguiente, la latencia es importante en la evaluación del riesgo resultantes de diferentes situaciones de exposición.

Coombs N.J., Taylor R., Wilcken N., Fiorica J. y Boyages J. (2005). Hormone replacement therapy and breast cancer risk in California. Breast Journal, 11:410-415.

Hunter D.J. (1997). Methodological issues in the use of biological markers in cancer epidemiology: cohort studies. IARC Scientific Publications, 142:39-46.

CIIC (1999). *IARC Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans*, volumen 72. *Hormonal Contraception and Post-menopausal Hormonal Therapy*, CIIC, Lyon, Francia.

Larsen J.C. y Richold M. (1999). *Report of workshop on the significance of excursions of intake above the ADI*. *Regulatory Toxicology and Pharmacology*, 30:S2-12.

Dr. Cogliano

213. Es definitivamente necesario tener en cuenta el período de latencia del cáncer en la realización de una evaluación del riesgo. A este respecto, las pautas para la elaboración de las Monografías del CIIC señalan que "la experiencia con el cáncer humano indica que el período desde la primera exposición hasta la aparición del cáncer clínico es a veces superior a 20 años; los períodos de latencia considerablemente más breves que 30 años no pueden aportar datos probatorios de una ausencia de carcinogenicia". [Centro Internacional de Investigaciones sobre el Cáncer, Preámbulo de *IARC Monographs*, <http://monographs.iarc.fr>.]

Dr. Guttenplan

214. Cuando se utilizan datos epidemiológicos para hacer una evaluación del riesgo, el período de latencia es sumamente importante. Por lo general, para el cáncer, se considera un período de latencia de 20 años, pero esto varía con el carcinógeno. De hecho, es necesario determinar la incidencia o la prevalencia en momentos diferentes después del inicio de la exposición. Si se intenta realizar una valoración del riesgo basada en datos epidemiológicos obtenidos poco después del inicio de la exposición, se puede subestimar seriamente el riesgo. Con respecto a las hormonas en la carne, parecería que se han consumido durante un número suficiente de años para observar aumentos marcados o moderados del riesgo. Sin embargo, si el aumento del riesgo es pequeño, es posible que no se disponga de una población identificable suficientemente grande expuesta durante un tiempo prolongado.

Lagiou P., Trichopoulou A. y Trichopoulos D. *Nutritional epidemiology of cancer: accomplishments and prospects*. [Lectures] *Proceedings of the Nutrition Society*. 61(2):217-22, 2002; párrafo 149 de la Comunicación de réplica de las CE (asunto EE.UU.), párrafo 143 de la Comunicación de réplica de las CE (asunto Canadá).

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

Dr. Boisseau

215. Es en general muy difícil identificar posibles factores de confusión causantes de cáncer y atribuirlos a fuentes identificadas. La respuesta a la pregunta 23 se aplica también a la pregunta 24.

216. Mi respuesta no habría sido diferente en el momento de la adopción de la Directiva de las CE, en septiembre de 2003.

Dr. Boobis

Factores de confusión en la atribución del cáncer

217. Aunque quedan por identificar las causas de muchos tipos de cáncer (y es probable que sean multifactoriales), se han identificado factores de riesgo poderosos de varios tipos de cáncer. Los principales tipos de cáncer relacionados con hormonas son los de mama, ovario y endometrio en las mujeres, y los de testículo y próstata en los varones (IARC, 1999). En las mujeres, los factores genéticos, en especial *BRCA1* y 2, tienen un efecto poderoso sobre un pequeño número de tipos de cáncer de mama (Wooster y Weber (2003)). El cáncer de mama y el de ovario son afectados por varios factores relacionados con el estilo de vida, que en general afectan a las concentraciones de estrógenos circulantes (Amant y otros (2005); Henderson y Feigelson (2000); Vogel y Taiol (2006)). Entre estos se cuentan el número de hijos, la edad del primer parto y de la menarquia y el estado menopáusico. Además, en los tipos de cáncer relacionados con las hormonas, en las mujeres y los hombres, hay asociaciones con la dieta, como el consumo de grasas y carne (Colli y Colli (2006); González (2006); Kushi y Giovannucci (2002); Rieck y Fiander (2006); Shirai y otros (2002); Wakai y otros (2005)). La exposición exógena a cantidades altas de hormonas, como el estradiol, puede causar cáncer (JECFA, 2000b; IARC, 1999). Sin embargo, aunque la terapia de reemplazo hormonal y los esteroides anticonceptivos orales representan órdenes de magnitud de la exposición superiores a los encontrados en el consumo de carne de animales tratados, el riesgo relativo sigue siendo relativamente modesto (RR de 1,3 en el caso de la terapia de reemplazo hormonal sólo con estrógenos (Beral (2003)); RR de 1,24 en las mujeres que toman esteroides anticonceptivos orales combinados (Collaborative Group on Hormonal Factors in Breast Cancer, 2006)). Estos riesgos resultaron detectables sólo porque las poblaciones afectadas eran muy grandes.

218. Hay varios de estos factores que podrían sesgar un estudio de los efectos de las hormonas estimuladoras del crecimiento en la carne (no deberían afectar la valoración del riesgo, sino a la interpretación de los datos usados en esa valoración). Por ejemplo, las diferencias socioeconómicas y demográficas en las elecciones del estilo de vida y de la dieta pueden confundir completamente las comparaciones de la exposición a las hormonas estimuladoras del crecimiento en la carne. El consumo de carne, con independencia de si proviene de animales tratados con hormonas estimuladoras del crecimiento, es un factor de riesgo independiente para varios tipos de cáncer relacionados con las hormonas, incluidos el cáncer de mama en las mujeres y el de próstata en los varones (Colli y Colli (2006); González (2006)). En algunos países, la edad promedio del primer embarazo, que constituye una elección del estilo de vida, es apreciablemente mayor que en otros (Beets (1999); Comisión Económica de las Naciones Unidas para Europa, 2003), como también lo es la situación socioeconómica (Robert y otros (2004)). Por lo tanto, cualquier efecto aparente de la exposición a la hormona del crecimiento proveniente de la carne de animales tratados puede confundirse a causa de otros factores de riesgo conocidos. Si bien es posible a veces tener en cuenta estos factores de confusión, cuando el riesgo del factor de confusión es considerablemente mayor que el riesgo de la exposición en cuestión -y es probable que esta sea la situación en este caso- es muy difícil explicar todos los factores de confusión (véase, por ejemplo, Toledano y otros (2005)). Con todo, los factores de confusión residuales pueden sesgar el resultado, enmascarando una diferencia nula.

219. Mi respuesta no habría sido diferente en el momento de la adopción de la Directiva de las CE, en septiembre de 2003.

Amant F., Moerman P., Neven P., Timmerman D., Van Limbergen E. y Vergote I. (2005). *Endometrial cancer*. *Lancet*, 366:491-505.

Beets G. (1999). *Education and age at first birth*. *DEMOS*, 15 (número especial).

Beral V. (2003). *Colaboradores del Million Women Study. Breast cancer and hormone-replacement therapy in the Million Women Study. Lancet*, 362:419-427. Fe de erratas en: *Lancet*, 2003, 362:1160.

Grupo de Colaboración sobre los factores hormonales en el cáncer de mama (1996). *Breast cancer and hormonal contraceptives: collaborative reanalysis of individual data on 53 297 women with breast cancer and 100 239 women without breast cancer from 54 epidemiological studies. Lancet*, 347:1713-1727.

Colli J.L. y Colli A. (2006). *International comparisons of prostate cancer mortality rates with dietary practices and sunlight levels. Urologic Oncology*, 24:184-194.

González C.A. (2006). *The European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition (EPIC). Public Health Nutrition*, 9:124-126.

Henderson B.E. y Feigelson H.S. (2000). *Hormonal carcinogenesis. Carcinogenesis*, 21:427-433.

JECFA (2000b). *Toxicological Evaluation of Certain Veterinary Drug Residues in Food: Who Food Additives Series 43, OMS, Ginebra, Suiza.*

Kushi L. y Giovannucci E. (2002). *Dietary fat and cancer. American Journal of Medicine*, 113, Suplemento 9B:63S-70S.

Rieck G. y Fiander A. (2006). *The effect of lifestyle factors on gynaecological cancer. Best Practice and Research, Clinical Obstetrics and Gynaecology*, 20:227-251.

Robert S.A., Strombom I., Trentham-Dietz A., Hampton J.M., McElroy J.A., Newcomb P.A. y Remington P.L. (2004). *Socioeconomic risk factors for breast cancer: distinguishing individual- and community-level effects. Epidemiology*, 15:442-450.

Shirai T., Asamoto M., Takahashi S. y Imaida K. (2002). *Diet and prostate cancer. Toxicology*, 181-182:89-94.

Toledano M.B., Nieuwenhuijsen M.J., Best N., Whitaker H., Hambly P., de Hoogh C., Farrell J., Jarup L. y Elliott P. (2005). *Relation of trihalomethane concentrations in public water supplies to stillbirth and birth weight in three water regions in England. Environmental Health Perspectives*, 113:225-232.

Comisión Económica de las Naciones Unidas para Europa (2003). *Trends in Europe and North America.*

Vogel V.G. y Taioli E. (2006). *Have we found the ultimate risk factor for breast cancer? Journal of Clinical Oncology*, 24:1791-1794.

Wakai K., Tamakoshi K., Date C., Fukui M., Suzuki S., Lin Y., Niwa Y., Nishio K., Yatsuya H., Kondo T., Tokudome S., Yamamoto A., Toyoshima H. y Tamakoshi A.; Grupo de estudio del Journal of the American College of Cardiology (JACC) (2005). *Dietary intakes of fat and fatty acids and risk of breast cancer: a prospective study in Japan. Cancer Science*, 96:590-599.

Wooster R. y Weber B.L. (2003). *Breast and ovarian cancer, New England Journal of Medicine* 348:2339-2347.

Dr. Cogliano

220. Por lo general, es posible identificar los factores de confusión (*confounding factors*) en los estudios epidemiológicos. [Obsérvese que la formulación en inglés de la pregunta se refiere a "factores cofundadores" ("*co-founding factors*").] Sin embargo, muchas veces es difícil determinar si los tumores observados pueden atribuirse al agente en estudio o a un factor de confusión. Cuando una interpretación causal es creíble pero no pueden descartarse los factores de confusión, el CIIC considera que ello aporta *pruebas limitadas de carcinogenicidad*.

Dr. Guttenplan

221. Aunque la formulación en inglés de la pregunta se refiere a "factores cofundadores" ("*co-founding factors*"), de los documentos remitidos se desprende que es probable que quiera decir "factores de confusión (*confounding factors*)". Estos son factores distintos del investigado que también pueden correlacionarse con la enfermedad. Por ejemplo, si las personas que comen carne también son obesas, los efectos observados pueden ser consecuencia de la obesidad y no de comer carne (aunque ambos pueden estar relacionados entre sí). Sería muy difícil identificar todos los factores de confusión entre el hecho de comer carne y el cáncer, aunque hay muchos modelos para los efectos de los agentes dietéticos sobre la incidencia del cáncer. Sería ideal contar con un grupo perfectamente emparejado de consumidores de carne tratada con hormonas con consumidores de carne no tratada con hormonas, en que ambos grupos tengan el mismo "estilo de vida". Es probable que esto sea difícil de conseguir, ya que es probable que las personas que consumen carne no tratada con hormonas sean muy conscientes del cuidado de la salud o procedan de una región geográfica diferente. De hecho, se pueden identificar varios factores de confusión (por ejemplo, la edad, la raza, el sexo, los medicamentos), pero nunca se está seguro de haber identificado todos, o siquiera la mayoría de ellos. Estos son aspectos importantes que deben tenerse en cuenta para evaluar el riesgo de efectos adversos causados por residuos de las hormonas estimuladoras del crecimiento en la carne, ya que es probable que los efectos de las hormonas (si los hay) sean pequeños y que estén enmascarados por factores de confusión. La respuesta no habría sido diferente en 2003.

Potter J.D. Colorectal cancer: molecules and populations. [Review] Journal of the National Cancer Institute. 91(11):916-32, 1999.

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

Dr. Boisseau

222. Mi observación sobre el zeranol en la respuesta a la pregunta 13 puede aplicarse al primer estudio sobre el zeranol a que se refiere esta pregunta 25.

223. Mi respuesta a la pregunta 23 puede utilizarse como la observación solicitada con respecto al segundo estudio del riesgo de cáncer colorrectal a que se refiere esta pregunta 25.

224. Las observaciones que pueden hacerse sobre la declaración de las CE de que uno de los estudios "se realizó ... para el consumo" pueden derivarse de las conclusiones muy meticulosas extraídas por el SCVPH en su informe de 1999, en que se indicaba que "el vínculo, de haberlo, con el consumo de carne tratada con hormonas no puede, en la actualidad, confirmarse ni refutarse ... existen datos probatorios moderadamente sólidos de que el mayor consumo de carne ... está asociado a un riesgo más alto de cáncer de mama ... por lo tanto, se llegó a la conclusión de que era posible que las dietas con un contenido alto de carne aumentarían el riesgo de cáncer de próstata ... hay datos probatorios débilmente concluyentes de que el consumo total de carne está asociado al riesgo de cáncer de próstata. En el caso de las carnes rojas, las pruebas son moderadamente concluyentes". En conclusión, esta declaración de las CE expresa únicamente una inquietud, pero no proporciona ninguna prueba científica que apoye esta inquietud.

225. El tercer estudio, relativo al tratamiento de las mujeres posmenopáusicas, a que se hace referencia en esta pregunta 25 está fuera del ámbito de esta cuestión.

Dr. Boobis

Los tres estudios recientemente publicados a que hacen referencia las CE (obsérvese que las Pruebas documentales pertinentes de las CE son 062, 071 y 072, respectivamente)

- a) Liu S. y Lin Y.C. (2004). Transformation of MCF-10A human breast epithelial cells by zeranol and oestradiol-17 beta. *Breast Journal*, **10**:514-521.

226. En este artículo se comunican los efectos del estradiol-17 β y del zeranol sobre la línea de células MCF-10A derivadas del cáncer de mama. Esta línea de células carece de ER α y tiene un contenido escaso o nulo de ER β . Los datos muestran que ambos compuestos produjeron cambios en las células después de múltiples exposiciones características de una transformación maligna. Sin embargo, debe señalarse que la malignidad de las células no se examinó mediante la inoculación en animales, que es la prueba definitiva de que ha habido una transformación completa. Las dosis de los compuestos usados eran altas, sobre todo en cuanto a los efectos observados en las células MCF-7 (positivas para ER α), en las que la EC50 para la proliferación es de aproximadamente 2 pM (cf LOEC de 15 nM en el presente estudio). No hubo ningún cambio en la respuesta con la concentración en las células MCF-10A. Ni los autores ni otros demostraron la capacidad metabólica de las células. Los dos compuestos eran equipotentes tanto en las células negativas para ER α (MCF-10A) como en las positivas para ER α (MCF-7). Esto era algo sorprendente, dada la conocida diferencia tanto en la potencia estrogénica (*Le Guevel y Pakdel (2001)*) como en la genotóxica (*Metzler y Pfeiffer (2001)*; *Stopper y otros (2003)*) de ambos compuestos.

227. No obstante, los dos compuestos sí parecen producir una respuesta positiva en las células, lo cual es compatible con estudios anteriores en esta línea celular (*Russo y otros (2002)*). Sin embargo, está bien establecido que los estrógenos pueden ser genotóxicos en ciertos sistemas de ensayo *in vitro*, lo que es muy probablemente una consecuencia de la oxidación-reducción con generación de especies de oxígeno reactivo. Recientemente, *Cuendet y colaboradores (2004)* aportaron pruebas de este mecanismo. Como se ha indicado antes, la genotoxicidad resultante de este mecanismo debería presentar un umbral, y también militan en contra de ello, *in vivo*, los sistemas antioxidantes de defensa y la reparación eficaz del ADN lesionado por agentes oxidantes. Por lo tanto, el estudio de Liu y Lin (2004) no confirma un riesgo para la salud humana resultante del consumo de carne de ganado tratado con hormonas estimuladoras del crecimiento.

Cuendet M., Liu X., Pisha E., Li Y., Yao J., Yu L. y Bolton J.L. (2004). *Equine estrogen metabolite 4-hydroxyequilenin induces anchorage-independent growth of human mammary epithelial MCF-10A cells: differential gene expression. Mutation Research, 550:109-121.*

Le Guevel R. y Pakdel F. (2001). *Assessment of oestrogenic potency of chemicals used as growth promoter by in-vitro methods. Human Reproduction, 16:1030-1036.*

Russo J., Lareef M.H., Tahin Q., Hu Y.F., Slater C., Ao X. y Russo I.H. (2002). *17Beta-estradiol is carcinogenic in human breast epithelial cells. Journal of steroid biochemistry and molecular biology, 80:149-16.*

- b) Norat T., Bingham S., Ferrari P., Slimani N., Jenab M., Mazuir M., Overvad K., Olsen A., Tjonneland A., Clavel F., Boutron-Ruault M.C., Kesse E., Boeing H., Bergmann M.M., Nieters A., Linseisen J., Trichopoulou A., Trichopoulos D., Tountas Y., Berrino F., Palli D., Panico S., Tumino R., Vineis P., Bueno-de-Mesquita H.B., Peeters P.H., Engeset D., Lund E., Skeie G., Ardanaz E., González C., Navarro C., Quiros J.R., Sanchez M.J., Berglund G., Mattisson I., Hallmans G., Palmqvist R., Day N.E., Khaw K.T., Key T.J., San Joaquin M., Hemon B., Saracci R., Kaaks R. y Riboli E. (2005). *Meat, fish, and colorectal cancer risk: the European Prospective Investigation into cancer and nutrition. Journal of the National Cancer Institute, 97:906-916.*

228. En este artículo se comunican los resultados de un estudio epidemiológico prospectivo de la relación entre la dieta y el cáncer colorrectal. El estudio, realizado con un número elevado de sujetos, confirma las comunicaciones anteriores de que existe una asociación estadísticamente significativa entre el consumo de carne roja y el riesgo de cáncer colorrectal. Esta asociación se conoce desde hace algún tiempo (por ejemplo, véase *Modan (1977)*). Además, se trata de una observación relativamente concluyente, con independencia de la región geográfica (con sujeción a que se tengan en cuenta factores de confusión de riesgo conocidos) (*Marques-Vidal y otros (2006)*). Se han propuesto varias posibles explicaciones para esta asociación, incluida la formación de mutágenos durante la cocción de la carne (*Sinha y otros (2005)*) y la generación de compuestos nitrosos en el colon como resultado de los efectos del hierro del núcleo heme de la carne (*Cross y otros (2003)*). Aunque la variación geográfica del riesgo es compatible con una influencia del consumo de carne en el cáncer colorrectal, proporciona poco apoyo para la hipótesis de una contribución de las hormonas presentes en la carne a raíz de su uso como estimuladoras del crecimiento. Esto se debe a que la asociación es tan intensa en las regiones en las que no se usan hormonas como en las que se usan. Las tasas estandarizadas por edad del cáncer colorrectal en hombres y mujeres son, respectivamente, 48,2 y 36,9 en Australasia, 44,4 y 32,8 en Norteamérica, 37,5 y 26,4 en el norte de Europa, y 35,9 y 23,5 en el sur de Europa (*IARC, GLOBOCAN 2002*). En comparación, el consumo de carne como proteína es el siguiente: Australia: 40,3 g/día; Estados Unidos: 40,2 g/día, y Europa: 25,2 g/día (FAO, 2003).

229. Por lo tanto, el estudio de Norat y otros (2005) no confirma un riesgo para la salud humana resultante del consumo de carne de ganado tratado con hormonas estimuladoras del crecimiento.

Cross A.J., Pollock J.R., Bingham S.A. (2003). *Haem, not protein or inorganic iron, is responsible for endogenous intestinal N-nitrosation arising from red meat. Cancer Research, 63:2358-2360.*

FAO (2003). FAOSTAT (<http://faostat.fao.org/>).

IARC (2002). GLOBOCAN (<http://www-dep.iarc.fr/>).

Marques-Vidal P., Ravasco P. y Ermelinda Camilo M. (2006). *Foodstuffs and colorectal cancer risk: a review. Clinical Nutrition*, 25:14-36.

Modan B. (1977). *Role of diet in cancer etiology. Cancer*, 40 (Suplemento 4):1887-1891.

Sinha R., Peters U., Cross A.J., Kulldorff M., Weissfeld J.L., Pinsky P.F., Rothman N. y Hayes R.B. (2005). *Meat, meat cooking methods and preservation, and risk for colorectal adenoma. Cancer Research*, 65:8034-8041.

- c) Rossouw J.E., Anderson G.L., Prentice R.L., LaCroix A.Z., Kooperberg C., Stefanick M.L., Jackson R.D., Beresford S.A., Howard B.V., Johnson K.C., Kotchen J.M. y Ockene J.; Grupo de redacción de los investigadores que participan en la Women's Health Initiative Investigators (2002). Risks and benefits of oestrogen plus progestin in healthy postmenopausal women: principal results From the Women's Health Initiative randomized controlled trial. *Journal of the American Medical Association*, 288:321-333.

230. En este artículo se comunican los resultados de un ensayo clínico controlado de diseño aleatorio del uso de una combinación de estrógenos y progestágenos como terapia de reemplazo hormonal. La razón del riesgo de cáncer de mama en el grupo al que se administraron hormonas fue de 1,26 (I.C. 95 por ciento: 1,00-1,59). Hubo una reducción del riesgo de cáncer colorrectal (0,63; 0,43-0,92) y ningún cambio en el riesgo del cáncer de endometrio (0,83; 0,47-1,47). Este estudio confirma varias comunicaciones anteriores de que la exposición de mujeres posmenopáusicas a una combinación de estrógeno y progestágeno aumenta el riesgo del cáncer de mama (véase *Beral (2003) supra*). Esto fue reconocido por el JECFA en su evaluación del riesgo de estas hormonas (*JECFA, 2000b*). Sin embargo, si este resultado es relevante o no para el riesgo resultante de los residuos de hormonas presentes en la sangre debido a su uso como estimuladoras del crecimiento depende de las conclusiones de la evaluación del riesgo. Por lo tanto, como se ha explicado antes, el peso de los datos probatorios va en el sentido de que las hormonas causan cáncer por un mecanismo que presenta un umbral. En la medida en que la exposición no sobrepase repetidamente la IDA, no debería haber ningún riesgo apreciable para la salud humana. A este respecto, las dosis a las cuales estuvieron expuestas las mujeres que recibían tratamiento de reemplazo hormonal en este estudio eran muchas veces mayores que las dosis a que estarían expuestos los consumidores de carne tratada con hormonas estimuladoras del crecimiento.

231. Por consiguiente, el estudio de Rossouw y colaboradores (2002) no confirma un riesgo para la salud humana resultante del consumo de carne de ganado tratado con hormonas estimuladoras del crecimiento.

232. Con respecto a la declaración de las CE sobre la significación del hecho de que uno de los estudios (*Norat y otros (2005)*) se realizó después de una prohibición del uso de hormonas para la estimulación del crecimiento en Europa, ello dependerá de la interpretación de la evaluación del riesgo. Si no hay ningún riesgo resultante del consumo de carne de animales tratados con las hormonas, como opinó el JECFA, sería irrelevante que el estudio se hubiera realizado antes o después de la prohibición; el riesgo habría sido el mismo. Si el riesgo no es igual a cero, como lo sugieren las CE, podría ciertamente haber un riesgo progresivamente superior si se consumiese esa carne. Sin embargo, como he indicado en otro lugar en mis respuestas, los datos probatorios están en contra de un mayor riesgo a raíz de dichas exposiciones. Además, la declaración de las CE no es defendible científicamente. No se ha medido el riesgo de cáncer resultante de comer carne de animales tratados. Por consiguiente, es imposible inferir nada del riesgo si no existe esa exposición. Las CE podrían haber hecho esa declaración sin que se hubiera hecho ningún estudio, ya que ella se basa enteramente en conjeturas.

Dr. Cogliano

233. El estudio de Norat y colaboradores (2005) indica un riesgo para la salud humana resultante del consumo de carne. Los otros dos estudios sugieren un riesgo para la salud humana (se usa el término "sugieren" y no "indican" porque los niveles de exposición en estos estudios son más altos que los encontrados en los residuos en la carne). Si un estudio sobre la dieta incluye exposiciones a carne sin hormonas, ello reduciría el nivel observado de riesgo. En consecuencia, es probable que el riesgo resultante de la exposición a carne que contiene hormonas sea más alto que el indicado en el estudio.

Dr. Guttenplan

234. El primero de los estudios sugiere un riesgo resultante del zeranol. Esta observación no se había comunicado antes. Sin embargo, los resultados se obtuvieron en células cultivadas y la pertinencia para la exposición humana al tratamiento con hormonas no puede extrapolarse a partir de este estudio a causa de un gran número de incertidumbres en dicha extrapolación. El estudio sí sugiere que deberían realizarse pruebas adicionales del zeranol. Hay también algunos indicios de que un metabolito del zeranol (la zearalenona) induce una lesión oxidativa en células cultivadas. Este es un posible efecto genotóxico, pero, una vez más, no puede extrapolarse al consumo de carne. Los otros dos estudios no confirman un riesgo resultante de la carne tratada con hormonas. La declaración de que uno de los estudios se llevó a cabo después de la introducción de la prohibición del uso de hormonas para la estimulación del crecimiento en Europa, elimina toda pertinencia para la posible conexión entre el consumo de carne tratada con hormonas y el cáncer.

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

Dr. Boisseau

235. Mis respuestas a las preguntas 23 y 25 también son aplicables a esta pregunta 26.

236. Mi respuesta no habría sido diferente en el momento en que se adoptó la Directiva, en septiembre de 2003.

Dr. Boobis

Importancia de los estudios epidemiológicos sobre el riesgo del uso de hormonas

237. La información a propósito de este problema puede encontrarse en mis respuestas a las preguntas 24 y 25.

238. No hay pruebas científicas que demuestren asociación alguna entre el consumo de carne de animales tratados con hormonas estimuladoras del crecimiento y el riesgo de cáncer en seres humanos. Hay algunos estudios que parecen indicar esta asociación, pero hay muchas otras explicaciones posibles para estos resultados, algunas de las cuales son causas más verosímiles que las

hormonas presentes en la carne. Además, en los estudios epidemiológicos hay cierta falta de coherencia entre las asociaciones observadas y el empleo de las hormonas estimuladoras del crecimiento.

239. Hay un número considerable de estudios que muestran una asociación entre el riesgo de ciertos tipos de cáncer, incluidos el de mama y el de próstata, y el consumo de carne (*Colli y Colli (2006); Norat y otros (2005); véase también el Dictamen del SCVPH de 1999*). En el caso del cáncer de mama, la incidencia es similar en países desarrollados como los de Europa Occidental, América del Norte y Australasia. La correlación más estrecha se observa con el consumo de carne, y hay escasa relación con el hecho de que la carne provenga de animales tratados con hormonas estimuladoras del crecimiento o no. Por ejemplo, las tasas en Islandia (87,2 por 100.000), donde no se usan estas hormonas, no difieren de las de los Estados Unidos (101,1 por 100.000), donde se las utiliza. Las tasas de cáncer de próstata son de 124,8/100.000 en los Estados Unidos y de 90,9 por 100.000 en Suecia (*IARC, 2002*). Con fines comparativos, el consumo diario promedio de carne (como proteína) en el año 2000 fue el siguiente: Estados Unidos 40,2 g/día; Islandia 29,5 g/día; Suecia 24,8 g/día (*FAO, 2003*). Por lo tanto, existe una asociación mucho más estrecha entre el consumo de carne y el riesgo de cáncer de mama o de próstata que la que se observa con el uso de hormonas estimuladoras del crecimiento administradas al ganado vacuno. También es importante no extraer demasiadas conclusiones de las diferencias geográficas en cuanto a las tasas de incidencia del cáncer y la causalidad. Esto se debe a lo que se conoce como la falacia ecológica y consiste en deducir que una correlación entre variables provenientes de datos agrupados en agregados sociales o de otro tipo (unidades ecológicas) se mantendrá entre las personas (unidades individuales) (*Society for Risk Assessment, 2004*). La dificultad consiste en que muchos de los factores variarán entre las poblaciones, entre ellos factores como el origen étnico, la genética, la salud y el nivel socioeconómico, la dieta, el estilo de vida y el medio ambiente. Sin considerar la posibilidad de confusión, estos datos ecológicos son realmente valiosos sólo para generar hipótesis (*Morgenstern (1995)*) y necesitan ser evaluados en investigaciones más estructuradas, con un mejor ajuste respecto de las variables de confusión.

Morgenstern H. (1995). Ecologic studies in epidemiology: concepts, principles, and methods. Annual Review of Public Health, 16:61-81.

Society for Risk Assessment (2004). Glosario de términos relativos al análisis del riesgo (http://www.sra.org/resources_glossary.php).

240. Mi respuesta a esta pregunta habría sido la misma en el momento de la adopción de la Directiva de las CE, en septiembre de 2003. Aunque algunos de los estudios citados antes no habían sido publicados en ese momento, había con todo información suficiente para identificar la tendencia clara entre el consumo de carne y el riesgo de cáncer de mama y de próstata, independientemente de las modalidades de uso de las hormonas estimuladoras del crecimiento.

Dr. Cogliano

241. La diferencia entre las tasas de cáncer de mama y de próstata de los Estados Unidos y las CE tiene casi con certeza causas múltiples. Es posible que las diferencias en la exposición a hormonas exógenas sea una de las causas, pero los datos no son suficientemente específicos para establecer una relación entre estas observaciones.

Dr. Guttenplan

242. Los estudios epidemiológicos no permiten identificar una relación entre el cáncer y los residuos de hormonas estimuladoras del crecimiento. Las referencias a las tasas más elevadas de cáncer de mama y de próstata observadas en los Estados Unidos comparadas con las de las

Comunidades Europeas no son muy convincentes, ya que existe variación considerable en las tasas de diferentes regiones geográficas. Además, las diferencias entre las tasas de cáncer de mama y de próstata observadas en los Estados Unidos y en las Comunidades Europeas son relativamente pequeñas. No hay manera alguna de establecer en forma concluyente la relación entre estas estadísticas y el consumo de carne proveniente de animales tratados con las hormonas en cuestión, ya que hay muchos factores de confusión posibles y las diferencias en las tasas de cáncer son pequeñas. Sin embargo, los resultados son al menos compatibles con un posible efecto de las hormonas respecto del cáncer de mama y de próstata. Mi respuesta no habría sido diferente en 2003.

Páginas 17-19 del Dictamen del SCVPH, 1999, y cuadros A4-A5 conexos, páginas 83-91.

b) Análisis de residuos

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

Dr. Boisseau

243. Los residuos presentes en la carne de vacunos tratados con las tres hormonas estimuladoras del crecimiento de origen sintético difieren de los residuos en la carne de vacunos tratados con las tres hormonas estimuladoras del crecimiento de origen natural en cuestión en que, como las sustancias originarias son entidades químicas diferentes asociadas con propiedades toxicológicas y fisiológicas específicas, los residuos derivados de estas sustancias diferentes también serán entidades químicas distintas asociadas con propiedades toxicológicas y fisiológicas específicas.

Dr. De Brabander

244. Los residuos de las tres hormonas estimuladoras del crecimiento de origen sintético son sustancias exógenas: no se producen en el organismo sano de los seres humanos ni de los animales.

245. La estructura de las hormonas sintéticas difiere de la de las hormonas naturales. El melengestrol y la trembolona podrían considerarse como derivados de la progesterona y la testosterona, respectivamente, mientras que el zeranol tiene una estructura totalmente distinta.

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

Dr. Boisseau

246. La definición de residuos abarca la sustancia originaria y todos los metabolitos derivados de ella. Por consiguiente, en el caso de la fracción de residuos de las hormonas naturales formada por las sustancias originales, no hay ninguna diferencia entre las hormonas naturales presentes en los animales productores de alimentos, la carne o los seres humanos. Es obvio que los metabolitos de estas hormonas naturales existentes en el ganado vacuno y en la carne son similares. Que yo sepa, no hay pruebas científicas que demuestren que los metabolitos principales de las tres hormonas naturales presentes en los vacunos y en los seres humanos no son similares.

Dr. De Brabander

247. No hay a simple vista diferencia en los residuos presentes en la carne entre las tres hormonas naturales usadas para estimular el crecimiento y las hormonas presentes naturalmente en los animales, la carne y los seres humanos. Sin embargo ...

- El empleo de las tres hormonas naturales usadas para estimular el crecimiento activa mecanismos y reacciones en el organismo de los animales y los seres humanos que pueden conducir a la formación de otras sustancias que **no están** naturalmente presentes. La conversión de testosterona en boldenona, que es una hormona muy potente utilizada por los "fisioculturistas", es un ejemplo.
- Las hormonas "naturales" utilizadas para estimular el crecimiento son sintetizadas (preparadas) a partir de vegetales. La relación $^{13}\text{C}/^{12}\text{C}$ es diferente en las plantas y en los animales. Las investigaciones en curso demuestran modificaciones de la composición hormonal después de la aplicación de las hormonas "naturales" utilizadas con el fin de estimular el crecimiento (véase la pregunta 32).
- Los residuos de las hormonas naturales en el ganado vacuno se presentan bajo la forma 17α (inactiva), en tanto que el uso de hormonas "naturales" para el crecimiento puede conducir a la producción de residuos de la forma β (forma activa).
- Los residuos (ésteres) de las hormonas naturales se incorporan al pelo de los animales.

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

Dr. Boisseau

248. Los niveles de residuos se toman en consideración en el tercer paso (evaluación de la exposición) del procedimiento de evaluación del riesgo, después de haber establecido la IDA al final del segundo paso (caracterización del peligro) de este procedimiento. En su informe de 1999, el SCVPH concluyó "que no se puede establecer ningún umbral de concentración y, por consiguiente, ninguna IDA para ninguna de las seis hormonas" (incluidas las tres sintéticas). En consecuencia, no hubo necesidad de que el SCVPH llevara a cabo una evaluación cuantitativa de la exposición de los consumidores a los residuos de las hormonas estimuladoras del crecimiento, incluida la determinación de las concentraciones de residuos en los alimentos procedentes de animales tratados, ni una evaluación del impacto de la falta de observancia de las buenas prácticas veterinarias en estas concentraciones, ni tampoco una comparación entre estas concentraciones y los LMR establecidos por el Codex.

Dr. De Brabander

249. En el caso de las tres hormonas sintéticas, la evaluación del riesgo que hace el SCVPH en términos de niveles reales de residuos es menos compleja que en el caso de las hormonas naturales. Dado que estas hormonas no se producen en forma natural, las concentraciones endógenas en los seres humanos y en el medio ambiente se considerarán iguales a cero.

250. La administración de cada una de estas tres hormonas aumentará su concentración en el ser humano y causará varios efectos, citados por el SCVPH y da lugar a dudas acerca de la existencia de varios efectos aún desconocidos. Además, para la evaluación del riesgo se utilizan algunos datos "antiguos" para los niveles de residuos.

251. En mi experiencia, es preciso actuar con enorme cautela en relación con las publicaciones relativas a los niveles de residuos. Las concentraciones citadas (por ejemplo, Cuadro 8: Niveles de residuos de trembolona α y β en los tejidos de ganado vacuno tratado; página 56, Prueba documental 4 presentada por los Estados Unidos) son sumamente bajas (por ejemplo, 10 ng/kg (= 10 ppt) y cabe plantearse serias dudas sobre su exactitud. En el momento en que se realizaron (1987) no se disponía de métodos analíticos para cuantificar correctamente estos residuos en esas concentraciones (métodos como la cromatografía de gases acoplada a espectrometría de masas en tándem [GC-MS-MS] o la cromatografía líquida acoplada a espectrometría de masas en tándem [LC-MS-MS]). La capacidad de detección y el modo de validación del método analítico han cambiado mucho en los últimos 20 años. Es posible que las concentraciones hayan sido muy subestimadas, lo que hace aun más riesgosa la evaluación del riesgo.

252. Por otra parte, todos los estudios se centran demasiado **sólo** en el efecto directo sobre la salud humana (nivel sin efectos observados, IDA, LMR). Como se demostró en varios documentos, una parte muy importante de las hormonas utilizadas se elimina a través de las heces (cerca del 75 por ciento para el acetato de melengestrol) e ingresan a partir de allí en el medio ambiente, donde pueden causar varios efectos incontrolables. En el caso de las tres hormonas sintéticas, no hay datos suficientes sobre sus metabolitos, los posibles productos de transición y los efectos sobre la gran cantidad de vida acuática de nuestro medio ambiente.

253. Los LMR establecidos por el Codex son elevados en relación con los límites analíticos modernos (normalmente $\leq 1 \mu\text{g/kg}$):

Trembolona y zeranol	Ganado vacuno-músculo -	2 $\mu\text{g/kg}$
	Ganado vacuno-hígado -	10 $\mu\text{g/kg}$
Acetato de melengestrol	Ganado vacuno-hígado	5 $\mu\text{g/kg}$
	Ganado vacuno-grasa	8 $\mu\text{g/kg}$

254. Tanto por su relación con la salud humana en todos sus aspectos como desde un punto de vista analítico, estos límites máximos de residuos no son admisibles.

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

párrafo 144 de la Primera comunicación de los Estados Unidos y el Informe 52 del JECFA en la Prueba documental 5 presentada por los Estados Unidos.]

Dr. Boisseau

255. Mi respuesta a la pregunta 29 también es aplicable a esta pregunta.

Dr. Boobis

Evaluación de la exposición en los dictámenes del SCVPH

256. En los Dictámenes del SCVPH de 1999 y 2002, el Comité no evaluó sólo las pruebas realizadas sobre los niveles de residuos provocados por las tres hormonas naturales presentes en la carne al evaluar los riesgos resultantes de estos residuos. En su Dictamen de 1999, el Comité citó los datos clasificados por el JECFA, pero calculó luego la exposición sobre la base de los niveles de tolerancia estadounidenses, y esto dio por resultado estimaciones más elevadas de la exposición que las observadas con las ingestas diarias máximas teóricas calculadas sobre la base de los niveles de residuos comunicados por el JECFA en 1999. En este Dictamen hay también cierta confusión entre la IDA y los niveles tolerados (que son equivalentes a los límites máximos de residuos). Se establecen niveles de tolerancia para permitir la determinación del cumplimiento. Sin embargo, la exposición al nivel tolerado no puede equipararse con el riesgo para la salud. Es la IDA la que determina si hay riesgo para la salud con una exposición dada. En su Dictamen de 2002, el Comité no volvió a tratar la exposición tras el uso de buenas prácticas veterinarias. Antes bien, el Comité consideró la exposición en varias situaciones posibles de uso inapropiado. Esto se basó en una serie de estudios experimentales para determinar las consecuencias de varias situaciones posibles de uso incorrecto, en las concentraciones de hormonas en la carne. Sin embargo, aunque es posible que sean útiles para la evaluación del riesgo, estos datos son limitados en ausencia de información sobre la frecuencia del uso incorrecto de los productos en cuestión en la práctica veterinaria habitual. Habría sido posible comparar las estimaciones de exposición del SCVPH con las IDA proporcionadas por el JECFA, pero esto no se hizo. La IDA habría excedido las estimaciones de la exposición a las tres hormonas. En ambos dictámenes se comparó la ingesta estimada al nivel de tolerancia de los Estados Unidos.

257. Se hace referencia a una serie de estudios sobre el efecto de diversas situaciones de uso incorrecto sobre los niveles de residuos. Sin embargo, no se hace ninguna referencia a los efectos de las buenas prácticas veterinarias, o su falta, sobre los niveles de residuos en la práctica veterinaria habitual.

SCVPH (2002). Opinion of the Scientific Committee on Veterinary Measures Relating to Public Health: Review of previous SCVPH opinions of 30 April 1999 and 3 May 2000 on the potential risks to human health from hormone residues in bovine meat and meat products (http://ec.europa.eu/food/fs/sc/scv/out50_en.pdf).

Dr. De Brabander

258. En el caso de las tres hormonas naturales, la evaluación del riesgo realizada por el SCVPH se realizó en términos de niveles reales de residuos y es más complicada que en el caso de las hormonas sintéticas. En la bibliografía se pueden encontrar diferentes datos relativos a concentraciones endógenas de las tres hormonas presentes en los seres humanos y en los animales de granja.

259. El argumento utilizado a favor del aporte de hormonas naturales es que la contribución de los residuos de estas hormonas en la carne sólo representa una fracción pequeña de las hormonas producidas en forma natural en el organismo de los seres humanos (JECFA, 1987). Una vez más, se

usan para la evaluación del riesgo algunos datos "antiguos" sobre las concentraciones de residuos, y su exactitud podría ponerse en duda.

260. En cuanto a las tres hormonas sintéticas, todos los estudios se centran demasiado en el efecto directo sobre la salud humana solamente (determinado por el nivel sin efectos observados, la IDA, el LMR, etc.). Como se demostró en varios estudios, una fracción muy importante de las hormonas utilizadas se elimina a través de la orina y las heces, y la administración de hormonas naturales a la manada aumenta la concentración de estas hormonas en el medio ambiente. Recientemente se demostró en nuestro laboratorio que los gusanos de las moscas pueden convertir concentraciones elevadas de hormonas naturales en agentes anabólicos potentes como boldenona y boldiona.

261. No se debería tampoco pasar por alto que estas hormonas pueden actuar como feromonas. El ejemplo mejor conocido es la androstenona (feromona del verraco). El jueves 10 de febrero de 2005, el noticiero de la BBC mencionó que un aerosol que ayuda a aumentar el goce sexual de las mujeres había sido sometido a ensayos que resultaron exitosos. El aerosol, desarrollado por la compañía australiana Acrux, contiene testosterona, la hormona sexual masculina. Se diseñó inicialmente con la idea de emplearlo en mujeres posmenopáusicas, pero también se ha mostrado que actúa en mujeres jóvenes con una libido baja. El aerosol se ensayó durante cuatro meses, en que se administraron tres dosis a 261 mujeres con bajo impulso sexual y baja concentración de testosterona.

262. Las pruebas con este tipo de aerosol ilustraron el impacto de las hormonas en el comportamiento humano. El Dr. Geoff Hackett, de la Sociedad Británica de Medicina Sexual, dijo que era importante que el aerosol sólo se administrara a mujeres que habían sido cuidadosamente evaluadas con concentraciones bajas de testosterona. El Dr. Hackett también advirtió que el aumento demasiado pronunciado de las concentraciones de testosterona estaba relacionado con efectos adversos como el crecimiento de la barba, la alopecia, la piel oleosa y el acné.

263. Existe además el ZMA (comercializado por un laboratorio bien conocido de los Estados Unidos y a través de Internet). El ZMA es una fórmula mineral anabólica diseñada científicamente. Contiene aspartato de monometionina de cinc con el agregado de aspartato de magnesio y vitamina B6, y es un producto totalmente natural que se ha demostrado clínicamente que es capaz de producir un aumento significativo de la concentración de hormonas anabólicas y de la fuerza muscular en atletas entrenados. En las pruebas, el grupo que recibió el ZMA mostró aumentos del 30 por ciento en las concentraciones de testosterona libre y total, comparado con disminuciones del 10 por ciento en el grupo que recibió placebo. El grupo que recibió el ZMA también presentó un *aumento* leve de las concentraciones del factor de crecimiento de tipo insulínico 1 (IGF-1), comparado con una *disminución* del 20 por ciento en el grupo que recibió placebo.

264. No he encontrado en ninguno de los estudios sobre niveles de residuos de hormonas naturales ningún indicio de influencia de fórmulas tales como la del ZMA (ni de sinergia con la implantación). Sin embargo, se sabe que elementos como el Zn y el Mg desempeñan una función importante en las reacciones enzimáticas.

31. Sírvase formular sus observaciones sobre la afirmación de los Estados Unidos de que "las concentraciones de estradiol-17 β en la carne procedente del ganado vacuno tratado no varían significativamente con respecto a las concentraciones observadas en el ganado sin tratar, es decir, que los niveles de residuos en la carne procedente del ganado vacuno tratado con hormona se encuentran enteramente dentro del rango fisiológico de los niveles de residuos en el ganado vacuno sin tratar. Aunque las concentraciones tisulares de estradiol-17 β en el ganado vacuno tratado pueden ser ligeramente más elevadas que las del ganado vacuno sin tratar, este aumento es mucho menor que las grandes variaciones observadas en las hembras con ciclo estral y preñadas (en reproducción) y están por consiguiente enteramente dentro del rango de concentraciones observadas en

forma natural". Sírvase tomar en consideración en su respuesta el Informe 11 sobre carcinogénesis de los Estados Unidos, donde se establece que "La carne y la leche pueden contener estrógenos. El uso veterinario de estrógenos esteroides (para estimular el crecimiento y tratar enfermedades) puede aumentar los estrógenos en los tejidos de animales utilizados en la producción de alimentos y llevarlos por encima de sus concentraciones normales", y la declaración de las Comunidades Europeas de que "el consumo de carne procedente de novillas preñadas es excepcional, ya que normalmente no se sacrifican estos animales". [Véanse los párrafos 51 y 144 de la Primera comunicación de los Estados Unidos y las Pruebas documentales 6 y 7 presentadas por los Estados Unidos, el párrafo 98 de las respuestas de las CE a las preguntas del Grupo Especial, la Prueba documental 101 presentada por las Comunidades Europeas y el párrafo 2.3.2.3 del Informe del SCVPH de 1999.]

Dr. Boisseau

265. La afirmación de los Estados Unidos acerca de que "las concentraciones ... niveles observados de forma natural" es sin duda correcta si se consideran incluidas dentro del rango fisiológico del estradiol-17 β y de la progesterona del ganado vacuno las concentraciones de estas hormonas que aparecen durante el embarazo. También es cierto que la carne y la leche del ganado vacuno no tratado contienen residuos de estas dos hormonas naturales. La observación de las Comunidades Europeas de que "el consumo de carne de novillas preñadas es excepcional, ya que normalmente no se sacrifican estos animales" también es cierta. Y aún aceptando la esencia de la observación escrita de las CE, es posible limitar el rango fisiológico del estradiol-17 β y de la progesterona en el ganado vacuno, pero debe reconocerse que 1) los consumidores están expuestos a estas dos hormonas naturales a través de su consumo de carne y leche procedentes de diferentes animales que se emplean en la producción de alimentos y, sobre todo, al menos en las mujeres, a través de su producción endógena, y 2) esta exposición no puede evitarse. Por consiguiente, es legítimo el uso del concepto de umbral en la evaluación del riesgo resultante de residuos de las hormonas naturales, y la ingesta adicional de residuos de estas hormonas naturales procedentes de la carne de ganado vacuno tratado debe ser considerada en este contexto y no según la teoría de que "no es aceptable la ingesta adicional de residuos".

Dr. De Brabander

266. La afirmación de los Estados Unidos de que "las concentraciones de estradiol-17 β en la carne procedente de ganado vacuno tratado no varían significativamente con respecto a las concentraciones observadas en el ganado sin tratar, es decir, que los niveles de residuos en la carne procedente del ganado vacuno tratado con hormonas se encuentran enteramente dentro del rango fisiológico de los niveles de residuos en el ganado vacuno sin tratar", puede ser a primera vista correcta. Sin embargo, los animales preñados normalmente no son sacrificados y aunque en algún caso lo fueran, el consumo de carne de esos animales es reducido. Por el contrario, si todos los animales recibieran estradiol-17 β podría producirse un aumento significativo de estradiol en el alimento de los seres humanos. La carne y la leche pueden contener estrógenos (como también pueden contenerlos otros alimentos, pero no plantean problemas si el nivel de consumo de alimentos es normal) y por consiguiente no hay necesidad de agregar más de modo artificial.

267. Por otra parte, el uso de hormonas no sólo es cuestionable desde el punto de vista del riesgo alimentario:

- Hay también un efecto sobre el bienestar del animal, que es una cuestión importante. Hay muchas publicaciones que indican que el uso de hormonas influye en el comportamiento de los animales (y de los seres humanos). Los animales tratados con

hormonas pueden tornarse más agresivos o sentirse incómodos. Actualmente esto no se tolera.

- Existe asimismo un efecto sobre el medio ambiente. Todas las hormonas naturales, así como las sintéticas, terminan en el medio ambiente. Si la carga de hormonas es demasiado elevada, ello puede influir en la vida y el comportamiento de algunos peces e invertebrados, y cambiar el curso normal de la vida. Se han realizado numerosas investigaciones en este campo.
- Por último, la mayor parte de los consumidores en Europa no quieren que la carne que consumen provenga de animales tratados con hormonas (y también quieren que se mantenga el nivel de fármacos de uso veterinario tan bajo como sea posible). Esta tendencia del consumidor, que está aumentando con el transcurso de los años, es asumida por las cadenas de distribución que son las que finalmente deciden lo que ingresa al mercado.

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

Dr. Boisseau

268. Es un requisito general que todo método analítico utilizado para detectar residuos, entre otras sustancias, sea validado antes de su uso. Esta validación debe llevarse a cabo conforme a criterios bien definidos y aceptados internacionalmente. Como estos métodos ultrasensibles, a los que hacen referencia las Comunidades Europeas, aún no están validados de manera adecuada, es necesario realizar investigaciones adicionales en este campo. No obstante, es preciso recordar que, una vez establecidos los límites máximos de residuos para una sustancia dada, no existe ya la necesidad de contar con métodos analíticos altamente sensibles sino con un método analítico validado de sensibilidad compatible con los límites máximos de residuos que se han establecido. Además, si bien es cierto que los métodos analíticos ultrasensibles siguen siendo útiles para controlar el uso de fármacos veterinarios prohibidos, como, por ejemplo, los estimuladores del crecimiento en la Unión Europea, son menos útiles en el caso de las tres hormonas naturales que se originan de manera endógena en los animales para el consumo.

Dr. De Brabander

269. Los métodos para la determinación de hormonas mejoran constantemente y cabe prever que seguirán mejorando durante algún tiempo. Cuando comencé a trabajar, como químico, en la facultad de medicina veterinaria (1973), el método de elección era la cromatografía en capa delgada (TLC) con detección por fluorescencia. Ese método se utilizó (con éxito) durante cierto tiempo, hasta que surgió la cromatografía gaseosa con detección por espectrometría de masas (GC-MS) (en la práctica a fines de la década de los 80). Más tarde pudieron emplearse espectrometría de masas en tándem (MS-MS) e incluso espectrometría de masas MSⁿ como sistema de detección muy selectivo. A mediados de la década de los 90 ingresaron al mercado sistemas más asequibles, como la cromatografía líquida acoplada con espectrometría de masas (LC-MS).

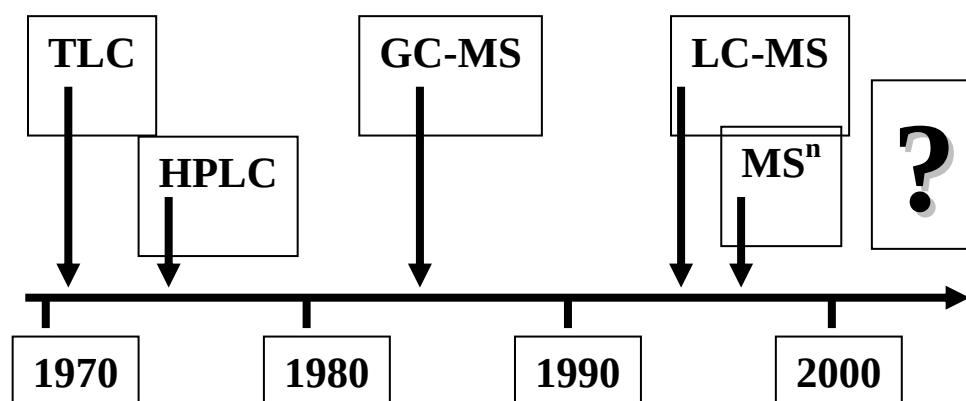


Figura 32.1: Evolución de la disponibilidad de técnicas analíticas en función del tiempo

270. La técnica LC-MS todavía está en plena evolución. En la figura 32.2 se muestra la evolución de los límites de detección de la GC y la LC-MS. Como puede observarse, el límite de detección ha disminuido considerablemente en los últimos años.

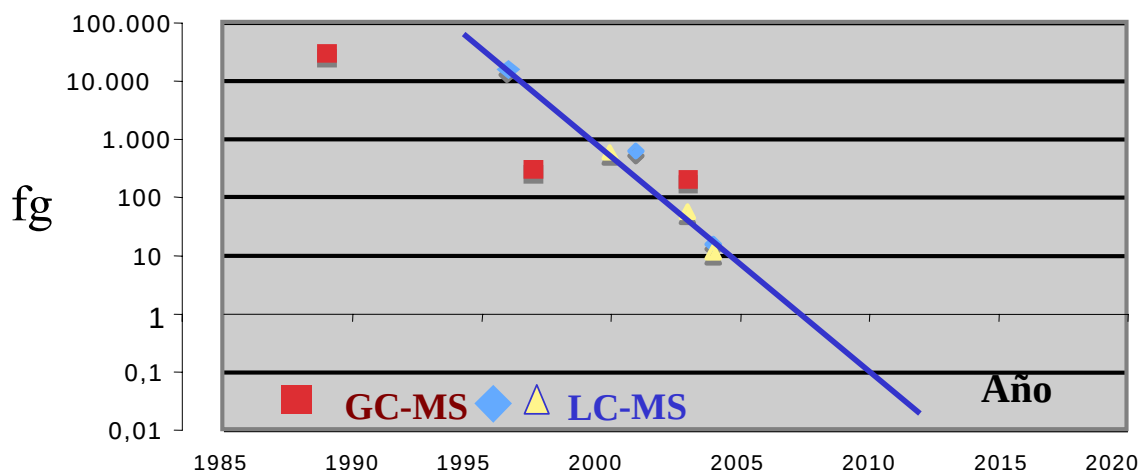


Figura 32.2: Evolución de los límites de detección en función del tiempo

271. La mejora de los límites de detección es más pronunciada en la LC que en la GC-MS y continuará con la introducción de nuevos métodos de separación y detección. Los métodos de GC y LC-MS también deben usarse en forma complementaria. A título de ilustración se puede dar un ejemplo: el metabolito principal del estanozolol (un esteroide anabólico sintético) en el ganado vacuno es el 16-hidroxiestanozolol. Esto sólo se observó cuando las muestras también se analizaron con LC-MS luego de realizada la GC-MS. De hecho, debido a su estructura, es muy difícil o casi imposible determinar la presencia de 16-hidroxiestanozolol por GC-MS.

Multi-laboratory study of the analysis and kinetics of stanozolol and metabolites in treated calves. H.F. De Brabander, K. De Wasch, L.A. van Ginkel, S.S. Sterk, M.H. Blokland, Ph. Delahaut, X. Taillieu, M. Dubois, C.J.M. Arts, M.J. van Baak, L.G. Gramberg, R. Schilt, E.O. van Bennekom, D. Courtheyn, J. Vercammen, R.F. Witkamp. The Analyst, 123, 12 (1998) 2599-2604.

272. Por consiguiente, todos los datos sobre el metabolismo del estanozolol antes de la utilización de la LC-MS (1998) tienen poco valor porque no se detectaba el principal metabolito. Hay varios casos análogos en que los datos analíticos "antiguos" deben utilizarse con cautela. Además, cuando pasan a estar disponibles aparatos que permiten una mejor separación y/o límites de detección más bajos, no siempre es posible repetir experimentos costosos con animales para actualizar los datos.

273. Hay en esto una gran diferencia entre Europa y los Estados Unidos, que se puede observar claramente en las citas de publicaciones. Dado que muy pocos investigadores en los Estados Unidos trabajan en la determinación de los residuos de sustancias prohibidas (puesto que no están prohibidas), las publicaciones sobre estos temas (el desarrollo de métodos) se citan poco en los Estados Unidos, y eso puede observarse en los índices de citas.

274. Esta cuestión se relaciona también con el uso de GC-C-IRMS (cromatografía de gases con combustión y medidas de resolución isotópica). Como ya dije en mi respuesta a la pregunta 28, las hormonas "naturales" utilizadas para estimular el crecimiento son sintetizadas (preparadas) a partir de vegetales. La relación $^{13}\text{C}/^{12}\text{C}$ es diferente en las plantas y en los animales. Las investigaciones en curso muestran modificaciones de la composición hormonal después de la aplicación de las hormonas "naturales" utilizadas con el fin de estimular el crecimiento.

275. Los métodos siguen evolucionando rápidamente, tanto en los laboratorios de control del dopaje como en los análisis de residuos. En la práctica, se necesita algún tiempo para mejorar los detalles técnicos a fin de mejorar la robustez de los aparatos. La validación de los métodos requiere en consecuencia un tiempo considerable.

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

Dr. Boisseau

276. Como ya he mencionado en mi respuesta a la pregunta 29, es inútil establecer LMR en ausencia de una IDA. Dado que el JECFA concluyó en su reunión de 1988 que, de acuerdo con el resultado de su evaluación del riesgo de las tres hormonas naturales, no era necesario establecer IDA para proteger la salud de los seres humanos, no había razón para determinar los LMR (véase la respuesta a la pregunta 18, que también se aplica a esta pregunta 33). Por los motivos expuestos en la respuesta a la pregunta 18, el JECFA decidió en 1999 establecer las IDA para estas tres hormonas naturales. Cuando se establece una IDA normalmente se determinan los LMR. En el caso de estas tres hormonas naturales, dado que el resultado de la evaluación de la exposición de los consumidores realizada por el JECFA en 1999 demostró, como se refleja en la respuesta a la pregunta 18, que la ingesta estimada más alta de residuos era tan baja en comparación con los valores de las IDA correspondientes, no era necesario establecer LMR para proteger la salud de los seres humanos.

277. Los datos sobre residuos considerados en 1999 para evaluar la exposición eran los que ya se habían utilizado en la 32ª reunión.

278. Aunque la redacción de las conclusiones adoptadas por el JECFA ha sido diferente en su forma, el contenido de dichas conclusiones no ha cambiado.

279. El establecimiento de estas IDA no tenía consecuencias concretas, ya que no se habían establecido LMR.

280. El Comité del Codex sobre Residuos de Medicamentos Veterinarios en los Alimentos (CCRVDF) no ha tenido en cuenta estas nuevas recomendaciones porque este Comité no solicitó al JECFA que revaluara estas hormonas y porque las nuevas propuestas del JECFA no cambiaban el contenido de las anteriores.

Dr. Boobis

Motivos de la revaluación de las hormonas naturales realizada por el JECFA

281. Las hormonas se revaluaron en la 50ª reunión del JECFA, por sugerencia de la secretaria del JECFA, debido a la disponibilidad de nueva información publicada en la literatura científica después de la última evaluación (FAO, 2000). Esta información fue aprobada en la undécima reunión del CCRVDF en su revisión de la lista prioritaria de sustancias que requieren revaluación (CCRVDF, 1998).

CCRVDF (1998). Informe de la Undécima Reunión del Comité del Codex sobre Residuos de Medicamentos Veterinarios en los Alimentos, 15 - 18 de septiembre de 1998, Washington D.C.: Alinorm 99/31 (<http://www.fao.org/docrep/meeting/005/X0203E/x0203e00.htm#Contents>).

282. No puedo decir si los datos sobre residuos eran los mismos que se evaluaron en 1988.

283. Había varios estudios adicionales sobre la evaluación de los efectos toxicológicos de las exposiciones terapéuticas a las hormonas (por ejemplo, en forma de anticonceptivos orales o de tratamiento de reemplazo hormonal) en los seres humanos (incluidos datos epidemiológicos); estos estudios no estaban disponibles en 1988.

284. La conclusión de la reunión del JECFA de 1999 consistió en establecer IDA para las hormonas evaluadas, mientras que en 1988 se había considerado innecesario asignar IDA o incluso elaborar monografías toxicológicas sobre las hormonas. Esto se debió probablemente a la idea de que era innecesario hacer una evaluación detallada de la toxicología de sustancias producidas endógenamente. Sin embargo, en el tiempo transcurrido entre la primera y la segunda evaluación, resultó evidente que la exposición a las hormonas naturales, aunque a niveles considerablemente más altos que los observados en la carne del ganado tratado, podía producir efectos adversos en los seres humanos. Por lo tanto, la conclusión implícita fue que era preciso establecer IDA como valores de orientación basados en consideraciones de salud, que podrían utilizarse después como referencia para hacer comparaciones con la exposición a través de la dieta. En opinión del JECFA, la exposición a lo largo de la vida a niveles hasta el máximo de las IDA diarias no conllevaría un riesgo apreciable (definición de la IDA del IPCS; esta es también la definición de la IDA del CVMP para residuos de medicamentos veterinarios (EMA, 2005)).

285. "Ingesta diaria admisible (IDA): estimación del residuo, expresada en microgramos o miligramos por kilogramo de peso corporal, que se puede ingerir diariamente a lo largo de la vida sin ningún riesgo apreciable para la salud."

EMA (2005). Volume 8: Notice to applicants and Guidance: Veterinary medicinal products. Establishment of maximum residue limits (MRLs) for residues of veterinary medicinal products in foodstuffs of animal origin (http://ec.europa.eu/enterprise/pharmaceuticals/eudralex/vol-8/pdf/vol8_10-2005_.pdf).

286. Los datos utilizados para establecer las IDA de estradiol y de progesterona en 1999 se obtuvieron de estudios realizados en seres humanos que habían recibido estas hormonas desde 1988.

287. De acuerdo con su informe, el CCRVDF no tuvo en cuenta estas recomendaciones porque no había solicitado la revaluación y no consideró que hubiera razones para modificar su decisión previa de que no es necesario especificar los LMR para las hormonas naturales.

"Reconociendo que este Comité no había solicitado la revaluación de estas sustancias y que los nuevos LMR recomendados por la 52ª reunión del JECFA no diferían significativamente de los LMR actuales, el Comité decidió no tener en cuenta estas nuevas recomendaciones." (CCRVDF, 2000)

CCRVDF (2000). Informe de la 12ª Reunión del CCRVDF (ALINORM 01/31) Washington D.C., 28 - 31 de marzo de 2000 (http://www.codexalimentarius.net/download/report/217/AI01_31e.pdf).

288. El JECFA establece las IDA, aunque recomienda los LMR. El CCRVDF aprobó la recomendación de que no era necesario especificar los LMR para las hormonas naturales.

289. Como consecuencia de esta decisión, los LMR del Codex para las tres hormonas naturales se registran en la actualidad como "innecesarios" para tejidos de ganado (las especies en las que se utilizan las hormonas).

Dr. De Brabander

290. En mi opinión, lo que motivó la actuación después de la revaluación realizada por el JECFA de las tres hormonas naturales únicamente puede ser objeto de conjeturas. Obviamente, el pensamiento científico ha evolucionado de tal forma que en 1988 el JECFA consideró "innecesario" establecer la IDA y el LMR para las tres hormonas naturales, pero en 1999 su opinión era diferente.

291. En la medida de mi conocimiento, los datos sobre residuos utilizados por el JECFA en 1999 eran los mismos que en 1998. Los datos sobre residuos se obtuvieron mediante radioinmunoanálisis que, según la Decisión 2002/657/CE, sólo se permitían como métodos de selección, y es posible que el procedimiento de validación de los métodos sea cuestionable. La información adicional debe provenir de pruebas realizadas en animales de experimentación y en seres humanos. Sin embargo, en el informe de la 52ª reunión del JECFA no hay referencias a publicaciones científicas de difusión general.

292. Las conclusiones son diferentes en la medida en que se establecieron IDA: esto supone el reconocimiento del peligro de las hormonas para la salud y el bienestar de los seres humanos en todos sus aspectos.

293. En cuanto a la última pregunta: ¿Por qué motivo el Comité del Codex sobre Residuos de Medicamentos Veterinarios en los Alimentos no tuvo en cuenta las recomendaciones más recientes del JECFA? ¿En qué situación se encuentran estas recomendaciones? No está a mi alcance responder a estas preguntas.

34. Sírvase formular sus observaciones sobre el argumento de las CE de que en su informe de 1999, el JECFA basó sus conclusiones en: a) datos sobre residuos obsoletos y b) no en datos sobre residuos en la carne sino en estudios con animales de experimentación y en estudios generales del CIIC. Si los datos no eran nuevos, ¿tuvo esto en cuenta el JECFA al hacer su evaluación? ¿Qué consecuencias tiene la utilización de esos datos con el fin de evaluar el riesgo? ¿Qué fiabilidad tiene la extrapolación de estudios realizados en

animales a los posibles efectos adversos en los seres humanos? ¿De qué modo se compara esto con el tipo de datos y estudios utilizados con respecto a otros medicamentos veterinarios? [Véanse el párrafo 120 de la Comunicación de réplica de las CE (asunto EE.UU.) y el párrafo 102 de la Comunicación de réplica de las CE (asunto Canadá).]

Dr. Boisseau

294. Como ya dije en mi respuesta a la pregunta 33, es verdad que: 1) los datos sobre residuos considerados por el JECFA en 1999 para evaluar la exposición eran los que ya se habían utilizado en su 32ª reunión celebrada en 1987, 2) algunos de esos datos no se han publicado en revistas científicas revisadas por homólogos. No tiene mucho sentido decir que se proporcionan al JECFA nuevos datos cuando se le solicita que evalúe medicamentos veterinarios de comercialización reciente y datos más antiguos en el caso de medicamentos veterinarios ya comercializados desde hace tiempo. De todos modos, la calidad y la cantidad de los datos disponibles son más importantes que las fechas en las que se han obtenido esos datos. Para llevar a cabo la evaluación de la exposición a residuos y establecer los LMR adecuados para las sustancias sometidas a reevaluación, el JECFA tiene que tener en cuenta los datos disponibles sobre los residuos. Si considera que la calidad y la cantidad de estos datos, así como la validación de los métodos analíticos utilizados para proporcionar esos datos son satisfactorios, el JECFA evalúa la exposición y establece los LMR. Si considera que no es así, no establece los LMR y solicita más datos. En el caso de las hormonas, el JECFA consideró que la calidad y la cantidad de los datos disponibles sobre residuos eran satisfactorias y, por consiguiente, el hecho de que estos datos no fueran nuevos no tenía ningún efecto concreto sobre su evaluación. Además, el amplísimo margen de seguridad entre la exposición de los consumidores a los residuos de hormonas y el valor de las IDA no suscitan un problema agudo en este caso (véase mi respuesta a la pregunta 18).

295. Realmente no comprendo el significado de la segunda afirmación de las CE de que "los datos toxicológicos del informe del JECFA de 1999 ... no se basan en pruebas sobre residuos realizadas en carne de animales tratados con estas hormonas con el fin de promover su crecimiento". Como ya dije en mi respuesta a la pregunta 13, los estudios toxicológicos se realizan casi siempre con cantidades de sustancias que siempre son mayores que las correspondientes a los residuos, y se supone que los residuos tienen el mismo potencial toxicológico que las sustancias evaluadas. En el caso de que entre estos residuos haya un metabolito asociado con un potencial toxicológico concreto motivo de preocupación para la salud pública, el JECFA puede basar su evaluación del riesgo en este metabolito, si ello es apropiado y técnicamente posible. Además, al evaluar el potencial toxicológico de una sustancia, se tienen normalmente en cuenta estudios *in vivo* realizados con animales de experimentación, estudios *in vitro* y también informes publicados por organizaciones científicas reconocidas internacionalmente, como el CIIC.

296. No se puede evitar la extrapolación de los animales a los seres humanos en cuanto al potencial toxicológico de las sustancias sometidas a revisión, ya que no es posible llevar a cabo experimentos en seres humanos. El JECFA es responsable de evaluar en qué grado es útil esta extrapolación para los productos que se evalúan.

297. Al evaluar los promotores del crecimiento, el JECFA ha utilizado el mismo procedimiento que ha utilizado para todos los demás medicamentos veterinarios.

Dr. De Brabander

298. Creo que el argumento de las CE de que el informe del JECFA se basa en datos de residuos antiguos es correcto. No fue posible encontrar en la literatura científica de difusión general datos sobre residuos mucho más modernos. Además, hay pocos laboratorios con capacidad para producir y

publicar esos datos. Dado que las hormonas están prohibidas en Europa y los experimentos en animales de granja (como el ganado) son cada vez más complicados debido a todo tipo de normativas, la frecuencia de estos experimentos ha disminuido desde la década de los 80. En los Estados Unidos, la cantidad de datos recientes sobre análisis de residuos es incluso más escasa. Solamente unos pocos investigadores de los Estados Unidos participan en las principales conferencias sobre residuos, que en Europa se realizan de manera regular.

299. No he observado ningún efecto de los estudios del CIIC en el informe del JECFA. Sin embargo, hay estudios de este tipo: por ejemplo, en la página Web un comunicado de prensa reciente del CIIC (Nº 167 de 29 de julio de 2005): *El programa de monografías del CIIC concluye que los anticonceptivos combinados de estrógeno y progesterona y la terapia de reemplazo hormonal para la menopausia son carcinógenos en los seres humanos.* Este comunicado de prensa muestra el peligro de las hormonas y también el problema del sinergismo: hay menos estudios de combinaciones de hormonas en razón de que se utilizan como ayudas para la producción (por ejemplo, la combinación de estradiol y progesterona).

300. Se cita a continuación parte del comunicado de prensa del CIIC:

"Han aumentado los cánceres de mama y de endometrio. Los estudios epidemiológicos demuestran de manera uniforme un aumento del riesgo de cáncer de mama en mujeres que utilizaron un tratamiento combinado para la menopausia. El riesgo, limitado en gran medida a las usuarias actuales o recientes, aumenta con la duración del tratamiento y es mayor que el riesgo en mujeres que reciben exclusivamente estrógenos. Los riesgos de cáncer de endometrio dependen del número de días en que se incluyen progestágenos en el tratamiento combinado. Cuando son menos de 10 días por mes, aumenta el riesgo de cáncer de endometrio, pero cuando se reciben diariamente, el riesgo es similar al de las mujeres que nunca han recibido una terapia hormonal. No había datos suficientes como para concluir que el tratamiento hormonal tiene un efecto protector contra el cáncer de ninguna localización.

Es preciso evaluar muy cuidadosamente los riesgos y los beneficios generales. En la terapia combinada de estrógenos y progestágenos para la menopausia, se han comprobado efectos beneficiosos y efectos adversos. Al igual que sucede con los anticonceptivos orales, sería útil realizar un análisis riguroso del riesgo/beneficio con el fin de poner en perspectiva los diferentes efectos y evaluar las consecuencias generales para la salud pública."

301. La consecuencia de no utilizar esos datos (modernos) es un sesgo en los resultados de la evaluación del riesgo en favor del "aporte" de hormonas. Es y sigue siendo difícil dar una respuesta sobre la fiabilidad de las extrapolaciones de estudios animales a posibles efectos adversos en los seres humanos, y se utiliza por esa razón un factor de seguridad.

302. En la comparación con otros medicamentos veterinarios (LMR), se podría plantear el siguiente razonamiento: los medicamentos veterinarios (y humanos) no se utilizan en todos los animales (como es el caso para las hormonas como ayudas a la producción) sino solamente en caso de que sean necesarios (enfermedad). Se trata de una situación totalmente diferente.

35. **Sírvase formular sus observaciones sobre la afirmación de las Comunidades Europeas de que casi todos los estudios mencionados en el informe del JECFA de 2000 sobre el acetato de melengestrol datan de los años sesenta y setenta. ¿Es esto correcto? ¿Se basaron también los informes posteriores del JECFA, anteriores o posteriores a la adopción de la Directiva, en los mismos estudios? [Véanse el párrafo 171 de la**

Comunicación de réplica de las CE (asunto EE.UU.), el párrafo 161 de la Comunicación de réplica de las CE (asunto Canadá), el párrafo 55, incluida la nota 60, de la Primera comunicación de los Estados Unidos y las Pruebas documentales 20, 33, 34 y 35 presentadas por el Canadá.]

Dr. Boisseau

303. Es correcto decir que casi todos los estudios mencionados en el informe del JECFA de 2000 sobre el acetato de melengestrol datan de los años sesenta y setenta. Las observaciones que se pueden hacer sobre este tema son similares a las que ya se han hecho en la respuesta a la pregunta 34. El JECFA tuvo en cuenta en su evaluación una amplia serie de estudios toxicológicos, utilizó como criterio de valoración una dosis sin efectos hormonales mucho más conservadora que una dosis sin efectos adversos observados (NOAEL) basada en el efecto de generación de tumores y adoptó un factor de seguridad de 200 para calcular una IDA a partir de esta NOAEL.

Dr. De Brabander

304. Creo que la afirmación de las Comunidades Europeas de que casi todos los estudios mencionados en el informe del JECFA de 2000 sobre el acetato de melengestrol datan de los años sesenta y setenta es correcta. He examinado la literatura científica existente sobre el "acetato de melengestrol" en las páginas Web científicas, y he encontrado sólo 257 referencias. De éstas, 213 se han publicado de 1980 en adelante.

305. Sólo una pocas de estas publicaciones se refieren al uso del acetato de melengestrol como promotor del crecimiento en el ganado, y de ellas sólo algunas son de autores de los Estados Unidos.

A continuación se puede encontrar una selección:

Tepfer A.J., McFee R.M., Bott R.C. y otros
Feeding melengestrol acetate (MGA) to bulls during the peri or pre-pubertal period induces differences in endocrine profiles which may lead to alterations in testis size.
BIOLOGY OF REPRODUCTION: 225-225 Sp. Iss. SI 2005.

Merritt D.A., Wilson E.M., Martin R.A. y otros
Metabolism of melengestrol acetate (MGA) in the bovine: Biological activity assessment of tissue residues and implications for human food safety.
ABSTRACTS OF PAPERS OF THE AMERICAN CHEMICAL SOCIETY 228: U102-U102 118-AGRO Part 1 AUG 22 2004.

Schiffer B., Totsche K.U., Jann S. y otros
Mobility of the growth promoters trenbolone and melengestrol acetate in agricultural soil: column studies
SCIENCE OF THE TOTAL ENVIRONMENT 326 (1-3): 225-237 JUN 29 2004.

Lange I.G., Daxenberger A., Hageleit M. y otros
Non-invasive screening for treatment of heifers with the anabolic steroid melengestrol acetate (MGA) by feces analysis
JOURNAL OF IMMUNOASSAY & IMMUNOCHEMISTRY 24 (3): 265-272 AUG 2003.

Schiffer B., Daxenberger A., Meyer K. y otros
The fate of trenbolone acetate and melengestrol acetate after application as growth promoters in cattle: Environmental studies
ENVIRONMENTAL HEALTH PERSPECTIVES 109 (11): 1145-1151 NOV 2001.

Hageleit M., Daxenberger A., Meyer H.H.D.
A sensitive enzyme immunoassay (EIA) for the determination of melengestrol acetate (MGA) in adipose and muscle tissues
FOOD ADDITIVES AND CONTAMINANTS 18 (4): 285-291 APR 2001.

Daxenberger A., Meyer K., Hageleit M. y otros
Detection of melengestrol acetate residues in plasma and edible tissues of heifers
VETERINARY QUARTERLY 21 (4): 154-158 OCT 1999.

Karg H., Meyer H.H.D.
Update evaluation of trenbolone acetate, zeranol and melengestrol acetate as growth promoters (considerations concerning the "hormone issues" between EU and USA at the WTO)
ARCHIV FUR LEBENSMITTELHYGIENE 50 (2): 28-37 MAR-APR 1999.

Henricks D.M., Brandt R.T., Titgemeyer E.C. y otros
Serum concentrations of trenbolone-17 beta and estradiol-17 beta and performance of heifers treated with trenbolone acetate, melengestrol acetate, or estradiol-17 beta
JOURNAL OF ANIMAL SCIENCE 75 (10): 2627-2633 OCT 1997.

Campbell H.M., Sauve F.
LIQUID-CHROMATOGRAPHIC DETERMINATION OF MELENGESTROL ACETATE IN FEEDS
JOURNAL OF AOAC INTERNATIONAL 76 (6): 1163-1167 NOV-DEC 1993.

Neidert E.E., Gedir R.G., Milward L.J. y otros
DETERMINATION AND QUALITATIVE CONFIRMATION OF MELENGESTROL ACETATE RESIDUES IN BEEF FAT BY ELECTRON-CAPTURE GAS-CHROMATOGRAPHY AND GAS-CHROMATOGRAPHIC CHEMICAL IONIZATION MASS-SPECTROMETRY
JOURNAL OF AGRICULTURAL AND FOOD CHEMISTRY 38 (4): 979-981 APR 1990.

Chichila T.M.P., Edlund P.O., Henion J.D. y otros
DETERMINATION OF MELENGESTROL ACETATE IN BOVINE-TISSUES BY AUTOMATED COUPLED-COLUMN NORMAL-PHASE HIGH-PERFORMANCE LIQUID-CHROMATOGRAPHY
JOURNAL OF CHROMATOGRAPHY-BIOMEDICAL APPLICATIONS 488 (2): 389-406 MAR 24 1989.

Krzeminski L.F., Cox B.L., Gosline R.E.
FATE OF RADIOACTIVE MELENGESTROL ACETATE IN THE BOVINE
JOURNAL OF AGRICULTURAL AND FOOD CHEMISTRY 29 (2): 387-391 1981.

306. Además, si se consulta el "International Portal on Food Safety, Animal & Plant Health" <http://www.ipfsaph.org/servlet/CDSServlet?status=ND1jdGh0dHB3d3dmYW9vcmdhb3NpcGZzYXBoaW5mb3JtYXRpb25zb3VyY2VqZWNmYS5KRUNGQUVWQUxtZWxlbmdlc3Ryb2xhY2V0YXRLJjY9ZW4mMzM9Zm9ybWFsX3RleHQmMzc9aW5mbw~~>, se verá que los tres archivos pdf relacionados con el acetato de melengestrol que se pueden descargar contienen únicamente referencias "antiguas" (anteriores a 1980).

c) Relación dosis-respuesta

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

Dr. Boisseau

307. Las observaciones del Canadá sobre la relación dosis-respuesta son correctas. La evaluación de la dosis-respuesta es un componente necesario de la caracterización del peligro y, según entiendo, no existe ningún método alternativo que pueda sustituir a esa evaluación. No es factible realizar una evaluación de la relación dosis-respuesta en sustancias que se determine que son genotóxicas o que tienen un potencial genotóxico si, como ya se ha dicho en la respuesta a la pregunta 19, estas sustancias son xenobióticas y si se cree que este potencial genotóxico se puede expresar en condiciones *in vivo*.

Dr. Boobis

308. La evaluación de la relación dosis-respuesta es el análisis de la relación existente entre la cantidad total de un agente administrado, tomado o absorbido por un organismo, sistema o (sub)población y los cambios desarrollados en dicho organismo, sistema o (sub)población como reacción a ese agente, y las conclusiones obtenidas de dicho análisis con respecto a la población total (IPCS, 2004). En una evaluación de la dosis-respuesta, la información que se busca incluye la determinación de la existencia de pruebas de un efecto dependiente del compuesto y, en caso afirmativo, el rango de las dosis en que se producen esos efectos, la relación cuantitativa entre la dosis y la magnitud o la incidencia del efecto, la inclinación de la curva de dosis-respuesta, la gravedad o la incidencia del máximo efecto observado, si existe un umbral y, si es así, su localización y el espaciamiento entre la dosis sin efectos adversos observables (NOAEL) y la dosis mínima con efecto adverso observable (LOAEL).

309. Se acepta de manera general que los efectos adversos resultantes de las actividades hormonales son dependientes de la dosis (IUPAC, 2003). Sin embargo, es preciso tener en cuenta que esto ocurre cuando la respuesta está mediada por los mecanismos fisiológicos de la hormona, mediante la ocupación del receptor. Sin embargo, incluso si no es así debido a un mecanismo de acción genotóxico, la respuesta dependería de la dosis. La diferencia estaría en la forma de la curva de dosis-respuesta. En el primer caso habría un umbral, una dosis por debajo de la cual no se produciría ningún efecto (NOAEL). En el segundo caso, no habrá necesariamente ese umbral. Por lo tanto, aunque el riesgo disminuiría a medida que se redujera la dosis, nunca llegaría a ser cero.

UIQPA (2003). Special Topic Issue on the Implications of Endocrine Active Substances for Humans and Wildlife, Pure and Applied Chemistry, volumen 75, N^{os} 11 y 12.

310. En la evaluación del riesgo, la evaluación de la relación dosis-respuesta es una parte esencial de la caracterización del peligro, ya que constituye la base para obtener valores de orientación basados

en la salud, como la IDA, con la que se puede comparar la ingesta dietética. La única excepción sería un planteamiento basado en el peligro, es decir, recomendaciones como la inocuidad potencial basada en la capacidad intrínseca de causar un daño, más que en la probabilidad de que se produzca un daño. Lo primero se puede basar en la identificación del peligro, mientras que lo segundo exige una caracterización del peligro y una evaluación de la exposición. El ejemplo más utilizado de orientación para la seguridad basada en el peligro se refiere a sustancias que son genotóxicas o tiene potencial genotóxico. No obstante, es preciso tener en cuenta que no todas las sustancias se tratarían de este modo. Esta cuestión se ha analizado anteriormente en mi respuesta a la pregunta 19. Puede haber razones cinéticas (por ejemplo, el fenol tras la exposición oral, *Oficina Europea de Sustancias Químicas*, 2006) o dinámicas (por ejemplo, inhibidores del huso mitótico como el tiofanatometilo, *CE*, 2005a) por las que un compuesto genotóxico presenta un umbral en su relación dosis-respuesta. De igual modo, los compuestos que son genotóxicos por la formación de especies reactivas de oxígeno también muestran un umbral en su curva de dosis-respuesta (*Brusick* (2005)). Estos efectos se podrían tratar como se tratarían los criterios de valoración no genotóxicos; se establecerían una IDA utilizando la dosis umbral (NOAEL) como punto de inicio, y factores de incertidumbre apropiados. Cuando no se conoce el mecanismo de genotoxicidad, se supone que hay reactividad con el ADN. No obstante, en los compuestos que se sabe o se supone que son genotóxicos por su capacidad de reacción con el ADN, el potencial de genotoxicidad tendría que confirmarse normalmente *in vivo* antes de utilizar este criterio de valoración como base para evaluar el riesgo (*CVMP*, 2004). En estos compuestos, salvo que existan pruebas fehacientes de lo contrario, se supone que no existe un umbral para la curva dosis-respuesta.

311. El enfoque en el caso de los compuestos que se sabe o se supone que no presentan un umbral en su curva de dosis-respuesta varía de una región a otra. En Europa, y en general en el JECFA, una vez que se identifica un compuesto como mutágeno reactivo del ADN *in vivo*, o como causante de una respuesta carcinógena a través de un mecanismo de acción genotóxico, ninguna exposición se considera sin riesgo y, por lo tanto, se puede recomendar mantener la ingesta tan baja como sea razonablemente factible, sin tener en consideración la relación dosis-respuesta. En el caso de un residuo de un medicamento veterinario, la forma más sencilla de alcanzar una ingesta tan baja como sea razonablemente factible consistiría en no utilizar el medicamento en la práctica veterinaria. En otras regiones, como los Estados Unidos, se llevará a cabo una evaluación apropiada de la dosis-respuesta utilizando un planteamiento en que no se supone ningún umbral (lineal, extrapolación de dosis baja). En este planteamiento, si la ingesta es inferior a la asociada con un riesgo muy bajo (a menudo una incidencia de 1 en 10^6 de la población), la exposición se puede considerar aceptable (*US EPA*, 2005; *US FDA*, 2005).

Administración de Productos Alimenticios y Farmacéuticos de los Estados Unidos, Directriz N° 3 (2005). General Principles for Evaluating the Safety of Compounds Used in Food-Producing Animals (<http://www.fda.gov/cvm/Guidance/GFI003.htm>).

Agencia de Protección del Medio Ambiente de los Estados Unidos (2005). Guidelines for Carcinogen Risk Assessment (http://oaspub.epa.gov/eims/eimscomm.getfile?p_download_id=439797).

Dr. Cogliano

312. La evaluación de la dosis-respuesta es una caracterización cuantitativa de la relación entre la dosis de un agente y la aparición de efectos adversos. En mi opinión, está generalmente aceptado que los efectos adversos resultantes de las actividades hormonales dependen de la dosis; es decir, el nivel de efecto depende del nivel de exposición. Sin embargo, la evaluación de la dosis-respuesta no es un componente necesario de la caracterización del peligro. Es posible concluir sin una evaluación de la dosis-respuesta que un agente puede alterar el riesgo de uno o más efectos adversos. Con una evaluación de la relación dosis-respuesta también es posible calcular en qué medida el riesgo se puede alterar con un nivel dado de exposición.

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

Dr. Boisseau

313. El JECFA siempre ha establecido IDA para los medicamentos veterinarios basándose en una evaluación de la relación dosis-respuesta. Como ya se dijo en la respuesta a la pregunta 7, el JECFA no estableció ninguna IDA cuando no resultaba posible llevar a cabo una evaluación de la dosis-respuesta, como sucede con los compuestos xenobióticos como el cloranfenicol y los nitroimidazoles.

Dr. Boobis

¿Es opcional la evaluación de la dosis-respuesta?

314. En la documentación del Codex y del JECFA se requiere efectivamente que se realice siempre una evaluación de la dosis-respuesta como parte de la evaluación del riesgo de un agente químico (CAC, 2005; IPCS: EHC 70, 1987 y EHC 104, 1990; IPCS, 2005; OMS, 1996 y 2001). El JECFA no podría recomendar LMR (o concluir que no es necesario especificarlos) a menos que tuviera información cuantitativa sobre los niveles de exposición considerados inocuos (a partir de observaciones en seres humanos y/o estudios en animales de experimentación) y una estimación de la exposición humana real. Si el JECFA llegase a la conclusión de que la toxicidad de un compuesto carece de umbral porque se trata de un carcinógeno genotóxico posiblemente importante para los seres humanos (suposición por defecto), podría muy bien llegar a la conclusión de que no sería apropiado recomendar LMR y, por consiguiente, en esta circunstancia concreta se podría considerar innecesario hacer una evaluación de la dosis-respuesta. Sin embargo, es muy poco probable que esto ocurra en el caso de un medicamento veterinario, porque en general, los productores suelen identificar y eliminar los compuestos genotóxicos durante el proceso de desarrollo. Esto no quiere decir que nunca se encontrarán esos medicamentos, sino que indica simplemente que hay procedimientos que reducen considerablemente la probabilidad de que esto suceda.

d) Poblaciones sensibles

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

Dr. Boisseau

315. Según varias publicaciones científicas comunicadas por el SCVPH en su Dictamen de 1999, los niveles endógenos de hormonas esteroideas en mujeres y hombres son los siguientes:

Hormona	Mujeres prepúberes	Mujeres en fase folicular-lútea	Mujeres posmenopáusicas	Hombres prepúberes	Hombres adultos
Estradiol pg/ml	8-23	10-375	0-28	5-14	6-44
Estrona pg/ml	19	15-250	15-55	16	15-65
Progesterona ng/ml	0,1-0,4	0,2624		0,1-0,3	0,3-0,5
Testosterona ng/ml	0,1-0,2	0,4-0,8	0,4-0,8	0,1-0,2	3-9

316. Según los datos comunicados por el JECFA en su 32ª reunión de 1987, y por el SCVPH en su Dictamen de 1999, las tasas de producción diaria de hormonas en mujeres y hombres son las siguientes:

Hormona	Mujeres prepúberes	Mujeres en fase folicular	Mujeres embarazadas	Hombres prepúberes	Hombres adultos
Estradiol µg/día		445	37.800	6,5	48
Progesterona µg/día		418	94.000	150	416
Testosterona µg/día	32-65	140-240		32-65	6.500

317. De acuerdo con el Dictamen del SCVPH de 1999, los nuevos bioanálisis ultrasensibles, 100 veces más sensibles que los métodos de RIA utilizados para obtener los datos comunicados en los cuadros anteriores, darían valores más bajos, de 0,6 pg/ml y 0,08 pg/ml de estradiol-17β, respectivamente, para mujeres y hombres prepúberes. Sería importante saber si estos nuevos bioanálisis se han validado adecuadamente, ya que en el Dictamen del SCVPH no se indica nada al respecto, y si los datos obtenidos con estos métodos, tanto para hombres como para mujeres, también son totalmente diferentes a los obtenidos con los métodos de RIA.

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

Dr. Boisseau

318. Como ya he dicho en mi respuesta a la pregunta 31, la observación del SCVPH debe incluir una valoración cuantitativa del riesgo asociado con esta exposición excesiva para los grupos poblacionales que se han identificado como especialmente sensibles, como los niños prepúberes. Es preciso evaluar y comparar la exposición excesiva de estas poblaciones sensibles con la exposición resultante del consumo diario de carne de ganado que no ha sido tratado con promotores de crecimiento, de otros alimentos y productos de origen animal, y de su propia producción de hormonas.

Dr. Sippell²

319. La opinión del SCVPH de que "toda exposición excesiva al estradiol-17β ... los niños prepúberes" está apoyada por las pruebas cada vez más abundantes que aportan los datos científicos más recientes en las publicaciones internacionales, tanto de Europa como en los Estados Unidos. Debido a que la concentración sérica de estradiol-17β (E₂) que se observa mediante las técnicas de análisis modernas ultrasensibles (Klein y otros (1994); Larmore y otros (2002)) es casi 100 veces más baja que la observada con los ensayos convencionales para E₂, el riesgo potencial de la exposición a E₂ resultante del consumo de carne y productos cárnicos ha aumentado mucho (por lo menos 160 veces), si se compara la ingesta diaria admisible (IDA) máxima calculada de E₂ de 65 ng/día (anterior) con la de 0,4 ng/día (nueva) en niños prepúberes (Andersson y Skakkebaek (1999)). Este umbral revisado de IDA ya se alcanzaría después de la ingesta de apenas 10 g de carne de ganado tratado con E₂ (Daxenberger y otros (2001)). Además, en esta comparación sólo se tuvo en cuenta la exposición a E₂, pero no a sus numerosos metabolitos estrogénicos, sus conjugados glucosídicos y sus ésteres de ácidos grasos (Maume y otros (2001)).

² En el apéndice 2 figura la lista completa de las referencias citadas en las respuestas del Dr. Sippell.

320. En numerosas publicaciones científicas se ha demostrado *in vitro*, *in vivo* y en el ser humano que los lactantes y los niños prepúberes son muy sensibles a los aumentos de concentración de E₂, que dan por resultado el desarrollo prematuro de mamas (Schmidt y otros (2002)), la aceleración del crecimiento (Lampit y otros (2002)), la maduración sexual más temprana en las niñas, en particular en los Estados Unidos (Sun y otros (2002); Wu y otros (2002)) y en menor grado en Europa (Muinck-Keizer y Mul (2001)) y la bien conocida incidencia significativamente superior de pubertad precoz en las niñas que en los niños (Teilmann y otros (2005)). La exposición accidental de niños prepúberes a estrógenos ha producido ginecomastia y maduración ósea precoz (Felner y White (2000)).

321. Efectos tardíos: hay en la actualidad cada vez más pruebas epidemiológicas que indican que la exposición a concentraciones elevadas de estrógenos a edad temprana (prenatal y posnatal) conlleva un riesgo incrementado de cáncer de mama en la edad adulta (Ekbom y otros (1997); Swerdlow y otros (1997); Weiss y otros (1997); Halakivi-Clarke y otros (2000)), en tanto que las condiciones con concentraciones de E₂ bajas, como la preeclampsia, parecen tener un efecto protector (Innes y Byers (1999)). Las pruebas indirectas sugieren también que los trastornos del sistema reproductivo masculino, como el cáncer de testículo, la criptorquidia, el hipospadias y la mala calidad del esperma, también pueden tener su origen en perturbaciones hormonales inducidas por E₂ y/o sustancias estrogénicas durante la etapa fetal (Skakkebaek y otros (2001)) y también durante la infancia (Higuchi y otros (2003); Ramaswamy (2005)).

Andersson A.M. y Skakkebaek N.E. (1999). *Exposure to exogenous estrogens in food: possible impact on human development and health. European Journal of Endocrinology*, 140, 477-485.

Daxenberger A., Ibarreta D. y Meyer H.H. (2001). *Possible health impact of animal oestrogens in food. Human Reproduction Update*, 7, 340-355.

Ekbom A., Hsieh C.C., Lipworth L., Adami H.Q. y Trichopoulos D. (1997). *Intrauterine environment and breast cancer risk in women: a population-based study. Journal of the National Cancer Institute*, 89, 71-76.

Felner E.I. y White P.C. (2000). *Prepubertal gynecomastia: indirect exposure to estrogen cream. Pediatrics*, 105, E55.

Halakivi-Clarke L., Cho E., Onojafe I., Liao D.J. y Clarke R. (2000). *Maternal exposure to tamoxifen during pregnancy increases carcinogen-induced mammary tumorigenesis among female rat offspring. Clinical Cancer Research*, 6, 305-308.

Higuchi T.T., Palmer J.S., Gray L.E. Jr. y Veeramachaneni D.N. (2003). *Effects of dibutyl phthalate in male rabbits following in utero, adolescent, or postpubertal exposure. Toxicological Sciences*, 72, 301-313.

Innes K.E. y Byers T.E. (1999). *Preeclampsia and breast cancer risk. Epidemiology*, 10, 722-732.

Klein K.O., Baron J., Colli M.J., McDonnell D.P. y Cutler G.B. Jr. (1994). *Estrogen levels in childhood determined by an ultrasensitive recombinant cell bioassay. Journal of Clinical Investigation*, 94:2475-2480.

Lampit M., Golander A., Guttman H. y Hochberg Z. (2002). *Estrogen mini-dose replacement during GnRH agonist therapy in central precocious puberty: a pilot study. Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, 87, 687-690.

Larmore K.A., O'Connor D., Sherman T.I., Funanage V.L., Hassink S.G. y Klein K.O. (2002). *Leptin and estradiol as related to change in pubertal status and body weight. Medical Science Monitor*, 8, CR206-CR210.

Maume D., Deceuninck Y., Pouponneau K., Paris A., Le Bizec B. y Andre F. (2001). *Assessment of estradiol and its metabolites in meat. APMIS*, 109, 32-38.

Muinck-Keizer S.M. y Mul D. (2001). *Trends in pubertal development in Europe. Human Reproduction Update*, 7, 287-291.

Ramaswamy S. (2005). *Pubertal augmentation in juvenile rhesus monkey testosterone production induced by invariant gonadotropin stimulation is inhibited by estrogen. Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, 90, 5866-5875.

Schmidt I.M., Chellakooty M., Haavisto A.M., Boisen K.A., Damgaard I.N., Steendahl U., Toppari J., Skakkebaek N.E. y Main K.M. (2002). *Gender difference in breast tissue size in infancy: correlation with serum estradiol. Pediatric Research*, 52, 682-686.

Skakkebaek N.E., Rajpert-De Meyts E. y Main K.M. (2001). *Testicular dysgenesis syndrome: an increasingly common developmental disorder with environmental aspects. Human Reproduction*, 16, 972-978.

Teilmann G., Pedersen C.B., Jensen T.K., Skakkebaek N.E. y Juul A. (2005). *Prevalence and incidence of precocious pubertal development in Denmark: an epidemiologic study based on national registries. Pediatrics*, 116, 1323-1328.

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

Dr. Boisseau

322. Mi observación al final de la pregunta 38 responde a esta pregunta.

323. Mi respuesta no habría sido diferente en el momento de la adopción de la Directiva de las CE, en septiembre de 2003.

Dr. Boobis

Producción de hormonas en niños prepúberes

324. Existen sin duda algunos datos que indican que las concentraciones endógenas de hormonas en los niños son más bajas que lo que se creía previamente. Sin embargo, la sugerencia de que esta diferencia es de órdenes de magnitud no está apoyada por los datos. Un grupo ha comunicado concentraciones muy bajas de estradiol, de 0,08 pg/ml (*Klein y otros (1994)*) en niños varones, pero en un estudio posterior (*Klein y otros (1998)*), el mismo grupo comunicó concentraciones promedio algo superiores, de 0,27 pg/ml. La fiabilidad del ensayo de Klein y otros todavía no se ha

determinado. El ensayo es particularmente sensible al estradiol, pero no hay ninguna explicación obvia para ello, ya que se basa en la afinidad por el receptor de estrógeno. El dietilestilbestrol (DES) es un estrógeno potente, y es sin embargo mucho menos sensible que el estradiol en el ensayo. Klein y otros (1994) han indicado que hay factores no identificados en el plasma y en los tubos de recolección de sangre que pueden interferir en el ensayo. En contraste, usando un ensayo similar basado en levaduras, Coldham y otros (1997) encontraron que el estradiol y el DES tenían una potencia similar, y otros autores han encontrado que, por el contrario, el DES es más potente que el estradiol en este tipo de ensayos (Folmer y otros (2002)). Esto demuestra, como mínimo, que los resultados obtenidos con el ensayo de actividad transcripcional de levaduras no son coherentes, y para el uso de dichos datos para la valoración de riesgos es preciso que el ensayo se valide adecuadamente.

Coldham N.G., Dave M., Sivapathasundaram S., McDonnell D.P., Connor C. y Sauer M.J. (1997). *Evaluation of a recombinant yeast cell estrogen screening assay. Environ Health Perspect*, 105:734-742.

Folmar L.C., Hemmer M.J., Denslow N.D., Kroll K., Chen J., Cheek A., Richman H., Meredith H. y Grau E.G. (2002). *A comparison of the estrogenic potencies of estradiol, ethynylestradiol, diethylstilbestrol, nonylphenol and methoxychlor in vivo and in vitro. Aquatic Toxicology*, 60:101-110.

Klein K.O., Baron J., Colli M.J., McDonnell D.P. y Cutler G.B. Jr. (1994). *Estrogen levels in childhood determined by an ultrasensitive recombinant cell bioassay. Journal of Clinical Investigation*, 94:2475-2480.

Klein K.O., Baron J., Barnes K.M., Pescovitz O.H. y Cutler G.B. Jr. (1998). *Use of an ultrasensitive recombinant cell bioassay to determine estrogen levels in girls with precocious puberty treated with a luteinizing hormone-releasing hormone agonist. Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, 83:2387-2389.

325. Sin embargo, hay estudios realizados por otros dos grupos, que usaron métodos más específicos que el radioinmunoensayo original, en que se comunica que las concentraciones eran algo superiores a éstas. Ikegami y otros (2001) usaron una técnica de inmunoensayo en dos etapas muy sensibles, que se demostró que era específica y sensible. En este ensayo, las concentraciones promedio de estradiol en los varones prepúberes fueron de 1,85 pg/ml (6,8 pmol/ml). Paris y otros (2002) utilizaron una prueba con receptor de estrógenos recombinante en una línea celular de mamífero, con un principio similar al ensayo de Klein y otros. En este estudio se encontró que la concentración de estrógenos en los varones prepúberes era de 1,44 pg/ml. Hay muchos problemas que afectan a estas medidas. Entre ellos se cuenta la presencia de proteínas ligadoras y la especificidad y sensibilidad relativas. Ninguno de los ensayos es enteramente específico para el estradiol. Tanto el receptor de estrógenos como los anticuerpos usados podrían reaccionar de forma cruzada con compuestos estructuralmente relacionados. Dependiendo de la forma en que se realiza la prueba, las proteínas ligadoras podrían reducir la concentración de hormona detectable secuestrando la hormona del objetivo del ensayo. Sin embargo, cabe señalar que, aunque las proteínas ligadoras en el plasma pueden reducir el aclaramiento, también reducirán la dosis biológicamente activa. En general, es la concentración de hormonas libres la que determina la actividad biológica (Teeguarden y Barton (2004)). Por ende, si la globulina transportadora de la hormona sexual (SHBG) es elevada en los niños, esto tendería a reducir el efecto de una concentración plasmática total equivalente al reducir la concentración libre.

326. La ventaja de los ensayos recombinantes es que miden el material biológicamente activo, en tanto que los inmunoensayos pueden incluir metabolitos de reacción cruzada menos activos o inactivos. Aunque los ensayos recombinantes pueden incluir material hormonalmente activo que no es el analito específico, dan una indicación de la exposición del organismo *in vivo*. Por lo tanto,

cuando se sopesan los datos, es posible que los de *Paris y otros (2002)* sean en este momento los más importantes. Esto refleja probablemente el material total circulante estrogénicamente activo, pero no el ligado a proteínas.

Ikegami S., Moriwake T., Tanaka H., Inoue M., Kubo T., Suzuki S., Kanzakili S. y Seino Y. (2001). An ultrasensitive assay revealed age-related changes in serum oestradiol at low concentrations in both sexes from infancy to puberty. Clinical Endocrinology (Oxf), 55:789-795.

Paris F., Servant N., Terouanne B., Balaguer P., Nicolas J.C. y Sultan C. (2002). A new recombinant cell bioassay for ultrasensitive determination of serum estrogenic bioactivity in children. Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism, 87:791-797.

Teeguarden J.G. y Barton H.A. (2004). Computational modeling of serum-binding proteins and clearance in extrapolations across life stages and species for endocrine active compounds. Risk Analysis, 24:751-770.

327. Suponiendo una concentración plasmática de 1,44 pg/ml (*Paris y otros (2002)*), esto equivaldría a una producción diaria de estradiol de 2 µg/día. Estos datos sugieren que la exposición a concentraciones de estradiol cercanas a la IDA del JECFA de 50 ng/kg, equivalente a 1,3 µg/día (suponiendo un peso corporal de 26 kg) podría producir ingestas cercanas a la producción diaria de estradiol en los varones prepúberes, que es el grupo que se ha sugerido que tiene el mayor riesgo. Sin embargo, esta exposición es por vía oral y la biodisponibilidad por esta vía es muy baja (< 5 por ciento) (*Fortherby (1996)*). Además, será muy poca la hormona absorbida que se encuentre en forma libre: más del 95 por ciento estará unida a proteínas plasmáticas como la globulina transportadora de hormonas sexuales (SHBG). Esta unión reduce la actividad biológica de la hormona (*Teeguarden y Barton (2004)*). Por lo tanto, la IDA del JECFA parecería adecuada para todos los grupos de población. Esta conclusión habría sido la misma en el momento de adopción de la Directiva por las CE, en septiembre de 2003.

Dr. Sippell

328. No hay ninguna duda de que el desarrollo de un bioensayo celular recombinante ultrasensible (RCBA) para E₂ por Karen KLEIN, Gordon CUTLER y colaboradores de los Institutos Nacionales de Salud (N.I.H.) de Bethesda, Estados Unidos (*Klein y otros (1994)*) representó un salto cuántico en la metodología de determinación de E₂. Abrió nuevas puertas a nuestra comprensión de los fenómenos fisiológicos básicos, por ejemplo, por qué la pubertad normal empieza tanto más temprano en las niñas que en los niños, o por qué la maduración ósea de los niños difiere tanto entre los sexos. La validez del RCBA del N.I.H. ha sido confirmada por otro RCBA para E₂ desarrollado por el grupo de Charles SULTAN de la Universidad de Montpellier, Francia (*Paris y otros (2002)*). Lamentablemente, la complejidad del RCBA impide por ahora su uso más amplio para las mediciones de rutina en muestras de suero pequeñas de lactantes y niños prepúberes.

329. Dado que los endocrinólogos pediátricos y otros investigadores en el tema ya habían estado al corriente y examinado estos nuevos resultados desde 1993/1994 y nuevamente en 2001/2002, yo habría llegado sin duda a las mismas conclusiones en septiembre de 2003.

Klein K.O., Baron J., Colli M.J., McDonnell D.P. y Cutler G.B. Jr. (1994). Estrogen levels in childhood determined by an ultrasensitive recombinant cell bioassay. Journal of Clinical Investigation, 94:2475-2480.

Paris F., Servant N., Terouanne B., Balaguer P., Nicolas J.C. y Sultan C. (2002). A new recombinant cell bioassay for ultrasensitive determination of serum estrogenic bioactivity in children. Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism, 87:791-797.

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

Dr. Boisseau

330. El JECFA ha considerado que el riesgo es mayor para los individuos con las concentraciones endógenas más bajas de la hormona basándose en que, en el caso de las hormonas naturales, era recomendable evitar que cualquier ingesta excesiva de residuos hormonalmente activos fuera considerable con respecto a su tasa de producción diaria de hormonas con el fin de protegerlos de cualquier trastorno fisiológico. En este sentido, el objetivo era que la ingesta de residuos hormonales no representara más del 1 por ciento de la tasa de producción diaria de cualquier grupo de población humana. Por consiguiente, cuanto más baja sea la producción endógena de hormonas en un grupo humano determinado, menor debe ser la ingesta excesiva de residuos hormonalmente activos para los individuos de este grupo.

331. Desde un punto de vista cualitativo, los riesgos que plantean para estos individuos los residuos resultantes del uso de hormonas promotoras del crecimiento en el ganado no difieren de los que tienen su origen en los residuos hormonales naturalmente presentes en la carne. El problema potencial es sólo cuantitativo.

Dr. Boobis

Relevancia de la concentración de hormonas endógenas para el riesgo

332. La razón por la cual se considera que las personas con los niveles más bajos de producción de hormonas corren un riesgo más alto es que, para una exposición determinada, este grupo experimentará el mayor cambio porcentual en sus concentraciones de hormona circulante. Hay pruebas de que las concentraciones son normalmente bajas en estos sujetos para asegurar un efecto biológico que no sea mayor que el adecuado para su sexo y edad. Por lo tanto, es probable que la magnitud de la respuesta biológica refleje el aumento porcentual en las concentraciones de la hormona. Además, antes de la pubertad, algunos sistemas biológicos son más sensibles a los trastornos hormonales que después de la pubertad (*Caruso-Nicoletti y otros (1985); Miyamoto y Burger (2003)*).

Caruso-Nicoletti M., Cassorla F., Skerda M., Ross J.L., Loriaux D.L. y Cutler G.B. Jr. (1985). Short term, low dose estradiol accelerates ulnar growth in boys. Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism, 61:896-898.

333. No hay ningún fundamento para pensar que el efecto de las hormonas promotoras del crecimiento sería diferente en modo alguno del de las hormonas naturalmente presentes en la carne a niveles de exposición interna equivalentes.

Dr. Sippell

334. Se ha respondido ya en gran parte a esta pregunta, relativa a la vulnerabilidad específica de los niños pequeños que tienen las concentraciones más bajas de hormonas endógenas (estradiol, testosterona, progesterona y sus metabolitos) (véase mi respuesta a la pregunta 39).

335. El riesgo para los niños que se origina en las hormonas naturalmente presentes en la carne, comparado con el originado en los residuos de las hormonas promotoras del crecimiento, en la medida de mi conocimiento, sólo se ha estimado para E₂ y sólo en la carne bovina (Daxenberger y otros (2001)). El contenido promedio de E₂ de 500 g de carne (el consumo diario estándar de 300 g

de músculo, 100 g de hígado, 50 g de riñón y 50 g de grasa, según el JECFA) era de 4,3 ng y 20 ng de E₂ en el ganado tratado y no tratado con E₂, respectivamente. El nuevo umbral de 0,4 ng E₂/día se alcanzaría así después de la ingestión de 47 g de carne no tratada y de apenas 10 g de carne tratada con la hormona. Estos autores también calcularon que la ingesta de carne proveniente de ganado tratado con E₂ aumenta la ingesta diaria de E₂ proveniente de los alimentos en un 38 por ciento, en comparación con la carne no tratada. Este porcentaje, y por ende el riesgo potencial para la salud, será considerablemente superior si se tiene en cuenta la ingesta de alimentos que contienen carne de cerdo, aves de corral, huevos y productos lácteos provenientes de animales de granja tratados con E₂.

336. Se ha demostrado que las hormonas sintéticas promotoras del crecimiento, como el zeranol y sus metabolitos, son tan potentes como E₂ y el dietilestilbestrol (DES) en lo que respecta a aumentar la expresión de genes relacionados con estrógenos en las células del cáncer de mama humano (Leffers y otros (2001)). Por otra parte, el andrógeno sintético trembolona y el gestágeno melengestrol se unen con alta afinidad a los receptores de andrógenos y de progesterona humanos, respectivamente (Bauer y otros (2000)). La exposición durante el embarazo podría producir una grave virilización, por vía transplacentaria, de un feto femenino.

Bauer E.R., Daxenberger A., Petri T., Sauerwein H. y Meyer H.H. (2000). Characterisation of the affinity of different anabolics and synthetic hormones to the human androgen receptor, human sex hormone binding globulin and to the bovine progestin receptor. APMIS, 108, 838-846.

Daxenberger A., Ibarreta D. y Meyer H.H. (2001). Possible health impact of animal oestrogens in food. Human Reproduction Update, 7, 340-355.

Leffers H., Naesby M., Vendelbo B., Skakkebaek N.E. y Jorgensen M. (2001). Oestrogenic potencies of Zeranol, oestradiol, diethylstilboestrol, Bisphenol-A and genistein: implications for exposure assessment of potential endocrine disrupters. Human Reproduction, 16:1037-1045.

42. En su opinión, ¿en qué medida el JECFA ha tenido en cuenta la situación particular de las poblaciones susceptibles, en particular los niños prepúberes, en sus evaluaciones del riesgo con respecto al estradiol-17β? Sírvase comparar los datos originales referentes a la producción endógena de hormonas naturales por los niños prepúberes, en que el JECFA basó su evaluación, con los datos usados por las Comunidades Europeas en su evaluación del riesgo. En su opinión, ¿requiere el material científico a que hacen referencia las Comunidades Europeas que se revise la recomendación del Codex con respecto al estradiol-17β?

Dr. Boisseau

337. El JECFA ha considerado que el riesgo mayor para los individuos con las concentraciones endógenas más bajas de la hormona basándose en que, en el caso de las hormonas naturales, era recomendable evitar que cualquier ingesta excesiva de residuos hormonalmente activos fuera considerable con respecto a su tasa de producción diaria de hormonas con el fin de protegerlos de todo trastorno fisiológico. En este sentido, el objetivo era que la ingesta de residuos hormonales no representara más del 1 por ciento de la tasa de producción diaria de cualquier grupo de población humana. Por consiguiente, cuanto más baja sea la producción endógena de hormonas en un grupo humano determinado, menor debe ser la ingesta excesiva de residuos hormonalmente activos para los individuos de este grupo.

338. Desde un punto de vista cualitativo, los riesgos para estos individuos que se originan en los residuos resultantes del uso de hormonas promotoras del crecimiento en el ganado no difieren de los riesgos que se originan en los residuos hormonales naturalmente presentes en la carne. El problema potencial es sólo cuantitativo.

Dr. Boobis

Consideración de las poblaciones sensibles por el JECFA

339. Siguiendo sus principios de valoración de riesgo, la IDA establecida por el JECFA se habría diseñado para proteger todos los segmentos de la población, incluidos los niños prepúberes (IPCS: EHC 70, 1987 y EHC 104, 1990; IPCS, 2005; OMS, 1996 y 2001). Por esta razón, al establecer la IDA a partir de la NOAEL en un estudio humano, el JECFA multiplicó por 10 el factor de seguridad para proteger a las poblaciones sensibles, además de un factor de 10 para permitir la variación entre individuos en la población humana adulta. Para una evaluación del impacto de las diferencias en la producción endógena de hormonas según los supuestos del JECFA y las CE en la evaluación del riesgo, véase mi respuesta a la pregunta 40.

340. No hay en mi opinión ninguna necesidad de revisar la recomendación del Codex con respecto al estradiol-17 β , sobre la base del material citado por las CE.

Dr. Sippell

341. En la medida de mi conocimiento, el JECFA no ha tenido en cuenta adecuadamente la situación particular de las poblaciones sensibles, en particular los lactantes y los niños prepúberes, en lo que respecta a E₂.

342. Los datos originales sobre niños prepúberes usados por el JECFA se han cuestionado en varias publicaciones más recientes (Andersson y Skakkebaek (1999); Maume y otros (2001); Partsch y Sippell (2001)) teniendo en cuenta la nueva IDA basada en la determinación RCBA ultrasensible de E₂ en los niños. Los datos ya se han comparado en las respuestas a las preguntas 39 y 41.

343. En mi opinión, el material científico a que hacen referencia las Comunidades Europeas requiere ciertamente una revisión de la recomendación del Codex con respecto a E₂, como se describe anteriormente.

Andersson A.M. y Skakkebaek N.E. (1999). Exposure to exogenous estrogens in food: possible impact on human development and health. European Journal of Endocrinology, 140, 477-485.

Maume D., Deceuninck Y., Pouponneau K., Paris A., Le Bizec B. y Andre F. (2001). Assessment of estradiol and its metabolites in meat. APMIS, 109, 32-38.

Partsch C.J. y Dr. Sippell W.G. (2001). Pathogenesis and epidemiology of precocious puberty. Effects of exogenous oestrogens. Human Reproduction Update, 7, 292-302.

[Para las preguntas de esta sección, véanse los párrafos 121-122 de la Comunicación de réplica de las CE (asunto EE.UU.), los párrafos 103-104 de la Comunicación de réplica de las CE (asunto Canadá), las Pruebas documentales 88 y 99 presentadas por las Comunidades Europeas, los párrafos 42-45 de la Comunicación de réplica de los Estados Unidos, los párrafos 84 y 159 de la Primera comunicación de los Estados Unidos; y para el documento del JECFA, véanse las Pruebas documentales 11, 16, 17, 18 y 39 presentadas por el Canadá.]

e) Biodisponibilidad

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

Dr. Boisseau

344. La biodisponibilidad es la capacidad de una sustancia de ingresar en la circulación sanguínea general y difundirse en todo el cuerpo del animal o del ser humano al que se administra esta sustancia. Las características físicoquímicas de las sustancias y su vía de administración a los seres humanos y los animales son sumamente importantes con respecto a la proporción en que están biodisponibles. La vía oral, que es la vía de ingestión de residuos, no es la más eficaz. Es incluso muy inadecuada para las tres hormonas naturales.

345. Es preciso tener en cuenta la biodisponibilidad de los residuos en la evaluación del riesgo, en particular en el tercer paso, con respecto a la evaluación de la exposición a residuos. Los residuos que no son biodisponibles no plantean un problema de salud pública si el potencial toxicológico de la sustancia es de carácter sistémico. Los residuos cuya biodisponibilidad no ha sido determinada se consideran totalmente biodisponibles. Los que han sido reconocidos como no biodisponibles pueden descartarse cuando se evalúa la exposición.

346. Se sabe que las hormonas naturales tienen poca biodisponibilidad en los seres humanos: el estradiol-17 β es inactivo por vía oral, la biodisponibilidad de la progesterona y de la testosterona es de menos del 10 por ciento y de alrededor del 4 por ciento, respectivamente.

347. La biodisponibilidad de los residuos de melengestrol, trembolona y zeranol no ha sido determinada. Por lo tanto, todos sus residuos se consideran totalmente biodisponibles.

Dr. Boobis

348. La biodisponibilidad puede definirse como la fracción de una dosis que está disponible para entrar en la circulación general. Puede tener valores desde 0, cuando no hay ninguna disponibilidad general, hasta 1, cuando hay un 100 por ciento de disponibilidad. Se calcula normalmente comparando el área bajo la curva (AUC) concentración plasmática-tiempo corregida de acuerdo a la dosis después de la administración por la vía de interés, por ejemplo, la vía oral, con el AUC corregida de acuerdo a la dosis después de la administración por vía intravenosa (que se supone disponible en su totalidad) (*Rowland y Tozer (1995)*). La biodisponibilidad refleja la magnitud de la absorción de los procesos metabólicos presistémicos que pueda haber. En el caso de la vía oral, estos procesos podrían tener lugar en el intestino y/o el hígado.

Rowland M. y Tozer T. (1995). Clinical Pharmacokinetics: Concepts and Applications, Lippincott Williams and Wilkins, Londres.

349. En general, sólo la fracción biodisponible de la dosis es pertinente desde el punto de vista toxicológico. Las excepciones serían los casos en que parte o toda la dosis no biodisponible está en forma de un metabolito biodisponible biológicamente activo, o en que los efectos en cuestión ocurren antes del ingreso a la circulación general, como ocurre, por ejemplo, con los efectos locales en la mucosa gastrointestinal. La baja biodisponibilidad se debe en el caso de las hormonas naturales a los procesos metabólicos que tienen lugar antes del ingreso a la circulación general, en que forman productos con actividad hormonal sustancialmente reducida, con una biodisponibilidad de < 5 a 10 por ciento (*Christiaens y otros (2005); Hoogenboom y otros (2001); JECFA, 2000; Jockenhövel (2002); Kuhn y otros (1993); Stanczyk (2003)*). Los efectos problemáticos son sistémicos. Por lo tanto, el significado toxicológico de la baja biodisponibilidad de las hormonas es que el riesgo es menor que el de una dosis equivalente producida de forma endógena o administrada por alguna otra vía con biodisponibilidad superior (por ejemplo, el implante subcutáneo).

Christiaens V., Berckmans P., Haelens A., Witters H. y Claessens F. (2005). Comparison of different androgen bioassays in the screening for environmental (anti)androgenic activity. Environmental Toxicology Chemistry, 24:2646-2656.

Hoogenboom L.A.P., de Haan L., Hooijerink D., Bor G., Murk A.J. y Brouwer A. (2001). Estrogenic activity of estradiol and its metabolites in the ER-CALUX assay with human T47D breast cells. APMIS, 109:101-107.

Jockenhövel F. (2002). Practical aspects of testosterone substitution. Aging Male, 5 (Suplemento 1):21-46.

Stanczyk F.Z. (2003). All progestins are not created equal. Steroids, 68:879-890.

350. Sin embargo, la baja biodisponibilidad no aumenta necesariamente el margen de seguridad (la relación de la IDA con la exposición real). Esto se debe a que los efectos en estudio habitualmente se determinan después de la exposición por la vía de interés, en este caso la vía oral. Por lo tanto, la IDA representa una dosis "corregida teniendo en cuenta la biodisponibilidad", exactamente igual que se hace al determinar la ingesta máxima diaria teórica. La consecuencia de esto es que cualquier factor que aumente la biodisponibilidad reducirá el margen de seguridad, en tanto que cualquier factor que reduzca la biodisponibilidad aumentará el margen de seguridad. En el caso de las hormonas naturales, es probable que los cambios en la biodisponibilidad sean una consecuencia de cambios en las enzimas del metabolismo en el hígado y/o el intestino delgado.

351. La biodisponibilidad de las hormonas no naturales (acetato de melengestrol, acetato de trembolona y zeranol) en los seres humanos no se conoce, hasta donde alcanzan mis conocimientos. Aunque es probable que sea menor del 100 por ciento, no hay información específica disponible. Sin embargo, debe hacerse notar que en la evaluación del riesgo de estas hormonas efectuada por el JECFA, la caracterización de riesgo involucró la comparación de la ingesta máxima diaria teórica con la IDA. No se hizo ninguna corrección para tener en cuenta la biodisponibilidad. Por lo tanto, es probable que la situación sea similar a la que se observa con las hormonas naturales, en el sentido de que los cambios en la biodisponibilidad con respecto al valor normal modificarían el margen de seguridad.

Dr. Guttenplan

352. La biodisponibilidad se define como la fracción de un producto químico que ingresa en la circulación general por administración por vía oral, comparada con la que ingresa en la circulación por inyección intravenosa.

353. Cabe suponer que sólo el producto químico biodisponible puede producir efectos adversos (o algún efecto) y por consiguiente, en lo que se refiere a la evaluación del riesgo, sólo la porción de la dosis del producto químico que es biodisponible es importante. (*Toxicokinetics in the National Toxicology Program. NIDA Research Monograph. 173:273-304, 1997*)

354. Los Estados Unidos y el Canadá sostienen que el estradiol (la principal hormona potencialmente deletérea) ingerida por vía oral es esencialmente inactiva, debido a su baja biodisponibilidad.

355. Los Estados Unidos dicen que (párrafo 41 de la Comunicación de réplica de los Estados Unidos) "las CE también afirman que el argumento de los Estados Unidos de que el estradiol-17 β es generalmente inactivo cuando se administra por vía oral, aunque es 'bien conocido', todavía 'sigue siendo controvertido y no hay un consenso para su aceptación por parte de la comunidad científica'. Por el contrario, la baja biodisponibilidad por vía oral del estradiol tiene apoyo internacional en el Codex y el JECFA ("en general, el estradiol-17 β es inactivo cuando se administra por vía oral porque es inactivado en el aparato gastrointestinal y en el hígado"), así como apoyo del Comité de Productos Medicinales Veterinarios de las CE, que señaló que "la *biodisponibilidad* de los ésteres de estradiol-17 β después de la administración oral es baja (3 por ciento como estradiol no modificado), pero podría ser superior si se incluye la estrona, un metabolito estrogénico". Asimismo, se incluye una referencia en la que se señala que en un modelo de cultivo celular (células intestinales humanas inmortalizadas (células Caco-2), los estrógenos no ingresan en las células, aunque se detectó el metabolito convertible del estradiol en las células. Los Estados Unidos afirman que esto apoya la hipótesis de que el estradiol no puede atravesar la pared intestinal. Esto último parece paradójico, porque de algún modo el estradiol se convirtió a estrona, de modo que debe haber entrado en la célula.

356. Por otra parte, las CE sostienen (Comunicación de réplica de las CE, párrafo 123) que "algunos adelantos recientes han puesto en duda las conclusiones del informe de 1999 del JECFA respecto de la biodisponibilidad de los residuos de estas hormonas. En los informes del SCVPH de 1999 y 2002 se señala que los datos en los que el JECFA basó sus resultados son incorrectos o insuficientes". Por ejemplo, "Los estudios metabólicos del estradiol-17 β administrado por vía oral indican que se absorbe hasta el 20 por ciento de una dosis de 2 mg de E₂ micronizado, con una semivida en suero en el rango de 2 a 16 horas (Zimmermann y otros (1998); Vree y Timmer (1988); Ginsburg y otros (1998)), y se afirma que en estos informes se indica que se determinó que la biodisponibilidad de las partículas pequeñas de estradiol-17 β administrado por vía oral era del 5 por ciento, en comparación con una dosis administrada por vía intravenosa. También se señala (Comunicación de réplica de las CE, párrafo 124) que los ésteres lipídicos (los metabolitos del estradiol) tienen una biodisponibilidad alta y pueden acumularse en el tejido adiposo. No se acompaña ningún dato en apoyo de la hipótesis de la acumulación, aunque parece razonable.

357. Parece que la biodisponibilidad de estrógenos es baja, pero no insignificante (probablemente se encuentre entre el 5 y el 20 por ciento, si también se tiene en cuenta la estrona). (La estrona se convierte fácilmente en estrógeno y viceversa.) En la referencia mencionada anteriormente se presentan cálculos que sugieren que, incluso con porcentajes bajos de biodisponibilidad de estrógenos, la concentración en la carne podría producir estrógenos biodisponibles en cantidades cercanas a la tasa de producción diaria de estradiol en los niños prepúberes (Comunicación de réplica de las CE, párrafo 122). Esto representaría un factor de riesgo (Comunicación de réplica de las CE, párrafo 122).

f) Buena práctica veterinaria (GVP)

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

Dr. Boisseau

358. Hay varias definiciones para las buenas prácticas veterinarias; la siguiente, adoptada por el Codex, es satisfactoria: "Por buenas prácticas en el uso de medicamentos veterinarios (BPMV) se entiende el uso oficialmente recomendado o autorizado, incluidos los períodos de suspensión del tratamiento, aprobados por autoridades nacionales, de los medicamentos veterinarios administrados en condiciones prácticas."

359. Sin embargo, según mi conocimiento, la Comisión del Codex sólo ha adoptado, en julio de 2005, una directriz sobre buenas prácticas veterinarias con el objetivo de minimizar y controlar la resistencia microbiana. No adoptó ninguna directriz sobre buenas prácticas veterinarias dirigida a minimizar la presencia de residuos de medicamentos veterinarios en los productos alimenticios de origen animal.

360. El comentario de las Comunidades Europeas sobre las buenas prácticas veterinarias no resulta claro. Supongo que las Comunidades Europeas quieren decir que las condiciones de uso de los medicamentos veterinarios, incluso las aprobadas de forma oficial, pueden variar de forma muy significativa de un país a otro.

Dr. De Brabander

361. Es muy probable que se puedan encontrar varias definiciones para buenas prácticas veterinarias. Incluyo a continuación la definición dada por la Federación de Veterinarios de Europa:

Federación de Veterinarios de Europa: Código de buenas prácticas veterinarias

Los veterinarios desempeñan un importante papel en la protección del bienestar animal, la sanidad animal, la salud pública, y también el medio ambiente, y prestan una amplia gama de servicios.

Este Código de buenas prácticas veterinarias es una norma que especifica la ética veterinaria y los principios de conducta europeos, así como también los requisitos relacionados con el sistema de gestión de la calidad dentro de una organización veterinaria cuando ésta:

1. *Desea mejorar su capacidad de prestar servicios de acuerdo con:*
 - *la normativa vigente,*
 - *el código de conducta profesional vigente,*
 - *las necesidades de los clientes,*
 - *los principios éticos relacionados con los servicios prestados y con los animales a su cuidado.*

2. *Debe demostrar su capacidad para prestar servicios que estén constantemente de acuerdo con las necesidades de los clientes y la normativa vigente.*

362. A continuación se incluye una selección de párrafos relacionados con la salud pública y el medio ambiente:

2. *G Los veterinarios y la salud pública*

- *Los veterinarios deben procurar asegurar la mejor protección de la salud pública.*
- *Los veterinarios deben, cuando sea apropiado, aconsejar a sus clientes sobre medidas tendientes a minimizar el riesgo de exposición a agentes zoonóticos, patógenos alimentarios, residuos, contaminantes (agentes biológicos y químicos) y resistencia a los antimicrobianos.*
- *Los veterinarios deben alertar a los propietarios de animales sobre sus responsabilidades para con el público.*

2. *H Los veterinarios y el medio ambiente*

- *Los veterinarios debe intentar reducir la contaminación del medio ambiente evitando la producción de desechos, reciclando, empleando artículos reutilizables cuando resulte apropiado y asegurando una eliminación adecuada de los desechos.*
- *Los veterinarios deben procurar reducir la contaminación del medio ambiente utilizando de forma cuidadosa y adecuada los desinfectantes, medicamentos y otros productos químicos.*
- *Los veterinarios deben procurar respetar el medio ambiente utilizando en forma económica el agua y la energía.*
- *Los veterinarios deben organizar servicios para facilitar la recogida selectiva de diferentes tipos de desechos a fin de que puedan ser enviados a los puntos de reciclaje apropiados.*
- *Los veterinarios deben alentar a sus clientes a que eliminen los productos veterinarios de desecho de forma segura.*

363. Esta selección ilustra la importancia de los veterinarios para la reducción de la contaminación del medio ambiente y la relación entre el análisis de residuos y las ciencias ambientales. Esto también se aplica al uso de hormonas.

364. Por buenas prácticas en el uso de medicamentos veterinarios, según lo definido por el Comité del Codex sobre Residuos de Medicamentos Veterinarios en los Alimentos (CCRVDF), se entiende el uso oficialmente recomendado o autorizado, incluidos los períodos de suspensión del tratamiento aprobados por autoridades nacionales, de los medicamentos veterinarios administrados en condiciones prácticas (documento: Código Internacional Recomendado de Prácticas para el Control y la Utilización de los Medicamentos Veterinarios cac/rcp 38-1993; cxp_038e).

365. La afirmación de las Comunidades Europeas de que la definición de buenas prácticas en el uso de medicamentos veterinarios es "**un tanto** circular, y por lo tanto, problemática" se refiere al hecho de que las autoridades nacionales tienen una gran influencia sobre estas normas llamadas internacionales y pueden influir en su aplicación.

366. Ni las buenas prácticas veterinarias ni las buenas prácticas en el uso de medicamentos veterinarios reducirán el riesgo de "usar hormonas" por diversas razones. La educación también desempeña un papel importante. Hace dos años recibimos varios estudiantes de veterinaria de los Estados Unidos en un programa de intercambio: su conocimiento sobre las "hormonas" que se usan en los Estados Unidos y los riesgos que comportan era casi nulo.

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

Dr. Boisseau

367. Los datos sobre residuos examinados por todos los comités como el JECFA, el CVMP, etc. ... cuando hacen evaluaciones del riesgo de los medicamentos veterinarios siempre se obtienen a partir de estudios en los que los medicamentos veterinarios en estudio se han administrado a los animales diana utilizados para la producción de alimentos de acuerdo con las condiciones oficiales aprobadas de uso de estos medicamentos veterinarios. Por lo tanto, los LMR adoptados por el Codex sólo son significativos en países en los que las buenas prácticas veterinarias se aplican efectivamente. Además, no sería adecuado que las personas encargadas de la evaluación de riesgos estudiaran el caso en el que los medicamentos veterinarios en estudio no hayan podido ser usados en la práctica con arreglo a las buenas prácticas veterinarias. Esto no sería apropiado porque las personas encargadas de la evaluación del riesgo no podrían identificar todos los posibles usos indebidos/abusos y obtener los datos derivados de estos usos indebidos o abusos. Tampoco sería adecuado, porque no sería ético para el caso en que los datos, estando disponibles, llevaran a la conclusión de la evaluación del riesgo de que, dado un margen de inocuidad posiblemente amplio para un medicamento veterinario en estudio, la ingesta excesiva de residuos asociada a estos usos indebidos o abusos no genera ningún problema para la salud pública. Esto alentaría todos estos usos indebidos y abusos. Por lo tanto, la cuestión de las buenas prácticas veterinarias y usos indebidos o los abusos debe ser examinada no por las personas encargadas de la evaluación del riesgo sino por las personas encargadas de la gestión del riesgo.

Dr. De Brabander

368. Al hacer una evaluación del riesgo de medicamentos veterinarios específicos, se supone que se siguen las buenas prácticas veterinarias. Sin embargo, ¿es posible garantizar esto?

369. En "*A Primer on Beef Hormones*", fecha: 26 de febrero de 1999, texto elaborado por el *Grupo de Acción Interorganizacional de los Estados Unidos sobre las hormonas en la carne de vacuno (U.S. Interagency Task Force on Beef Hormones)* se encuentra el siguiente texto:

"Además, la dosis prescrita es el nivel que produce la respuesta económica máxima en el animal -la ley de rendimiento decreciente- de modo que el ganadero no encuentre incentivo económico en el uso de implantes adicionales. El sistema de control de los Estados Unidos garantiza que los animales llevados al sacrificio tienen niveles hormonales normales. Por lo tanto, los ganaderos no tienen incentivos, económicos o de otro tipo, para hacer un uso indebido de los implantes."

370. Sin embargo, aproximadamente en la misma fecha se realizaron estudios sobre el uso de zilpaterol (un poderoso beta-agonista de tercera generación), y por añadidura con revalor (tanto los animales de control como los animales del ensayo llevaban un implante de revalor). Este hecho ilustra que los ganaderos (y los veterinarios) tienen en efecto incentivos económicos para usar indebidamente sustancias estimuladoras del crecimiento (implantes u otras).

371. No conozco ningún estudio de salud pública sobre la combinación de zilpaterol con las sustancias en revalor. ¿Se destruyeron los animales de este experimento?

372. *Proceedings, Western Section, American Society of Animal Science, volumen 50, 1999, INFLUENCE OF THE beta-AGONIST, ZILPATEROL, ON GROWTH PERFORMANCE AND CARCASS CHARACTERISTICS OF FEEDLOT STEERS.*

A. Plascencia¹, N. Torrentera¹, y R.A. Zinn²

¹ Universidad Autónoma de Baja California, Mexicali (México).

² University of California, Davis.

RESUMEN: Se usaron 140 novillos mestizos (373 kg) en un experimento con diseño de asignación aleatoria por bloques completos (14 establos, 10 novillos/establo) para evaluar la influencia de una dieta final de engorde a base de trigo roleado al vapor con 6 mg/kg de zilpaterol (como base de la alimentación) durante las seis últimas semanas del período final de engorde en el comportamiento productivo y las características de la canal. El suplemento con zilpaterol no tuvo influencia ($P > 0,20$) en el consumo de MS (8,55 vs 8,45 kg/d), pero mejoró ($P < 0,01$) la ganancia diaria de peso (GDP) (27 por ciento, 1,42 vs 1,94 kg/d) y la eficiencia de conversión de los piensos (28 por ciento, 6,08 vs 4,37). En base al consumo de energía neta observado, la ganancia diaria de peso (GDP) de los novillos que no recibieron el suplemento fue el 99 por ciento de lo esperado. En contraste, la ganancia diaria de peso (GDP) de los novillos que recibieron suplemento de zilpaterol fue un 29 por ciento mayor ($P < 0,01$).

Procedimiento experimental:

Se usaron 140 novillos añejos mestizos (373 kg) en un ensayo de 42 días de duración. Los novillos se distribuyeron en bloques según el peso y fueron asignados aleatoriamente, dentro de los grupos de peso, a 14 establos (10 novillos/establo). Los establos tenían 510 m, con una zona de sombra de 64 m, bebederos automáticos y pesebres al aire libre de 17 m adosados a una cerca. El ensayo comenzó el 22 de julio de 1997. Los tratamientos consistieron en una dieta final de engorde a base de trigo roleado al vapor (cuadro 1) suplementado (como base de la alimentación) con 0 ó 6 mg/kg de zilpaterol (Zilmax, Hoechst Roussel Vet, D.F., México). Al comienzo del ensayo, se implantó revalor (Hoechst Roussel Vet, D.F., México) a los novillos. Se permitió el acceso *ad libitum* de los novillos a las dietas del experimento.

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

Dr. Boisseau

373. Mi respuesta a la pregunta 45 también se aplica a esta pregunta, y abarca igualmente las tres hormonas sintéticas que no plantean ningún problema específico en este campo.

Dr. Boobis

Evaluación del JECFA del riesgo resultante del uso indebido y el abuso

374. Cuando la conclusión de una evaluación del riesgo es tal que se considera adecuado establecer una IDA para proteger la salud (por ejemplo, si los efectos críticos muestran un umbral), no se tienen en cuenta los posibles niveles de exposición. La IDA se determina totalmente considerando los efectos toxicológicos y otros efectos biológicos importantes de la sustancia, que determinan el punto de partida (normalmente la dosis sin efectos adversos observados (NOAEL) y un factor de incertidumbre (o inocuidad) apropiado. En el factor de incertidumbre empleado se debe tener en cuenta la extrapolación entre especies, las diferencias entre individuos, las subpoblaciones sensibles, la ausencia de una NOAEL y las lagunas no críticas en la base de datos (véase mi respuesta previa a la pregunta 8). Para establecer los LMR (pertinentes aquí solamente para las tres hormonas sintéticas), los estudios de residuos adecuados son los que se obtienen después de un uso normal de las hormonas, es decir, de un uso según las buenas prácticas veterinarias. Esta es la política de todos los organismos y organizaciones que participan en actividades de ese tipo (CEE, 1990; EMEA, 2005; FAO, 2006) (véase la respuesta a la pregunta 62 en "Implantes múltiples, dosis múltiples"). El punto en el cual el uso indebido y el abuso resultan importantes en la evaluación del riesgo es la etapa de caracterización del riesgo, cuando la exposición potencial se compara con la IDA. En consecuencia, mientras que la ingesta diaria máxima teórica (IDMT) se calcula después del empleo de las hormonas de conformidad con las buenas prácticas veterinarias, también sería posible examinar otras hipótesis de exposición en que haya habido uso indebido o abuso de las hormonas. Cuando la exposición supera la IDA, las consecuencias toxicológicas dependerán de diversos factores (véase la respuesta a la pregunta 62), entre ellos los siguientes:

- La probabilidad de violaciones o de uso para indicaciones no autorizadas en la ficha técnica.
- Los niveles de residuos que se presentan después del uso indebido o el abuso.
- El grado en que la exposición a esos residuos tendrá como consecuencia que se supere la IDA.
- La frecuencia o período probables durante los cuales se superó la IDA.
- Las consecuencias críticas de superar la IDA.
- La rigurosidad del punto terminal en el que se basa la IDA.
- La pendiente de la curva dosis-respuesta para el punto terminal en el que se basa la IDA.

375. El JECFA consideró este uso indebido del zeranol cuando lo evaluó en 1988 (JECFA, 1988b). El JECFA consideró los efectos de dosis hasta 20 veces mayores que las aprobadas para el uso de acetato de melengestrol en los niveles de residuos (JECFA, 2000a). El JECFA no parece haber tenido en cuenta explícitamente el uso indebido o el abuso de trembolona. Las consecuencias del uso indebido y el abuso de estas hormonas para la salud de las personas se consideran a continuación (pregunta 62). No habría habido consecuencias para los LMR recomendados. La manera de hacer frente a los excesos en las IDA como consecuencia del uso indebido o el abuso habría sido una decisión del Codex, ya que implica decisiones de gestión del riesgo.

CEE (1990). Reglamento (CEE) N° 2377/90 del Consejo, de 26 de junio de 1990, por el que se establece un procedimiento comunitario de fijación de los límites máximos de residuos de medicamentos veterinarios en los alimentos de origen animal. DO L 224 de 18 de agosto de 1990, páginas 1 a 8.

FAO (2006). *Updating the Principles and Methods of Risk Assessment: MRLs for Pesticides and Veterinary Drugs*, Roma, Italia (http://www.fao.org/ag/AGP/AGPP/Pesticid/JMPR/DOWNLOAD/bilthoven_2005.pdf).

JECFA (1988b). *Residues of some veterinary drugs in foods and animals, volumen 41/1*, FAO, Roma, Italia.

Dr. De Brabander

376. Según mi conocimiento, el JECFA no evaluó (e incluso negó) los riesgos del uso indebido o el abuso en su evaluación de las hormonas en cuestión. Como se ilustró en el ejemplo de los experimentos con zilpaterol (pregunta 45), las buenas prácticas veterinarias son muy importantes para la determinación de los LMR por el JECFA. Si se usan otras sustancias (como zilpaterol o ZMA, etc. ...), o los implantes se usan de forma indebida, el principio para la determinación de los LMR por el JECFA es ciertamente inválido.

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

Dr. Boisseau

377. En mi correo electrónico de 26 de abril de 2006 he indicado que no considero que estoy en condiciones de responder a esta pregunta. Sin embargo, pienso que, en lo que respecta a los estimuladores del crecimiento, el principal problema para las Comunidades Europeas es que en los Estados Unidos y el Canadá estos son productos que se pueden comprar libremente, sin necesidad de receta veterinaria.

378. Dado que, como ya se ha mencionado anteriormente, las Comunidades Europeas no han hecho ninguna evaluación del riesgo cuantitativa para los estimuladores del crecimiento, no es posible afirmar que han tenido en cuenta los mecanismos de control pertinentes con respecto a las buenas prácticas veterinarias existentes en los Estados Unidos y en el Canadá.

Dr. De Brabander

379. La interpretación de las reglas de las buenas prácticas veterinarias puede diferir de un país a otro. Por lo que se refiere a las hormonas en cuestión, LA diferencia es evidentemente que en Europa no está permitido el empleo de hormonas para la mejora de la producción (y por lo tanto ello no está contemplado en las buenas prácticas veterinarias).

380. En lo que se refiere a los mecanismos de control pertinentes con respecto a las buenas prácticas veterinarias existentes en los Estados Unidos y el Canadá, un mecanismo de control que sólo se base en auditorías y publicaciones no evitará que los ganaderos empleen de modo incorrecto productos legales para la mejora de la producción, o que usen otros estimuladores del crecimiento ilegales que se obtienen fácilmente en los Estados Unidos y el Canadá por Internet.

381. Por ejemplo: en 2006-2017, 21 de abril de 2006 (por lo tanto muy recientemente), Health Canada recomienda a los consumidores que no usen productos no autorizados que contengan esteroides anabólicos. http://www.hc-sc.gc.ca/ahc-asc/media/advisories-avis/2006/2006_17_e.html.

382. OTAWA - Health Canada recomienda a los consumidores que no usen cinco productos que contienen esteroides anabólicos ilegales, ya que tienen posibilidades de producir graves problemas para la salud, como enfermedades hepáticas y problemas cardíacos. Los cinco productos son: Anaboli Xtreme Superdrol, Methyl-1-P, Ergomax LMG, Prostanazol y FiniGenX Magnum Liquid. Su venta no está autorizada en el Canadá ni como fármacos ni como productos de salud naturales. Se recomienda a los ciudadanos canadienses que consumen alguno de estos productos o cualquier otro suplemento que contenga esteroides anabólicos que interrumpan inmediatamente el consumo de estos productos y consulten con un profesional de salud.

383. Todos estos productos se pueden obtener a través de Internet, quizás sobre todo para su uso en el fisiculturismo, pero también se pueden emplear para el engorde del ganado vacuno.

384. ¿Existen métodos y laboratorios para el control del abuso de estas sustancias en los Estados Unidos y el Canadá?

385. Obsérvese que "Health Canada" reconoce (correctamente) el peligro de estas sustancias.

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

Dr. Boisseau

386. Nuevamente, la respuesta a la pregunta 45 también se aplica a esta pregunta. El resultado de una evaluación del riesgo de los residuos de medicamentos veterinarios, incluidas las seis hormonas en cuestión, no puede aplicarse en el caso de uso indebido o el abuso, tal como el uso en dosis más altas que las aprobadas, el uso en combinaciones no aprobadas, las administraciones repetidas, las inyecciones intramusculares profundas en lugar del implante de pastillas, etc. ... A este respecto, las Comunidades Europeas están en lo cierto cuando afirman que, en el caso de estos diferentes usos indebidos o abusos, la exposición de los consumidores puede ser totalmente diferente. Nuevamente, esta situación no es específica para las hormonas, ya que también se aplica a todos los medicamentos veterinarios que ya han sido evaluados por el JECFA, la Unión Europea o los Estados Unidos, o en cualquier parte del mundo.

387. Dicho esto, dado que las Comunidades Europeas no hicieron ninguna evaluación del riesgo cuantitativa para los estimuladores del crecimiento, no es posible decir que las pruebas científicas a que hacen referencia las Comunidades Europeas evalúen el riesgo para la salud de las personas de los residuos provenientes de esos usos indebidos o abusos.

388. Mi respuesta no habría sido diferente cuando se adoptó la Directiva de las CE, en septiembre de 2003.

389. Las IDA se establecen con el fin de evitar que se produzcan efectos toxicológicos/fisiológicos, asociados a la dosis sin efectos adversos observados (NOAEL) correspondiente. En el caso de los usos indebidos y los abusos, la exposición de los consumidores a los residuos puede aumentar en un grado tal que la ingesta de tales residuos puede sobrepasar la IDA establecida, y pueden presentarse los efectos toxicológicos/fisiológicos que se quiere evitar.

Dr. Boobis

Evaluación del riesgo para la salud de las personas del uso indebido o el abuso de las hormonas en los datos científicos a que hacen referencia las CE

390. Los datos se analizan en detalle en la respuesta a la pregunta 62. No se hizo ningún intento de evaluar los riesgos resultantes de exposiciones resultantes del uso indebido o el abuso en las publicaciones citadas ni en la evaluación de estos estudios realizada por el SCVPH (2002). En efecto, el SCVPH (2002) se limitó a señalar que "Por lo tanto, estos datos deben tenerse en cuenta en cualquier proceso de evaluación cuantitativa de la exposición", sin llevar a cabo ese proceso. Sin embargo, quizás debería destacarse que las CE habían adoptado previamente el punto de vista de que no había un umbral para algunos de los efectos críticos de las hormonas y que no era por lo tanto apropiado hacer una evaluación cuantitativa del riesgo (*SCVPH, 1999*). El SCVPH no modificó su punto de vista al respecto en su evaluación de la nueva información, en 2002.

391. Mi respuesta no habría sido diferente cuando se adoptó la Directiva de las CE, en septiembre de 2003.

392. En mi opinión, los peligros potenciales del uso de grandes cantidades de las seis hormonas objeto de controversia son los que dependen de su actividad endocrina, entre ellos el cáncer en tejidos sensibles a las hormonas. Sin embargo, debe destacarse que se trata de su peligro potencial. El riesgo potencial, es decir, la probabilidad que estos efectos se produzcan, dependerá de diversos factores, entre ellos, la magnitud de la exposición, la duración de la exposición y la etapa de la vida del individuo expuesto. Los riesgos resultantes del rango de exposiciones probables resultantes de un uso indebido o un abuso son probablemente muy bajos (véase la pregunta 62).

Dr. De Brabander

393. En la pregunta 47 ya se ha respondido a esta pregunta. La administración inadecuada de implantes o los implantes mal colocados crean peligros potenciales para la salud de las personas. Además, ya se ha mencionado que los peligros potenciales para la salud de las personas no son el único factor en el debate sobre el uso de hormonas para la mejora de la producción. También es preciso tener en cuenta:

- El bienestar de los animales: ¿cómo se sienten los animales cuando la administración es inadecuada o los implantes están mal colocados?
- El medio ambiente: la excreción de una cantidad excesiva de hormonas debida a una administración inadecuada o a implantes mal colocados perturba el equilibrio hormonal en el agua de superficie.
- La transformación de las hormonas: las reacciones enzimáticas son reacciones de equilibrio (la enzima es simplemente un catalizador de la reacción); un exceso de hormonas puede desviar una reacción enzimática en otra dirección (por ejemplo, la formación de boldenona a partir de testosterona). Este fenómeno es poco conocido.

394. Es difícil decir si mi respuesta habría sido diferente cuando se adoptó la Directiva de las CE, en septiembre de 2003. El hecho es que mi respuesta es ciertamente diferente ahora. Cada vez son más los datos científicos que apoyan la prohibición del empleo de hormonas: los beneficios económicos que se obtienen del uso de hormonas no compensan el peligro potencial en todos sus aspectos.

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

Dr. De Brabander

395. Hay un gran número de métodos analíticos disponibles que permiten controlar el uso de las seis hormonas objeto de controversia para estimular el crecimiento. En las conferencias internacionales y en las publicaciones de acceso general se presentan regularmente nuevos métodos. En Europa hay un sistema comunitario de referencia (CRL) y laboratorios nacionales de referencia (NRL), de modo que los análisis realizados por los laboratorios sobre el terreno se hacen de acuerdo con las normas vigentes. En caso necesario, yo podría suministrar al Grupo Especial una gran cantidad de métodos, pero pienso que ese no es el objetivo.

396. Para controlar el uso por los ganaderos de las seis hormonas objeto de controversia para estimular el crecimiento se pueden emplear diversas herramientas:

- Análisis de hormonas legales e ilegales en la orina, heces, pelos, alimentos y agua de beber de los animales.
- Vigilancia en los establecimientos para determinar la presencia de sustancias legales e ilegales en todo tipo de formulaciones.
- Control en el establecimiento del aumento de peso de los animales, comparándolo con los aumentos normales de peso.
- Inspección del rebaño para detectar ciertos síntomas (por ejemplo, hipotiroidismo).
- Inspección de los animales en el sacrificio (por ejemplo, los lugares de inyección).

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

Dr. Boisseau

397. En mi correo electrónico de 26 de abril de 2006 he indicado que no creo que estoy en condiciones de responder a esta pregunta.

398. Sin embargo, quiero señalar que, en un país dado, la aplicación de las buenas prácticas veterinarias y la supresión de los usos indebidos o los abusos de los medicamentos veterinarios debe ser responsabilidad de las autoridades oficiales de ese país, que deberán ser capaces de demostrar que 1) los medicamentos veterinarios se usan de conformidad con las buenas prácticas veterinarias, 2) los medicamentos veterinarios asociados con cuestiones delicadas de salud pública se usan bajo control veterinario, 3) los controles oficiales, entre ellos la vigilancia de los residuos, de la aplicación de estas buenas prácticas veterinarias son eficientes. En el caso en que sea posible establecer que un país exportador no está en condiciones de garantizar que los medicamentos veterinarios se usan

efectivamente de conformidad con las buenas prácticas veterinarias, los países importadores deberían estar en libertad de adoptar cualquier medida apropiada que pueda proteger la salud de su población. La prohibición es la última medida posible si todas las demás opciones han fallado o han demostrado ser ineficaces. En el caso de las hormonas estimuladoras del crecimiento, debido a la tentación de los ganaderos de usar estos productos de manera diferente a la aprobada con el fin de obtener un mayor beneficio económico, el país importador y el país exportador deben llegar a un acuerdo sobre las buenas prácticas veterinarias en lo que respecta al uso de estos productos, que incluya un posible compromiso de supervisión/prescripción veterinaria y un plan adecuado de vigilancia de los residuos. Además, en caso de estar autorizado legalmente y ser técnicamente posible, podría considerarse la posibilidad de que los consumidores del país importador reciban una información adecuada mediante un etiquetado claro, ya que hay actualmente una demanda creciente de los consumidores de rastreo de los alimentos, con un etiquetado informativo incluso con respecto a los aditivos alimentarios legales aprobados.

399. Mi respuesta no habría sido diferente cuando se adoptó la Directiva de las CE, en septiembre de 2003.

Dr. De Brabander

400. Según mi conocimiento, no existen otras medidas posibles que podrían adoptar las Comunidades Europeas, aparte de la prohibición completa, para hacer frente a los riesgos provenientes del uso indebido y la no observancia de las buenas prácticas veterinarias con respecto al uso de las hormonas para estimular el crecimiento.

401. Mi respuesta es ahora aun más estricta de lo que habría sido cuando se adoptó la Directiva de las CE, en septiembre de 2003.

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

Dr. Boisseau

402. Las respuestas a las preguntas 45 y 48 también se aplican a esta pregunta.

Dr. De Brabander

403. En el material presentado por las Comunidades Europeas con respecto al uso indebido o el abuso de las hormonas en cuestión en los Estados Unidos y el Canadá se pone en efecto en tela de juicio la posible aplicabilidad de las normas del Codex con respecto a las importaciones de los Estados Unidos y del Canadá de carne de ganado vacuno tratado con hormonas. Desde que se realizaron los experimentos "más antiguos" en que se basan los LMR (para las tres hormonas sintéticas) y las IDA (para las tres hormonas naturales), los conocimientos científicos sobre residuos, su relación con el bienestar animal y su impacto sobre el medio ambiente han aumentado considerablemente. Estas cuestiones ya han sido tratadas en las respuestas a otras preguntas y muestran claramente que el beneficio económico del uso de hormonas para la mejora de la producción no compensa los peligros actuales y potenciales. Además, los consumidores no están dispuestos a asumir ese riesgo.

404. Se publican regularmente nuevos resultados en el campo de los residuos. Son un ejemplo los resultados alcanzados en nuestros laboratorios con larvas de *Lucilia Sericata*, una moscarda. Pudimos demostrar que las larvas de *Lucilia Sericata*, al estar expuestas a la hormona, eran capaces de convertir testosterona en boldenona (2,2 por ciento), boldiona (o ADD, 1 por ciento) y AED (15 por ciento).

Boldenone formation by maggots of Lucilia Sericata. K. Verheyden, H. Noppe, J. Vercruyss, E. Claerebout, V. Mortier, C.R. Janssen, H.F. De Brabander. Anal. Chim Acta 2006, submitted.

405. Este es sólo un ejemplo de varias reacciones aun desconocidas y muestra que es peligroso introducir sustancias que pueden alterar el equilibrio de las reacciones enzimáticas en el organismo de un animal o un ser humano (en este caso el equilibrio hormonal). Dudo mucho de que en los estudios "antiguos" que se utilizaron para establecer las IDA y los LMR para estas sustancias, se hayan tenido en cuenta éstas y otras reacciones análogas y, por ejemplo, se haya medido la boldenona/ADD.

[Para las preguntas relativas a las buenas prácticas veterinarias, véanse los Dictámenes del SCVPH en las Pruebas documentales 1, 4 y 17 presentadas por los Estados Unidos, los párrafos 125-127 de la Comunicación de réplica de las CE (asunto EE.UU.), los párrafos 107-109 de la Comunicación de réplica de las CE (asunto Canadá), el párrafo 154 de las respuestas a las preguntas del Grupo Especial, las Pruebas documentales 12, 67, 68, 69, 70, 73, 96, 102 y 103 presentadas por las Comunidades Europeas, los párrafos 32 y 54-65 de la Comunicación de réplica de los Estados Unidos, el párrafo 75 de la Primera comunicación de los Estados Unidos, los párrafos 107-111 de la Comunicación de réplica del Canadá, la página 40 de la Prueba documental 27 presentada por el Canadá.]

g) Otros asuntos

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

Dr. Boisseau

406. Como ya indiqué en la respuesta a la pregunta 16, las Comunidades Europeas no realizaron, en sentido estricto, una evaluación del riesgo, sino que proporcionaron información e hipótesis científicas que respaldaban sus preocupaciones sobre la inocuidad de estas seis hormonas para la salud humana. Por consiguiente, las Comunidades Europeas concluyeron que, dada la capacidad genotóxica del estradiol-17 β , no es posible aceptar ningún exceso en la ingesta de residuos de esta hormona, ya que es probable que ocasionen problemas de salud a los consumidores, y que la información disponible sobre las otras cinco hormonas no era suficiente para llevar a cabo una evaluación del riesgo. En el caso de las tres hormonas naturales, las Comunidades Europeas deberían haber integrado en su evaluación del riesgo la exposición de los consumidores a estas hormonas como consecuencia del consumo de residuos de hormonas presentes en animales que no han sido tratados con hormonas estimuladoras del crecimiento y de la producción diaria de dichas hormonas por los seres humanos. De manera que, en mi opinión, las Comunidades Europeas no demostraron que el consumo de carne de ganado vacuno tratado con cualquiera de las seis hormonas en cuestión para estimular el crecimiento ocasione posibles efectos adversos para la salud humana. Para demostrar esos posibles efectos adversos sería preciso proporcionar pruebas como las siguientes: 1) datos toxicológicos que indiquen que los valores de las IDA establecidas por el JECFA no son

suficientemente prudentes, 2) datos sobre la presencia de residuos en el ganado vacuno tratado y no tratado y sobre la producción diaria de hormonas en personas sensibles que indiquen que la ingesta de residuos hormonales asociada al consumo de carne de ganado vacuno tratado es tal que si se utilizasen promotores del crecimiento se superarían las IDA establecidas.

407. Mi respuesta no habría sido diferente cuando se adoptó la Directiva de las CE, en septiembre de 2003.

Dr. Boobis

Riesgo para los seres humanos derivado del consumo de carne de animales tratados con hormonas estimuladoras del crecimiento

408. Es una cuestión compleja. La evaluación del riesgo conlleva una cierta interpretación de los datos; por ejemplo, si un efecto está relacionado con la sustancia en cuestión, si un efecto es adverso, si puede establecerse un umbral determinado, si los efectos que se aprecian *in vitro* se producen también *in vivo*, si las asociaciones descritas en los estudios epidemiológicos pueden estar afectadas por sesgo o confusión (IPCS: EHC 70, 1987 y EHC 104, 1990; OMS, 1996 y 2001). Por consiguiente, si una evaluación del riesgo demuestra o no que el consumo de carne de ganado vacuno tratado con cualquiera de las seis hormonas en cuestión puede tener posibles efectos adversos para la salud humana depende de quienes lleven a cabo el procedimiento de evaluación. No obstante, la determinación de si la información científica en la que se basó esta evaluación del riesgo, u otros documentos citados por las CE, demuestra que existe dicho potencial es otra cuestión. En mi opinión, ninguna parte de la información facilitada por las CE demuestra posibles efectos adversos para las personas de ninguna de las seis hormonas presentes en la carne de ganado vacuno al que se administran para estimular su crecimiento, en las concentraciones a las que estarían expuestos los consumidores de dicha carne. Los estudios sobre genotoxicidad no proporcionan pruebas convincentes sobre posibles efectos nocivos para los consumidores. Las pruebas indican que las hormonas no son genotóxicas *in vivo*, ni siquiera en dosis mucho mayores que las que contendría la carne de ganado vacuno tratado. Los efectos cancerígenos observados concuerdan totalmente con un modo de acción de tipo hormonal que presenta un umbral que estaría muy por encima de la ingesta derivada del consumo de carne de ganado vacuno tratado. Otros efectos de las hormonas, que se han observado en animales de experimentación o en sujetos expuestos, se producen con dosis mucho mayores que las dosis a las que estarían expuestos los consumidores por el consumo de carne de ganado vacuno tratado. Por consiguiente, no habría ningún riesgo de esos efectos en los seres humanos como resultado de esa exposición. Los posibles efectos endocrinos de la exposición a dosis bajas de hormonas como el estradiol son objeto de considerable debate. No obstante, todos los principales estudios sobre el tema han concluido que, si bien hay lagunas en la información, no hay pruebas de que la exposición a dosis bajas produzca efectos nocivos en los seres humanos.

409. "El análisis de los datos de seres humanos, aunque es motivo de preocupación, no ha proporcionado hasta ahora, por sí solo, pruebas sólidas de asociaciones causales directas entre la exposición a dosis bajas (es decir, las concentraciones medidas en la población general) de sustancias químicas con disrupción del sistema endocrino y efectos adversos para la salud" (Damstra y otros (2002)).

Damstra T., Barlow S., Bergman A., Kavlock R. y Van der Kraak G. (2002). Global Assessment of the State-of-the-Science of Endocrine Disruptors. Publicación de la OMS que lleva la signatura WHO/PCS/EDC/02.2. Organización Mundial de la Salud, Ginebra, Suiza.

410. "Sin embargo, resulta en alguna medida tranquilizador que, tras investigaciones importantes realizadas en la última década, no se hayan obtenido resultados concluyentes que demuestren que la exposición ambiental a dosis bajas de sustancias con actividad endocrina cause enfermedades en seres humanos" (Miyamoto y Burger (2003)).

411. La pregunta relativa al tipo de pruebas que se necesitarían para demostrar esos posibles efectos adversos presupone que son demostrables. Para poder demostrar si los efectos se producen o no sería necesario realizar estudios de exposición multisistémica en seres humanos por consumo de carne de ganado vacuno tratado. En dichos estudios sería necesario utilizar métodos analíticos muy sensibles, capaces de determinar, en primer lugar, si se produce algún cambio en las concentraciones de hormonas circulantes. Los estudios tendrían que realizarse en subgrupos de población de interés, como los varones prepúberes. También sería necesario hacer estudios epidemiológicos, en los que habría que evaluar cuidadosamente tanto la exposición como sus consecuencias. No obstante, es preciso hacer hincapié en que, teniendo en cuenta la información disponible, considero que el riesgo de que el consumo de carne de ganado vacuno tratado produzca efectos adversos en los seres humanos es mínimo.

412. Mi respuesta a esta pregunta habría sido la misma cuando se adoptó la Directiva de las CE, en septiembre de 2003.

Dr. Guttenplan

413. Se han presentado cálculos (réplica de las CE, párrafo 122) que sugieren que incluso con porcentajes bajos de biodisponibilidad de estrógeno, las concentraciones en la carne podrían hacer que el estrógeno biodisponible superara la tasa de producción diaria de estradiol en niños prepúberes (réplica de las CE, párrafo 122). Aunque los Estados Unidos y el Canadá cuestionan la exactitud del análisis usado originalmente para determinar las concentraciones bajas de estrógenos existentes en niños, informes recientes (Wang S., Paris F., Sultan C.S., Song R.X., Demers L.M., Sundaram B., Settlege J., Ohorodnik S. y Santen R.J. *Recombinant cell ultrasensitive bioassay for measurement of estrogens in postmenopausal women. J Clin Endocrinol Metab*, 90:1407-1413, 2005 y referencias citadas) indican que las concentraciones publicadas más recientemente que utilizan las CE son exactas. Además, las concentraciones en mujeres posmenopáusicas eran también muy bajas. No obstante, en los cálculos mencionados se utilizan otras aproximaciones. En el caso de los niños prepúberes, incluso teniendo en cuenta la escasa biodisponibilidad y bajas concentraciones del estrógeno en la carne, parece posible que ingieran cantidades que se diferencien en menos de un orden de magnitud de la producción diaria, que es superior a la IDA de la FDA, lo que sugiere que existe cierto riesgo para este grupo de población. Si el estradiol produce efectos genotóxicos en los niños, esos efectos podrían manifestarse a lo largo de toda la vida, puesto que las mutaciones que ocasionan los daños en el ADN son permanentes. Podrían aparentemente utilizarse ahora métodos de análisis más exactos para medir el efecto del consumo de carne de ganado vacuno tratado con hormonas en las concentraciones sanguíneas de estrógeno en niños y en mujeres posmenopáusicas. Si pudiera realizarse, este experimento sería útil para corroborar o rebatir los argumentos de las CE.

414. En 2003 habría dado una respuesta con menor grado de certeza, dado que entonces el análisis de las concentraciones séricas de estrógenos no contaba con la validación con que cuenta ahora.

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

Dr. Boisseau

415. Es cierto, según consta en el apartado 4.3 del Dictamen de 2002 del SCVPH, que los datos relativos a la genotoxicidad de las hormonas se han obtenido en análisis realizados únicamente con sustancias individuales, como se ha hecho siempre en todos los estudios de toxicidad considerados en todas partes en las evaluaciones del riesgo de los residuos de los medicamentos veterinarios. Teniendo en cuenta que se ha demostrado que la progesterona y la testosterona no son genotóxicas, no es probable que los análisis de las combinaciones de progesterona o testosterona con estradiol-17 β hubieran detectado efectos sinérgicos distintos de los obtenidos con cada sustancia por separado.

Dr. Guttenplan

416. La información presentada indica, efectivamente, que la progesterona y la testosterona se utilizan únicamente en combinación con estradiol-17 β u otros compuestos estrogénicos en los preparados comerciales (apartados 4.2 y 4.3 del Dictamen del SCVPH de 2002).

417. En principio, el uso de mezclas debería complicar las evaluaciones del riesgo y los experimentos científicos, ya que habría que evaluar o investigar cada componente por separado y en combinación, y esta es una empresa laboriosa, dado que los agentes individuales pueden producir efectos aditivos, inhibidores o sinérgicos, o no producir ningún efecto. A la luz de las pruebas presentadas, parece que el estrógeno es, con mucho, el agente que genera un riesgo mayor, y, dado que las concentraciones de todas las hormonas en la carne de vacuno son muy reducidas, es poco probable que afecten a la potencia del estrógeno. Sin embargo, no parecen haberse realizado experimentos sobre los efectos de las combinaciones, de modo que existe cierta incertidumbre al respecto.

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

Dr. Boisseau

418. El nivel de riesgo aceptable que contemplan las normas del Codex para cada una de las cinco hormonas en cuestión, al igual que para las demás sustancias evaluadas hasta el momento, se expresa en las IDA establecidas para cada sustancia. La intención del procedimiento de evaluación del riesgo aprobado por el Codex y que aplica el JECFA es que la cantidad de residuos expresada por una IDA represente la cantidad de dichos residuos que los consumidores pueden ingerir diariamente durante toda la vida sin que produzcan problemas de salud. Es evidente que este planteamiento es distinto del objetivo expreso de las Comunidades Europeas de "no asumir riesgos derivados de la exposición a residuos adicionales innecesarios en la carne de animales a los que se ha administrado hormonas para estimular su crecimiento", cuyo cumplimiento implica que estas cinco hormonas no se utilicen. Esta afirmación se apoya probablemente en la idea de que los promotores del crecimiento plantean un problema concreto en términos de la evaluación de la relación entre beneficios y riesgos derivados de su uso. En el caso de los medicamentos veterinarios usados con fines terapéuticos, los riesgos tienen relación con la salud humana y los beneficios con la salud animal, lo que puede considerarse ético. En el caso de los promotores del crecimiento, el beneficio es "únicamente" económico y, por este motivo, las Comunidades Europeas no pueden aceptar ningún riesgo, ni siquiera teórico, derivado del uso de estos promotores del crecimiento cuya única finalidad es aumentar los beneficios económicos.

Dr. Boobis

Nivel de riesgo aceptable

419. Las normas del Codex para las hormonas en cuestión contemplan "la ausencia de riesgos apreciables derivados de la exposición diaria durante toda la vida" (definición de IDA según la OMS, 1996, 2001 y el CVMP, 2005). Este criterio se basa en la conclusión del JECFA de que hay umbrales para todos los efectos adversos posibles de las hormonas. Mediante una NOAEL o un valor equivalente en caso necesario, como la LOAEL, y los coeficientes de incertidumbre (o de seguridad) pertinentes, se determina un nivel de exposición tal que, para niveles inferiores, el riesgo se considera mínimo, es decir, la IDA (véanse mis respuestas a las preguntas 7 a 12). Nunca se ha cuantificado el posible nivel de riesgo residual, pero se considera socialmente aceptable. La norma del Codex es equivalente al objetivo expreso de las Comunidades Europeas de "no asumir riesgos derivados de la exposición a residuos adicionales innecesarios en la carne de animales a los que se ha administrado hormonas para estimular su crecimiento" y, de hecho, coincide con la definición de las IDA del CVMP (2005). La razón es que las CE emplean el mismo marco conceptual de evaluación del riesgo para establecer las IDA que el JECFA, de manera que, si los datos se interpretan de la misma forma, no debería haber diferencias en el nivel de riesgo determinado en la evaluación del riesgo. Desde el punto de vista científico, la diferencia se debe al modo en que se interpretan los datos, en particular si se considera, o no, que hay un umbral para los efectos en cuestión.

420. No obstante, debe recalcarce la distinción entre evaluación del riesgo y gestión del riesgo (véase mi respuesta a la pregunta 5). La decisión de invocar el principio de precaución es propia de la gestión del riesgo, y no procede desarrollar este aspecto en detalle en mis respuestas. En la adopción de decisiones de gestión del riesgo se toman en consideración los resultados de la evaluación del riesgo, incluida una evaluación de la incertidumbre asociada a dichos resultados. En la gestión del riesgo es preciso sopesar la evaluación del riesgo y otra serie de factores para llegar a una conclusión. Por consiguiente, la cuestión, en parte, no es tanto el nivel de riesgo que se considera aceptable sino el grado de preocupación que produce la posibilidad de que los cálculos del riesgo sean incorrectos.

Dr. Guttenplan

421. El Codex ha establecido IDA para las hormonas (salvo para el MGA, que no he podido encontrar), pero afirma que no es necesario establecer LMR dado que no es probable que la carne de animales criados con arreglo a las buenas prácticas ganaderas comporte un riesgo para la salud humana (Canadá - Prueba documental 22, lista de normas del Codex), lo que no se corresponde con el objetivo expreso de las CE. Las CE sostienen que el estrógeno, y posiblemente las demás hormonas, conllevan algún riesgo potencial, si bien no han determinado el nivel de ese riesgo.

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

Dr. Boisseau

422. Las Comunidades Europeas no evaluaron de forma cuantitativa en qué medida los residuos de las hormonas del crecimiento en la carne potencian los "riesgos aditivos derivados de las exposiciones acumulativas de las personas a peligros múltiples, además de la producción endógena de algunas de estas hormonas por los animales y las personas". Además, las Comunidades Europeas reconocen esto cuando afirman, en el párrafo 151 de sus respuestas a las preguntas del Grupo Especial, que "no hay necesidad de comparar (si tal cosa fuera posible) las dos situaciones (los residuos de las hormonas en la carne del ganado al que no se han administrado hormonas que estimulan el crecimiento y los que existen en la carne del ganado al que se han administrado hormonas) y tratar luego de cuantificar en qué medida un riesgo es superior al otro". Por consiguiente, se puede pensar que la posición de las Comunidades Europeas es una cuestión de principio. En esta posición influyen consideraciones relativas a la gestión del riesgo y la aplicación del llamado principio de precaución.

423. Mi respuesta no habría sido diferente cuando se adoptó la Directiva de las CE, en septiembre de 2003.

Dr. Boobis

Riesgos aditivos

424. Esta cuestión engloba dos aspectos diferentes. Uno es el conocido como riesgo global, que se ha definido como "la probabilidad de que se produzca un efecto adverso para la salud como consecuencia de la exposición, por todas las vías de exposición, a una única sustancia" (US EPA, 2001). Por consiguiente, la cuestión es en qué medida la exposición a una hormona natural presente en la carne del ganado vacuno tratado se suma a los niveles endógenos de la misma hormona y a la exposición a dicha hormona procedente de cualquier otra fuente, por ejemplo en forma de agente terapéutico.

425. El segundo es el riesgo acumulativo, que se ha definido como "la probabilidad de que se produzca un efecto adverso para la salud como consecuencia de la exposición, por todas las vías de exposición, a un grupo de sustancias con un mecanismo de toxicidad común" (US EPA, 2001). En este caso, la cuestión es en qué medida se acumulan compuestos que producen efectos similares, entre sí y con otras sustancias similares, tanto de origen exógeno como endógeno.

Agencia de Protección del Medio Ambiente de los Estados Unidos, Oficina de programas relativos a los plaguicidas (2001). General Principles For Performing Aggregate Exposure And Risk Assessments (<http://www.epa.gov/pesticides/trac/science/aggregate.pdf>).

426. Ni en los dictámenes de las CE ni en otros documentos citados por las CE se cuantifica la contribución de los residuos de las hormonas a las exposiciones globales o acumuladas a peligros múltiples. El riesgo global en el que una de las principales exposiciones proviene de una sustancia endógena es común sobre todo en el caso de las vitaminas y los minerales esenciales. Sin embargo, en estos casos las exposiciones preocupantes son principalmente exógenas, dado que no existe producción endógena de la mayor parte de las vitaminas y minerales (véase SCF, 2000). No obstante, hay algunas excepciones, como la vitamina D. En este caso, el *Comité Científico de la Alimentación Humana* (2002) tuvo en cuenta la tasa de producción endógena al calcular un nivel de ingesta máximo tolerable. Una consideración importante fue la medida en que la exposición exógena modificaba las concentraciones de la vitamina activa en circulación. Este enfoque es similar al adoptado por el *JECFA* (2000b) con respecto a las hormonas naturales, en el que la exposición se calibró con respecto a las dosis que producían o no producían cambios en las concentraciones de la hormona en circulación.

SCF (Scientific Committee on Food) (2000). Guidelines for the development of tolerable upper intake levels for vitamins and minerals. SCF/CS/NUT/UPPLEV/11 Final (http://ec.europa.eu/food/fs/sc/scf/out80a_en.pdf).

SCF (Scientific Committee on Food) (2002). Opinion of the Scientific Committee on Food on the Tolerable Upper Intake Level of Vitamin D. SCF/CS/NUT/UPPLEV/38 Final (http://ec.europa.eu/food/fs/sc/scf/out157_en.pdf).

427. La cuestión del riesgo acumulativo es más compleja. De hecho, estas consideraciones sólo se tienen en cuenta actualmente en circunstancias muy concretas, como en el caso de las dioxinas y los organofosfatos. En la UE no se han realizado de forma sistemática esas evaluaciones del riesgo acumulativo derivado de residuos de plaguicidas o de medicamentos veterinarios en los alimentos. De hecho, no hay actualmente acuerdo sobre la metodología adecuada (véase *CE, 2005b*) y no parece que se vayan a realizar en un futuro próximo evaluaciones de este tipo de los residuos de los medicamentos veterinarios. Por consiguiente, las evaluaciones del riesgo se realizan para los compuestos individuales. No obstante, debe subrayarse que cualquier grupo de evaluación del riesgo examinará las sustancias caso por caso y la ausencia de una metodología acordada no impedirá necesariamente que se tome en consideración el riesgo acumulativo en caso de que se considere un aspecto importante que requiera atención inmediata.

CE (2005b). Reglamento (CE) N° 396/2005 del Parlamento Europeo y del Consejo, de 23 de febrero de 2005, relativo a los límites máximos de residuos de plaguicidas en alimentos y piensos de origen vegetal y animal y que modifica la Directiva 91/414/CEE del Consejo (http://europa.eu.int/eur-lex/lex/LexUriServ/site/es/oj/2005/l_070/l_07020050316es00010016.pdf).

428. La importancia de los riesgos globales y de los acumulativos dependerá fundamentalmente de si existe o no un umbral en la relación dosis-respuesta. Uno de los argumentos de las CE es que las hormonas pueden producir cáncer mediante un mecanismo genotóxico, y que no existe un umbral para este mecanismo. Si esto fuera cierto, sería sin duda correcto afirmar que cualquier exposición adicional entrañaría un incremento del riesgo, suponiendo que la relación dosis-respuesta fuera de tipo lineal, sin umbral. Este es el supuesto admitido por omisión en tales circunstancias. En este supuesto, el incremento del riesgo es función de la magnitud del cambio de la exposición general, con respecto a los niveles endógenos existentes, ocasionado por la exposición adicional a las hormonas presentes en la carne del ganado vacuno tratado. En cambio, en el caso de los compuestos que tienen el mismo mecanismo de acción, si existiera un umbral para todos los efectos biológicos objeto de examen, las exposiciones adicionales sólo se considerarían peligrosas si la consiguiente exposición corregida teniendo en cuenta la potencia de cada compuesto superase el umbral (la IDA) (*Silva y otros (2002)*).

429. Mi respuesta habría sido la misma cuando se adoptó la Directiva de las CE, en septiembre de 2003.

Silva E., Rajapakse N. y Kortenkamp A. (2002). Something from "nothing"-eight weak estrogenic chemicals combined at concentrations below NOECs produce significant mixture effects. Environmental Science and Technology, 36:1751-1756.

Dr. Guttenplan

430. En general, las CE no tratan de evaluar "los riesgos aditivos derivados de las exposiciones acumulativas de las personas a peligros múltiples, además de la producción endógena de algunas de estas hormonas por los animales y las personas". Sin embargo, como expliqué en la respuesta a la pregunta 52, se ha presentado una comparación aproximada entre la cantidad de estrógeno aportada por el consumo de carne de ganado vacuno tratado con hormonas y la cantidad producida habitualmente en los niños prepúberes.

431. Mi confianza en estos cálculos habría sido en 2003 menor que la que tengo ahora, gracias a la mejora de las técnicas de análisis.

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

Dr. Boisseau

432. El JECFA/Codex tuvo en cuenta estos "riesgos aditivos" en su evaluación del riesgo de las hormonas naturales y concluyó que, dado el amplio margen de seguridad entre la ingesta máxima estimada de residuos de estas hormonas y las correspondientes IDA establecidas, la ingesta estimada de estos residuos no ocasionaba ningún riesgo para la salud de los consumidores. El JECFA/Codex no tuvo en cuenta estos "riesgos aditivos" en su evaluación del riesgo asociado a las hormonas del crecimiento sintéticas. No existen, que yo sepa, directrices reconocidas internacionalmente para la realización de evaluaciones de los "riesgos aditivos".

Dr. Boobis

Consideración de los efectos aditivos por el JECFA/Codex

433. El JECFA/Codex sí tuvo en cuenta el riesgo global derivado de la exposición a las hormonas naturales cuando había residuos de esas hormonas en la carne de ganado vacuno tratado. Se consideró que tales exposiciones producían un aumento nimio de la exposición general a sustancias con actividad hormonal de otras fuentes exógenas y, en particular, de fuentes endógenas (*JECFA, 2000*). El JECFA/Codex no utilizó un método formal para evaluar el riesgo acumulativo asociado a la exposición a las hormonas. No obstante, el JECFA sí tuvo en cuenta que todas las curvas dosis-respuesta correspondientes a los posibles efectos adversos de las hormonas presentaban umbrales y que en todas las hormonas había un margen considerable de exposición entre la IDMT y la ADI. Por consiguiente, se concluyó que la exposición a los residuos que pudiera contener la carne de ganado vacuno tratado no ocasionaría riesgos adicionales a los de fondo. En una evaluación del riesgo acumulativo es preciso tener en cuenta las modalidades de exposición. No es correcto suponer que el nivel de exposición a cada sustancia será el de la IDMT, ya que ello implicaría una exposición crónica a cada hormona a la concentración máxima posible para todas ellas. Para evitar aplicar en la evaluación este criterio conservador exacerbado, se han utilizado en la evaluación del riesgo acumulativo métodos probabilísticos de evaluación de la exposición (*US EPA, 2002*).

434. El JECFA ha desarrollado métodos específicos para la realización de una evaluación del riesgo asociado a las dioxinas y las sustancias relacionadas que tienen un mecanismo de acción común (*JECFA, 2002a*). Se han aplicado en pequeña medida métodos *ad hoc* para determinadas combinaciones de plaguicidas y medicamentos veterinarios, por ejemplo, cuando existe un metabolito común. No obstante, no hay directrices internacionales acordadas para la realización de una evaluación completa del riesgo acumulativo. Una de las dificultades es la obtención de datos representativos del consumo de sustancias utilizadas en la elaboración de alimentos. Algunas de las cuestiones planteadas y métodos desarrollados han sido examinados por *Wilkinson y otros (2000)*. Sin embargo, debe señalarse que estos métodos pueden aplicarse en el caso de compuestos que comparten lo que se ha definido como un mecanismo común, es decir, para los que existe un riesgo acumulativo. No hay acuerdo internacional sobre el modo en que debe realizarse una evaluación del riesgo combinado ocasionado por compuestos que actúan a través de los mecanismos cancerígenos sugeridos por las CE para las hormonas, a saber, la genotoxicidad por una interacción directa o indirecta con el ADN. Si supusiéramos que el efecto no presenta umbral y aplicáramos el principio ALARP (tan bajo como sea razonablemente factible), no sería necesario realizar una evaluación del riesgo acumulativo derivado de estos compuestos.

JECFA (2002a). *Safety Evaluation of Certain Food Additives and Contaminants: Polychlorinated Dibenzodioxins, Polychlorinated Dibenzofurans, and Coplanar Polychlorinated Biphenyls*. WHO Food Additives Series: 48, OMS, Ginebra.

Agencia de Protección del Medio Ambiente de los Estados Unidos (2002). *Organophosphate Pesticides: Revised Cumulative Risk Assessment* (<http://www.epa.gov/pesticides/cumulative/rra-op/>).

Wilkinson C.F., Christoph G.R., Julien E., Kelley J.M., Kronenberg J., McCarthy J. y Reiss R. (2000). *Assessing the risks of exposures to multiple chemicals with a common mechanism of toxicity: how to cumulate?* *Regulatory Toxicology and Pharmacology*, **31**:30-43.

Dr. Guttenplan

435. Pude encontrar una evaluación de los riesgos aditivos de las hormonas en los documentos, y no me consta que existan directrices internacionalmente reconocidas.

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

Dr. Boisseau

436. La observación del Canadá -"una única molécula [...] deja de considerarse tan peligrosa [...] de forma inexplicable"- se refiere al supuesto teórico de que una única molécula de un compuesto genotóxico, en contacto con material genético humano, podría probablemente dañarlo y, por consiguiente, inducir un proceso cancerígeno. Esta preocupación sirve en cierta medida de respaldo de la posición de las Comunidades Europeas sobre el estradiol-17 β . Por consiguiente, comenzando por este supuesto teórico y más bien extremo, el Canadá cuestiona la autorización por las Comunidades Europeas del uso de estradiol-17 β para fines terapéuticos y zootécnicos. Es preciso señalar que, según la Directiva 2003/74/CE, el estradiol-17 β puede utilizarse únicamente para tres indicaciones terapéuticas concretas y únicamente hasta el 16 de octubre de 2006 para la inducción del estro. Las Comunidades Europeas consideran que, dadas las condiciones de estos usos del estradiol-17 β (número limitado de animales tratados, uso durante un período limitado de la vida de dichos animales y muy baja probabilidad de que los animales sean sacrificados después del tratamiento), la exposición de los consumidores a residuos del estradiol-17 β como consecuencia de estos usos puede considerarse insignificante. Si bien puede aceptarse, este supuesto de las CE plantea, no obstante, un problema de principio, ya que constituye una excepción con respecto a la postura muy estricta de las CE de que no se puede aceptar ningún aumento de la exposición de los consumidores a residuos del estradiol-17 β . Tan pronto como aceptan considerar insignificantes estos residuos derivados de estos usos terapéuticos y zootécnicos del estradiol-17 β , las Comunidades Europeas inician un procedimiento de evaluación cuantitativa o, por lo menos semicuantitativa, de la exposición a estos residuos del estradiol-17 β y, a partir de ese momento, no tienen razones válidas

para oponerse a considerar una evaluación de la exposición más amplia, que abarque todos los residuos derivados de las diferentes fuentes de estradiol-17β. Ya hice esta observación en mi respuesta a la pregunta 31.

437. Mi respuesta no habría sido diferente cuando se adoptó la Directiva de las CE, en septiembre de 2003.

Dr. Boobis

Exposición global y acumulativa a las hormonas

438. Según se indica más arriba (en mi respuesta a la pregunta 56), se ha denominado exposición global a las exposiciones combinadas a la misma sustancia procedente de más de una fuente y se ha denominado exposición acumulativa a la exposición a más de un compuesto con el mismo mecanismo de acción. Que yo sepa, las CE no tienen en cuenta los tratamientos hormonales del ganado vacuno para fines diferentes de la promoción del crecimiento, como los fines terapéuticos, en su evaluación de los efectos globales o acumulativos del consumo de carne de ganado vacuno tratado con promotores del crecimiento. Sin embargo, debo aclarar esta respuesta. En primer lugar, la cuestión del riesgo global y acumulativo, según los he descrito antes (en mi respuesta a la pregunta 56), se basa en supuestos acerca de la naturaleza de la relación dosis-respuesta. En segundo lugar, aunque no es probable dada la postura de las CE sobre las hormonas promotoras del crecimiento, la necesidad de tener en cuenta las otras exposiciones dependería de cuán distante se considerara la exposición de un posible umbral, es decir, del margen de exposición. Mi respuesta habría sido la misma cuando se adoptó la Directiva de las CE, en septiembre de 2003.

Dr. Guttenplan

439. Las CE no tienen en realidad en cuenta en sus evaluaciones del riesgo los tratamientos hormonales del ganado vacuno para fines diferentes de la promoción del crecimiento, como los fines terapéuticos o zootécnicos. Sus motivos se resumen en el párrafo 114 de la Comunicación de réplica de las CE a los Estados Unidos: "Las únicas excepciones a la prohibición de la carne de ganado vacuno tratado con hormonas se hicieron para la utilización de algunas de estas sustancias para fines terapéuticos y zootécnicos para los que no parecía haber otras opciones eficaces y viables. Esta excepción se basó en el criterio de que, dada la naturaleza y duración limitada de los tratamientos, las cantidades limitadas administradas y las estrictas condiciones impuestas para evitar el uso incorrecto, dicho uso no constituía un peligro para la salud pública." Esta respuesta es razonable. Mi respuesta no habría sido diferente en 2003.

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

Dr. Boisseau

440. Mi respuesta a la pregunta 55 también se aplica a esta pregunta.

Dr. Boobis

Relación entre el riesgo y la dosis

441. De nuevo, esto depende fundamentalmente de la conclusión sobre la naturaleza de la relación dosis-respuesta. El JECFA ha llegado a la conclusión de que había un umbral para todos los posibles efectos adversos de las hormonas y que era posible establecer las IDA correspondientes. Por consiguiente, según se ha indicado antes, se considera insignificante el riesgo derivado de niveles de exposición inferiores a la IDA. La exposición estimada debida al consumo de carne de ganado vacuno tratado daría lugar a ingestas de hormonas muy inferiores a las IDA respectivas y, en el caso del estradiol, la ingesta sería sólo el 1,5 por ciento de la IDA (*JECFA, 2000a, b*). Por consiguiente, y dentro de límites muy amplios, un aumento de la exposición no aumentaría el riesgo mientras no se supere la IDA. Debe señalarse también que, para los criterios de valoración críticos examinados en la evaluación del JECFA, incluido el cáncer, el riesgo sólo sería significativo en caso de exposición prolongada (*Coombs y otros (2005)*). Por consiguiente, se consideraría que la exposición ocasional, incluso a niveles superiores a la IDA, no produce un riesgo apreciable.

Dr. Guttentplan

442. Esta afirmación de las CE es realmente muy poco sólida. No obstante, la alternativa sería sugerir un riesgo que podría ser muy inexacto, debido a las limitaciones derivadas de la ausencia de datos fiables sobre las concentraciones de hormonas en la carne. Quizá habría sido mejor sugerir varias hipótesis, que se podrían validar o refutar en estudios posteriores.

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

Dr. Boisseau

443. La información científica citada por las Comunidades Europeas permite señalar efectos adversos sobre el sistema inmunitario de sustancias con actividad hormonal. No obstante, como las Comunidades Europeas no han utilizado estos datos para hacer ninguna evaluación cuantitativa del riesgo que tenga probabilidades de establecer, para estos efectos asociados a las propiedades hormonales de los promotores del crecimiento, umbrales e IDA diferentes de los propuestos por el JECFA, no es posible concluir que esta información científica permite determinar ningún efecto adverso sobre el sistema inmunitario asociado al consumo de carne de ganado vacuno tratado con los promotores del crecimiento en cuestión.

444. Mi respuesta no habría sido diferente cuando se adoptó la Directiva de las CE, en septiembre de 2003.

Dr. Boobis

Efectos sobre el sistema inmunitario

445. En la información relativa a los efectos de hormonas como el estradiol sobre el sistema inmunitario citada por las CE no se identifica ningún efecto adverso resultante del consumo de carne de ganado vacuno tratado. En general, sólo se observaron pruebas claras de efectos sobre el sistema inmunitario a dosis altas. No hay datos que demuestren que dosis como las resultantes del consumo

de carne de animales tratados producen efecto alguno sobre el sistema inmunitario (*JECFA, 2000b; CVMP, 1999*). Debe señalarse asimismo que, en el caso de los efectos sobre el sistema inmunitario, es fundamental tener en cuenta la relación entre el nivel de exposición y los niveles endógenos. Dado el amplio margen de exposición correspondiente a la ingesta prevista de residuos en carne de animales tratados, no se prevé ningún efecto sobre el sistema inmunitario, ya que la modulación del sistema inmunitario es dependiente de la dosis y estos efectos presentan umbrales (*Barton y Clewell (2000); Kroes y otros (2004)*).

446. Mi respuesta no habría sido diferente cuando se adoptó la Directiva de las CE, en septiembre de 2003.

Barton H.A. y Clewell H.J. 3º (2000). Evaluating noncancer effects of trichloroethylene: dosimetry, mode of action, and risk assessment. Environ Health Perspect, 108 (Suplemento 2):323-334.

Kroes R., Renwick A.G., Cheeseman M., Kleiner J., Mangelsdorf I., Piersma A., Schilter B., Schlatter J., van Schothorst F., Vos J.G. y Wurtzen G.; Filial europea del Instituto Internacional de las Ciencias de la Vida (2004). Structure-based thresholds of toxicological concern (TTC): guidance for application to substances present at low levels in the diet. Food and Chemical Toxicology, 42:65-83.

Dr. Guttenplan

447. Se ha prestado una atención considerable a la relación entre los estrógenos y las enfermedades autoinmunitarias (Dictamen del SCVPH, 30 de abril de 1999, apartado 2.4). Hay pruebas de que los estrógenos pueden estar relacionados con el lupus, la artritis reumatoide y la tiroiditis. Además, se cree que las alergias pueden estar relacionadas, al menos en parte, con los estrógenos. Los estudios con animales de experimentación tampoco mostraron efectos relacionados con el sistema inmunitario, aunque no se sabe con certeza si los tipos de efectos que podrían darse en seres humanos se detectarían en estos animales. Ningún estudio concluyente ha relacionado las enfermedades mencionadas con la ingesta de carne de animales tratados con hormonas.

448. Mi respuesta no habría sido diferente en 2003.

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

Dr. Boisseau

449. No entiendo esta pregunta, ya que el MGA se utiliza únicamente como aditivo para piensos y las otras cinco hormonas no se utilizan como aditivo para piensos. Con respecto a la evaluación de la exposición, el riesgo es potencialmente mayor cuando los promotores del crecimiento se administran mediante implantes, ya que hay más "posibilidades" en términos de usos incorrectos o indebidos. No obstante, a este respecto, la información científica citada por las Comunidades Europeas no señala ni evalúa si existe alguna diferencia, en términos de posibles efectos adversos sobre la salud humana resultantes del consumo de carne de ganado vacuno tratado con hormonas con fines de promoción del crecimiento, entre la administración de estas hormonas como aditivos del pienso o por medio de implantes.

Dr. Boobis

Importancia del modo de utilización de las hormonas

450. La información científica citada por las CE no indica ninguna diferencia, en términos de posibles efectos adversos en la salud humana del consumo de carne de ganado vacuno tratado con hormonas con fines de promoción del crecimiento, entre la administración de las hormonas como aditivos en los piensos o por medio de implantes, y no me consta que haya ninguna diferencia. No cabría prever que las hubiera, ya que la ingesta máxima sería en todos los casos muy inferior a la IDA. No obstante, existe una situación que, al menos en teoría, podría dar lugar a efectos diferentes: el uso incorrecto o indebido de los compuestos utilizados como promotores del crecimiento podría ocasionar una ingesta mayor, debido a la mala colocación del implante o a la entrada en la cadena alimentaria de tejido que contiene el implante (es decir, la oreja de la vaca). Sin embargo, aunque los niveles de exposición aumentarían en estos casos, sería en cualquier caso improbable que superaran la IDA, y desde luego no por mucho tiempo. Además, es improbable que se produzca tal situación, dada la forma en la que se utilizan y controlan las hormonas.

Dr. Guttenplan

451. No parece que esta cuestión haya sido abordada de forma específica, pero el MGA es la única hormona que podría administrarse por ambos métodos. La posibilidad de una exposición excesiva al MGA existe en las dos vías de administración (oral e implante), pero no puede afirmarse -y no me consta- que una de las vías contribuya con mayor probabilidad a la presencia de concentraciones elevadas en la carne (SCVPH, apartado 4.1.4).

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

Dr. Boisseau

452. Es difícil contestar esta pregunta, porque no sé realmente con qué información contaban las Comunidades Europeas cuando aprobaron su Directiva (en septiembre de 2003). Por otro lado, siempre es posible pedir más información para aclarar más cuestiones, de modo que la voluntad de eliminar toda incertidumbre científica podría dar lugar a un proceso de evaluación interminable.

453. Mi respuesta no habría sido diferente de haber tenido en cuenta la información científica proporcionada después de la aprobación de la Directiva de las CE, en septiembre de 2003.

Dr. Boobis

Disponibilidad de información para la evaluación del riesgo antes de septiembre de 2003

454. En mi opinión, las CE disponían de información suficiente para estar en condiciones de evaluar los riesgos para la salud humana derivados del consumo de carne de ganado vacuno tratado con cualquiera de las seis hormonas en cuestión (véase, en mis observaciones anteriores, una explicación más detallada que justifica esta respuesta). Mi respuesta no habría sido diferente cuando se adoptó la Directiva de las CE, en septiembre de 2003.

Dr. Guttenplan

455. La información científica indica que todas las hormonas tienen posibilidades de producir efectos adversos. No obstante, las posibilidades de evaluación del riesgo (cuantitativa o cualitativa) no son las mismas para todos los compuestos.

456. La progesterona y la testosterona se han investigado ampliamente, su evaluación parece correcta y se basa en la dosis sin efecto y en un coeficiente de seguridad. (52ª reunión del JECFA, informe WHA TRS 893.)

457. La información disponible sobre la trembolona y el zeranol es más limitada, y la mayoría procede de estudios *in vitro* (Dictamen del SCVPH de 2002) o no es reciente (por ejemplo, el informe de la 34ª reunión del JECFA es de 1989 y el informe de la 32ª reunión, de 1988). No obstante, ambos compuestos tienen, al parecer, una capacidad estrogénica potencialmente significativa. Los métodos experimentales y analíticos han mejorado, pero no parece posible establecer IDA exactas en este momento. Se necesitan todavía estudios en animales de experimentación y estudios sobre las concentraciones en la carne de vacuno. No obstante, con la información disponible cuando se adoptó la Directiva, no podía descartarse la posibilidad de que existieran efectos adversos.

458. Acetato de melengestrol. La evaluación del acetato de melengestrol parece correcta. Se han realizado estudios concienzudos sobre su metabolismo y capacidad estrogénica. No se proporcionó información sobre concentraciones efectivas en la carne de vacuno. (JECFA 62 FNP 41/16.)

459. Mi opinión no habría sido diferente en 2003.

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

Dr. Boisseau

460. La información científica en la que se basan las Comunidades Europeas ha proporcionado sin duda nuevos e interesantes datos potencialmente útiles para realizar la evaluación del riesgo derivado de los residuos de promotores del crecimiento. No obstante, estos nuevos datos no demuestran que haya importantes lagunas, insuficiencias y contradicciones en la información científica utilizada por el JECFA para la realización de sus evaluaciones del riesgo. Para decidir si son o no necesarios más estudios científicos antes de poder evaluar el riesgo para la salud humana derivado del consumo de carne de ganado vacuno tratado con estas hormonas con fines de promoción del crecimiento, sería preciso realizar una evaluación del riesgo temporal con estos nuevos datos, con el fin de comprobar en qué medida difieren significativamente las conclusiones de esta evaluación del riesgo temporal de las alcanzadas anteriormente por el JECFA. Si fuera así, sería necesario, determinar en ese momento, qué estudios adicionales sería necesario realizar para aclarar todas las cuestiones pendientes y completar la evaluación del riesgo derivado de los residuos de hormonas utilizadas como promotores del crecimiento.

461. Mi respuesta no habría sido diferente cuando se adoptó la Directiva de las CE, en septiembre de 2003.

Dr. Boobis

Información adicional proporcionada por los estudios iniciados desde 1997

Técnicas analíticas y bioanálisis para la detección

462. El SCVPH (2002) consideró que los estudios sobre el desarrollo de métodos analíticos mejorados no eran concluyentes:

463. "A pesar de haber producido varios resultados analíticos positivos, el reducido número de muestras analizadas en este estudio no permite una validación calificada de características típicas como la sensibilidad, especificidad, exactitud y reproducibilidad" (estudio 1, estudio 8). Estoy de acuerdo con esta conclusión.

464. "Los resultados obtenidos sugieren que el uso de levadura recombinante y de hepatocitos de trucha arco iris para detectar compuestos estrogénicos no está justificado, dada su falta de sensibilidad" (estudio 9). Estoy de acuerdo con esta conclusión. Cabe señalar que, a pesar de utilizar estrategias similares, el límite de sensibilidad del análisis de activación de un gen indicador de levadura utilizado por Le Guevel y Pakdel (2001) en el estudio 9 fue sustancialmente menor que el de Klein y otros (1994).

Metabolismo vacuno del estradiol-17 β y capacidad estrogénica de los residuos

465. Una de las observaciones potencialmente relevantes fue la detección de ésteres de estradiol con ácidos grasos producidos en el ganado vacuno tras el tratamiento (estudio 3). El estudio de Hoogenboom y otros (2001) demostró que la capacidad estrogénica intrínseca de estos ésteres era mucho menor (de 25 a 200 veces) que la del estradiol. Paris y otros (2001) demostraron que la capacidad estrogénica *in vivo* de los ésteres de ácidos grasos es hasta 10 veces mayor que la del estradiol, seguramente debido a diferencias de tipo cinético. No obstante, es evidente que la diferencia de capacidad estrogénica con respecto a la hormona de origen no es muy grande, e incluso inapreciable a dosis bajas, cuyos efectos fueron mínimos. Dado que los ésteres no son el principal residuo en la carne de animales tratados, que en algunos tejidos, como el muscular, las concentraciones son mucho menores que las del estradiol (Maume y otros (2001)), y que la exposición total será muy baja (JECFA, 2000), particularmente cuando se tiene en cuenta toda la dieta, estos resultados no generan preocupaciones adicionales sobre los posibles efectos adversos para la salud de las hormonas utilizadas para tratar al ganado vacuno. También es preciso señalar que en todos los estudios antes citados sobre los ésteres de ácidos grasos con estradiol, las concentraciones se expresaron en unidades de masa por litro o por kilogramo; sin embargo, como únicamente la parte restante de estradiol presenta actividad hormonal (Hoogenboom y otros (2001)), se tiende a sobrestimar la capacidad estrogénica relativa con respecto a la del estradiol por un factor de 2 (debido a la diferencia de peso molecular con respecto al del estradiol).

Maume D., Deceuninck Y., Pouponneau K., Paris A., Le Bizec B. y Andre F. (2001). Assessment of estradiol and its metabolites in meat. APMIS, 109:32-38.

Paris A., Goutal I., Richard J., Becret A. y Gueraud F. (2001). Uterotrophic effect of a saturated fatty acid 17-ester of estradiol-17beta administered orally to juvenile rats. APMIS, 109:365-375.

Implantes múltiples y dosis múltiples

466. En el estudio 5 se determinó la repercusión del uso incorrecto y de las dosis múltiples en las concentraciones de residuos de hormonas en la carne. La administración de dosis hasta 10 veces mayores que la aprobada produjo un aumento de las concentraciones de algunas hormonas en algunos tejidos hasta valores que superaban el LMR de las hormonas para las que el Codex ha establecido un LMR. También se detectaron en algunos tejidos aumentos de las concentraciones de las hormonas para las que no se había especificado un LMR (Lange y otros (2001)).

467. "El tratamiento con zeranol y propionato de testosterona, incluso tras aplicaciones múltiples, no causa problemas, en términos de superación de los umbrales establecidos."

468. "Se determinaron concentraciones superiores al LMR en el hígado de uno de cada dos animales tras la aplicación de una dosis 3 veces mayor que la aprobada de implantes de 200 mg de acetato de trembolona y en dos de cada dos animales tras la aplicación de una dosis 10 veces mayor." No se detectaron niveles excesivos en tejidos musculares, renales o adiposos, incluso con dosis 10 veces mayores que la aprobada.

469. En el caso del estradiol, el máximo aumento observado en cualquier tejido no superó el proporcional a la dosis aplicada. Por consiguiente, incluso con una dosis 10 veces mayor que la aprobada, la ingesta sería mucho menor que la IDA. Habría que tener en cuenta además que no todos los tejidos tenían concentraciones tan altas y que la probabilidad de consumir estas concentraciones altas de residuos en repetidas ocasiones es mínima. Debe señalarse también que el Codex no especificó un LMR para el estradiol, porque no lo consideró necesario.

Lange I.G., Daxenberger A. y Meyer H.H. (2001). Hormone contents in peripheral tissues after correct and off-label use of growth promoting hormones in cattle: effect of the implant preparations Filaplix-H, Raglo, Synovex-H and Synovex Plus. APMIS, 109:53-65.

470. En el estudio sobre ubicación errónea de los implantes (Daxenberger y otros (2000)), se encontró en ocasiones una cantidad considerable de hormona residual en el lugar de colocación del implante cuando su ubicación no fue la recomendada. No obstante, para que estos resultados afecten significativamente al consumidor es preciso tener en cuenta varios factores, como son la probabilidad de utilización de las hormonas de forma diferente a la indicada, de que no se detecte la ubicación del implante, de que el lugar del implante se utilice para fines alimentarios, así como la contribución de la carne contaminada a la alimentación y la frecuencia de dicha contaminación. No se han presentado datos sobre la prevalencia de esta contaminación significativa como consecuencia del uso veterinario de las hormonas. De hecho, no existen pruebas de que se produzca este uso incorrecto con las consecuencias que sugieren los autores.

Daxenberger A., Lange I.G., Meyer K. y Meyer H.H. (2000). Detection of anabolic residues in misplaced implantation sites in cattle. Journal of AOAC International, 83:809-819.

471. En estudios sobre el MGA (Daxenberger y otros (1999)), las concentraciones en los tejidos aumentaron al aumentar la dosis, sobre todo en el tejido adiposo. Si bien en el tejido adiposo el aumento fue aproximadamente proporcional al aumento de la dosis, en otros tejidos (muscular, renal, hepático) el factor de aumento fue considerablemente menor que el factor de aumento de la dosis. Utilizando los valores obtenidos en el estudio de Daxenberger y otros (1999) para dosis 10 veces superiores a la dosis máxima aprobada, el consumo de las cantidades establecidas por el JECFA de los cuatro tejidos (100 g de tejido hepático, 50 g de tejido renal, 50 g de tejido adiposo y 300 g de tejido muscular por día) haría que se superase ligeramente la IDA (2,5 µg frente a 1,8 µg). No obstante, hay que señalar que para ello sería preciso que todos los tejidos fueran de animales tratados con la dosis

alta y que la exposición fuera prolongada. La probabilidad de que ocurra esto es extremadamente baja.

Daxenberger A., Meyer K., Hageleit M. y Meyer H.H. (1999). Detection of melengestrol acetate residues in plasma and edible tissues of heifers. Veterinary Quarterly, 21:154-158.

472. Uno de los objetivos de la evaluación del riesgo es determinar si es posible fijar valores de orientación basados en criterios de salud (por ejemplo, las IDA) y valores de exposición máximos (valores de referencia o LMR). Deben establecerse tales valores siempre que sea posible y necesario. Los LMR se establecen basándose en el uso del medicamento conforme a las buenas prácticas veterinarias (BPV), y también a las buenas prácticas en el uso de medicamentos veterinarios (BPMV). Esta es la política de todos los organismos y organizaciones que participan en tales actividades (CEE, 1990; CE, 2005b; FAO, 2006). Cabe plantearse también la cuestión de las consecuencias del uso indebido o incorrecto. No obstante, esas prácticas inadecuadas no pueden utilizarse como base para establecer los LMR, ya que, si bien es posible prever y regular el uso conforme a las buenas prácticas veterinarias, no es posible ni pertinente regular todos los usos indebidos o incorrectos imaginables, ya sean reales o hipotéticos. Normalmente, la estrategia de gestión del riesgo aplicada para encarar esta cuestión es garantizar una vigilancia adecuada de los residuos y establecer un sistema de multas por incumplimiento de las normas. Esta es la situación de los medicamentos veterinarios en todas las regiones en las que están sujetos a autorización de comercialización, incluidos la UE y los Estados Unidos. En la evaluación del riesgo derivados del uso indebido o incorrecto, desde el punto de vista de la salud humana, lo que preocupa es la posibilidad de que los residuos consiguientes generen exposiciones que superen la IDA. La superación del LMR u otro nivel de tolerancia nominal de los residuos tiene consecuencias en términos de la detección del uso indebido o incorrecto en los programas de vigilancia, pero no está relacionado directamente con la posibilidad de que se produzca una situación peligrosa para la salud. Por ejemplo, los niveles de residuos derivados del uso de zeranól conforme a las buenas prácticas veterinarias producirían valores de IDMT inferiores a la IDA. Los LMR se fijaron de forma correspondiente, de modo que existe un margen en el que los niveles de residuos pueden superar los LMR, sin que la ingesta llegue a superar la IDA (JECFA, 1988a, b).

473. Al analizar las consecuencias del uso indebido o incorrecto, deben tenerse en cuenta los aspectos siguientes:

- La probabilidad de usos indebidos o diferentes de los indicados.
- Las concentraciones de residuos existentes después de dicho uso incorrecto o indebido.
- La medida en que la exposición a estos residuos dará lugar a que se supere la IDA.
- La frecuencia con que probablemente se supere la IDA o el período durante el que se producirá tal circunstancia.
- Las consecuencias agudas de la superación de la IDA.
- La gravedad del criterio de valoración en el que se basa la IDA.
- La pendiente de la curva dosis-respuesta del criterio de valoración en el que se basa la IDA.

474. Teniendo todos estos factores en cuenta, la información generada por la investigación en cuestión de la UE no proporciona ninguna indicación de que no sea posible realizar una evaluación del riesgo derivado del uso de las hormonas como promotores del crecimiento. Tampoco proporciona ninguna indicación de que ni siquiera los residuos resultantes de los usos incorrectos o indebidos investigados generen un riesgo excesivo, dado que la ingesta únicamente superará la IDA en muy pocas ocasiones y en ese caso únicamente en ocasiones excepcionales.

Alteración de la expresión génica por los compuestos estrogénicos

475. El estudio citado (estudio 17), descrito en *Leffers y otros (2001)*, demostró que varios compuestos estrogénicos afectaban a la expresión de varios genes en la línea MCF-7 de células de cáncer de mama que expresa el RE α . La receptividad de esta estirpe celular a los estrógenos está ampliamente documentada. Resultó interesante el hecho de que todos los cambios descritos por *Leffers y otros (2001)* fueron bloqueados por el antagonista selectivo del RE α ICI82.780. No se conoce la importancia de los efectos observados en una estirpe celular cultivada en la situación *in vivo*, en la que la magnitud de la respuesta se verá afectada por factores cinéticos y metabólicos, ni tampoco la trascendencia de los cambios en la expresión génica en términos de la toxicidad de las hormonas. Muchos de los cambios reflejarán la respuesta proliferativa a un estímulo estrogénico. No obstante, no se considera, por lo general, que la información toxicogenómica, en ausencia de información sobre las consecuencias funcionales, sea una base sólida para la evaluación del riesgo (IPCS, 2003).

IPCS (2003). *Toxicogenomics and the Risk Assessment of Chemicals for the Protection of Human Health* (<http://www.who.int/entity/ipcs/methods/en/toxicogenomicssummaryreport.pdf>).

Leffers H., Naesby M., Vendelbo B., Skakkebaek N.E. y Jorgensen M. (2001). Oestrogenic potencies of Zeranol, oestradiol, diethylstilboestrol, Bisphenol-A and genistein: implications for exposure assessment of potential endocrine disrupters. Human Reproduction, 16:1037-1045.

Resultados recientes sobre la mutagenicidad y genotoxicidad y del estradiol-17 β

476. Los informes recientes (estudios 3 y 8) sobre la mutagenicidad del estradiol confirman que puede producir una respuesta genotóxica en determinados ensayos *in vitro*. Se demostró que esto se debía, al menos en parte, a la formación de especies de oxígeno reactivo. Gran parte de los estudios se realizaron con concentraciones relativamente altas de metabolitos añadidos de forma exógena. En el caso de algunos de los criterios de valoración genotóxicos, el estradiol y los metabolitos analizados dieron resultado negativo. En uno de los estudios citados (*Chakravarti y otros (2001)*) se investigaron *in vivo* los efectos del metabolito 3,4-quinona. Se administró una dosis relativamente alta en piel de ratón. Si bien puede obtenerse información mecanicista valiosa utilizando una vía diferente que la que nos ocupa (es decir, el consumo por vía oral de los residuos presentes en los alimentos), en este caso preocupa la dificultad de interpretación de los resultados debido a diferencias cinéticas, particularmente en la eliminación de un metabolito quinónico. No se determinó tampoco el mecanismo de la genotoxicidad observada, y los autores reconocen que podía deberse a un proceso de oxidación-reducción. Según se ha indicado antes, este mecanismo normalmente presenta un umbral (véase la respuesta a la pregunta 19). Se sabe que los efectos genotóxicos de compuestos como las quinonas pueden presentar diferencias pronunciadas en función de la ruta. De hecho, varias autoridades, incluidas las CE, han aceptado un umbral para la genotoxicidad *in vivo* de algunos de estos compuestos tras la administración oral (*European Chemicals Bureau, 2006*). Cabe destacar que las mutaciones observadas *in vivo* por *Chakravarti y otros (2001)* en piel de ratón afectaban a la adenina y no a la guanina. Esto es significativo, ya que los aductos en la posición N7 de la guanina fueron los "considerados fundamentales en el inicio de tumores dependientes de estrógenos" (SCVPH, 2002).

Chakravarti D., Mailander P.C., Li K.M., Higginbotham S., Zhang H.L., Gross M.L., Meza J.L., Cavalieri E.L. y Rogan E.G. (2001). *Evidence that a burst of DNA depurination in SENCAR mouse skin induces error-prone repair and forms mutations in the H-ras gene. Oncogene, 20:7945-7953.*

477. La genotoxicidad y mutagenicidad *in vitro* del estradiol y, más concretamente, de sus metabolitos, ya estaba ampliamente documentada. No se han proporcionado pruebas nuevas de la capacidad genotóxica del estradiol *in vivo*. El estudio del metabolito quinónico en piel de ratón no mejora la evaluación del riesgo del compuesto. No se demostró que el estradiol -ni, de hecho, ninguno de sus metabolitos- sea genotóxico *in vivo* tras su administración por vía oral.

Resultados recientes sobre los efectos biológicos de la testosterona y la progesterona

478. El SCVPH (2002) concluyó en su informe que, sobre la base de los artículos publicados más recientemente, "no está demostrado que la progesterona ni la testosterona tengan potencial genotóxico".

Resultados recientes sobre los efectos biológicos de la trembolona y el zeranol

Biotransformación

479. Se había investigado más a fondo el metabolismo del zeranol y la trembolona (estudio 4), pero al parecer estos datos no han sido publicados, hasta la fecha, en revistas científicas sujetas al examen de expertos.

480. Los datos relativos a la trembolona muestran que el enantiómero alfa en cortes de hígado de bovino está en su mayoría en forma conjugada y, por consiguiente, inactivado. Los microsomas hepáticos humanos convierten parte del isómero alfa en el isómero activo beta, pero no se han determinado la cinética de la reacción ni el grado de conjugación. No se presentaron datos sobre las concentraciones del enantiómero alfa en la carne de ganado vacuno tratado. No obstante, estos datos no afectan a la evaluación del riesgo derivado del acetato de trembolona. Esto se debe a que: a) los estudios toxicológicos se realizaron en animales que habrían estado expuestos a los metabolitos en cuestión, b) en su recomendación de los LMR para el acetato de trembolona, el JECFA consideró tanto los residuos del enantiómero alfa como del beta.

481. El estudio sobre el zeranol sugirió que algunos de los metabolitos podrían sufrir autooxidación. No obstante, no se investigó en qué medida se produce dicha reacción en células intactas, ni tampoco la probable detoxificación de los productos formados. Aún más importante es el hecho de que lo que está en cuestión es la toxicología del zeranol y de sus residuos en la carne, y los estudios permitieron determinar una dosis umbral para todos los efectos preocupantes.

Fijación a la globulina transportadora de hormonas sexuales

482. En este estudio (estudio 10), que al parecer no ha sido publicado en revistas científicas sujetas al examen de expertos, se investigó la interacción de las hormonas del crecimiento con la fijación de la testosterona a proteínas del plasma. Algunas de las hormonas, pero no el zeranol, eran capaces de desplazar a la testosterona parcialmente y sólo a concentraciones mucho mayores que las que podrían alcanzarse por la ingesta de carne de ganado vacuno tratado, incluso con dosis altas de las hormonas promotoras del crecimiento. Por consiguiente, estos resultados no afectan a la evaluación del riesgo derivado de las hormonas. Aunque la afinidad del zeranol por las proteínas del plasma no era aparentemente alta, se determinó la IDA basándose en la dosis exógena que no producía ningún efecto. La fracción que se fija a las proteínas debería ser la misma para la IDA que para la IDMT.

Por consiguiente, la evaluación del riesgo derivado de esta hormona no se verá afectada por el hecho de que el zeranol presente o no afinidad por las proteínas del plasma.

Mutagenicidad y genotoxicidad

483. El estudio 4 describe observaciones recientes sobre la genotoxicidad y mutagenicidad del zeranol y la trembolona. Ambos compuestos dieron resultados negativos en las pruebas de mutagenicidad, es decir, de inducción de mutaciones en *lacI* en *E. coli* e inducción de mutaciones en *hprt* en células V79. El zeranol no produjo aductos de ADN en hepatocitos de rata y en el caso de la trembolona se observaron concentraciones bajas de aductos de ADN. Ambos compuestos dieron resultados positivos muy débiles en una prueba de micronúcleos, a concentraciones altas (potencialmente citotóxicas). Según se indicó antes (véase mi respuesta a la pregunta 21), pueden producirse micronúcleos mediante un mecanismo no genotóxico, particularmente a concentraciones que podían haber ocasionado cierta toxicidad. Además, la prueba de posmarcado con P32 no es específica, y los datos antes citados sugieren que pueden formarse aductos de ADN por mecanismos diferentes de la interacción directa con el ADN. Dado el número de estudios bien realizados en los que los compuestos dieron resultado negativo, estos datos son insuficientes para alterar la conclusión de que ni el zeranol ni el acetato de trembolona tienen capacidad genotóxica *in vivo*. De hecho, el SVCPH (2002) concluyó que "ambos compuestos presentaban efectos muy débiles" en los estudios *in vitro* en los que se observaron efectos positivos.

Resultados recientes sobre los efectos biológicos del MGA

Biotransformación

484. En el estudio 4 se presentaron resultados preliminares inéditos sobre el metabolismo *in vitro* del MGA. Este estudio aportó algunas pruebas sobre la formación de múltiples metabolitos del MGA en el hígado humano, bovino y de ratas. Sin embargo, estos resultados no afectan a la evaluación del riesgo derivado del MGA porque a) los estudios toxicológicos se realizaron en animales que habrían estado expuestos a todos los metabolitos objeto de examen, b) al proponer los LMR en 2002, el JECFA supuso que la actividad hormonal de todos los residuos contenidos en carne de animales tratados con MGA era igual que la del MGA (JECFA, 2002b). Posteriormente se demostró que esa decisión había sido excesivamente prudente, puesto que no todos los residuos eran tan activos como el propio MGA (JECFA, 2006c).

JECFA (2002b). *Residues of some veterinary drugs in animals and foods*. Estudio FAO: Alimentación y nutrición 41/14, Roma, Italia.

JECFA (2006c). *Residues of some veterinary drugs in animals and foods*. FAO, Roma, Italia (en prensa).

Fijación del MGA a la globulina transportadora de hormonas sexuales

485. En el estudio 10, se presentó -de forma relativamente deficiente- información preliminar sobre la interacción del MGA con la fijación de la testosterona a proteínas plasmáticas. El MGA, en concentraciones muy superiores a las que se producirían como resultado del consumo de carne de animales tratados con la hormona, mostraba cierta actividad de desplazamiento de la testosterona. El SCVPH (2002) señaló la ausencia de datos sobre la reproducibilidad en estos estudios y el hecho de que en algunos experimentos no se elaboraron curvas de concentración. En conclusión, estos resultados no alteran la evaluación del riesgo derivado del MGA.

Mutagenicidad y genotoxicidad del MGA

486. En el estudio 4, el MGA dio resultados negativos en las pruebas sobre inducción de mutaciones del gen *hprt* en células V79, inducción de micronúcleos en células V79, e inducción de mutaciones del gen *lacI* en *E. coli*. El MGA puro no indujo apoptosis, que podría dificultar la interpretación de los estudios en células V79. Algunos estudios preliminares con cortes de hígado de rata, cuyos resultados se han descrito en un resumen pero que no se han publicado aún en revistas científicas sujetas al examen de expertos, sugieren que el MGA podría inducir aductos de ADN no identificados. Como se indicó anteriormente, existen mecanismos de formación de aductos que no implican la interacción directa del compuesto inductor con el ADN. En general, un informe sobre la hipotética unión covalente al ADN que se observa mediante posmarcado con P32 no es suficiente para ignorar los resultados constantemente negativos del MGA en una serie de pruebas de la mutagenicidad. Por consiguiente, basándonos en los resultados del estudio 5, no hay motivos para cambiar la evaluación del riesgo del MGA.

Datos recientes sobre los efectos de las hormonas en el sistema endocrino y en el desarrollo

Experimentación en conejos

487. Las CE encomendaron la realización de un estudio sobre los efectos en conejos de la exposición intrauterina a las tres hormonas exógenas: MGA, acetato de trembolona y zeranol (estudio 11). Hasta la fecha, sólo se ha publicado información sobre el metabolismo y la disposición (*Lange y otros (2002)*). Dado el tiempo transcurrido desde que se publicó este artículo (presentado en septiembre de 2001), resulta algo sorprendente que no se haya publicado aún el resto de la información del estudio.

488. El artículo de Lange y otros (2002) demuestra la transferencia transplacentaria de las tres hormonas. Este resultado no es sorprendente teniendo en cuenta las propiedades físicoquímicas de los compuestos (carácter liposoluble y no polar, y tamaño molecular adecuado) (*Syme y otros (2004)*). Además, la capacidad de las hormonas endógenas de atravesar la placenta es conocida. Es digno de mención el hecho de que en el estudio de Lange y otros las concentraciones fetales de las hormonas y sus metabolitos fueran similares o inferiores, en ocasiones muy inferiores, a las de los correspondientes tejidos maternos, lo que implica que no se producía una acumulación neta de los compuestos en los tejidos fetales. Cabe señalar también que se utilizó en el estudio un número muy reducido de animales, como señalaron los propios autores.

Lange I.G., Daxenberger A., Meyer H.H., Rajpert-De Meyts E., Skakkebaek N.E. y Veeramachaneni D.N. (2002). Quantitative assessment of foetal exposure to trenbolone acetate, zeranol and melengestrol acetate, following maternal dosing in rabbits. Xenobiotica, 32:641-651.

Syme M.R., Paxton J.W. y Keelan J.A. (2004). Drug transfer and metabolism by the human placenta. Clinical Pharmacokinetics, 43:487-514.

489. La parte del estudio que no se ha publicado es una investigación sobre las posibles consecuencias para la salud de la exposición intrauterina de conejos a las tres hormonas. Según la información disponible, la exposición intrauterina en dosis bajas provocó pequeños cambios en algunos parámetros, pero esos cambios no estaban asociados al cáncer ni a efectos adversos en la capacidad reproductora. El número de espermatozoides no sufrió variaciones. No está claro si los cambios que se observaron eran constantes y, por tanto, estaban asociados al compuesto, ya que se utilizó una única dosis de cada compuesto. Tampoco es evidente si la magnitud de todos los cambios observados era estadísticamente significativa (muchos de los cambios se describieron como "leves" y no se proporcionó una medida de la varianza). Las dosis utilizadas en este estudio habrían supuesto unos niveles de exposición muy superiores a los que previsiblemente ocasionarían los residuos en la

carne. En el caso del acetato de trembolona y el zeranol, la exposición se realizó por vía subcutánea, evitando así el metabolismo presistémico en el intestino y el hígado. En el caso del MGA, se administró una dosis oral 16.500 veces superior a la IDA. Por consiguiente, aunque los efectos observados hubieran sido significativos en términos toxicológicos, la IDA proporcionaría un margen de protección más que suficiente.

490. En general, no puede decirse que este estudio confirme que el consumo de carne de animales tratados con estas hormonas entrañe un riesgo para la salud humana.

Exposición intrauterina y cáncer de mama: un estudio en gemelos de distinto sexo

491. Este estudio (*Kaijser y otros (2001)*; estudio 13) mostró la existencia de una asociación entre el peso al nacer y el riesgo de cáncer de mama. Este hecho concuerda con la exposición intrauterina a estrógenos como factor de riesgo del cáncer de mama. Sin embargo, el estudio no demuestra esa relación. Los autores señalan que "Aunque son estadísticamente significativas ($P=0,03$), estas estimaciones se realizaron con muestras de tamaño reducido en las categorías extremas. Sin embargo, cuando los datos se clasificaron en categorías de tamaños similares, las asociaciones fueron parecidas y también estadísticamente significativas, pero con estimaciones puntuales menores." No se examinó específicamente la exposición a hormonas presentes en la carne de animales tratados. El riesgo derivado de dicha exposición, según la hipótesis planteada por Kaijser y otros (2001), depende del modo de acción y de la relación dosis-respuesta. Un estudio reciente (*de Assis y otros (2006)*) sugiere que un mayor peso al nacer puede aumentar, por sí mismo, el riesgo de cáncer de mama. No obstante, aún ha de determinarse la validez en seres humanos de las conclusiones de este estudio realizado con animales de experimentación. Dado que la exposición al estradiol por consumo de carne de animales tratados sería muy reducida, especialmente en relación con las concentraciones endógenas de hormonas, que aumentan durante el embarazo (por ejemplo, véase *Weiss (2000)*, los resultados del estudio de Kaijser y otros no demuestran que haya un riesgo derivado de la exposición a residuos de estradiol por consumo de carne de animales tratados.

de Assis S., Khan G. y Hilakivi-Clarke L. (2006). High birth weight increases mammary tumorigenesis in rats. International Journal of Cancer (en prensa).

Kaijser M., Lichtenstein P., Granath F., Erlandsson G., Cnattingius S. y Ekblom A. (2001). In utero exposures and breast cancer: a study of opposite-sexed twins. Journal of the National Cancer Institute, 93:60-62.

Weiss G. (2000). Endocrinology of parturition. Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism, 85:4421-4425.

492. En términos generales, no se puede decir que este estudio confirme que el consumo de carne de animales tratados con estas hormonas ocasione un riesgo para la salud humana.

Estudio retrospectivo sobre efectos a largo plazo en niños tras una exposición sospechada a carne contaminada con estrógenos

493. Este artículo (*Chiumello y otros (2001)*; estudio 12) examina el aumento de la incidencia de ginecomastia en niños varones observada durante un período determinado en una escuela de Milán, Italia. Dado que se sabe que el estradiol produce ginecomastia, los autores hicieron especulaciones sobre la posible influencia de estrógenos, quizás presentes en la carne de animales tratados, en dichos efectos. No obstante, se trata tan sólo de una hipótesis, ya que no se obtuvieron datos que indicaran que se había producido esa exposición. No fue posible tampoco determinar si los estrógenos tenían relación alguna con los efectos, puesto que existen otros factores de riesgo asociados a la

ginecomastia. De hecho, el SCVPH (2002) concluyó que "Dado que sigue sin conocerse el motivo de este incidente, la pertinencia de estos datos no resulta clara."

Chiumello G., Guarneri M.P., Russo G., Stroppa L. y Sgaramella P. (2001). Accidental Gynecomastia in Children. APMIS 109 (Suplemento 103): S203-S209.

494. En términos generales, no se puede decir que este estudio confirme que el consumo de carne de animales tratados con estas hormonas ocasione un riesgo para la salud humana.

Conclusión sobre las pruebas de los estudios iniciados desde 1997

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

496. Mi respuesta habría sido la misma cuando se adoptó la Directiva de las CE, en septiembre de 2003.

Dr. Guttenplan

497. Creo en efecto que hay varias lagunas importantes. Por ejemplo:

498. No se sabe si el consumo de carne de animales tratados con hormonas aumenta sustancialmente los niveles de estrógeno/estróna en la sangre en niños prepúberes. Esto probablemente pueda investigarse.

499. No se sabe si el consumo de carne de animales tratados con hormonas aumenta sustancialmente el grado de actividad estrogénica en la sangre.

- Deberían llevarse a cabo experimentos sobre la identificación, cuantificación, biodisponibilidad y acumulación de ésteres de lípidos con estrógeno en seres humanos y en animales de experimentación.
- No se han publicado estudios epidemiológicos que comparen los efectos adversos en poblaciones equivalentes de niños que consumen carne de animales tratados y de niños que consumen carne de animales no tratados.

[Véanse las siguientes referencias en relación con las dos preguntas anteriores:

- **párrafos 58-94 y 125-129 de la Primera comunicación de los Estados Unidos, y párrafos 28-32 de la Comunicación de réplica de los Estados Unidos;**
- **párrafos 116-124 de la Primera comunicación del Canadá y párrafos 74 y 130-135 de la Comunicación de réplica del Canadá (Canadá - Prueba documental 23);**

- párrafos 108, 147 y 162-169 de las respuestas de las CE a las preguntas del Grupo Especial, párrafos 143-147 de la Comunicación de réplica de las CE (asunto EE.UU.) y párrafos 148-166 de la Comunicación de réplica de las CE (asunto Canadá);
- la Prueba documental 32 presentada por el Canadá contiene un cuadro en el que se indica la cronología de la evaluación de estas hormonas por el JECFA y la documentación resultante.]

APÉNDICE 1

Referencias citadas en las respuestas del Dr. Boobis

Administración de Productos Alimenticios y Farmacéuticos de los Estados Unidos, Directriz N° 3 (2005). *General Principles for Evaluating the Safety of Compounds Used in Food-Producing Animals* (Principios generales para la evaluación de la inocuidad de los compuestos utilizados en animales a partir de los cuales se producen alimentos) (<http://www.fda.gov/cvm/Guidance/GFI003.htm>).

Agencia de Protección del Medio Ambiente de los Estados Unidos (2002). *Organophosphate Pesticides: Revised Cumulative Risk Assessment* (Plaguicidas organofosforados: Evaluación del riesgo acumulativo) (<http://www.epa.gov/pesticides/cumulative/rra-op/>).

Agencia de Protección del Medio Ambiente de los Estados Unidos (2005). *Guidelines for Carcinogen Risk Assessment* (Directrices para la evaluación del riesgo carcinógeno) (http://oaspub.epa.gov/eims/eimscomm.getfile?p_download_id=439797).

Agencia de Protección del Medio Ambiente de los Estados Unidos, Oficina de programas relativos a los plaguicidas (2001). *General Principles For Performing Aggregate Exposure And Risk Assessments* (Principios generales para realizar evaluaciones de la exposición agregada y evaluaciones del riesgo) (<http://www.epa.gov/pesticides/trac/science/aggregate.pdf>).

Agencia Europea de Medicamentos (EMA) (2005). Volumen 8: *Notice to applicants and Guidance: Veterinary medicinal products. Establishment of maximum residue limits (MRLs) for residues of veterinary medicinal products in foodstuffs of animal origin* (Aviso a los solicitantes y Directrices: Medicamentos veterinarios. Fijación de los límites máximos de residuos (LMR) en relación con los residuos de medicamentos veterinarios en los alimentos de origen animal) (http://ec.europa.eu/enterprise/pharmaceuticals/eudralex/vol-8/pdf/vol8_10-2005.pdf).

Amant F., Moerman P., Neven P., Timmerman D., Van Limbergen E. y Vergote I. (2005). *Endometrial cancer*. *Lancet*, 366:491-505.

Arai T., Kelly V.P., Minowa O., Noda T. y Nishimura S. (2006). *The study using wild-type and Ogg1 knockout mice exposed to potassium bromate shows no tumor induction despite an extensive accumulation of 8-hydroxyguanine in kidney DNA*. *Toxicology* 221:179-186.

Barton H.A. y Clewell H.J. 3° (2000). *Evaluating noncancer effects of trichloroethylene: dosimetry, mode of action, and risk assessment*. *Environmental Health Perspectives*, 108 (Suplemento 2):323-334.

Beets G. (1999). *Education and age at first birth*. *DEMOS*, 15 (número especial)

Beral V. (2003). Colaboradores del Million Women Study. *Breast cancer and hormone-replacement therapy in the Million Women Study*. *Lancet*, 362:419-427. Fe de erratas en: *Lancet*, 2003, 362:1160.

Bianco N.R., Perry G., Smith M.A., Templeton D.J. y Montano M.M. *Functional implications of antiestrogen induction of quinone reductase: inhibition of estrogen-induced deoxyribonucleic acid damage* (2003). *Molecular Endocrinology* 17:1344-1355.

Biblioteca Nacional de Medicina (1993). *Glossary for Chemists of Terms Used in Toxicology* (Glosario para químicos sobre términos utilizados en toxicología) (<http://www.sis.nlm.nih.gov/enviro/glossarymain.html>); Pure and Applied Chemistry, 1993, 65, 2003-2122.

Biblioteca Nacional de Medicina, *Genetics Home Reference* (<http://ghr.nlm.nih.gov/ghr/glossary/Glossary>).

Brusick D. (2005). *Analysis of genotoxicity and the carcinogenic mode of action for ortho-phenylphenol*. Environmental and Molecular Mutagenesis, 45:460-481.

Caruso-Nicoletti M., Cassorla F., Skerda M., Ross J.L., Loriaux D.L. y Cutler G.B. Jr. (1985). *Short term, low dose estradiol accelerates ulnar growth in boys*. Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism, 61:896-898.

CCRVDF (Comité del Codex sobre Residuos de Medicamentos Veterinarios en los Alimentos) (1998). Informe de la Undécima Reunión del Comité del Codex sobre Residuos de Medicamentos Veterinarios en los Alimentos, 15 - 18 de septiembre de 1998, Washington D.C.: Alinorm 99/31 (<http://www.fao.org/docrep/meeting/005/X0203S/X0203S00.htm>).

CCRVDF (2000). Informe de la 12ª Reunión del CCRVDF (ALINORM 01/31) Washington D.C., 28 - 31 de marzo de 2000 (http://www.codexalimentarius.net/download/report/217/Al01_31s.pdf).

CCRVDF (2005). Metodologías de Gestión de Riesgos, incluidas las Políticas de Evaluación de Riesgos, en el Comité del Codex sobre Residuos de Medicamentos Veterinarios en los Alimentos (ftp://ftp.fao.org/codex/Ccrvdf16/rv16_10s.pdf).

CE (2005a). Diario Oficial L 241, 17 de septiembre de 2005, páginas 0051 a 0056.

CE (2005b). Reglamento (CE) N° 396/2005 del Parlamento Europeo y del Consejo, de 23 de febrero de 2005, relativo a los límites máximos de residuos de plaguicidas en alimentos y piensos de origen vegetal y animal y que modifica la Directiva 91/414/CEE del Consejo (http://europa.eu.int/eur-lex/lex/LexUriServ/site/es/oj/2005/l_070/l_07020050316es00010016.pdf).

CEE (1990). Reglamento (CEE) N° 2377/90 del Consejo, de 26 de junio de 1990, por el que se establece un procedimiento comunitario de fijación de los límites máximos de residuos de medicamentos veterinarios en los alimentos de origen animal. DO L 224 de 18 de agosto de 1990, páginas 1 a 8.

Chakravarti D., Mailander P.C., Li K.M., Higginbotham S., Zhang H.L., Gross M.L., Meza J.L., Cavalieri E.L. y Rogan E.G. (2001). *Evidence that a burst of DNA depurination in SENCAR mouse skin induces error-prone repair and forms mutations in the H-ras gene*. Oncogene, 20:7945-7953.

ChemIDPlus Advanced, Biblioteca Nacional de Medicina (<http://chem.sis.nlm.nih.gov/chemidplus/>).

Chen Z.H., Na H.K., Hurh Y.J. y Surh Y.J. (2005). *4-Hydroxyestradiol induces oxidative stress and apoptosis in human mammary epithelial cells: possible protection by NF-kappaB and ERK/MAPK*. Toxicology and Applied Pharmacology, 208:46-56.

Chiumello G., Guarneri M.P., Russo G., Stroppa L. y Sgaramella P. (2001). *Accidental Gynecomastia in Children*. APMIS (anteriormente Acta Pathologica, Microbiologica et Immunologica Scandinavica) 109 (Suplemento 103): S203-S209.

Christiaens V., Berckmans P., Haelens A., Witters H. y Claessens F. (2005). *Comparison of different androgen bioassays in the screening for environmental (anti)androgenic activity*. Environmental Toxicology and Chemistry, 24:2646-2656.

CIIC (Centro Internacional de Investigaciones sobre el Cáncer) (1999). IARC Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans, volumen 72. *Hormonal Contraception and Post-menopausal Hormonal Therapy* (La anticoncepción hormonal y la terapia hormonal posmenopáusica), CIIC, Lyon, Francia.

CIIC (Centro Internacional de Investigaciones sobre el Cáncer) (2002). GLOBOCAN (<http://www-dep.iarc.fr/>).

Coldham N.G., Dave M., Sivapathasundaram S., McDonnell D.P., Connor C. y Sauer M.J. (1997). *Evaluation of a recombinant yeast cell estrogen screening assay*. Environmental Health Perspectives, 105:734-742.

Colli J.L. y Colli A. (2006). *International comparisons of prostate cancer mortality rates with dietary practices and sunlight levels*. Urologic Oncology, 24:184-194.

Comisión del Codex Alimentarius (2005). Manual de Procedimiento, decimoquinta edición, OMS y FAO, Roma, Italia (ftp://fao.org/codex/Publications/ProcManuals/Manual_15s.pdf).

Comisión Económica de las Naciones Unidas para Europa (2003). *Trends in Europe and North America* (Tendencias en Europa y América del Norte).

Comisión Internacional de Protección Radiológica (CIPR) (2003). *The evolution of the system of radiological protection: the justification for the new ICRP recommendations*. Journal of Radiological Protection, 23:129-142.

Comisión técnica de fitosanidad, productos fitosanitarios y sus residuos (2004). *Opinion of the PPR Panel related to the evaluation of daminozide in the context of Council Directive 91/414/EEC* (Dictamen de la Comisión técnica de fitosanidad, productos fitosanitarios y sus residuos sobre la evaluación de la daminozida en el contexto de la Directiva 91/414/CEE del Consejo) (mayo de 2004) (http://www.efsa.eu.int/science/ppr/ppr_opinions/453_en.html; Diario Oficial L 241, 17 de septiembre de 2005, páginas 0051 a 0056).

Comité científico de la alimentación humana (2000). *Guidelines of the Scientific Committee on Food for the development of tolerable upper intake levels for vitamins and minerals* (Directrices del Comité científico de la alimentación humana para el establecimiento de niveles superiores tolerables con respecto a la ingesta de vitaminas y minerales). SCF/CS/NUT/UPPLEV/11 Final (http://ec.europa.eu/food/fs/sc/scf/out80a_en.pdf).

Comité científico de la alimentación humana (2002). *Opinion of the Scientific Committee on Food on the Tolerable Upper Intake Level of Vitamin D* (Dictamen del Comité científico de la alimentación humana sobre el nivel superior tolerable respecto de la ingesta de vitamina D). SCF/CS/NUT/UPPLEV/38 Final (http://ec.europa.eu/food/fs/sc/scf/out157_en.pdf).

Comité científico de las medidas veterinarias relacionadas con la salud pública (1999). *Opinion of the Scientific Committee on Veterinary Measures Relating to Public Health: Assessment of potential risks to human health from hormone residues in bovine meat and meat products* (Dictamen del Comité científico de las medidas veterinarias relacionadas con la salud pública: Evaluación de los posibles riesgos para la salud humana de los residuos de hormonas contenidos en la carne de bovino y los productos cárnicos) (http://ec.europa.eu/food/fs/sc/scv/out21_en.pdf).

Comité científico de las medidas veterinarias relacionadas con la salud pública (2002). *Opinion of the Scientific Committee on Veterinary Measures Relating to Public Health: Review of previous SCVPH opinions of 30 April 1999 and 3 May 2000 on the potential risks to human health from hormone residues in bovine meat and meat products* (Dictamen del Comité científico de las medidas veterinarias relacionadas con la salud pública: Examen de los dictámenes anteriores del Comité científico de las medidas veterinarias relacionadas con la salud pública, de 30 de abril de 1999 y 3 de mayo de 2000, sobre los posibles riesgos para la salud humana de los residuos de hormonas contenidos en la carne de bovino y los productos cárnicos) (http://ec.europa.eu/food/fs/sc/scv/out50_en.pdf).

Comité de medicamentos de uso veterinario (CVMP) (1999). *Report of the CVMP on the Safety Evaluation of Steroidal Sex Hormones in particular for 17 β -Oestradiol, Progesterone, Altrenogest, Flugestone acetate and Norgestomet in the Light of New Data/Information made available by the European Commission* (Informe del CVMP sobre la evaluación de la inocuidad de las hormonas sexuales esteroideas, en particular con respecto a estradiol-17 β , progesterona, altrenogest, acetato de flurogestona y norgestomet, a la luz de los nuevos datos/la nueva información que ha puesto a disposición la Comisión Europea). EMEA/CVMP/885/99 (<http://www.emea.eu.int/pdfs/vet/srwp/088599en.pdf>).

Comité de medicamentos de uso veterinario (CVMP) (2004). *Studies to Evaluate the Safety of Residues of Veterinary Drugs in Human Food: Genotoxicity Testing* (Estudios destinados a evaluar la inocuidad de los residuos de medicamentos veterinarios en alimentos para consumo humano: Evaluación de la genotoxicidad), Agencia Europea de Medicamentos, Londres.

Comité del Reino Unido sobre la carcinogenicidad (2004). *Guidance on a Strategy for the Risk Assessment of Chemical Carcinogens* (Directrices con respecto a una estrategia para la evaluación del riesgo de los carcinógenos químicos), Departamento de Sanidad, Londres (<http://www.advisorybodies.doh.gov.uk/COC/guideline04.pdf>).

Comité Mixto FAO/OMS de Expertos en Aditivos Alimentarios (JECFA) (1988a). *Toxicological Evaluation of Certain Veterinary Drug Residues in Food* (Evaluación toxicológica de determinados residuos de medicamentos veterinarios en productos alimenticios): WHO Food Additives Series 23, OMS, Ginebra, Suiza.

Comité Mixto FAO/OMS de Expertos en Aditivos Alimentarios (JECFA) (1988b). *Residues of some veterinary drugs in foods and animals* (Residuos de algunos medicamentos veterinarios en alimentos y animales), volumen 41/1, FAO, Roma, Italia.

Comité Mixto FAO/OMS de Expertos en Aditivos Alimentarios (JECFA) (2000a). *Residues of Some Veterinary Drugs in Foods And Animals* (Residuos de algunos medicamentos veterinarios en alimentos y animales), FAO Food and Nutrition Paper 41/13, FAO, Roma.

Comité Mixto FAO/OMS de Expertos en Aditivos Alimentarios (JECFA) (2000b). *Toxicological Evaluation of Certain Veterinary Drug Residues in Food* (Evaluación toxicológica de determinados residuos de medicamentos veterinarios en productos alimenticios): WHO Food Additives Series 43, OMS, Ginebra, Suiza.

Comité Mixto FAO/OMS de Expertos en Aditivos Alimentarios (JECFA) (2002a). *Safety Evaluation of Certain Food Additives and Contaminants: Polychlorinated Dibenzodioxins, Polychlorinated Dibenzofurans, and Coplanar Polychlorinated Biphenyls* (Evaluación de la inocuidad de determinados aditivos alimentarios y contaminantes: dibenzodioxinas policloradas, dibenzofuranos policlorados y bifenilos policlorados coplanares). WHO Food Additives Series 48, OMS, Ginebra.

Comité Mixto FAO/OMS de Expertos en Aditivos Alimentarios (JECFA) (2002b). *Residues of some veterinary drugs in animals and foods* (Residuos de algunos medicamentos veterinarios en animales y alimentos). FAO Food and Nutrition Paper 41/14, Roma, Italia.

Comité Mixto FAO/OMS de Expertos en Aditivos Alimentarios (JECFA) (2004). *Residues of Some Veterinary Drugs in Foods And Animals* (Residuos de algunos medicamentos veterinarios en alimentos y animales), FAO Food and Nutrition Paper 41/16, FAO, Roma.

Comité Mixto FAO/OMS de Expertos en Aditivos Alimentarios (JECFA) (2006a). *Summary and Conclusions of Sixty-sixth meeting (Residues of veterinary drugs)* (Resumen y conclusiones de la sexagésima sexta reunión (Residuos de medicamentos veterinarios)), Roma, 22 a 28 de febrero de 2006 (<http://www.who.int/ipcs/food/jecfa/summaries/summary66.pdf>).

Comité Mixto FAO/OMS de Expertos en Aditivos Alimentarios (JECFA) (2006b). *Evaluation of Certain Food Contaminants* (Evaluación de determinados contaminantes de los alimentos), WHO Technical Report Series 930, OMS, Ginebra.

Comité Mixto FAO/OMS de Expertos en Aditivos Alimentarios (JECFA) (2006c). *Residues of some veterinary drugs in animals and foods* (Residuos de algunos medicamentos veterinarios en animales y alimentos). FAO, Roma, Italia (en prensa).

Coombs N.J., Taylor R., Wilcken N., Fiorica J. y Boyages J. (2005). *Hormone replacement therapy and breast cancer risk in California*. Breast Journal, 11:410-415.

Cross A.J., Pollock J.R., Bingham S.A. (2003). *Haem, not protein or inorganic iron, is responsible for endogenous intestinal N-nitrosation arising from red meat*. Cancer Research, 63:2358-2360.

Cuendet M., Liu X., Pisha E., Li Y., Yao J., Yu L. y Bolton J.L. (2004). *Equine estrogen metabolite 4-hydroxyequilenin induces anchorage-independent growth of human mammary epithelial MCF-10A cells: differential gene expression*. Mutation Research, 550:109-121.

Damstra T., Barlow S., Bergman A., Kavlock R. y Van der Kraak G. (2002). *Global Assessment of the State-of-the-Science of Endocrine Disruptors* (Evaluación mundial con respecto a la situación de la ciencia de los disruptores endocrinos). Publicación de la OMS que lleva la signatura WHO/PCS/EDC/02.2. Organización Mundial de la Salud, Ginebra, Suiza.

Daxenberger A., Lange I.G., Meyer K. y Meyer H.H. (2000). *Detection of anabolic residues in misplaced implantation sites in cattle*. Journal of AOAC International, 83:809-819.

Daxenberger A., Meyer K., Hageleit M. y Meyer H.H. (1999). *Detection of melengestrol acetate residues in plasma and edible tissues of heifers*. Veterinary Quarterly, 21:154-158.

de Assis S, Khan G. y Hilakivi-Clarke L. (2006). *High birth weight increases mammary tumorigenesis in rats*. International Journal of Cancer (en prensa).

Dip R., Camenisch U. y Naegeli H. (2004). *Mechanisms of DNA damage recognition and strand discrimination in human nucleotide excision repair*. DNA Repair (Amst), 3:1409-1423.

EMBL-EBI (Instituto Europeo de Bioinformática) ChEBI (*Chemical Entities of Biological Interest* (Entidades químicas de interés biológico)) (<http://www.ebi.ac.uk/chebi/>).

FAO (2000). *Procedures for Recommending Maximum Residue Limits - Residues of Veterinary Drugs in Food* (Procedimientos para la recomendación de límites máximos de residuos - Residuos de medicamentos veterinarios en productos alimenticios) (1987-1999).

FAO (2002). *Procedural guidelines for the Joint FAO/WHO Expert Committee on Food Additives* (Directrices de procedimiento para el Comité Mixto FAO/OMS de Expertos en Aditivos Alimentarios).

FAO (2003). FAOSTAT (<http://faostat.fao.org/default.aspx?lang=es>).

FAO (2006). *Updating the Principles and Methods of Risk Assessment: MRLs for Pesticides and Veterinary Drugs* (Actualización de los principios y métodos para la evaluación del riesgo: LMR respecto de los plaguicidas y los medicamentos veterinarios), Roma, Italia (http://www.fao.org/ag/AGP/AGPP/Pesticid/JMPR/DOWNLOAD/bilthoven_2005.pdf).

Fischer W.H., Keiwan A., Schmitt E. y Stopper H. (2001). *Increased formation of micronuclei after hormonal stimulation of cell proliferation in human breast cancer cells*. *Mutagenesis*, 16:209-212.

Fisher B., Costantino J.P., Wickerham D.L., Cecchini R.S., Cronin W.M., Robidoux A., Bevers T.B., Kavanah M.T., Atkins J.N., Margolese R.G., Runowicz C.D., James J.M., Ford L.G. y Wolmark N. (2005). *Tamoxifen for the prevention of breast cancer: current status of the National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project P-1 study*. *Journal of the National Cancer Institute*, 97:1652-1662.

Folmar L.C., Hemmer M.J., Denslow N.D., Kroll K., Chen J., Cheek A., Richman H., Meredith H. y Grau E.G. (2002). *A comparison of the estrogenic potencies of estradiol, ethynylestradiol, diethylstilbestrol, nonylphenol and methoxychlor in vivo and in vitro*. *Aquatic Toxicology*, 60:101-110.

Fotherby K. (1996). *Bioavailability of orally administered sex steroids used in oral contraception and hormone replacement therapy*. *Contraception*, 54:59-69.

González C.A. (2006). *The European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition (EPIC)*. *Public Health Nutrition*, 9:124-126.

Greenwood S.K., Hill R.B., Sun J.T., Armstrong M.J., Johnson T.E., Gara J.P., Galloway S.M. (2004). *Population doubling: a simple and more accurate estimation of cell growth suppression in the in vitro assay for chromosomal aberrations that reduces irrelevant positive results*. *Environmental and Molecular Mutagenesis* 43:36-44. Fe de erratas en: *Environmental and Molecular Mutagenesis*, 2004, 44:90.

Grupo de colaboración sobre los factores hormonales en el cáncer de mama (1996). *Breast cancer and hormonal contraceptives: collaborative reanalysis of individual data on 53 297 women with breast cancer and 100 239 women without breast cancer from 54 epidemiological studies*. *Lancet*, 347:1713-1727.

Henderson B.E. y Feigelson H.S. (2000). *Hormonal carcinogenesis*. *Carcinogenesis*, 21:427-433.

Hoogenboom L.A.P., de Haan L., Hooijerink D., Bor G., Murk A.J. y Brouwer A. (2001). *Estrogenic activity of estradiol and its metabolites in the ER-CALUX assay with human T47D breast cells*. *APMIS*, 109:101-107.

Huetz P., Kamarulzaman E.E., Wahab H.A. y Mavri J. (2004). *Chemical reactivity as a tool to study carcinogenicity: reaction between estradiol and estrone 3,4-quinones ultimate carcinogens and guanine*. Journal of Chemical Information and Computer Sciences, 44:310-314.

Huffman J.L., Sundheim O. y Tainer J.A. (2005). *DNA base damage recognition and removal: new twists and grooves*. Mutation Research, 577:55-76.

Hughes C. (1996). *Are the differences between estradiol and other estrogens merely semantical?* (Carta dirigida al editor). Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism 81:2405.

Hunter D.J. (1997). *Methodological issues in the use of biological markers in cancer epidemiology: cohort studies*. IARC Scientific Publications, 142:39-46.

Hurh Y.J., Chen Z.H., Na H.K., Han S.Y. y Surh Y.J. (2004). *2-Hydroxyestradiol induces oxidative DNA damage and apoptosis in human mammary epithelial cells*. Journal of Toxicology and Environmental Health, Parte A, 67:1939-153.

Ikegami S., Moriwake T., Tanaka H., Inoue M., Kubo T., Suzuki S., Kanzakili S. y Seino Y. (2001). *An ultrasensitive assay revealed age-related changes in serum oestradiol at low concentrations in both sexes from infancy to puberty*. Clinical Endocrinology (Oxf), 55:789-795.

Jockenhövel F. (2002). *Practical aspects of testosterone substitution*. Aging Male, 5 (Suplemento 1):21-46.

Kaijser M., Lichtenstein P., Granath F., Erlandsson G., Cnattingius S. y Ekblom A. (2001). *In utero exposures and breast cancer: a study of opposite-sexed twins*. Journal of the National Cancer Institute, 93:60-62.

Kirkland D., Aardema M., Henderson L., Muller L. (2005). *Evaluation of the ability of a battery of three in vitro genotoxicity tests to discriminate rodent carcinogens and non-carcinogens I. Sensitivity, specificity and relative predictivity*. Mutation Research 584:1-256. Fe de erratas en: Mutation Research, 2005, 588:70.

Klein K.O., Baron J., Barnes K.M., Pescovitz O.H. y Cutler G.B. Jr. (1998). *Use of an ultrasensitive recombinant cell bioassay to determine estrogen levels in girls with precocious puberty treated with a luteinizing hormone-releasing hormone agonist*. Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism, 83:2387-2389.

Klein K.O., Baron J., Colli M.J., McDonnell D.P. y Cutler G.B. Jr. (1994). *Estrogen levels in childhood determined by an ultrasensitive recombinant cell bioassay*. Journal of Clinical Investigation, 94:2475-2480.

Kroes R., Renwick A.G., Cheeseman M., Kleiner J., Mangelsdorf I., Piersma A., Schilter B., Schlatter J., van Schothorst F., Vos J.G. y Wurtzen G.; Filial europea del Instituto Internacional de las Ciencias de la Vida (2004). *Structure-based thresholds of toxicological concern (TTC): guidance for application to substances present at low levels in the diet*. Food and Chemical Toxicology, 42:65-83.

Kuhn W., Gansau C. y Mahler M. (1993). *Pharmacokinetics of estradiol, free and total estrone, in young women following single intravenous and oral administration of 17 beta estradiol*. Arzneimittelforschung (Drug Research), 9:966-973.

Kushi L. y Giovannucci E. (2002). *Dietary fat and cancer*. American Journal of Medicine, 113, Suplemento 9B:63S-70S.

Lange I.G., Daxenberger A. y Meyer H.H. (2001). *Hormone contents in peripheral tissues after correct and off-label use of growth promoting hormones in cattle: effect of the implant preparations Filaplix-H, Raglo, Synovex-H and Synovex Plus*. APMIS, 109:53-65.

Lange I.G., Daxenberger A., Meyer H.H., Rajpert-De Meyts E., Skakkebaek N.E. y Veeramachaneni D.N. (2002). *Quantitative assessment of foetal exposure to trenbolone acetate, zeranol and melengestrol acetate, following maternal dosing in rabbits*. Xenobiotica, 32:641-651.

Larsen J.C. y Richold M. (1999). *Report of workshop on the significance of excursions of intake above the ADI*. Regulatory Toxicology and Pharmacology, 30:S2-12.

Le Guevel R. y Pakdel F. (2001). *Assessment of oestrogenic potency of chemicals used as growth promoter by in-vitro methods*. Human Reproduction, 16:1030-1036.

Leffers H., Naesby M., Vendelbo B., Skakkebaek N.E. y Jorgensen M. (2001). *Oestrogenic potencies of Zeranol, oestradiol, diethylstilboestrol, Bisphenol-A and genistein: implications for exposure assessment of potential endocrine disrupters*. Human Reproduction, 16:1037-1045.

Lin P.H., Nakamura J., Yamaguchi S., Asakura S. y Swenberg J.A. (2003). *Aldehydic DNA lesions induced by catechol estrogens in calf thymus DNA*. Carcinogenesis 24:1133-1141.

Lintelmann J., Katayama A., Kurihara N., Shore L. y Wenzel A. (2003). *Endocrine disruptors in the environment (IUPAC Technical Report)*. Pure and Applied Chemistry, 75, 631-681.

Liu S. y Lin Y.C. (2004). *Transformation of MCF-10A human breast epithelial cells by zeranol and estradiol-17beta*. Breast Journal, 10:514-521.

Marques-Vidal P., Ravasco P. y Ermelinda Camilo M. (2006). *Foodstuffs and colorectal cancer risk: a review*. Clinical Nutrition, 25:14-36.

Martindale: *The Complete Drug Reference* (2006), Pharmaceutical Press, Londres.

Mashchak C.A., Lobo R.A., Dozono-Takano R., Eggena P., Nakamura R.M., Brenner P.F. y Mishell D.R. Jr. (1986). *Comparison of pharmacodynamic properties of various estrogen formulations*. American Journal of Obstetrics and Gynecology, 144:511-518.

Maume D., Deceuninck Y., Pouponneau K., Paris A., Le Bizec B. y Andre F. (2001). *Assessment of estradiol and its metabolites in meat*. APMIS, 109:32-38.

Metzler M. y Pfeiffer E. (2001). *Genotoxic potential of xenobiotic growth promoters and their metabolites*. APMIS, 109:89-95.

Miyamoto J. y Burger J. (editores) (2003). *Special Topic Issue on the Implications of Endocrine Active Substances for Humans and Wildlife*. Pure and Applied Chemistry, 75:1617-2615.

Modan B. (1977). *Role of diet in cancer etiology*. Cancer, 40 (Suplemento 4):1887-1891.

Morgenstern H. (1995). *Ecologic studies in epidemiology: concepts, principles, and methods*. Annual Review of Public Health, 16:61-81.

Norat T., Bingham S., Ferrari P., Slimani N., Jenab M., Mazuir M., Overvad K., Olsen A., Tjønneland A., Clavel F., Boutron-Ruault M.C., Kesse E., Boeing H., Bergmann M.M., Nieters A., Linseisen J., Trichopoulou A., Trichopoulos D., Tountas Y., Berrino F., Palli D., Panico S., Tumino R., Vineis P., Bueno-de-Mesquita H.B., Peeters P.H., Engeset D., Lund E., Skeie G., Ardanaz E., Gonzalez C., Navarro C., Quiros J.R., Sanchez M.J., Berglund G., Mattisson I., Hallmans G., Palmqvist R., Day N.E., Khaw K.T., Key T.J., San Joaquin M., Hemon B., Saracci R., Kaaks R. y Riboli E. (2005). *Meat, fish, and colorectal cancer risk: the European Prospective Investigation into cancer and nutrition*. Journal of the National Cancer Institute, 97:906-916.

Oficina Europea de Sustancias Químicas (2006). *European Union Risk Assessment Report on phenol* (Informe de la Unión Europea con respecto a la evaluación del riesgo relativa al fenol). CAS N° 108-95-2. EINECS N° 203-632-7. 1ª Lista de prioridades, volumen 64. EUR 22229 EN.

OMS (1996). *Guidelines for the preparation of toxicological working papers for the Joint FAO/WHO Expert Committee on Food Additives* (Directrices para la preparación de documentos de trabajo sobre toxicología para el Comité Mixto FAO/OMS de Expertos en Aditivos Alimentarios).

OMS (2001). *Procedural guidelines for the Joint FAO/WHO Expert Committee on Food Additives* (Directrices de Procedimiento para el Comité Mixto FAO/OMS de Expertos en Aditivos Alimentarios).

Paris A., Goutal I., Richard J., Becret A. y Gueraud F. (2001). *Uterotrophic effect of a saturated fatty acid 17-ester of estradiol-17beta administered orally to juvenile rats*. APMIS, 109:365-375.

Paris F., Servant N., Terouanne B., Balaguer P., Nicolas J.C. y Sultan C. (2002). *A new recombinant cell bioassay for ultrasensitive determination of serum estrogenic bioactivity in children*. Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism, 87:791-797.

Pollycove M. y Feinendegen L.E. (1999). *Molecular biology, epidemiology, and the demise of the linear no-threshold (LNT) hypothesis*. Comptes rendus de l'Académie des sciences, série 3, 322:197-204.

Programa Internacional sobre Seguridad Química (IPCS) (1987). *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 productos alimenticios), OMS, Ginebra, Suiza.

Programa Internacional sobre Seguridad Química (IPCS) (1990). *Environmental Health Criteria (EHC) 104: Principles For The Toxicological Assessment of Pesticide Residues In Food* (Principios para la evaluación toxicológica de los residuos de plaguicidas en productos alimenticios), OMS, Ginebra, Suiza.

Programa Internacional sobre Seguridad Química (IPCS) (2003). *Toxicogenomics and the Risk Assessment of Chemicals for the Protection of Human Health* (La toxicología genómica y la evaluación del riesgo de los productos químicos para la protección de la salud humana) (<http://www.who.int/entity/ipcs/methods/en/toxicogenomicssummaryreport.pdf>).

Programa Internacional sobre Seguridad Química (IPCS) (2004). *Risk Assessment Terminology* (Terminología relativa a la evaluación del riesgo) OMS, Ginebra (<http://www.iseaweb.org/ipcsterminologyparts1and2.pdf>).

Programa Internacional sobre Seguridad Química (IPCS) (2005). ECH (Proyecto), *Principles for Modelling Dose-Response for the Risk Assessment of Chemicals* (Principios para la formulación de modelos de reacciones a las dosis para la evaluación del riesgo de los productos químicos), OMS, Ginebra, Suiza (http://www.who.int/ipcs/methods/harmonization/draft_document_for_comment.pdf).

PubChem, Biblioteca Nacional de Medicina (<http://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/>).

Rieck G. y Fiander A. (2006). *The effect of lifestyle factors on gynaecological cancer*. Best practice and Research, Clinical Obstetrics and Gynaecology, 20:227-251.

Robert S.A., Strombom I., Trentham-Dietz A., Hampton J.M., McElroy J.A., Newcomb P.A. y Remington P.L. (2004). *Socioeconomic risk factors for breast cancer: distinguishing individual- and community-level effects*. Epidemiology, 15:442-450.

Rossouw J.E., Anderson G.L., Prentice R.L., LaCroix A.Z., Kooperberg C., Stefanick M.L., Jackson R.D., Beresford S.A., Howard B.V., Johnson K.C., Kotchen J.M. y Ockene J.; Grupo de redacción de los investigadores que participan en la *Women's Health Initiative* (2002). *Risks and benefits of estrogen plus progestin in healthy postmenopausal women: principal results From the Women's Health Initiative randomized controlled trial*. Journal of the American Medical Association, 288:321-333.

Rowland M. y Tozer T. (1995). *Clinical Pharmacokinetics: Concepts and Applications*, Lippincott Williams and Wilkins, Londres.

Russo J., Lareef M.H., Tahin Q., Hu Y.F., Slater C., Ao X. y Russo I.H. (2002). *17Beta-estradiol is carcinogenic in human breast epithelial cells*. Journal of steroid biochemistry and molecular biology, 80:149-16.

Russo M.T., De Luca G., Degan P., Parlanti E., Dogliotti E., Barnes D.E., Lindahl T., Yang H., Miller J.H. y Bignami M. (2004). *Accumulation of the oxidative base lesion 8-hydroxyguanine in DNA of tumor-prone mice defective in both the Myh and Ogg1 DNA glycosylases*. Cancer Research 64:4411-4414.

Sharova N.P. (2005). *How does a cell repair damaged DNA?* Biochemistry (Moscú), 70:275-291.

Shigenaga M.K., Gimeno C.J. y Ames B.N. (1989). *Urinary 8-hydroxy-2'-deoxyguanosine as a biological marker of in vivo oxidative DNA damage*. Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America, 86:9697-9701.

Shirai T., Asamoto M., Takahashi S. y Imaida K. (2002). *Diet and prostate cancer*. Toxicology, 181-182:89-94.

Silva E., Rajapakse N. y Kortenkamp A. (2002). *Something from "nothing"-eight weak estrogenic chemicals combined at concentrations below NOECs produce significant mixture effects*. Environmental Science and Technology, 36:1751-1756.

Sinha R., Peters U., Cross A.J., Kulldorff M., Weissfeld J.L., Pinsky P.F., Rothman N. y Hayes R.B. (2005). *Meat, meat cooking methods and preservation, and risk for colorectal adenoma*. Cancer Research, 65:8034-8041.

Sistemas de absorción (2006). Glosario de términos (<http://www.absorption.com/Site/Glossary/Default.aspx>).

Society for Risk Assessment (2004). Glosario de términos relativos al análisis del riesgo (http://www.sra.org/resources_glossary.php).

Stanczyk F.Z. (2003). *All progestins are not created equal*. Steroids, 68:879-890.

Stedman's Medical Dictionary (2000), Lippincott Williams and Wilkins, Filadelfia, Pensilvania.

Stopper H., Schmitt E., Gregor C., Mueller S.O. y Fischer W.H. (2003). *Increased cell proliferation is associated with genomic instability: elevated micronuclei frequencies in estradiol-treated human ovarian cancer cells*. Mutagenesis, 18:243-247.

Syme M.R., Paxton J.W. y Keelan J.A. (2004). *Drug transfer and metabolism by the human placenta*. Clinical Pharmacokinetics, 43:487-514

Taber's Cyclopedic Medical Dictionary - Vigésima edición (2005), F.A. Davis Company, Filadelfia, Pensilvania.

Teeguarden J.G. y Barton H.A. (2004). *Computational modeling of serum-binding proteins and clearance in extrapolations across life stages and species for endocrine active compounds*. Risk Analysis, 24:751-770.

The Columbia Electronic Encyclopedia (2003), sexta edición, Columbia University Press, Nueva York, Nueva York.

Tilli M.T., Frech M.S., Steed M.E., Hruska K.S., Johnson M.D., Flaws J.A. y Furth P.A. (2003). *Introduction of estrogen receptor-alpha into the tTA/TA conditional mouse model precipitates the development of estrogen-responsive mammary adenocarcinoma*. American Journal of Pathology, 163:1713-1719.

Toledano M.B., Nieuwenhuijsen M.J., Best N., Whitaker H., Hambly P., de Hoogh C., Fawell J., Jarup L. y Elliott P. (2005). *Relation of trihalomethane concentrations in public water supplies to stillbirth and birth weight in three water regions in England*. Environmental Health Perspectives, 113:225-232.

Unión Internacional de Química Pura y Aplicada (UIQPA) (1993). *A Guide to IUPAC Nomenclature of Organic Compounds* (Guía de la nomenclatura de la UIQPA para compuestos orgánicos), Blackwell Science, Oxford, Reino Unido.

Unión Internacional de Química Pura y Aplicada (UIQPA) (1997). *Compendium of Chemical Terminology* (Compendio de terminología química), segunda edición (<http://www.iupac.org/publications/books/author/mcnaught.html>).

Unión Internacional de Química Pura y Aplicada (UIQPA) (2003). *Special Topic Issue on the Implications of Endocrine Active Substances for Humans and Wildlife, Pure and Applied Chemistry* (Número especial sobre las repercusiones de las sustancias endocrinas activas en las personas y la fauna silvestre, química pura y aplicada), volumen 75, N^{os} 11 y 12.

Vogel V.G. y Taioli E. (2006). *Have we found the ultimate risk factor for breast cancer?* Journal of Clinical Oncology, 24:1791-1794.

Wakai K., Tamakoshi K., Date C., Fukui M., Suzuki S., Lin Y., Niwa Y., Nishio K., Yatsuya H., Kondo T., Tokudome S., Yamamoto A., Toyoshima H. y Tamakoshi A.; JACC (Journal of the American College of Cardiology) Study Group (2005). *Dietary intakes of fat and fatty acids and risk of breast cancer: a prospective study in Japan*. Cancer Science, 96:590-599.

Weiss G. (2000). *Endocrinology of parturition*. Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism, 85:4421-4425.

Wilkinson C.F., Christoph G.R., Julien E., Kelley J.M., Kronenberg J., McCarthy J. y Reiss R. (2000). *Assessing the risks of exposures to multiple chemicals with a common mechanism of toxicity: how to cumulate?* Regulatory Toxicology and Pharmacology, 31:30-43.

Williams G.M., Iatropoulos M.J. y Jeffrey A.M. (2004). *Thresholds for the effects of 2-acetylaminofluorene in rat liver*. Toxicologic Pathology, 32, Suplemento 2:85-9.

Wooster R. y Weber B.L. (2003). *Breast and ovarian cancer*, New England Journal of Medicine 348:2339-2347.

Working Group on Variability and Uncertainty in Toxicology (VUT) (2006). *Draft report of the Working Group on Variability and Uncertainty in Toxicology* (Proyecto de informe del Grupo de Trabajo sobre la Variabilidad y la Incertidumbre en la Toxicología) (<http://www.food.gov.uk/multimedia/pdfs/vutdraftreport.pdf>).

Yagi E., Barrett J.C. y Tsutsui T. (2001). *The ability of four catechol estrogens of 17beta-estradiol and estrone to induce DNA adducts in Syrian hamster embryo fibroblasts*. Carcinogenesis, 22:1505-1510.

APÉNDICE 2

Referencias citadas en las respuestas del Dr. Sippell

Andersson A.M. y Skakkebaek N.E. (1999). *Exposure to exogenous estrogens in food: possible impact on human development and health*. European Journal of Endocrinology, 140, 477-485.

Bauer E.R., Daxenberger A., Petri T., Sauerwein H. y Meyer H.H. (2000). *Characterisation of the affinity of different anabolics and synthetic hormones to the human androgen receptor, human sex hormone binding globulin and to the bovine progesterin receptor*. APMIS (anteriormente Acta Pathologica, Microbiologica et Immunologica Scandinavica), 108, 838-846.

Daxenberger A., Ibarreta D. y Meyer H.H. (2001). *Possible health impact of animal oestrogens in food*. Human Reproduction Update, 7, 340-355.

Ekbom A., Hsieh C.C., Lipworth L., Adami H.Q. y Trichopoulos D. (1997). *Intrauterine environment and breast cancer risk in women: a population-based study*. Journal of the National Cancer Institute, 89, 71-76.

Felner E.I. y White P.C. (2000). *Prepubertal gynecomastia: indirect exposure to estrogen cream*. Pediatrics, 105, E55.

Halakivi-Clarke L., Cho E., Onojafe I., Liao D.J. y Clarke R. (2000). *Maternal exposure to tamoxifen during pregnancy increases carcinogen-induced mammary tumorigenesis among female rat offspring*. Clinical Cancer Research, 6, 305-308.

Higuchi T.T., Palmer J.S., Gray L.E. Jr. y Veeramachaneni D.N. (2003). *Effects of dibutyl phthalate in male rabbits following in utero, adolescent, or postpubertal exposure*. Toxicological Sciences, 72, 301-313.

Innes K.E. y Byers T.E. (1999). *Preeclampsia and breast cancer risk*. Epidemiology, 10, 722-732.

Klein K.O., Baron J., Colli M.J., McDonnell D.P. y Cutler G.B. Jr. (1994). *Estrogen levels in childhood determined by an ultrasensitive recombinant cell bioassay*. Journal of Clinical Investigation, 94, 2475-2480.

Lampit M., Golander A., Guttman H. y Hochberg Z. (2002). *Estrogen mini-dose replacement during GnRH agonist therapy in central precocious puberty: a pilot study*. Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism, 87, 687-690.

Larmore K.A., O'Connor D., Sherman T.I., Funanage V.L., Hassink S.G. y Klein K.O. (2002). *Leptin and estradiol as related to change in pubertal status and body weight*. Medical Science Monitor, 8, CR206-CR210.

Leffers H., Naesby M., Vendelbo B., Skakkebaek N.E. y Jorgensen M. (2001). *Oestrogenic potencies of Zeranol, oestradiol, diethylstilboestrol, Bisphenol-A and genistein: implications for exposure assessment of potential endocrine disrupters*. Human Reproduction, 16, 1037-1045.

Maume D., Deceuninck Y., Pouponneau K., Paris A., Le Bizec B. y Andre F. (2001). *Assessment of estradiol and its metabolites in meat*. APMIS, 109, 32-38.

Muinck-Keizer S.M. y Mul D. (2001). *Trends in pubertal development in Europe*. Human Reproduction Update, 7, 287-291.

Paris F., Servant N., Terouanne B., Balaguer P., Nicolas J.C. y Sultan C. (2002). *A new recombinant cell bioassay for ultrasensitive determination of serum estrogenic bioactivity in children*. Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism, 87, 791-797.

Partsch C.J. y Dr. Sippell W.G. (2001). *Pathogenesis and epidemiology of precocious puberty. Effects of exogenous oestrogens*. Human Reproduction Update, 7, 292-302.

Ramaswamy S. (2005). *Pubertal augmentation in juvenile rhesus monkey testosterone production induced by invariant gonadotropin stimulation is inhibited by estrogen*. Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism, 90, 5866-5875.

Schmidt I.M., Chellakooty M., Haavisto A.M., Boisen K.A., Damgaard I.N., Steendahl U., Toppari J., Skakkebaek N.E. y Main K.M. (2002). *Gender difference in breast tissue size in infancy: correlation with serum estradiol*. Pediatric Research, 52, 682-686.

Skakkebaek N.E., Rajpert-De Meyts E. y Main K.M. (2001). *Testicular dysgenesis syndrome: an increasingly common developmental disorder with environmental aspects*. Human Reproduction, 16, 972-978.

Sun S.S., Schubert C.M., Chumlea W.C., Roche A.F., Kulin H.E., Lee P.A., Himes J.H. y Ryan A.S. (2002). *National estimates of the timing of sexual maturation and racial differences among US children*. Pediatrics, 110, 911-919.

Swerdlow A.J., De Stavola B.L., Swanwick M.A. y Maconochie N.E. (1997). *Risks of breast and testicular cancers in young adult twins in England and Wales: evidence on prenatal and genetic aetiology*. Lancet, 350, 1723-1728.

Teilmann G., Pedersen C.B., Jensen T.K., Skakkebaek N.E. y Juul A. (2005). *Prevalence and incidence of precocious pubertal development in Denmark: an epidemiologic study based on national registries*. Pediatrics, 116, 1323-1328.

Weiss H.A., Potischman N.A., Brinton L.A., Brogan D., Coates R.J., Gammon M.D., Malone K.E. y Schoenberg J.B. (1997). *Prenatal and perinatal risk factors for breast cancer in young women*. Epidemiology, 8, 181-187.

Wu T., Mendola P. y Buck G.M. (2002). *Ethnic differences in the presence of secondary sex characteristics and menarche among US girls: the Third National Health and Nutrition Examination Survey, 1988-1994*. Pediatrics, 110, 752-757.
