

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

Informe del Grupo Especial

Addendum

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

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

ANEXO F

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

Índice		Página
Anexo F-1	Observaciones de las Comunidades Europeas sobre las respuestas de los expertos científicos a las preguntas formuladas por el Grupo Especial (30 de junio de 2006)	F-2
Anexo F-2	Observaciones de las Comunidades Europeas sobre las respuestas del Codex, el JECFA y el CIIC a las preguntas formuladas por el Grupo Especial (30 de junio de 2006)	F-49
Anexo F-3	Observaciones de las Comunidades Europeas sobre las observaciones de los Estados Unidos y el Canadá acerca de las respuestas de los expertos científicos a las preguntas formuladas por el Grupo Especial (12 de julio de 2006)	F-65
Anexo F-4	Observaciones del Canadá sobre las respuestas de los expertos científicos, el Codex, el JECFA y el CIIC a las preguntas formuladas por el Grupo Especial (30 de junio de 2006)	F-121
Anexo F-5	Observaciones del Canadá sobre las observaciones de las Comunidades Europeas acerca de las respuestas de los expertos científicos, el Codex, el JECFA y el CIIC a las preguntas formuladas por el Grupo Especial (12 de julio de 2006)	F-183

ANEXO F-1

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

(30 de junio de 2006)

A. DEFINICIONES GENERALES

Pregunta 1

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

Observaciones de las CE

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

Pregunta 2

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

Observaciones de las CE

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

sustancias, ya que no ha realizado, al parecer, ninguna investigación específica sobre estas sustancias durante su vida profesional. El Dr. Boisseau lo ha admitido explícitamente en su correo electrónico a la secretaria del Grupo Especial en el que escribió: *"No he adjuntado ningún estudio publicado, porque no tengo ningún estudio publicado sobre hormonas."*

B. TÉCNICAS DE EVALUACIÓN DEL RIESGO

Pregunta 3

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

Observaciones de las CE

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

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

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

Pregunta 4

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

Observaciones de las CE

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

Pregunta 5

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

Observaciones de las CE

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

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

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

Pregunta 6

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

Observaciones de las CE

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

Pregunta 7

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

Observaciones de las CE

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

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

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

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

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

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

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

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

Pregunta 8

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

Observaciones de las CE

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

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

Pregunta 9

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

Observaciones de las CE

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

Pregunta 10

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

Observaciones de las CE

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

Pregunta 11

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

Observaciones de las CE

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

Pregunta 12

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

Observaciones de las CE

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

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

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

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

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

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

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

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

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

C. EVALUACIÓN DEL ESTRADIOL-17 β

Pregunta 13

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

Observaciones de las CE

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Pregunta 14

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

Observaciones de las CE

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

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

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

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

D. CONSUMO DE CARNE QUE CONTIENE HORMONAS

a) Carcinogénesis

Pregunta 15

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

Observaciones de las CE

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

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

Pregunta 16

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

Observaciones de las CE

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

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

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

Pregunta 17

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

Observaciones de las CE

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

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

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

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

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

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

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

Pregunta 18

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

Observaciones de las CE

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

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

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

Pregunta 19

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

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

Observaciones de las CE

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

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

Pregunta 20

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

Observaciones de las CE

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Pregunta 21

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

Observaciones de las CE

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

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

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

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

Pregunta 22

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

Observaciones de las CE

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

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

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

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

Pregunta 23

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

Observaciones de las CE

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

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

Pregunta 24

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

Observaciones de las CE

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

Pregunta 25

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

Observaciones de las CE

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

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

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

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

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

Pregunta 26

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

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

Observaciones de las CE

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

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

b) Análisis de los residuos

Pregunta 27

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

Observaciones de las CE

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

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

Pregunta 28

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

Observaciones de las CE

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

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

Pregunta 29

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

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

Observaciones de las CE

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

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

Pregunta 30

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

Observaciones de las CE

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

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

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

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

Pregunta 31

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

Observaciones de las CE

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

Pregunta 32

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

Observaciones de las CE

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

Pregunta 33

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

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

Observaciones de las CE

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

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

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

Pregunta 34

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

Observaciones de las CE

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

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

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

Pregunta 35

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

Observaciones de las CE

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

c) Relación dosis-respuesta

Pregunta 36

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

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

Observaciones de las CE

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

Pregunta 37

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

Observaciones de las CE

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

d) Poblaciones sensibles

Pregunta 38

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

Observaciones de las CE

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

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

Pregunta 39

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

Observaciones de las CE

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

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

Pregunta 40

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

Observaciones de las CE

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

Pregunta 41

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

Observaciones de las CE

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

Pregunta 42

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

Observaciones de las CE

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

e) Biodisponibilidad

Pregunta 43

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

Observaciones de las CE

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

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

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

f) Buenas prácticas veterinarias (BPV)

Pregunta 44

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

Observaciones de las CE

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

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

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

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

Pregunta 45

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

Observaciones de las CE

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

Pregunta 46

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

Observaciones de las CE

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

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

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

Pregunta 47

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

Observaciones de las CE

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

Pregunta 48

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

Observaciones de las CE

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

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

Pregunta 49

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

Observaciones de las CE

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

Pregunta 50

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

Observaciones de las CE

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

Pregunta 51

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

Observaciones de las CE

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

g) Otros asuntos

Pregunta 52

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

Observaciones de las CE

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

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

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

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

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

Pregunta 53

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

Observaciones de las CE

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

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

Pregunta 54

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

Observaciones de las CE

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

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

Pregunta 55

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

Observaciones de las CE

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

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

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

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

Pregunta 56

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

Observaciones de las CE

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

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

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

Pregunta 57

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

Observaciones de las CE

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

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

Pregunta 58

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

Observaciones de las CE

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

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

Pregunta 59

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

Observaciones de las CE

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

Pregunta 60

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

Observaciones de las CE

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

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

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

En cuanto a los riesgos derivados del consumo de carne tratada con hormonas administradas mediante implantes, hay pruebas de que los implantes no retirados contienen cantidades de residuos del orden de miligramos. Estas cantidades son de 10^7 a 10^9 veces mayores que las existentes en el tejido periférico (del orden de picogramos por gramo). Por lo tanto, la dosis total de residuos en el lugar de colocación del implante es aproximadamente mil veces mayor que la de la canal completa del animal. No hay duda de que el riesgo derivado de las hormonas administradas mediante implantes es de un grado de magnitud completamente diferente al derivado de animales no tratados. El Dr. Boobis vuelve a repetir la siguiente afirmación infundada: "Sin embargo, aunque los niveles de exposición aumentarían en estos casos, sería en cualquier caso improbable que superaran la IDA, y desde luego no por mucho tiempo. Además, es improbable que se produzca tal situación, dada la forma en la que se utilizan y controlan las hormonas." En primer lugar, el argumento de que es "improbable" que se supere la IDA por el uso indebido no tiene justificación objetiva alguna, ni la proporciona el Dr. Boobis. Ni el Codex ni el JECFA han establecido aún una IDA, y aunque lo hiciesen algún día, no hay, hoy por hoy, datos que sugieran que es improbable que sea superada. Además, ya se ha demostrado que incluso la administración del MGA respetando las BPV produce un enorme efecto "potenciador" de las concentraciones de residuos del estradiol en la grasa, y el consiguiente riesgo de superar la IDA es muy alto.

Pregunta 61

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

Observaciones de las CE

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

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

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

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

Pregunta 62

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

Observaciones de las CE

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

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

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

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

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

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

ANEXO F-2

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

(30 de junio de 2006)

Introducción

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

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

Pregunta 1

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

Observaciones de las CE

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

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

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

Pregunta 2

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

Observaciones de las CE

Las CE no tienen observaciones en esta etapa.

Pregunta 3

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

Observaciones de las CE

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

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

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

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

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

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

Pregunta 4

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

Observaciones de las CE

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

Pregunta 5

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

Observaciones de las CE

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

Pregunta 6

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

Observaciones de las CE

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

Pregunta 7

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

Observaciones de las CE

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

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

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

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

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

Pregunta 8

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

Observaciones de las CE

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

Pregunta 9

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

Observaciones de las CE

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

Pregunta 10

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

Observaciones de las CE

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

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

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

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

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

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

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

Pregunta 11

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

Observaciones de las CE

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

Pregunta 12

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

Observaciones de las CE

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

Pregunta 13

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

Observaciones de las CE

Las Comunidades Europeas desean destacar las siguientes afirmaciones del JECFA:

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

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

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

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

Pregunta 14

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

Observaciones de las CE

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

Pregunta 15

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

Observaciones de las CE

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

Pregunta 16

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

Observaciones de las CE

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

Pregunta 17

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

Observaciones de las CE

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

Pregunta 18

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

Observaciones de las CE

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

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

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

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

Pregunta 19

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

Observaciones de las CE

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

Pregunta 20

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

Observaciones de las CE

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Pregunta 21

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

Observaciones de las CE

Las Comunidades Europeas no tienen observaciones específicas en este momento.

Pregunta 22

¿Quiénes son miembros del CIIC?

Observaciones de las CE

Las Comunidades Europeas no tienen observaciones específicas en este momento.

Pregunta 23

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

Observaciones de las CE

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

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

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

Pregunta 24

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

Observaciones de las CE

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

Pregunta 25

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

Observaciones de las CE

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

Pregunta 26

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

Observaciones de las CE

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

ANEXO F-3

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

(12 de julio de 2006)

Introducción y observaciones generales

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

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

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

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

A. DEFINICIONES GENERALES

Pregunta 1

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

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

Pregunta 2

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

Observación de los Estados Unidos

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

Observación del Canadá

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

B. TÉCNICAS DE EVALUACIÓN DEL RIESGO

Pregunta 3

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

Observación de los Estados Unidos

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

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

Observación del Canadá

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

Pregunta 4

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

Observación de los Estados Unidos

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

Observación del Canadá

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

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

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

Pregunta 5

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

Observación de los Estados Unidos

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

Observación del Canadá

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

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

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

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

Pregunta 6

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

Observación de los Estados Unidos

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

Observación del Canadá

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

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

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

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

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

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

Pregunta 7

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

Observación de los Estados Unidos

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

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

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

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

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

Observación del Canadá

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

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

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

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

Pregunta 8

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

Observación de los Estados Unidos

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

Observación del Canadá

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

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

Pregunta 9

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

Observación de los Estados Unidos

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

Observación del Canadá

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

Pregunta 10

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

Observación de los Estados Unidos

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

Observación del Canadá

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

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

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

Pregunta 11

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

Observación de los Estados Unidos

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

Observación del Canadá

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

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

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

Pregunta 12

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

Observación de los Estados Unidos

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

Observación del Canadá

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

C. EVALUACIÓN DEL ESTRADIOL-17 β

Pregunta 13

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

Observación de los Estados Unidos

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

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

Observación del Canadá

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

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

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

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

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

Pregunta 14

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

Observación de los Estados Unidos

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

Observación del Canadá

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

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

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

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

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

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

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

D. CONSUMO DE CARNE QUE CONTIENE HORMONAS

a) Carcinogenicidad

Pregunta 15

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

Observación de los Estados Unidos

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

Observación del Canadá

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

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

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

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

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

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

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

Pregunta 16

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

Observaciones de los Estados Unidos

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

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

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

Observación del Canadá

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

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

Pregunta 17

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

Observación de los Estados Unidos

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

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

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

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

Observación del Canadá

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

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

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

Pregunta 18

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

Observación de los Estados Unidos

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

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

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

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

Observación del Canadá

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

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

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

Pregunta 19

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

Observación de los Estados Unidos

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

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

Observación del Canadá

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

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

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

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

Pregunta 20

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

Observación de los Estados Unidos

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

Observación del Canadá

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

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

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

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

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

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

Pregunta 21

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

Observación de los Estados Unidos

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

Observación del Canadá

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

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

Pregunta 22

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

Observación de los Estados Unidos

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

Observación del Canadá

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

Pregunta 23

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

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

Observación de los Estados Unidos

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

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

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

Observación del Canadá

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

Pregunta 24

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

Observaciones de los Estados Unidos y el Canadá

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

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

Pregunta 25

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

Observaciones de los Estados Unidos y el Canadá

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

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

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

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

Pregunta 26

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

Observación de los Estados Unidos

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

Observación del Canadá

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

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

b) Análisis de residuos

Pregunta 27

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

Observaciones de los Estados Unidos y el Canadá

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

Pregunta 28

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

Observación de los Estados Unidos

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

Observación del Canadá

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

Pregunta 29

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

Observaciones de los Estados Unidos y el Canadá

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

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

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

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

Pregunta 30

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

Observaciones de los Estados Unidos y el Canadá

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

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

Pregunta 31

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

Observación de los Estados Unidos

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

Observación del Canadá

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

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

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

Pregunta 32

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

Observaciones de los Estados Unidos y el Canadá

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

Pregunta 33

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

Observación de los Estados Unidos

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

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

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

Observación del Canadá

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

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

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

Pregunta 34

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

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

Observación de los Estados Unidos

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

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

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

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

Observación del Canadá

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

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

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

Pregunta 35

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

Observación de los Estados Unidos

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

Observación del Canadá

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

c) Relación dosis-respuesta

Pregunta 36

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

Observación de los Estados Unidos

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

Observación del Canadá

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

Pregunta 37

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

Observación de los Estados Unidos

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

Observación del Canadá

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

d) Poblaciones sensibles

Pregunta 38

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

Observación de los Estados Unidos

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

Observación del Canadá

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

Pregunta 39

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

Observación de los Estados Unidos

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Observación del Canadá

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

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

Pregunta 40

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

Observación de los Estados Unidos

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

Observación del Canadá

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

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

Pregunta 41

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

Observación de los Estados Unidos

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

Observación del Canadá

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

Pregunta 42

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

Observaciones de los Estados Unidos y el Canadá

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

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

e) Biodisponibilidad

Pregunta 43

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

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

Observación de los Estados Unidos

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

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

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

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

Observación del Canadá

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

f) Buenas prácticas veterinarias (BPV)

Pregunta 44

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

Observación de los Estados Unidos

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

Observación del Canadá

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

Pregunta 45

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

Observación de los Estados Unidos

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

Observación del Canadá

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

Pregunta 46

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

Observaciones de los Estados Unidos y el Canadá

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

Pregunta 47

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

Observaciones de los Estados Unidos y el Canadá

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

Pregunta 48

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

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

Observación de los Estados Unidos

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

Observación del Canadá

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

Pregunta 49

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

Observación de los Estados Unidos

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

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

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

Observación del Canadá

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

Pregunta 50

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

Observación de los Estados Unidos

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

Observación del Canadá

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

Pregunta 51

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

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

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

Observación de los Estados Unidos

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

Observación del Canadá

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

g) Otros

Pregunta 52

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

Observación de los Estados Unidos

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

Observación del Canadá

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

Pregunta 53

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

Observación de los Estados Unidos

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

Observación del Canadá

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

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

Pregunta 54

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

Observación de los Estados Unidos

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

Observación del Canadá

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

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

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

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

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

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

Pregunta 55

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

Observaciones de los Estados Unidos y el Canadá

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

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

Pregunta 56

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

Observación de los Estados Unidos

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

Observación del Canadá

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

Pregunta 57

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

Observación de los Estados Unidos

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

Observación del Canadá

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

Pregunta 58

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

Observación de los Estados Unidos

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

Observación del Canadá

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

Pregunta 59

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

Observaciones de los Estados Unidos y el Canadá

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

Pregunta 60

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

Observación de los Estados Unidos

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

Observación del Canadá

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

Pregunta 61

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

Observaciones de los Estados Unidos y el Canadá

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

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

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

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

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

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

Pregunta 62

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

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

Observaciones de los Estados Unidos y el Canadá

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

ANEXO F-4

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

(30 de junio de 2006)

ÍNDICE

	<u>Página</u>
I. INTRODUCCIÓN	121
II. OBSERVACIONES ACERCA DE LAS RESPUESTAS DE LOS EXPERTOS.....	122
A. DEFINICIONES GENERALES.....	122
B. EVALUACIÓN DEL ESTRADIOL-17 β	133
C. CONSUMO DE CARNE QUE CONTIENE HORMONAS	136
a) Carcinogenicidad	136
b) Análisis de residuos	147
c) Relación dosis-respuesta.....	156
d) Poblaciones vulnerables.....	157
e) Biodisponibilidad.....	161
f) Buenas prácticas veterinarias (BPV).....	163
g) Otros.....	170
III. OBSERVACIONES SOBRE LAS RESPUESTAS DE LAS ORGANIZACIONES INTERNACIONALES	176
IV. OBSERVACIONES FINALES.....	181

I. INTRODUCCIÓN

1. El Canadá se complace de contar con esta oportunidad de realizar observaciones acerca de las respuestas de los expertos y organizaciones internacionales a las preguntas del Grupo Especial, y agradece a los expertos y organizaciones internacionales que hayan aceptado participar en este procedimiento como asesores científicos y técnicos al servicio del Grupo Especial.

2. El Grupo Especial ha solicitado asesoría acerca de las cuestiones científicas y técnicas planteadas en el contexto de la diferencia entre las partes sobre si las Comunidades Europeas (CE) han cumplido las recomendaciones y resoluciones del Órgano de Solución de Diferencias (OSD) de la OMC en el caso *CE - Medidas que afectan a la carne y los productos cárnicos (hormonas)*. Dada la naturaleza de esta diferencia, las preguntas (y respuestas) de mayor interés son las que contribuyen a aclarar si la información científica en la que se basan las CE respalda sus conclusiones siguientes: que es posible que se produzcan efectos adversos por el consumo de carne de ganado vacuno que ha sido tratado con estradiol-17 β , y que no hay información científica suficiente para realizar una evaluación de los riesgos derivados del consumo de carne de ganado vacuno tratado con cualesquiera de las otras cinco hormonas del crecimiento.

3. Las respuestas proporcionadas por los expertos y organizaciones internacionales confirman por lo general las explicaciones sobre las cuestiones científicas y técnicas proporcionadas por el Canadá en sus comunicaciones anteriores.¹ Con algunas excepciones limitadas, estas respuestas indican que: 1) los dictámenes de las autoridades reglamentarias de las CE no evalúan adecuadamente la capacidad de ocasionar efectos adversos para la salud de las personas de los residuos de estradiol-17 β en carne de ganado vacuno tratado con dicha sustancia para fines de promoción del crecimiento, y 2) la información científica disponible es suficiente para realizar una evaluación de los riesgos derivados del consumo de carne que ha sido tratada con cualesquiera de las otras cinco hormonas del crecimiento.

4. No obstante, las cuestiones son complejas, y el Canadá comunica las presentes observaciones con el objetivo de contribuir a la comprensión por el Grupo Especial de estas cuestiones. El Canadá ha tratado de determinar los aspectos en los que los expertos y las organizaciones internacionales coinciden entre sí y con las explicaciones del Canadá sobre las cuestiones científicas y técnicas, de conciliar las posibles diferencias entre las respuestas recibidas, de profundizar en ciertas respuestas que requieren ser ampliadas o aclaradas, y de dar respuesta a las observaciones de ciertos expertos que no están respaldadas por la información científica disponible. En varias ocasiones, el Canadá propone preguntas adicionales que el Grupo Especial pudiera, si lo estima oportuno, formular a los expertos en una fecha posterior.

II. OBSERVACIONES ACERCA DE LAS RESPUESTAS DE LOS EXPERTOS

A. DEFINICIONES GENERALES

Pregunta 1

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

5. El Canadá no desea realizar observación alguna sobre las respuestas a esta pregunta proporcionadas por los Dres. Boisseau, Boobis y Guttenplan, excepto señalar que no parece haber ningún desacuerdo significativo acerca del significado de estos términos.

Pregunta 2

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

6. Los Dres. Boobis y Guttenplan proporcionan definiciones de los términos señalados por el Grupo Especial. Si bien las respuestas parecen coincidir entre sí, la del Dr. Boobis es más rigurosa y está respaldada por referencias.

7. Es oportuno destacar algunas definiciones clave. Según el Dr. Boobis, la carcinogenicidad es el "[p]roceso de inducción de neoplasmas malignos", es decir, lo que comúnmente se conoce como

¹ Primera comunicación escrita del Canadá, párrafos 86-131; Primera declaración oral del Canadá, párrafos 41-73; y Comunicación de réplica del Canadá, párrafos 45-146.

cáncer. Los neoplasmas -la formación nueva y anormal de tejido- pueden ser malignos o benignos. Los neoplasmas malignos (cáncer) son los más perjudiciales para la salud humana. En cambio, la mutagenicidad es la "[c]apacidad 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)". La mutagenicidad no conlleva necesariamente la formación de neoplasmas malignos (cáncer).

8. La genotoxicidad es la "[c]apacidad de dañar el material genético". No da lugar necesariamente a mutagenicidad, si los daños producidos en el ADN no se incorporan al genotipo de la célula afectada. La expresión "potencial genotóxico" significa que un compuesto posee "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*". El Dr. Boobis recalca que "[q]ueda por determinar si la genotoxicidad se expresa efectivamente *in vivo*, es decir, que el potencial se concreta". Por consiguiente, "potencial" no se refiere a la probabilidad estadística de que la genotoxicidad se manifieste *in vivo*, sino más bien a que es teóricamente posible que ocurra.

9. Combinando estos conceptos, si únicamente se determina que un compuesto posee potencial genotóxico, dicho compuesto está todavía alejado varios pasos de la carcinogenicidad. El potencial genotóxico deberá realizarse *in vivo*, los daños al material genético de la célula deberán "incorporarse" al genoma creando una célula mutante, la célula mutante deberá a su vez replicarse formando neoplasmas, y éstos deberán ser malignos (cáncer). Cualquiera de estos pasos puede ser evitado por los diversos mecanismos eficaces y redundantes de defensa y reparación.²

Pregunta 3

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

10. También se formuló esta pregunta (pregunta 3) a los organismos internacionales. Respondieron los Dres. Boisseau y Boobis, así como el JECFA y el Codex.

11. El Dr. Boobis, el JECFA y el Codex señalan un número considerable de documentos internacionales de orientación de interés. Un examen de estos documentos revela que las organizaciones internacionales han desarrollado técnicas de evaluación del riesgo durante decenios. Ya en 1987, el Programa Internacional sobre Seguridad de las Sustancias Químicas (una iniciativa conjunta de la Organización Mundial de la Salud, el Programa de las Naciones Unidas para el Medio Ambiente y la Organización Internacional del Trabajo) publicó un documento de orientación exhaustivo titulado *Principles for the Safety Assessment of Food Additives and Contaminants in Food, Environmental Health Criteria 70* (EHC 70).³ El documento EHC 70 expone principios y métodos relativos a la evaluación de la inocuidad de aditivos y contaminantes de los alimentos, fruto de 30 años de experiencia del JECFA. Aunque no trata específicamente sobre los residuos de medicamentos veterinarios, gran parte de la orientación pormenorizada se refiere a la evaluación del riesgo en general, incluida la evaluación de los medicamentos veterinarios.

² La respuesta del Dr. Boobis a la pregunta 19 contiene una explicación clara de la relación entre potencial genotóxico y carcinogenicidad.

³ Programa Internacional sobre Seguridad de las Sustancias Químicas, *Principles for the Safety Assessment of Food Additives and Contaminants in Food*, Environmental Health Criteria 70 (Ginebra: OMS, 1987); disponible en Internet: <http://www.inchem.org/documents/ehc/ehc/ehc70.htm> (Canadá - Prueba documental 43).

12. Basándose en el documento EHC 70 y reconociendo que la evaluación de residuos de medicamentos veterinarios puede plantear problemas específicos, la OMS y la FAO han publicado varios documentos de orientación que resumen los procedimientos y técnicas de evaluación del riesgo específicos para residuos de medicamentos veterinarios. Son los siguientes:

- JECFA, *Procedures for Recommending Maximum Residue Limits - Residues of Veterinary Drugs in Food (1987-1999)* (Roma: FAO/OMS, 2000) (Procedimientos del JECFA)⁴;
- OMS, *Residues of veterinary drugs in food - WHO procedural guidelines for the Joint FAO/WHO Expert Committee on Food Additives* (Ginebra: enero de 2001)⁵;
- OMS, *Residues of veterinary drugs in food - Guidelines for the preparation of toxicological working papers for the Joint FAO/WHO Expert Committee on Food Additives* (Ginebra: agosto de 1996)⁶; y
- FAO, *Residues of veterinary drugs in food - FAO procedural guidelines for the Joint FAO/WHO Expert Committee on Food Additives* (Roma: septiembre de 2002).⁷

13. Además de los anteriores, el Codex señala también varios documentos de orientación de interés, incluidos los siguientes: Declaraciones de principios relativos a la función de la evaluación de riesgos respecto de la inocuidad de los alimentos⁸ y Principios de aplicación práctica para el análisis de riesgos aplicables en el marco del Codex Alimentarius.⁹

14. El documento del JECFA *Procedures for Recommending Maximum Residue Limits* reúne la experiencia colectiva del JECFA, de 1987 a 1999, en el desarrollo de técnicas y métodos de evaluación del riesgo para medicamentos veterinarios. Este documento confirma que muchas de las técnicas y métodos generales de evaluación del riesgo desarrolladas por organizaciones internacionales son también aplicables a la evaluación del riesgo asociado a los medicamentos veterinarios.¹⁰

15. Como señala el JECFA en su respuesta a la pregunta 3, se procura actualizar y armonizar constantemente, a nivel internacional, las técnicas de evaluación del riesgo de las sustancias químicas. No obstante, el simple hecho de que las técnicas internacionales de evaluación del riesgo estén continuamente sujetas a mejora y ampliación no implica, *a priori*, que las técnicas y métodos internacionales existentes sean inadecuadas o problemáticas.

⁴ Canadá - Prueba documental 44 ("*JECFA Procedures for Recommending Maximum Residue Limits*").

⁵ Adjunto a las respuestas del JECFA a las preguntas del Grupo Especial.

⁶ Canadá - Prueba documental 45.

⁷ Adjunto a las respuestas del JECFA a las preguntas del Grupo Especial.

⁸ Citado en la respuesta del Codex a la pregunta 3 dirigida a los organismos internacionales y reproducido en la página 175 del *Manual de procedimiento de la Comisión del Codex Alimentarius* (decimoquinta edición).

⁹ Anexo 6 a las respuestas del Codex.

¹⁰ Por ejemplo, una parte considerable de los requisitos de información toxicológica general que han sido establecidos para los aditivos y contaminantes de los alimentos son también aplicables a los residuos de medicamentos veterinarios. JECFA, *Procedures for Recommending Maximum Residue Limits*, página 3 (Canadá - Prueba documental 44).

Pregunta 4

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

16. Los expertos confirman que la afirmación de las CE citada en la pregunta del Grupo Especial es correcta. No obstante, si bien lo es técnicamente, los expertos confirman que el hecho de que no exista una norma del Codex no implica que no existan directrices o principios sobre evaluación del riesgo desarrollados internacionalmente. Además, los expertos confirman que el JECFA basó su evaluación del riesgo de las hormonas en cuestión en métodos y técnicas internacionales de evaluación del riesgo pertinentes.

17. Específicamente, el Dr. Boisseau afirma en su respuesta que:

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.

18. El Dr. Boobis, refiriéndose a los documentos citados en su respuesta a la pregunta 3, confirma también que el JECFA basó sus evaluaciones del riesgo de las hormonas en cuestión en varios documentos de orientación pertinentes. Asimismo, el Dr. Guttenplan reconoce que "[p]ara determinar las [ingestiones diarias admisibles (IDA)] del estradiol, la progesterona y la testosterona se utilizaron los principios de la evaluación del riesgo [...]".

19. Las respuestas de los expertos ponen de manifiesto que las organizaciones internacionales han dedicado esfuerzos considerables a la elaboración de técnicas de evaluación del riesgo aplicables a la evaluación de medicamentos veterinarios. Gran parte de dichos esfuerzos han sido el resultado de contribuciones de los propios Estados miembros de las CE¹¹ y gran parte de la orientación resultante se ha tenido en cuenta en la adopción de decisiones por las autoridades reglamentarias europeas, incluido el Comité de medicamentos veterinarios (CVMP). Por consiguiente, cualquier insinuación de que no existen técnicas o directrices sobre evaluación del riesgo desarrolladas por organizaciones internacionales aplicables a la realización de evaluaciones de medicamentos veterinarios no tiene fundamento.

Pregunta 5

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

20. Las respuestas de los cuatro expertos que respondieron a esta pregunta coinciden, al parecer, con la respuesta proporcionada por el Codex a una pregunta similar formulada a los organismos internacionales (pregunta 5). En todos los casos, los expertos y el Codex establecen una separación funcional entre la evaluación del riesgo y la gestión del riesgo. En el contexto de la seguridad

¹¹ Por ejemplo, el apoyo del Ministerio de Salud y Seguridad Social del Reino Unido fue decisivo para la elaboración del documento EHC 70.

alimentaria, una 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 se mantiene en los márgenes considerados exentos de riesgo apreciable.¹² Las descripciones de la evaluación del riesgo proporcionadas por los expertos coinciden con la definición de evaluación del riesgo formulada en el párrafo 4 del Anexo A del *Acuerdo MSF*, según la cual se trata de una evaluación de los posibles efectos adversos para la salud de las personas.

21. Por otro lado, la gestión del riesgo es el proceso de valoración de diferentes políticas posibles, 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.¹³ Esta descripción de la gestión del riesgo es afín al proceso de determinación y selección de medidas sanitarias y fitosanitarias adecuadas en función de las circunstancias.

Pregunta 6

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

22. Esta pregunta es la misma que la pregunta 6 dirigida a los organismos internacionales. Responden a esta pregunta los Dres. Boisseau, Boobis y Guttentplan, y también el JECFA y el Codex. En sus respuestas exponen principios relativos a la realización de una evaluación del riesgo generalmente aceptados por la comunidad internacional.

Identificación del peligro

23. Con ligeras diferencias, los expertos y organismos internacionales coinciden, al parecer, en que la identificación del peligro consiste en determinar si un agente tiene capacidad para ocasionar efectos adversos.

Caracterización del peligro

24. De nuevo con ligeras diferencias, los expertos coinciden, al parecer, en que la caracterización del peligro consiste en la evaluación cuantitativa, cualitativa, o ambas, de la naturaleza de los efectos adversos que, según se ha determinado, ocasiona el agente. Los expertos coinciden en que, cuando sea posible, la caracterización del peligro debería comprender una evaluación de la relación dosis-respuesta y la determinación de si puede establecerse un umbral por debajo del cual no es previsible que se produzcan efectos adversos.¹⁴ El resultado de esta etapa es el establecimiento de una dosis sin efecto adverso observado (DSEAO, o NOAEL en inglés), de la que se deriva una ingestión diaria admisible (IDA). Las respuestas de los expertos coincidían con la respuesta del JECFA que afirma que la "[e]valuación dosis-respuesta es una parte integral de toda evaluación y una parte esencial de la etapa de caracterización del peligro". Como ha afirmado anteriormente el Canadá, en la presente diferencia es fundamental determinar si el hecho de que las CE no hayan completado esta

¹² Véase, por ejemplo, la respuesta del Dr. Boobis.

¹³ Véase la respuesta del Codex.

¹⁴ Véanse las respuestas de los Dres. Boisseau y Boobis.

"parte integral" de la evaluación del riesgo implica que la evaluación realizada por las CE incumple los requisitos del *Acuerdo MSF*.¹⁵

Evaluación de la exposición

25. En términos de evaluación de la exposición, los expertos confirman que el objetivo de esta etapa es evaluar cuantitativamente la exposición de grupos de población pertinentes a la sustancia objeto de examen. Para ello, los responsables de la evaluación del riesgo utilizan habitualmente una "cesta de alimentos" basada en "datos de ingestión disponibles correspondientes al límite superior del intervalo de consumo individual de tejidos y productos comestibles de origen animal".¹⁶ La "cesta de alimentos" utilizada por el JECFA es la siguiente:

Músculo	300 g
Hígado	100 g
Riñón	50 g
Tejido adiposo	50 g
Leche	1,5 l
Huevos	100 g

26. El Grupo Especial quizá estime oportuno solicitar a los expertos que aclaren si la composición de la cesta de alimentos tiene en cuenta el consumo estimado por grupos de población prepúberes.

Caracterización del riesgo

27. Todos los expertos están, al parecer, de acuerdo con la definición del Codex de caracterización del riesgo: una estimación cualitativa y/o cuantitativa, incluidas las incertidumbres concomitantes, de la probabilidad de que se produzca un efecto nocivo, conocido o potencial, y de su gravedad para la salud de una determinada población, basada en las tres etapas precedentes de una evaluación del riesgo. El Dr. Boisseau especifica que:

[...] 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 [sin subrayar en el original].

28. Los expertos confirman que para lograr el objetivo de ausencia de efectos adversos sobre la salud humana, se establecen límites máximos de residuos (LMR). La finalidad de los LMR es garantizar que la exposición a los residuos del medicamento veterinario en cuestión consumido en productos comestibles de origen animal no supere la IDA establecida para dicho medicamento.

¹⁵ Comunicación de réplica del Canadá, párrafo 78.

¹⁶ JECFA, *Procedures for Recommending Maximum Residue Limits*, página 31 (Canadá - Prueba documental 44). Véase también, JECFA, *Evaluation of certain veterinary drug residues in food: Fifty-second Report of the Joint FAO/WHO Expert Committee on Food Additives*, N° 893 de la serie de informes técnicos de la OMS (Ginebra: OMS, 2000), página 67 (Canadá - Prueba documental 16).

Pregunta 7

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

29. La misma pregunta (pregunta 7) se formuló a los organismos internacionales; respondieron el JECFA y los Dres. Boobis y Boisseau. Los expertos confirman que el JECFA conocía las "situaciones no lineales" y las tuvo en cuenta al realizar su evaluación del riesgo correspondiente a las hormonas en cuestión.

30. El supuesto implícito en la declaración de las CE es que en situaciones no lineales no puede establecerse un umbral por debajo del cual no existe riesgo apreciable. Como señalan los expertos y el JECFA, esto es sencillamente falso. El JECFA explica que "pueden aplicarse métodos probabilísticos o determinísticos, con independencia [de si] se supone que un compuesto actúa o no a través de un mecanismo con umbral, es decir, no lineal" y que "se presume la no linealidad si el efecto perjudicial de un compuesto se produce a través de un mecanismo con un umbral de efecto". Por consiguiente, lo importante no es la linealidad, como han afirmado las CE, sino más bien si actúa un mecanismo con umbral y puede establecerse una IDA. En su análisis del argumento de las CE, el Dr. Boobis declara que la afirmación de las CE presupone un resultado específico de la evaluación del riesgo: que no puede establecerse un umbral por debajo del cual no se producen efectos adversos. Esto, sencillamente, no es cierto. El JECFA explica que "[e]n tal caso, como ocurre con las hormonas, es posible determinar un nivel sin efecto a partir del cual se puede establecer la IDA".

31. En apoyo de su alegación relativa a la "no linealidad", las CE argumentan que "[a]quí, los riesgos se derivan de los cambios en la exposición a moléculas biológicamente activas que, con diferencias insignificantes en su biodisponibilidad, pueden tener efectos trascendentales, como activar o desactivar programas completos de desarrollo del genoma humano, o inducir estados patológicos".¹⁷ Las CE no presentan evidencia alguna de que aumentos insignificantes de la exposición a las hormonas debidos a la presencia de residuos de hormonas del crecimiento en carne tratada "activ[en] o desactiv[en] programas completos de desarrollo del genoma humano, o indu[zc]an estados patológicos". Esto no es sorprendente dada la gran variación de los niveles de fondo de hormonas producidas endógenamente por los seres humanos y la considerable exposición a fuentes alimentarias de hormonas.

Pregunta 8

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

32. Esta pregunta es la misma que la pregunta 10 dirigida a los organismos internacionales. La descripción proporcionada por los expertos del procedimiento aplicado por el JECFA para determinar

¹⁷ Respuesta de las CE a las preguntas del Grupo Especial, pregunta 24, párrafo 140. Las CE no citan pruebas científicas que apoyen esta afirmación.

las IDA y elaborar las recomendaciones sobre los LMR parece coincidir con la respuesta del JECFA a la pregunta 10. El Dr. Boobis describe en su respuesta a la pregunta 12, en referencia a la incertidumbre científica, etapas similares a las adoptadas en el proceso de evaluación del riesgo para incorporar un margen de seguridad. El Canadá quisiera destacar lo siguiente:

Establecimiento de la IDA

33. Los expertos y el JECFA han confirmado que la IDA es la cantidad máxima de residuo que puede ser ingerida diariamente durante toda la vida sin que ocasione efectos adversos para la salud, o, como declara el Dr. Boobis en respuesta a una pregunta posterior, cuyo riesgo es nulo.¹⁸ El establecimiento de la IDA se realiza en dos etapas: la determinación de una NOAEL y la aplicación de coeficientes de seguridad.¹⁹ Se establece una NOAEL para cada efecto adverso y se utiliza como NOAEL de la sustancia la correspondiente al efecto adverso más sensible.²⁰ Se aplican a la NOAEL "coeficientes de seguridad" para tener en cuenta las incertidumbres inherentes resultantes de la extrapolación de los datos de toxicidad en animales a los efectos potenciales en los seres humanos y la variación en la especie humana.²¹ Los expertos y el JECFA confirman que el JECFA aplica habitualmente un coeficiente de seguridad estándar de 100, producto del coeficiente de seguridad de 10, correspondiente a la extrapolación de animales a seres humanos, y del coeficiente de seguridad de 10 correspondiente a la diversidad en la población humana. Puede justificarse la aplicación de coeficientes de seguridad más pequeños, en determinadas circunstancias, como cuando la NOAEL se determina a partir de datos obtenidos en estudios con seres humanos. En otras circunstancias, pueden aplicarse factores adicionales, como cuando existe un subgrupo de población identificable que pudiese considerarse razonablemente más sensible que el grupo del que se obtuvieron los datos (por ejemplo, los niños con respecto a los adultos).²²

34. Para las seis hormonas en cuestión, el JECFA ha establecido las IDA siguientes:

Hormona	Reunión del JECFA	Prueba documental	Página	IDA	Coef. de seguridad
Estradiol-17 β	52ª reunión	CDA-17	60	0-0,05 μ g/kg	100
Progesterona	52ª reunión	CDA-17	62	0-30 μ g/kg	100
Testosterona	52ª reunión	CDA-17	64	0-2 μ g/kg	1.000
Acetato de trembolona	34ª reunión	CDA-30	107	0-0,02 μ g/kg	100
Zeranol	32ª reunión	CDA-29	145	0-0,5 μ g/kg	100
Acetato de melengestrol	54ª reunión	CDA-31	179	0-0,03 μ g/kg	200

Propuesta de un LMR

35. Los expertos han confirmado que el LMR es un instrumento de gestión del riesgo diseñado para garantizar que la exposición a residuos de medicamentos veterinarios no supere la IDA establecida. En otras palabras, si las concentraciones de residuos son inferiores al LMR, no es probable que se supere la IDA y no es previsible que se produzcan efectos adversos para la salud humana.

¹⁸ Respuesta del Dr. Boobis a la pregunta 54.

¹⁹ Respuesta del JECFA a la pregunta 10.

²⁰ Respuesta del Dr. Boobis.

²¹ Respuesta del JECFA a la pregunta 10.

²² Respuesta del Dr. Boobis.

36. Los expertos y el JECFA han explicado diversos métodos utilizados para incorporar un margen de seguridad en el establecimiento del LMR. En este sentido, el responsable de la evaluación del riesgo se basa en los supuestos conservadores siguientes:

- las sustancias originales y todos sus metabolitos tienen el mismo potencial toxicológico, excepto si se demuestra lo contrario²³;
- las sustancias originales y todos sus metabolitos se consideran biodisponibles (o biológicamente activas), excepto si se demuestra lo contrario²⁴; y
- las cifras normalizadas de consumo de alimentos (la "cesta de alimentos") utilizadas para calcular la exposición son superiores al consumo real.²⁵

37. Como pone de manifiesto lo anterior, el JECFA ha desarrollado técnicas de evaluación del riesgo que incorporan un margen de seguridad significativo.

Pregunta 9

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

38. Se formuló la misma pregunta a los organismos internacionales, como pregunta 11. El JECFA afirma en su respuesta que "[s]i hay lagunas considerables en los datos y falta información importante, el JECFA no puede determinar una IDA". [sin subrayar en el original] Esto confirma que la afirmación del Canadá citada en la pregunta era correcta. Por consiguiente, dado que el JECFA estableció valores de IDA para las seis hormonas en cuestión, es razonable inferir que había información completa y suficiente para todas las hormonas en cuestión.

39. Los expertos que respondieron a esta pregunta, los Dres. Boisseau y Boobis, confirman que la afirmación del Canadá es correcta en términos generales. El Dr. Boobis señaló varias situaciones excepcionales en las que el JECFA podría establecer una IDA sin contar con un conjunto de datos completo. Según explica, "[l]a cuestión fundamental es si se puede adoptar una alternativa suficientemente prudente cuando se carece de alguna información". Concluye afirmando que "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".

Pregunta 10

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

²³ Respuesta del Dr. Boisseau a la pregunta 13(B).

²⁴ Respuesta del Dr. Boisseau; respuesta del Dr. Boobis.

²⁵ Respuesta del Dr. Boisseau.

40. Se formuló la misma pregunta a los organismos internacionales, como pregunta 12. La respuesta del JECFA aclara que su función es realizar evaluaciones del riesgo. Únicamente considerará la repercusión sobre la salud de opciones de gestión del riesgo específicas si se lo solicita el Comité del Codex sobre Residuos de Medicamentos Veterinarios en los Alimentos (CCRVDF). La respuesta del Codex a la pregunta 12 indica que no está necesariamente limitado a las tres opciones de gestión del riesgo enunciadas en la pregunta, y menciona la posibilidad de desarrollar "códigos de prácticas" por medio del CCRVDF.

Pregunta 11

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

41. Los expertos con conocimientos específicos sobre evaluaciones del riesgo de medicamentos veterinarios explican que en determinadas circunstancias limitadas puede realizarse una evaluación del riesgo cualitativa. Tanto el Dr. Boisseau como el Dr. Boobis coinciden en que una evaluación del riesgo cualitativa debería incluir las etapas principales de una evaluación del riesgo convencional, incluidas la identificación del peligro, la caracterización del peligro y la evaluación de la exposición. Ambos expertos coinciden asimismo en que si el modo de acción es tal que no puede establecerse una relación dosis-respuesta y, por consiguiente, no puede determinarse un umbral de ingestión inocua, no es necesario realizar una evaluación cuantitativa de la relación dosis-respuesta. No obstante, el Dr. Boobis explica que incluso cuando fuera cuestionable la necesidad de un análisis pormenorizado de la relación dosis-respuesta, una evaluación del riesgo debe realizarse con "rigor científico", y esta afirmación está respaldada por la descripción del proceso de evaluación del riesgo por el Órgano de Apelación, como caracterizado por "una investigación y análisis sistemáticos, disciplinados y objetivos".²⁶

42. El Dr. Boisseau proporciona ejemplos de casos en los que el JECFA basó sus conclusiones en una evaluación del riesgo cualitativa y optó por no recomendar una IDA (por ejemplo, el cloranfenicol y el nitroimidazol). Tanto el Dr. Boisseau como el Dr. Boobis confirman asimismo en respuestas subsiguientes que, en lo que respecta a las hormonas objeto de la presente diferencia, puede realizarse una evaluación de la relación dosis-respuesta, y puede establecerse un umbral de seguridad (una IDA) para cada hormona.²⁷ Por consiguiente, puede inferirse que, conforme a las técnicas de evaluación del riesgo elaboradas internacionalmente, una evaluación del riesgo derivado de estas sustancias que no incluya una evaluación de la relación dosis-respuesta estaría incompleta.

43. También responde a esta pregunta el Dr. Cogliano, quien menciona el método que aplica el CIIC en la elaboración de sus monografías. No obstante, el tipo de evaluación al que se refiere el Dr. Cogliano únicamente satisface el primero de los requisitos de una evaluación del riesgo contemplados en el *Acuerdo MSF*: la identificación de los efectos adversos ocasionados por la sustancia en cuestión y también la evaluación de la probabilidad de que se produzcan dichos efectos. A este respecto, es importante recordar la conclusión del Órgano de Apelación sobre Monografías del CIIC anteriores en las que basaron su argumentación las CE en la primera diferencia sobre hormonas. Tras citar la conclusión del Grupo Especial de que las Monografías del CIIC "tenían carácter de estudios generales [...] sobre el potencial carcinogénico de las hormonas designadas" y "no han evaluado el potencial carcinogénico de esas hormonas cuando se utilizan

²⁶ Informe del Órgano de Apelación. *CE - Medidas que afectan a la carne y los productos cárnicos (hormonas) (CE - Hormonas)*, WT/DS26/AB/R, WT/DS48/AB/R, adoptado el 13 de febrero de 1998, párrafo 187.

²⁷ Véanse las respuestas a las preguntas 36 y 37.

específicamente *con el fin de estimular el crecimiento*"²⁸, el Órgano de Apelación, en *CE - Hormonas*, concluyó lo siguiente:

Creemos que las mencionadas conclusiones del Grupo Especial están justificadas. Las Monografías de 1987 del CIIC y los artículos y opiniones de varios científicos presentados por las Comunidades Europeas constituyen estudios generales que muestran, de hecho, la existencia de un riesgo general de cáncer; pero no se concentran en el tipo particular de riesgo que aquí se plantea -el potencial cancerígeno o genotóxico de los residuos de las hormonas encontrados en la carne de ganado al que se habían administrado las hormonas con el fin de estimular el crecimiento- ni tratan de ese tipo de riesgo tal como se exige en el párrafo 4 del Anexo A del *Acuerdo MSF*. Esos estudios generales son, en otras palabras, pertinentes, pero no parece que sean lo suficientemente específicos con respecto al asunto de que se trata.²⁹

44. Es también oportuno señalar que el Codex ha establecido principios generales relativos al uso de información cuantitativa. Por ejemplo, las *Declaraciones de principios relativos a la función de la evaluación de riesgos respecto de la inocuidad de los alimentos* del Codex incluyen los requisitos siguientes: que "[l]a evaluación del riesgo respecto a la inocuidad de los alimentos debe tener en cuenta los datos científicos, [...]", y que "[l]a evaluación del riesgo debe utilizar tanto como sea posible la información cuantitativa disponible [...]". [sin subrayar en el original] Además, el párrafo 20 de los *Principios de aplicación práctica para el análisis de riesgos en el marco del Codex Alimentarius* repite los mismos principios al tiempo que reconoce que una evaluación del riesgo puede también tener en cuenta información cualitativa. El párrafo 23 de los *Principios de aplicación práctica* establece asimismo:

Las limitaciones, incertidumbres e hipótesis que tengan consecuencias para la evaluación de riesgos deberán considerarse explícitamente en cada etapa de la evaluación de riesgos y documentarse de forma transparente. La expresión de la incertidumbre o la variabilidad en la estimación de los riesgos podrá ser cualitativa o cuantitativa, pero tendrá que cuantificarse en la medida en que esto sea científicamente factible. [sin subrayar en el original]

Pregunta 12

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

45. Los Dres. Boisseau y Boobis explican los numerosos modos en que se aborda la incertidumbre científica en una evaluación del riesgo. Vale la pena citar íntegramente la respuesta del Dr. Boobis:

Uno de los modos de abordar la incertidumbre es [1] 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

²⁸ Informe del Órgano de Apelación, *CE - Hormonas*, párrafo 199.

²⁹ *Ibid.*, párrafo 200.

especie más sensible. [2] 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. [3] 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. [4] 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. [5] 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. [6] El residuo puede considerarse tan activo como la fracción química más activa, lo que casi siempre constituye un supuesto prudente. [7] El valor de la ingesta alimentaria se basa en estimaciones conservadoras del consumo de alimentos. [8] 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). [9] 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.

46. El Dr. Boisseau indica que las CE "no contemplaron ninguna incertidumbre científica", porque habían decidido, por motivos de "principios" que no era posible establecer una IDA para sustancias genotóxicas. Es evidente, no obstante, que este "principio" es de aplicación selectiva, no general, si se tiene en cuenta que las CE permiten, a sabiendas, que su población consuma, sin ser siquiera advertida del riesgo, esa misma sustancia "genotóxica" (el estradiol-17 β) presente de forma natural en numerosos alimentos (como la leche, los huevos y la carne) así como en anticonceptivos orales, en concentraciones muchas veces mayores que las que estarían presentes como residuos de promotores del crecimiento.

B. EVALUACIÓN DEL ESTRADIOL-17 β

Pregunta 13

En su opinión, ¿hasta qué punto la evaluación del riesgo de las CE identifica los posibles efectos adversos 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 adversos?

47. Los Dres. Boisseau, Boobis y Guttenplan decidieron responder a esta pregunta, y todos ellos señalaron uno u otro tipo de deficiencia de la "evaluación del riesgo" de las CE (es decir, los tres dictámenes del SCVPH) en lo que respecta a la evaluación del potencial de que se produzcan efectos adversos (ya sean cancerígenos, genotóxicos o de otro tipo) por el consumo de residuos de estradiol-17 β en la carne de animales tratados.

48. El Dr. Boisseau admite que existe un consenso internacional general que reconoce que el estradiol-17 β conlleva un "potencial cancerígeno", pero también confirma lo que el Canadá ha

explicado en sus comunicaciones: que dicho potencial se debe al efecto hormonal de los estrógenos³⁰, que precisa de una "exposición prolongada a concentraciones elevadas" para que se produzcan efectos adversos. La exposición a los residuos de estas hormonas presentes en carne de ganado vacuno tratado no produce las "concentraciones elevadas" que el Dr. Boisseau y otros consideran necesarias para que se produzcan estos efectos.

49. El Dr. Boisseau confirma también que, pese al creciente reconocimiento de que el estradiol-17 β puede tener "potencial genotóxico", no existen pruebas que demuestren que este potencial se desarrolle *in vivo* (a diferencia de lo que ocurre *in vitro*). El Dr. Boisseau señala que, dado el método que debe emplearse para observar un efecto genotóxico (es decir, utilizar dosis del compuesto de origen muy superiores a las que serían realistas, basándose en la suposición de que tiene la misma toxicidad que los residuos), este tipo de pruebas es más útil para determinar los modos de acción que para evaluar las relaciones dosis-respuesta. Discrepa, por tanto, al igual que la mayoría de los demás expertos y órganos científicos internacionales, de la opinión de las CE: que no puede establecerse un umbral para las sustancias que hayan mostrado tener "potencial genotóxico".

50. El Dr. Boisseau comparte asimismo la preocupación del Canadá ante el hecho de que las CE no realizasen una "evaluación cuantitativa del riesgo" de otros efectos adversos, que se sabe que son dependientes de la dosis, que permitiera establecer umbrales e IDA distintos de los fijados por el JECFA. La evaluación cuantitativa a la que se hace referencia no es la misma que la que tomó en consideración el Órgano de Apelación cuando determinó que no era necesario que una evaluación del riesgo incluyera la cuantificación del riesgo³¹, sino que el Dr. Boisseau se refiere al análisis de la relación dosis-respuesta de los que no hay mención alguna en los dictámenes de las CE, pero que son un componente crucial de las técnicas de evaluación del riesgo internacionalmente aceptadas y fundamental para que las CE puedan demostrar que las normas internacionales existentes son insuficientes para garantizar el nivel de protección que consideran adecuado.

51. El Dr. Boobis también cita los fallos en el aspecto de evaluación del riesgo de los dictámenes de las CE, en concreto el hecho de que el análisis "[se centrara] principalmente en la identificación de los peligros". Confirma lo que el Canadá ha explicado en su comunicación³², que "[n]o se encontró gran cosa en la caracterización de los peligros, por lo que no se hizo una evaluación independiente de la exposición". Sin los datos obtenidos en estas etapas, que, según se ha explicado en respuestas a preguntas anteriores, son componentes necesarios de una evaluación del riesgo, el Dr. Boobis informa al Grupo Especial de que "[las CE no pudieron] completar la fase de caracterización de los peligros". Lo que es más importante, el Dr. Boobis señala que la evaluación de las CE "básicamente [...] se detuvo" cuando llegaron a la conclusión de que no se podían establecer umbrales de exposición. A tenor de las respuestas posteriores de todos los expertos sobre la cuestión de los umbrales³³, esta observación del Dr. Boobis es fundamental, ya que implica que la decisión de las CE de no realizar una evaluación del riesgo completa se basó en una conclusión que no está fundamentada por pruebas.

52. Por su parte, el Dr. Guttenplan considera, de forma similar, que la evaluación de las CE del potencial de que se produzcan efectos adversos es "insuficiente", aunque admite que las CE sí detectaron posibles efectos adversos. No obstante, la identificación de los posibles efectos adversos

³⁰ Primera comunicación escrita del Canadá, párrafos 95-97; Comunicación de réplica del Canadá, párrafos 90-96.

³¹ Informe del Órgano de Apelación, *CE - Hormonas*, párrafos 186 y 187.

³² Comunicación de réplica del Canadá, párrafos 76-85.

³³ Véanse las Observaciones del Canadá, a continuación, sobre las respuestas de los expertos a las preguntas 16-19.

(es decir, la identificación del peligro) es tan sólo el punto de partida de una evaluación del riesgo válida. En cuanto al resto de los componentes de tal evaluación, el Dr. Guttenplan señala varios defectos en los dictámenes de las CE (tales como la utilidad limitada de los modelos con animales o la ausencia de estudios epidemiológicos) y concluye que "se puede inferir muy poco acerca de la posible aparición de efectos adversos".

Pregunta 14

En su opinión, ¿la evaluación del riesgo realizada por las Comunidades Europeas del estradiol-17β 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-17β?

53. Junto a sus respuestas a la pregunta más general formulada anteriormente, los Dres. Boisseau, Boobis y Guttenplan también están de acuerdo con el Canadá en que las CE no respetaron las directrices del Codex sobre evaluación de riesgos. Los expertos comparten la preocupación del Canadá por los importantes e injustificados atajos tomados por las CE (y el SCVPH) en la realización de su evaluación del riesgo.³⁴

54. El Dr. Boisseau se muestra muy crítico con la decisión de las CE de no seguir las directrices del Codex y concluye que los estudios científicos de las CE no justificaban la decisión de hacer caso omiso de las directrices. El Dr. Boisseau reconoce, a lo sumo, que los estudios científicos en los que se basaron las CE indicaban que deberían haber mejorado el método de evaluación de la exposición a los residuos de las hormonas, pero en ningún caso abandonar por completo la metodología de evaluación del riesgo. Sin embargo, como ha indicado el Canadá en sus comunicaciones³⁵, la labor realizada por las CE se parece muy poco a una evaluación del riesgo.

55. El Dr. Boobis afirma simplemente que las CE no siguieron las directrices del Codex (que comprenden los cuatro pasos) y añade que incluso si las CE hubieran llegado a la conclusión de que el estradiol-17β es genotóxico (una conclusión de la que el Dr. Boobis discrepa en sus respuestas a las preguntas 15, 18 y 19), deberían haber seguido las cuatro etapas.

56. Al Dr. Guttenplan también le resulta difícil valorar de forma claramente positiva la evaluación del riesgo de las CE y afirma que "no es enteramente satisfactorio". Por motivos que coinciden en gran parte con los mencionados anteriormente por los demás expertos, el Dr. Guttenplan observa deficiencias en la caracterización del peligro y la caracterización del riesgo de las CE, en el primer caso debido a la cuestionable pertinencia del estudio de riñones de hámster para el propósito previsto, y en el segundo porque "[e]n el mejor de los casos [es] cualitativa", y no se basa en datos científicos ni ha sido confirmada mediante estudios epidemiológicos. Además, el Dr. Guttenplan no explica su apoyo limitado a la evaluación de la exposición de las CE, sino que se limita a calificarla como "un trabajo concienzudo", lo que resulta sorprendente dado que las propias CE han admitido que no realizaron, porque no pudieron, una evaluación de la exposición.³⁶

³⁴ Comunicación de réplica del Canadá, párrafo 86.

³⁵ *Ibid.*, párrafos 83-85.

³⁶ Comunicación de réplica de las CE, párrafo 141; dictamen del SCVPH de 1999 (Canadá - Prueba documental 2).

C. CONSUMO DE CARNE QUE CONTIENE HORMONAS

a) Carcinogenicidad

Pregunta 15

¿Indica la identificación del estradiol-17 β como cancerígeno humano que hay posibles efectos adversos 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.]

57. Los Dres. Boisseau, Boobis y Guttenplan están de acuerdo con el Canadá en que el mero hecho de considerar que el estradiol-17 β es una sustancia cancerígena no basta para concluir que puede producir efectos adversos cuando se consumen sus residuos presentes en la carne de animales tratados. Además de que las pruebas de la capacidad cancerígena general de la sustancia no son indicativas de la capacidad cancerígena de la sustancia procedente de una fuente determinada, la mayoría de los expertos coinciden en afirmar que "no produce un riesgo apreciable" de efectos adversos derivados de la exposición a esta única fuente mínima de estradiol-17 β .

58. Los expertos llegan a esta conclusión aplicando métodos probados y contrastados por la comunidad científica internacional. El Dr. Boobis explica la relación entre los resultados sobre la capacidad cancerígena general y los efectos adversos derivados de esta fuente en concreto afirmando, en primer lugar, que "toda la base de la evaluación del riesgo se asienta sobre el hecho de que existe una relación entre dosis y efecto"; y, en segundo lugar, que "una consideración clave en la evaluación del riesgo será si existe un umbral de dosis-respuesta". El Dr. Boobis considera que si estos dos principios se aplican al estradiol-17 β , una sustancia que el organismo humano produce de forma natural, la tarea principal consistirá en determinar si la exposición adicional a las hormonas presentes en la carne de animales tratados produce cambios en las concentraciones de la hormona en circulación. La respuesta del JECFA al respecto (que las CE no contradicen) es que no produce cambios; por lo tanto, aunque el estradiol-17 β se considere un carcinógeno humano en caso de exposición prolongada y considerablemente superior a la IDA, la exposición a esta única fuente no conlleva dichos riesgos.

59. No todos los expertos coinciden al valorar si su respuesta habría sido distinta si no se hubieran seguido las buenas prácticas veterinarias (BPV). Por un lado, los Dres. Boisseau y Guttenplan señalan que si no se aplican las BPV cabría la posibilidad de que se produjeran efectos adversos. Dado que son respuestas generales, no son sorprendentes. Estos expertos se limitan a aplicar un principio científico general que sostiene que si cambian los supuestos en los que se basa la predicción de un resultado (por ejemplo, el cáncer), puede cambiar la predicción. Aunque ninguno de los dos expertos garantizaría que los resultados hubieran sido los mismos si no se hubieran seguido las BPV, no afirman categóricamente, ni podrían hacerlo, que de no haberse seguido las BPV habría existido con certeza la posibilidad de efectos adversos. De hecho, incluso los estudios presentados por las CE al respecto demuestran que la aplicación de implantes hormonales múltiples generaban concentraciones de residuos inferiores a las IDA.³⁷

³⁷ Comunicación de réplica del Canadá, párrafo 110, y CE - Prueba documental 52.

60. Mientras que las respuestas de los Dres. Boisseau y Guttenplan se basan en principios generales sobre las consecuencias de que los supuestos cambien, el Dr. Boobis se centra más específicamente en cómo habría afectado a la exposición el hecho de no haber seguido las BPV. Afirma que de no haberse seguido las BPV, el riesgo de cáncer sólo se vería afectado si los niveles de exposición superasen la IDA y, además, sólo en el caso de que sucediera "de forma regular". Puesto que considera que no se cumplirá ninguna de estas condiciones, el Dr. Boobis opina que la falta de observación de las BPV "no estaría asociada con ningún incremento del riesgo de cáncer".

61. La respuesta del Dr. Boobis repara en algo evidente, pero que merece la pena recalcar: los efectos adversos no se deben tanto a las condiciones en que se administran las hormonas, sino a los niveles de exposición a las hormonas resultantes, que dependen de muchos factores. Esto reafirma las conclusiones del Órgano de Apelación relativas a la necesidad de que las CE demuestren, mediante una evaluación del riesgo derivado de la falta de aplicación de las BPV, que dicha circunstancia aumenta el riesgo de efectos adversos.³⁸ Según confirman las observaciones de los expertos, las CE no han cumplido dicho requisito.

62. Por su parte, el Dr. Cogliano afirma simplemente, sin aportar pruebas ni explicación alguna, que la identificación del estradiol-17 β como carcinógeno humano indica que su consumo en la carne de ganado vacuno tratado podría producir efectos adversos. Su respuesta parece sugerir que considera que no existe un umbral por debajo del cual no se producirán efectos adversos, una afirmación sobre la que no aporta pruebas y que es además contraria a las conclusiones del JECFA, del Codex y de los otros expertos que también respondieron a esta pregunta. Su afirmación de que la aparición de efectos adversos "depende de la presencia de la hormona en la carne que se consume" es además contradictoria con el hecho de que la carne ya contiene hormonas independientemente de si procede de ganado vacuno tratado o no tratado.

Pregunta 16

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

63. Los Dres. Boisseau y Boobis coinciden con el Canadá en que cualesquiera efectos cancerígenos potenciales de estas hormonas están relacionados con su actividad hormonal, que depende de la dosis y presenta un umbral de exposición por debajo del cual no se producirán tales efectos. Lo que es más importante, coincidieron en que las pruebas en las que se basan las CE no respaldan la conclusión de que los efectos adversos pudieran deberse a factores distintos de la actividad hormonal de estas sustancias, lo que supondría que las normas internacionales existentes serían insuficientes para garantizar el nivel de protección exigido por las CE.

64. El Dr. Boobis analiza exhaustivamente la controvertida teoría de las CE que sostiene que los efectos cancerígenos de estas hormonas pueden deberse a un mecanismo distinto de la actividad hormonal, en concreto a un mecanismo genotóxico. El Dr. Boobis admite que algunos estudios demuestran que las hormonas pueden ser genotóxicas *in vitro*, pero refuta categóricamente, aportando pruebas, que este efecto se haya demostrado *in vivo*. Afirma que "las directrices de las pruebas de genotoxicidad requieren que los positivos *in vitro* se confirmen con un ensayo *in vivo* adecuado" para que dicho resultado positivo *in vitro* pueda considerarse válido. El Dr. Boobis proporciona varias explicaciones de por qué esta confirmación *in vivo* es tan importante, en particular, porque en las

³⁸ Informe del Órgano de Apelación, *CE - Hormonas*, párrafos 205-208.

condiciones *in vitro* que permiten observar genotoxicidad no tienen lugar los numerosos mecanismos de defensa y reparación que impedirían, en condiciones *in vivo*, que las células sufrieran daños. La ausencia de resultados positivos de las pruebas de genotoxicidad *in vivo* confirma la actuación de estos mecanismos de defensa y reparación que garantizan la existencia de un umbral de exposición por debajo del cual no se producirán efectos genotóxicos.

65. Únicamente el Dr. Guttenplan trata de apoyar la conclusión de las CE, pero no mediante un análisis propio, sino simplemente citando los dictámenes de las autoridades reglamentarias de las CE. Al limitarse a citar las conclusiones del SCVPH, el Dr. Guttenplan no responde, de hecho, adecuadamente a la pregunta, que no se refería a si el SCVPH había concluido que existían efectos adversos no hormonales, sino a si las pruebas científicas en las que se basaba el SCVPH respaldaban dicha conclusión.

Pregunta 17

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

66. Los Dres. Boisseau y Boobis confirman las pruebas de la ausencia general de metabolitos catecol en la carne de animales tratados, y que incluso si tales metabolitos estuvieran presentes en pequeñas cantidades (cuya posibilidad reconocieron), su presencia no sería suficiente para que el potencial genotóxico del estradiol-17 β fuera un problema en lo que concierne a los residuos presentes en la carne de animales tratados.

67. Según el Dr. Boobis, la ausencia de metabolitos catecol confirma la eficacia de los mecanismos de detoxificación y eliminación de estos metabolitos *in vivo*. Confirma asimismo que la formación de estos metabolitos en la carne únicamente tendría interés para la evaluación del riesgo si fuera cierto que los metabolitos catecol ocasionan efectos adversos y si fuera cierto que ninguno de los efectos que ocasionaran presentara umbral alguno. En su respuesta a ésta y otras cuestiones, el Dr. Boobis afirma que no se dan ninguna de las dos condiciones, de modo que la presencia o ausencia en la carne de metabolitos catecol formados previamente "no tendría un impacto en la evaluación del riesgo".

68. El reconocimiento, aparentemente contrario, del Dr. Guttenplan de que "sólo se detectaron cantidades muy pequeñas de metabolitos catecol" constituye un exceso. Como confirman otros expertos de forma más pormenorizada, el estudio de la cuestión encargado por las CE observó que "[n]o fue posible aislar metabolitos derivados de la biosíntesis de estrógenos catecol" y que "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".³⁹ En otras palabras, al contrario de lo que afirma el Dr. Guttenplan, no se han encontrado metabolitos catecol en carne de animales tratados, al menos no en cantidades detectables, y su presencia en cantidades indetectables es insuficiente para producir un potencial genotóxico. Dada la discrepancia entre las conclusiones explícitas incluso de las pruebas de las CE sobre esta cuestión y la afirmación sin pruebas del Dr. Guttenplan, el Grupo Especial quizá estime oportuno pedirle que respalde su afirmación.

³⁹ CE - Prueba documental 51A.

Pregunta 18

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

69. Los Dres. Boisseau y Boobis confirman la explicación del Canadá de que las CE no han demostrado la capacidad genotóxica *in vivo* del estradiol-17 β .⁴⁰ Reconocen lo que otros científicos y autoridades científicas internacionales de reputación reconocida perciben ahora como "potencial genotóxico" del estradiol-17 β , pero niegan que este "potencial" sea significativo *in vivo* en las dosis a las que se exponen las personas por el consumo de carne de animales tratados.

70. El Dr. Boobis reitera su análisis pormenorizado en su respuesta a la pregunta 15 en la que expone las numerosas razones por las que el potencial genotóxico detectado *in vitro* no se confirmará *in vivo*. En particular, subraya el importante hecho de que "[c]abría esperar que [...] la genotoxicidad observada *in vitro* se manifestara con un umbral". La conclusión de las CE de que no existe un umbral por debajo del cual no se producirán efectos genotóxicos contradice directamente esta afirmación y, por consiguiente, no está respaldada por las pruebas científicas.

71. El Dr. Boisseau destaca también un intento por parte de las CE de tergiversar algunas de las conclusiones del JECFA. En particular, señala los intentos de las CE de presentar las conclusiones del JECFA acerca del "potencial genotóxico" del estradiol-17 β , junto con su decisión de establecer una IDA, como equivalente a concluir que el estradiol-17 β es "genotóxico". El Dr. Boisseau señala correctamente en su respuesta a la pregunta 13 que no es lo mismo que una sustancia tenga "potencial genotóxico" a que sea "genotóxica", lo que confirma que el JECFA jamás ha considerado que el estradiol-17 β sea "genotóxico". El Dr. Boisseau explica a continuación el fundamento en el que se basa la decisión tomada por el JECFA en 1999 de establecer una IDA, y señala la necesidad de situar en su contexto la exposición al estradiol-17 β procedente de esta fuente. El JECFA confirmó dicha explicación en su respuesta a la pregunta 20. Citando valores de exposición determinados por el JECFA, el Dr. Boisseau informa al Grupo Especial de que la exposición a residuos de las tres hormonas naturales no es sino una mera fracción de la IDA (entre el 0,03 y el 4,0 por ciento, dependiendo de la sustancia, según una estimación conservadora). En otras palabras, aunque las CE afirmen lo contrario⁴¹, la fijación por el JECFA de una IDA para las tres hormonas naturales no tenía relación con sus conclusiones relativas a su "genotoxicidad potencial", sino que, en realidad, es justo lo contrario: el JECFA no hubiera fijado IDA alguna si hubiera considerado que las hormonas eran genotóxicas *in vivo*.

72. Por su parte, tanto el Dr. Coglianò como el Dr. Guttenplan sugieren que las CE han demostrado que el estradiol-17 β es genotóxico, pero ninguno respalda su afirmación con pruebas científicas. El Dr. Coglianò se limita a repetir la aseveración de las CE en tal sentido, y refrenda un pasaje de la Comunicación de réplica de las CE que procedía a su vez de un informe del comité de

⁴⁰ Véase la Primera comunicación escrita del Canadá, párrafos 95-98; véase también la Comunicación de réplica del Canadá, párrafos 86-98.

⁴¹ Comunicación de réplica de las CE (asunto Canadá), párrafos 100 y 101.

medicamentos veterinarios (*Veterinary Products Committee*, VPC) del Reino Unido.⁴² No obstante, las CE omitieron, al citar dicho informe, el párrafo inmediatamente posterior, que afirmaba que:

[a]unque hay pruebas de que los metabolitos de los estrógenos pueden tener capacidad genotóxica directa *in vitro*, su formación se ve afectada *in vivo* por vías metabólicas de activación e inactivación opuestas, la presencia de antioxidantes y la capacidad de reparación del ADN, y, por consiguiente, es probable que la respuesta a esta genotoxicidad presente un umbral.⁴³

73. A pesar de respaldar la cita selectiva de las CE del informe del VPC, el Dr. Cogliano parece también comprender y aceptar el contexto más general de dicha cita al admitir que "las CE no han demostrado que los niveles que se encuentran en los residuos en la carne, agregados a los niveles preexistentes presentes en los seres humanos expuestos, podrían inducir genotoxicidad y proliferación celular". Con esta observación, se acerca a la opinión de los Dres. Boisseau y Boobis, quienes explican que existe una exposición umbral por debajo de la cual no se producirán efectos genotóxicos.

Pregunta 19

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

74. Los Dres. Boisseau y Boobis (y, en menor medida, el Dr. Cogliano, pero no el Dr. Guttenplan) confirman explícitamente el argumento principal que ha venido manteniendo el Canadá desde el comienzo de la presente diferencia: que en el caso de las sustancias producidas endógenamente por el organismo humano sencillamente tiene que existir un umbral por debajo del cual no se observen efectos adversos, de lo contrario el cáncer habría exterminado a la humanidad hace miles de años. Este simple hecho, que las CE han pasado por alto repetidamente, pero que recalcan una y otra vez expertos de todo el mundo⁴⁴, contradice directamente la afirmación de las CE sobre la genotoxicidad de las tres hormonas naturales y la consiguiente afirmación de que no se puede establecer un umbral.

75. Aunque el JECFA reconoció que el estradiol-17 β podía tener potencial genotóxico, decidió establecer una IDA. Si no existiera un umbral por debajo del cual la exposición a la sustancia fuese inocua, el JECFA no habría podido establecer una IDA. Más recientemente incluso, la Autoridad

⁴² Comunicación de réplica de las CE (asunto Canadá), párrafo 124. Véase también *Veterinary Products Committee* del Reino Unido, *Risks Associated with the Use of Hormonal Substances in Food-Producing Animals: Draft report of the UK Veterinary Products Committee*, mayo de 2005 (informe provisional del VPC del Reino Unido), página 27 (Canadá - Prueba documental 26).

⁴³ *Ibid.*

⁴⁴ Lo confirman los expertos en los que confía el Grupo Especial, y también todos los órganos internacionales que han tratado la cuestión, por ejemplo el VPC y el JECFA.

Europea de Seguridad Alimentaria (AESA, sucesora del SCVPH) ha admitido umbrales para sustancias genotóxicas al concluir que "basándose en los conocimientos actuales de la biología del cáncer, hay niveles de exposición a sustancias que son tanto genotóxicas como cancerígenas por debajo de los cuales no aumenta la incidencia de cáncer (umbrales biológicos en la relación dosis-respuesta)".⁴⁵

76. Como apuntan muchos de los expertos en sus respuestas, el consenso entre los especialistas en lo relativo a los umbrales no sólo se basa en su interpretación científica de los modos de acción de las sustancias, sino también en la ausencia de estudios epidemiológicos que demuestren que existe una relación entre la exposición a las hormonas y efectos adversos para la salud.

77. La respuesta del Dr. Cogliano no aborda directamente la cuestión: su opinión es que la diferencia entre las partes del litigio reside simplemente en que parten de suposiciones distintas sobre la naturaleza de los mecanismos genotóxicos. Pero la cuestión no es qué suposiciones hacen el Canadá o las CE sobre los mecanismos genotóxicos, sino cuáles están respaldadas por pruebas científicas, en particular si existe un umbral por debajo del cual el "potencial genotóxico" de estas hormonas no se desarrolla *in vivo*. Tampoco cita ninguna prueba que respalde la conclusión de las CE que sostiene que no existe tal umbral.

78. El Dr. Guttenplan parece ser más explícito al sugerir que las pruebas científicas en las que se basan las CE respaldan su conclusión, pero su respuesta es al mismo tiempo contradictoria. Al admitir que "es poco probable que las enzimas reparadoras estén saturadas" a niveles fisiológicos, parece dar a entender que existe un nivel en el que siempre actuarán los mecanismos de reparación. A continuación, añade que "para cualquier toxina, la dosis determina el riesgo". Estas dos afirmaciones, conjuntamente, sugieren que para la dosis de residuos del estradiol-17 β presentes en la carne del ganado tratado a la que los consumidores están expuestos, el "potencial genotóxico" de estas hormonas no es significativo. Esta opinión coincide con lo indicado por el resto de los expertos: que realmente existe un umbral por debajo del cual estas hormonas son inocuas.

Pregunta 20

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

79. Los Dres. Boisseau, Boobis y Guttenplan consideran que las conclusiones de las CE sobre la ausencia de umbrales no concuerdan con las normas del Codex, mientras que la opinión del Dr. Cogliano sobre este asunto no queda del todo clara. No obstante, teniendo en cuenta que la mayoría de los expertos consideró que las conclusiones de las CE sobre la cuestión no están respaldadas por las pruebas y son "cuestionables", éstos apoyan las normas del Codex existentes.

80. El Dr. Boobis se centra en el concepto de "riesgo incrementado". En primer lugar, aclara la cuestión, que considera de la mayor relevancia, de si los "niveles de hormonas circulantes" se ven afectados por niveles de exposición bajos. Hace tres afirmaciones importantes: 1) la baja biodisponibilidad del estradiol y la existencia de un mecanismo de control homeostático implican que

⁴⁵ EFSA, *Opinion of the Scientific Committee on a Request from EFSA Related to a Harmonised Approach for Risk Assessment of Substances which are both Genotoxic and Carcinogenic* (petición EFSA Q-2004-020, aprobada el 18 de octubre de 2005) (*The EFSA Journal*, 282, 1-31, 2005) (Canadá - Prueba documental 46).

"debería haber una gama de exposiciones para las cuales se producen alteraciones compensatorias de los niveles endógenos"; 2) dependiendo de los niveles endógenos, que varían en función del estado fisiológico, ciertos incrementos de la exposición podrían "perturbar los efectos endocrinos", pero dichas exposiciones tendrían que ser superiores a la IDA; y 3) los efectos genotóxicos, en el caso hipotético de que se produjeran, responderían más a las variaciones naturales de los niveles endógenos que a los pequeños cambios en dichos niveles que podrían producir las hormonas presentes en la carne de animales tratados. Todas estas afirmaciones respaldan la conclusión de que existen umbrales claros para la exposición a fuentes exógenas de sustancias que se producen también de forma endógena en cantidades variables.

81. Las respuestas de los expertos confirman asimismo que aunque el JECFA admitió que el estradiol-17 β tiene "potencial genotóxico", su decisión no motivó ninguna preocupación sobre la inocuidad de las sustancias y, por consiguiente, no afectó a su recomendación. Básicamente, el JECFA no estimó que este "potencial genotóxico" tuviera relación con los efectos cancerígenos del estradiol-17 β , los cuales considera que dependen de la actividad hormonal.

82. Por su parte, el Dr. Guttenplan trata de justificar la conclusión de las CE haciendo referencia a nuevos "aspectos preocupantes, como los efectos en el desarrollo". Sin embargo, al Canadá le resulta difícil entender la relación que el Dr. Guttenplan parece establecer entre la supuesta imposibilidad de fijar umbrales para las sustancias genotóxicas y la identificación de nuevas preocupaciones que parecen derivarse de la actividad hormonal. Aparentemente, el Dr. Guttenplan utiliza los nuevos motivos de preocupación relativos a un tipo de efecto adverso (los efectos sobre el desarrollo) para demostrar que la preocupación sobre otro tipo de efecto adverso (la genotoxicidad) está justificada. El Grupo Especial quizá estime oportuno solicitar al Dr. Guttenplan que explique más detenidamente la relación que menciona en su respuesta.

Pregunta 21

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

83. Los Dres. Boisseau, Boobis y Guttenplan rebaten las afirmaciones de las CE sobre la genotoxicidad potencial de las otras cinco hormonas. Los Dres. Boisseau y Boobis examinan las distintas pruebas en las que estas sustancias no mostraron tal genotoxicidad (el primero en su respuesta a la pregunta 16), y el Dr. Guttenplan afirma simplemente, de forma general, que "no hay pruebas concluyentes presentadas por las CE" de que tengan potencial genotóxico.

84. Mientras que tanto el Dr. Boisseau como el Dr. Boobis afirman sin reservas que el hecho de no seguir las BPV no afectaría al "potencial genotóxico" de las cinco hormonas, el punto de vista del Dr. Guttenplan a este respecto contradice lo manifestado en algunas de sus respuestas a otras preguntas, en las que parece apoyar la opinión de las CE que sostiene que no es posible establecer un umbral para las sustancias que son genotóxicas. Al mismo tiempo, en su respuesta a esta pregunta asegura que "es probable que cualquier efecto genotóxico [...] se pueda minimizar mediante las buenas prácticas veterinarias". Teniendo en cuenta que los supuestos riesgos derivados del incumplimiento de las BPV consisten en la exposición del ganado (y, en última instancia, de los consumidores) a dosis más elevadas, el Dr. Guttenplan sugiere, al parecer, que existe una relación entre la dosis de exposición a las hormonas y la respuesta de genotoxicidad. El Grupo Especial

podría, si lo estima oportuno, solicitarle que aclare su punto de vista respecto de la existencia de una relación dosis-respuesta.

Pregunta 22

¿Cómo definiría usted los mecanismos de reparación *in vivo* del ADN? ¿Cuál es la eficacia o relevancia de los mecanismos de reparación *in vivo* del ADN en cuanto a los posibles efectos genotóxicos de las hormonas estimuladoras del crecimiento en cuestión cuando se consumen en la carne? ¿Depende su respuesta de la aplicación de buenas prácticas veterinarias en la administración de estas hormonas? ¿En qué medida se tienen en cuenta en el material científico al que hacen referencia las Comunidades Europeas estos mecanismos al evaluar la posible aparición de efectos adversos 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.]

85. Los Dres. Boobis y Guttenplan analizan en profundidad la eficacia de los mecanismos de reparación del ADN, a los que el primero califica como un "proceso muy flexible y eficiente de reparación del ADN" y el segundo considera un mecanismo con una "redundancia considerable". Ambos coinciden también en afirmar que los mecanismos de reparación que actúan para reparar "una lesión oxidativa considerable del ADN" (Dr. Boobis) provocada por procesos endógenos actúan de forma igualmente eficaz en las lesiones producidas por agentes exógenos.

86. Es importante destacar también que el Dr. Boobis señala que debido a los mecanismos de reparación del ADN, la formación de aductos de ADN no es, en sí misma, siempre indicativa de que se producirán mutaciones, y mucho menos neoplasmas malignos (es decir, cáncer). Además, confirma que el tipo de lesión del ADN que cabría esperar que produjeran las hormonas presentes en la carne de animales tratados (es decir, el causado por oxígeno activo) cuenta también con un tipo de mecanismo de reparación que está "entre los más eficientes".

87. Por su parte, el Dr. Guttenplan hace algunas afirmaciones sin pruebas que las respalden, en particular cuando sugiere que la cuestión de los mecanismos de reparación "no es realmente relevante" para una evaluación del riesgo del estradiol-17 β , puesto que la reparación no sería diferente que para otros tipos de lesión. No se detiene a describir los "otros tipos de lesión", ni a explicar si su reparación implica que la lesión no producirá efectos adversos. A falta de una evaluación específica de la eficacia de los mecanismos de reparación para tipos de lesiones comparables, no tiene utilidad decir que son comparables.

88. Aparte de su falta de claridad, la respuesta del Dr. Guttenplan no concuerda con las observaciones más concienzudas del Dr. Boobis. La principal diferencia entre la conclusión del JECFA de que es posible establecer una IDA pese a que el estradiol-17 β tiene "potencial genotóxico" y la del SCVPH de que el estradiol-17 β es genotóxico y, por consiguiente, no es posible determinar un umbral de exposición, es la medida en el que el ADN lesionado, si llega a sufrir tales lesiones, se repara y se evitan los efectos adversos. La cuestión, por tanto, lejos de "no [ser] realmente relevante", es una de las cuestiones más relevantes para la resolución de las controversias en torno a la inocuidad de estas hormonas, y es, por consiguiente, también crucial para determinar si las CE han realizado una evaluación del riesgo válida.

89. En cuanto a si las CE tuvieron en cuenta estos mecanismos de reparación en su evaluación, el Dr. Guttenplan considera que no lo hicieron. En último término, dados los numerosos "atajos" que toma el SCVPH en sus dictámenes, basándose en que las hormonas se consideran genotóxicas, el no tener en cuenta la función de los mecanismos que contrarrestan este potencial genotóxico es una

limitación crucial que lleva a sobreestimar considerablemente el riesgo, hasta el punto de concluir que existen riesgos cuando no los hay.

Pregunta 23

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

90. Los expertos que respondieron a esta pregunta (los Dres. Boisseau, Boobis, Coglianó y Guttenplan) expresan opiniones en parte coincidentes y en parte discrepantes sobre la importancia de los períodos de latencia prolongados del cáncer en la realización de evaluaciones del riesgo cuya finalidad es detectar riesgos de cáncer ocasionados por las hormonas en la carne. Por un lado, los expertos coinciden por lo general en que las hormonas en cuestión se han utilizado como promotores del crecimiento durante un tiempo suficiente (un mínimo de 20 años, según algunas fuentes) para que cualquier posible efecto a largo plazo se hubiera manifestado. Por otro lado, no están de acuerdo en si es posible determinar de forma concluyente que el uso de estas hormonas para fines de promoción del crecimiento sea la fuente de posibles efectos adversos sobre la salud observados. El Dr. Coglianó no aborda ninguno de estos aspectos, limitándose en cambio a observar que es "definitivamente necesario" tener en cuenta, en general, períodos de latencia prolongados, lo que no discute ningún otro experto.

91. El Dr. Guttenplan manifiesta que es posible determinar una relación entre las hormonas consumidas en la carne y efectos cancerígenos, pero no explica cómo se haría. No informa sobre cómo puede abordarse el problema que plantea el hecho de que las poblaciones que dice que se estudiarían para observar dicha relación estarían expuestas también a muchas otras fuentes de hormonas además de las presentes en la carne de animales tratados consumida, de modo que sería muy difícil determinar ninguna relación causal entre el efecto y la fuente específica.

92. El Dr. Boobis se muestra escéptico, pero sí parece sugerir que, con un estudio bien diseñado, en el que participaran "poblaciones extremadamente grandes", podría ser posible "detectar un aumento de la incidencia del cáncer". El Dr. Boisseau se muestra aun más escéptico sobre la posibilidad de determinar una relación con certidumbre alguna: además de considerar que no es posible estudiar esta relación, considera que ni siquiera es "útil". Los Dres. Boisseau y Boobis proporcionan dos explicaciones diferentes, pero relacionadas, de su escepticismo: el primero afirma que sería imposible discriminar entre diferentes factores al asignarles la responsabilidad de los efectos (véanse también las respuestas de los expertos a la pregunta siguiente sobre factores de confusión); el segundo afirma que al ser el riesgo derivado de una dosis tan pequeña tan insignificante, "es cuestionable que pued[a] detectarse, aunque exista, un aumento del riesgo en las poblaciones expuestas". En otras palabras, los estudios epidemiológicos tienen escasa utilidad en las evaluaciones del riesgo de las hormonas presentes en carne de ganado vacuno tratado.

93. Las respuestas de estos dos expertos confirman de nuevo el argumento fundamental: que la exposición a residuos de hormonas presentes en carne de animales tratados es únicamente una fracción pequeña de la exposición general a la sustancia por diversas fuentes, incluida la producción endógena por el organismo humano. Dada la amplia variedad de fuentes de exposición a las hormonas, y la variabilidad de dichas exposiciones, cualquier correlación observada entre la exposición a las hormonas y la aparición de efectos adversos no puede atribuirse exclusivamente a la fuente de hormonas constituida por los residuos de hormonas presentes en carne de animales tratados.

Ni los dictámenes del SCVPH, ni las pruebas científicas presentadas por las CE, ni las respuestas de los expertos respaldan otra conclusión diferente.

Pregunta 24

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

94. Los Dres. Boisseau, Boobis, Coglianó y Guttenplan coinciden en que es extremadamente difícil atribuir carácter causal a diferentes factores de confusión en el estudio de las causas del cáncer, aunque algunos de ellos manifiestan que es al menos posible determinar cuáles pueden ser algunos de estos factores. Según el Dr. Boobis, esto es particularmente cierto, con respecto a estas hormonas, en circunstancias en las que "el riesgo del factor de confusión es considerablemente mayor que el riesgo de la exposición en cuestión".

95. Los expertos que han respondido de algún modo a la segunda parte de la pregunta parecen sugerir que la dificultad de atribuir carácter causal a un factor específico reduce el valor de los estudios epidemiológicos en las evaluaciones del riesgo de situaciones del tipo examinado aquí (es decir, en las que la contribución de la fuente del agente examinado a la exposición general es tan pequeña y los efectos adversos se deben a causas múltiples). El Dr. Boobis expone la opinión de que los factores de confusión no afectan a la evaluación del riesgo "sino a la interpretación de los datos usados en esa [evaluación]", lo que, según interpreta el Canadá, significa que deben tenerse en cuenta todos los factores causales, no sólo factores individuales.

96. A pesar de la opinión de los expertos, que consideran que es extremadamente difícil aislar factores de confusión en tales circunstancias, las CE afirman haber hecho justamente eso. Dados unos efectos adversos observados, han atribuido su causa a una sola fuente de hormonas (la de la carne de animales tratados). A tenor de la opinión de los expertos, las CE han cometido dos errores: no han observado efectos adversos que pueden estar correlacionados con las hormonas; y, en los casos en que sí lo han hecho, no han investigado la función de las hormonas en su conjunto, sino que han preferido centrarse en la fuente única de hormonas mencionada.

Pregunta 25

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

97. Los Dres. Boisseau, Boobis y Guttenplan niegan expresamente que los tres estudios citados por las CE confirmen la existencia de riesgo alguno para la salud humana de la exposición a residuos de hormonas presentes en la carne de animales tratados. Únicamente el Dr. Coglianó respalda el

intento de las CE de utilizar estos estudios como prueba de la existencia de riesgos derivados del consumo de hormonas presentes en la carne de animales tratados, pero no aporta prueba ni explicación alguna.

98. Con respecto al estudio sobre el zeranol⁴⁶, los Dres. Boobis y Guttenplan indican que el estudio se basó únicamente en experimentos *in vitro* y, por consiguiente, sus conclusiones no pueden extrapolarse a la exposición de seres humanos. Consideran particularmente difícil extrapolar las conclusiones a la exposición por consumo de carne, porque la dosis utilizada en el estudio era alta, lo que admite incluso el Dr. Coglianò. En respuesta a las observaciones de resultados positivos de genotoxicidad *in vitro*, el Dr. Boobis señala que "la genotoxicidad resultante de este mecanismo [ciclo redox] 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".

99. Con respecto al estudio sobre la relación entre la ingestión de carne roja y el cáncer colorrectal⁴⁷, el Dr. Boisseau menciona simplemente su escepticismo general sobre la capacidad de los estudios epidemiológicos de detectar agentes causales específicos, debido a la existencia de factores de confusión. El Dr. Boobis es aun más específico: rechaza la pertinencia de este estudio, señalando que sus resultados no son nuevos, que no varían de unas regiones geográficas a otras, y que incluso los autores señalan posibles explicaciones, como la formación de mutágenos durante el cocinado de la carne y la generación de nitrosoderivados. Señala que el estudio "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 [debido a que] la asociación es tan intensa en las regiones en las que no se usan hormonas como en las que se usan".

100. El Dr. Boobis es el único experto que realiza observaciones pormenorizadas sobre el estudio de la relación entre las hormonoterapias restitutivas y la incidencia de cáncer de mama.⁴⁸ Señala de nuevo que este estudio no determinó ninguna relación que no se hubiera observado anteriormente, y que no hubiera sido ya reconocida por el JECFA. La cuestión verdadera no es, por consiguiente, si existe tal relación, sino si tiene algún interés para la evaluación del riesgo derivado del consumo de hormonas presentes en la carne de animales tratados. A este respecto, el Dr. Boobis afirma que no, porque "el peso de los datos probatorios va en el sentido de que las hormonas causan cáncer por un mecanismo que presenta un umbral" y las dosis de hormonas utilizadas en este estudio fueron considerablemente mayores que las presentes en la carne de animales tratados.

101. En último término, las reacciones de los expertos a la cita específica de las CE (sobre los estudios realizados después de la prohibición) capturan la respuesta general al uso de estos estudios por las CE. El Dr. Boisseau considera que esta observación "expresa únicamente una inquietud, pero no proporciona ninguna prueba científica que apoye esta inquietud", mientras que el Dr. Guttenplan considera que "elimina toda pertinencia para la posible conexión entre el consumo de carne tratada con hormonas y el cáncer". El Dr. Boobis considera que el momento en que se realizaron los estudios únicamente importaría si se demostrara la existencia de riesgos derivados de las hormonas de la carne de animales tratados, lo que, según confirma el Dr. Boobis, no se ha demostrado. La crítica del Dr. Boobis a la sugerencia de las CE de que "no se puede descartar" que el riesgo sea mayor es más mordaz: observa que dicha afirmación "no es defendible científicamente", dado que puede afirmarse lo mismo en ausencia de estudio alguno sobre el riesgo derivado de las hormonas.

⁴⁶ CE - Prueba documental 73.

⁴⁷ CE - Prueba documental 71.

⁴⁸ CE - Prueba documental 72.

102. Estas reacciones ponen de manifiesto una táctica empleada por las CE: la manipulación de un interés científico genuino por evaluar los posibles efectos adversos ocasionados por la exposición a una sustancia (las hormonas), en general, para generar preocupación específica e injustificada sobre los posibles efectos adversos de una única e insignificante fuente de esa sustancia en particular.

Pregunta 26

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

103. Como en sus respuestas a las preguntas anteriores relativas al potencial de los estudios epidemiológicos, los Dres. Boisseau, Boobis, Coglianó y Guttenplan coinciden en que los estudios en los que se basan las CE, en particular los estudios epidemiológicos, no permiten detectar una relación entre el cáncer y los residuos de hormonas presentes en la carne de animales tratados.

104. Muchos de los argumentos que proporcionan, como el de los factores de confusión, entre otros, han sido abordados en observaciones anteriores. Las CE prestan una atención considerable a estadísticas que comparan las incidencias de cánceres de mama y de próstata en Europa, donde las hormonas están prohibidas para fines de promoción del crecimiento, y en América del Norte, donde no lo están. No es sorprendente que, si bien pueden existir algunas diferencias observables entre las incidencias correspondientes a determinadas regiones y grupos étnicos, éstas son, en términos generales, relativamente similares. Los expertos coinciden en que las diferencias, si bien existen, son tan pequeñas que no son estadísticamente significativas. Aún si existieran diferencias geográficas en las incidencias de cáncer, el Dr. Boobis desaconseja sacar demasiadas conclusiones sobre las mismas, debido a lo que describe como "falacia ecológica": la creencia de que las diferencias observadas entre grupos se observarán también entre individuos. Lo que es más importante, ninguno de estos estudios en los que se basan las CE incluyó evaluaciones de los datos sobre ingestión de hormonas, de modo que incluso si las diferencias fueran significativas (y no lo son) no puede establecerse vinculación alguna entre estas estadísticas y el consumo de carne de animales tratados con las hormonas en cuestión.

b) Análisis de residuos

Pregunta 27

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

105. Los expertos que respondieron a esta pregunta (los Dres. Boisseau y De Brabander) coinciden en que, dado que las estructuras químicas de las tres hormonas sintéticas -zeranol, acetato de trembolona (TBA) y acetato de melengestrol (MGA)- son diferentes de la estructura de las tres hormonas naturales -estradiol-17 β , testosterona y progesterona-, los residuos presentes en la carne de ganado vacuno tratado con hormonas sintéticas serán diferentes de los residuos presentes en la carne de ganado tratado con hormonas naturales.

Pregunta 28

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

106. Responden a esta pregunta los Dres. Boisseau y De Brabander. El Dr. Boisseau afirma lo siguiente:

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.

107. En aras de la claridad, el Grupo Especial podría solicitar, si lo estima oportuno, al Dr. Boisseau que aclare si los residuos, tanto la sustancia originaria como sus metabolitos, presentes en la carne de ganado vacuno tratado con las tres hormonas del crecimiento naturales son los mismos que los de las correspondientes hormonas naturales endógenas presentes en los animales, la carne o el ser humano.

108. La opinión del Dr. De Brabander es mucho menos clara. Primero afirma que "[n]o hay [...] diferencia", pero después matiza su afirmación mencionando "investigaciones en curso", pero sin especificar. Afirma que "[l]os residuos de las hormonas naturales en el ganado vacuno se presentan bajo la forma 17 α (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)". Si lo que sugiere el Dr. De Brabander es que en el ganado vacuno no tratado no hay residuos de la forma β (activa) de las hormonas naturales, contradice lo que afirma él mismo en su respuesta a la pregunta 31, en la que coincide en 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". Además, su posición no sería conforme con la información pormenorizada sobre residuos examinada por el JECFA en su monografía sobre residuos de 1999. Esta monografía presenta datos detallados sobre concentraciones de hormonas en diversos tejidos, incluidos el muscular y adiposo, en novillas y novillos sin tratar. Lo que sugiere el Dr. De Brabander sobre esta cuestión simplemente no resiste un análisis cuidadoso.⁴⁹

Pregunta 29

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

⁴⁹ JECFA, *Residues of some veterinary drugs in animals and foods*, FAO Food and Nutrition Paper N° 41/12 (Roma: FAO, 2000), página 38 (Canadá - Prueba documental 17).

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.]

109. El Dr. Boisseau confirma que la concentración de residuos se tiene en cuenta habitualmente en la tercera etapa del proceso de evaluación del riesgo, la evaluación de la exposición, después de haberse establecido la IDA. La finalidad de la evaluación de la concentración de residuos en los alimentos es garantizar que la exposición a la sustancia por vía alimentaria no supera la IDA. El Dr. Boisseau confirma que "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 [sintéticas] 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".

110. El Dr. De Brabander no contesta de forma directa a la pregunta del Grupo Especial, sino que parece ofrecer su opinión personal acerca de la inexactitud de las concentraciones de residuos publicadas. Citando el Cuadro 8 del dictamen del SCVPH de 1999⁵⁰, afirma que las concentraciones de residuos de trembolona "son sumamente bajas [...] y cabe plantearse serias dudas sobre su exactitud". La información del Cuadro 8 proviene en parte del examen exhaustivo de los datos sobre residuos que contiene la monografía de la 34ª reunión del JECFA.⁵¹ Al citar los datos del JECFA, sin reservas, el SCVPH no parece compartir las preocupaciones del Dr. De Brabander sobre la inexactitud de los datos sobre residuos de trembolona.⁵² En cualquier caso, a diferencia del análisis del JECFA, el Dr. De Brabander no proporciona referencia alguna que respalde su conclusión de que "[e]s posible que las concentraciones hayan sido muy subestimadas".

111. La afirmación del Dr. De Brabander de que los LMR establecidos por el Codex son altos con respecto a "límites analíticos modernos" es confusa. Los LMR son función de la IDA y no se establecen basándose en métodos de detección, sino en datos toxicológicos. Como afirma el Dr. Boisseau en su respuesta a la pregunta 32, para fines de control, la sensibilidad de un método analítico validado sólo debe ser la necesaria para detectar residuos en concentraciones correspondientes al LMR establecido. Por consiguiente, no tiene mucho sentido afirmar que los LMR son altos, a no ser que haya indicios de que la IDA establecida sea demasiado alta. Además, el Dr. De Brabander indica el LMR correspondiente al acetato de melengestrol, el cual fue recomendado por el JECFA ya en febrero de 2004 (62ª reunión). El Dr. De Brabander sugiere, al parecer, que las técnicas analíticas utilizadas por el JECFA en 2004 no eran lo suficientemente "modernas". No obstante, su conclusión superficial contrasta acusadamente con la evaluación exhaustiva de los datos sobre residuos realizada por el JECFA.⁵³ En particular, en la monografía sobre residuos elaborada por

⁵⁰ Dictamen del SCVPH de 1999, apartado 4.4.2, página 56 (Canadá - Prueba documental 2).

⁵¹ JECFA, *Residues of some veterinary drugs in animals and foods: Monographs prepared by the Thirty-fourth Meeting of the Joint FAO/WHO Expert Committee on Food Additives*, FAO Food and Nutrition Paper, N° 41/2 (Roma: FAO, 1990), páginas 88 a 100, en particular la página 96 (Canadá - Prueba documental 38).

⁵² Dictamen del SCVPH de 1999, apartado 4.4.2 (Canadá - Prueba documental 2).

⁵³ Véase: JECFA, *Residues of some veterinary drugs in animals and foods: Monographs prepared by the Sixty-second Meeting of the Joint FAO/WHO Expert Committee on Food Additives*, FAO Food And Nutrition Paper, N° 41/16 (Roma: FAO, 2004) (Canadá - Prueba documental 33); JECFA, *Residues of some veterinary drugs in animals and foods: Monographs prepared by the Fifty-eighth Meeting of the Joint FAO/WHO Expert Committee on Food Additives*, FAO Food And Nutrition Paper, N° 41/14 (Roma: FAO, 2002) (Canadá - Prueba documental 35); y JECFA, *Residues of some veterinary drugs in animals and foods: Monographs prepared by the Fifty-fourth Meeting of the Joint FAO/WHO Expert Committee on Food Additives*, FAO Food And Nutrition Paper, N° 41/13 (Roma: FAO, 2000) (Canadá - Prueba documental 37).

el JECFA para la 58ª reunión se evaluaron datos recientes sobre residuos obtenidos en estudios que utilizaron métodos "modernos" validados (HPLC-MS, GC-MS y LC-MS).⁵⁴ Los 10 estudios citados fueron realizados entre 1999 y 2002.

112. Por último, el Dr. De Brabander indica que "[c]omo 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) [...]". Sería útil que el Dr. De Brabander proporcionara la información bibliográfica de los documentos que cita. Además, sería útil, para no obviar información pertinente, que el Dr. De Brabander proporcionara los datos de excreción correspondientes a todas las hormonas objeto de examen, tanto sintéticas como naturales.

Pregunta 30

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

113. Los Dres. Boobis y Boisseau confirman que el propio SCVPH no evaluó los datos probatorios sobre los niveles de residuos reales de las tres hormonas naturales obtenidos en su evaluación del riesgo de esos residuos.⁵⁵ Al abordar la repercusión de las BPV sobre las concentraciones de residuos en la carne, el Dr. Boobis explica que, si bien el SCVPH consideró la exposición potencial tras situaciones de uso inapropiado, "estos datos son limitados en ausencia de información sobre la frecuencia del uso indebido de los productos en cuestión [...]". Asimismo, confirmó que "[h]abría sido posible comparar las estimaciones de exposición [del SCVPH, en las situaciones de uso indebido] con las IDA proporcionadas por el JECFA, pero esto no se hizo". Por último, concluye que "[l]a IDA habría excedido las estimaciones de la exposición a las tres hormonas [naturales]". Esta información respalda la conclusión de que las CE no han evaluado adecuadamente la posibilidad de que se produzcan efectos adversos por el uso indebido de las hormonas naturales en cuestión.

114. Lamentablemente, el Dr. De Brabander no contesta de forma directa a la pregunta del Grupo Especial, sino que dice que los datos de las concentraciones de residuos son "antiguos" y concluye, sin análisis alguno, que "su exactitud podría ponerse en duda". En lugar de responder directamente a la pregunta del Grupo Especial, describe, entre otras cosas, los potenciales efectos medioambientales de los residuos de hormonas en los excrementos y los efectos secundarios del aerosol de testosterona utilizado para aumentar el placer sexual de las mujeres.

⁵⁴ JECFA, *Residues of some veterinary drugs in animals and foods: Monographs prepared by the Fifty-eighth Meeting of the Joint FAO/WHO Expert Committee on Food Additives*, FAO Food And Nutrition Paper, N° 41/14 (Roma: FAO, 2002) (Canadá - Prueba documental 35), páginas 56-59. Los 10 estudios citados por el JECFA en esta monografía son del período 1999-2002.

⁵⁵ Dr. Boobis, página 33. El Dr. Boisseau remite a su respuesta a la pregunta 29, en la que concluyó que "no hubo necesidad de que el Comité científico 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 [la IDA establecida] por el Codex".

Pregunta 31

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

115. El Dr. De Brabander se muestra de acuerdo, con reservas, con la declaración de los Estados Unidos.

116. Tanto el Dr. Boisseau como el Dr. De Brabander indican que el consumo de carne de novillas en gestación es excepcional. No obstante, esta conclusión choca con la información estudiada por el subgrupo del Comité de medicamentos veterinarios (VPC) del Reino Unido.⁵⁶ El subgrupo analizó el efecto sobre la exposición al estradiol-17 β de la carne de la finalización del programa del Reino Unido de retirada de la cadena alimentaria de las vacas adultas sacrificadas (*Over Thirty Months Scheme*, OTMS). El subgrupo concluyó que "la retirada de estas vacas gestantes sacrificadas de la cadena alimentaria [como consecuencia del programa OTMS] ha reducido la cantidad de estradiol presente en la cadena alimentaria en un 37 por ciento [...] y esta magnitud volverá a su valor normal conforme se eliminan los controles de la encefalopatía espongiiforme bovina y el mercado vuelve a la normalidad".⁵⁷ Esta conclusión se basa en la suposición de que el 25 por ciento de las vacas sacrificadas están en gestación, en diferentes etapas distribuidas uniformemente en los tres trimestres.

117. Desde otro punto de vista, la respuesta del Dr. Boisseau a esta pregunta respalda también el argumento principal del Canadá de que las CE están tratando de sacar el uso de las hormonas del crecimiento de su contexto adecuado y que, por consiguiente, presentan una evaluación distorsionada de los riesgos asociados al uso de las hormonas del crecimiento. El Dr. Boisseau afirma:

Y aún aceptando la esencia de la observación escrita de las CE [el consumo de carne procedente de novillas preñadas es excepcional], es posible limitar el rango

⁵⁶ Reino Unido, Sub-Group of the Veterinary Products Committee, *Executive summary and critical evaluation of the scientific reasoning and methods of argument adopted in the opinion of the Scientific Committee on Veterinary Measures Relating to Public Health which assessed the potential risks to human health from hormone residues in bovine meat and meat products*, octubre de 1999 (Canadá - Prueba documental 6 y Estados Unidos - Prueba documental 12).

⁵⁷ *Ibid.*, párrafo 56, páginas 19 y 20.

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 no tratados 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". [sin subrayar en el original]

118. En esencia, el Dr. Boisseau afirma que, para comprender adecuadamente los riesgos asociados con el uso de hormonas del crecimiento, la exposición a estas hormonas debe contemplarse en su contexto general, incluida la exposición alta a las hormonas naturales presentes en otras fuentes alimenticias y la producción endógena de hormonas naturales. Postular que los riesgos derivados del uso de hormonas del crecimiento son tales que no puede establecerse un umbral de ingesta aceptable es sencillamente irracional y científicamente injustificado.

Pregunta 32

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

119. La afirmación del SCVPH sobre los métodos de detección ultrasensibles está, al parecer, relacionada con su exposición acerca de las técnicas analíticas desarrollada en el apartado 4.1.1 de su dictamen de 2002. En dicho apartado, el SCVPH reconoce que "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)".⁵⁸ Los expertos que respondieron a esta pregunta⁵⁹ coinciden, al parecer, en la importancia de validar los métodos analíticos. El Dr. Boisseau afirma que "[la] validación debe llevarse a cabo conforme a criterios bien definidos y aceptados internacionalmente". Estos criterios incluyen la exactitud, precisión, sensibilidad, especificidad, reproducibilidad y fiabilidad.⁶⁰

120. Con respecto a la segunda parte de la pregunta del Grupo Especial, el Dr. Boisseau explica que una vez que se ha establecido un LMR, basta con que la sensibilidad del método analítico validado concuerde con los valores establecidos por los LMR. Los métodos analíticos más sensibles, o "ultrasensibles" son superfluos, para fines de control.

⁵⁸ CE, Dirección General de Sanidad y Protección de los Consumidores, *Opinion of the Scientific Committee on Veterinary Measures Relating to Public Health on Review of previous SCVPH opinions of 30 April 1999 and 3 May 2000 on the potential risks to human health from hormone residues in bovine meat and meat products*, aprobado el 10 de abril de 2002, apartado 4.1.1, página 9 (Canadá - Prueba documental 7). Véase también la página 21.

⁵⁹ Dres. Boisseau y De Brabander.

⁶⁰ JECFA, *Procedures for Recommending Maximum Residue Limits*, página 37 (Canadá - Prueba documental 44).

Pregunta 33

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

121. Tres expertos responden a esta pregunta. El JECFA responde también a la misma pregunta formulada a los organismos internacionales (pregunta 20). El JECFA indica que puede decidir reconsiderar evaluaciones anteriores cuando se pone en su conocimiento que existen nuevos datos que pueden ser pertinentes para la evaluación del riesgo de las sustancias en cuestión. La afirmación de las CE en el caso *CE - Hormonas* de que disponía de pruebas nuevas que demostraban que el estradiol-17 β es un agente cancerígeno genotóxico de acción directa promovieron, al parecer, al menos en parte, la reevaluación del JECFA de 1999. Además, el JECFA indica que se habían publicado también estudios nuevos de las otras hormonas. Esto concuerda con lo expuesto por el Dr. Boisseau.

122. En cuanto a si los datos sobre los residuos de las hormonas naturales utilizados en 1999 fueron los mismos que los usados en 1988, el JECFA indica que, si bien la mayoría de los estudios sobre los residuos examinados fueron los mismos, se examinaron unos pocos estudios adicionales. El JECFA afirma asimismo que realizó un examen minucioso más detallado de la validez de los métodos de análisis utilizados en los estudios y utilizó solamente los datos generados mediante el empleo de métodos válidos.

123. El JECFA confirma también que en la evaluación de 1999 se evaluaron datos toxicológicos y epidemiológicos nuevos de las tres hormonas naturales, lo que respalda el Dr. Boobis. El JECFA describe de forma bastante específica la información nueva a la que no tuvo acceso en 1988, pero que estaba disponible y tuvo en cuenta en 1999.

124. Con respecto a si hubo diferencias entre las conclusiones de las dos evaluaciones, el Dr. Boisseau confirma que, en lo esencial, las conclusiones fueron las mismas. La evaluación del riesgo indicó que el consumo de residuos en la carne de ganado vacuno tratado estaba sujeto a un margen de seguridad amplio. En consecuencia, no fue necesario establecer LMR numéricos para proteger la salud humana.⁶¹

125. Por lo que se refiere a los motivos para establecer valores de IDA para las tres hormonas naturales en 1999, el JECFA menciona "[l]os datos adicionales examinados y la necesidad de establecer una IDA como estimación cuantitativa para una ingestión oral segura".⁶² Esta explicación concuerda con la del Dr. Boobis: que en los años transcurridos entre la primera y la segunda evaluaciones del JECFA, se hizo patente que la exposición a las hormonas naturales, si bien a concentraciones mucho más altas que las existentes en la carne de ganado vacuno tratado, podría ocasionar efectos adversos en las personas. Estaba implícita la conclusión de que era necesario

⁶¹ Respuesta del JECFA a la pregunta 20 (dirigida a los organismos internacionales).

⁶² *Ibid.*

establecer valores de IDA como valores de referencia para garantizar que la exposición a estas hormonas por fuentes alimentarias no ocasionara los efectos adversos observados en otros ámbitos.

126. El JECFA confirma que "el establecimiento de una IDA implica que existe un umbral de efecto para dicho compuesto por debajo del cual no hay efectos toxicológicos".⁶³ Tanto el Dr. Boisseau como el Dr. Boobis apoyan esta conclusión.

127. En cuanto a los motivos por los que el CCRVDF no ha considerado las recomendaciones más recientes del JECFA relativas a las hormonas naturales, la respuesta del JECFA a la pregunta 20 (dirigida a los organismos internacionales) incluye la siguiente cita directa del duodécimo informe del CCRVDF:

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.

128. Como explica el Dr. Boobis, el resultado es que el Codex continúa registrando las tres hormonas naturales con la indicación de que los LMR son "innecesarios" para tejidos de vacuno.

Pregunta 34

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

Datos obsoletos sobre residuos

129. El Dr. Boisseau confirma la opinión general de la comunidad científica: que los datos científicos no se deterioran simplemente por el paso del tiempo. Concluye que "la calidad y la cantidad de los datos disponibles son más importantes que las fechas en las que se han obtenido esos datos". El Dr. Boisseau confirma también que es una práctica habitual del JECFA determinar que los datos utilizados en su evaluación de sustancias son de calidad y cantidad suficientes, así como la validez de los métodos analíticos empleados.⁶⁴

130. En el caso específico de las hormonas en cuestión, el Dr. Boisseau confirma que:

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.

⁶³ *Ibid.*

⁶⁴ El documento EHC-70 contiene una descripción (páginas 22 y 23) del método utilizado por el JECFA para evaluar la calidad de los datos. ("El JECFA ha juzgado siempre los estudios por sus méritos, siendo los criterios principales que el estudio estuviera: a) realizado con rigor científico, y b) descrito con suficiente detalle para permitir una evaluación completa de la validez de los resultados obtenidos.")

131. Por consiguiente, la sugerencia de las CE de que los datos antiguos son necesariamente poco fidedignos es sencillamente infundada. Obviamente, son preferibles los datos antiguos obtenidos mediante métodos analíticos validados a datos más recientes obtenidos mediante técnicas analíticas no validadas y que, por lo general, no se utilizan. En resumidas cuentas, la opinión de los expertos respalda la posición del Canadá de que existe información científica suficiente para realizar una evaluación del riesgo de las seis hormonas en cuestión.

Tipos de datos y extrapolaciones de animales al ser humano

132. Debe señalarse en primer lugar que la afirmación realizada por las CE en el párrafo 102 de su Comunicación de réplica tiene poco sentido. Los estudios con animales de experimentación son siempre *in vivo* y, por definición, no pueden ser *in vitro*. Los estudios *in vitro* son estudios que se realizan en un medio artificial, fuera del organismo vivo.

133. Dado que la afirmación de las CE sugiere que hay algo anormal o inadecuado en hacer un uso amplio de estudios con animales de experimentación y en estudios generales del CIIC, las respuestas de los expertos a esta pregunta demuestran que tal sugerencia es absurda. Es comprensible que el Dr. Boisseau exprese extrañeza ante las afirmaciones de las CE, y que afirme lo siguiente:

[...] 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.

134. Cuando no se dispone de estudios con personas, como suele ocurrir, por motivos éticos, los encargados de la evaluación del riesgo recurren a los otros tipos de estudios mencionados, por necesidad. Las extrapolaciones al ser humano de estudios con animales han sido práctica habitual durante muchos años y las han aplicado sistemáticamente los organismos internacionales y nacionales en la realización de evaluaciones del riesgo de aditivos y contaminantes de los alimentos, así como de medicamentos veterinarios. Es preciso recalcar, no obstante, que en el caso de las hormonas naturales, el JECFA utilizó exhaustivamente no sólo datos de estudios con animales, sino también datos obtenidos en estudios con personas sobre las tres hormonas naturales. Es más, la afirmación resulta aún más sorprendente cuando uno considera que el tipo de estudios concretos que, según sugieren, al parecer, las CE, son inadecuados, es precisamente el tipo de estudios en los que se basa el SCVPH.

135. Según confirman los expertos, los datos y el proceso utilizados para evaluar la inocuidad de las hormonas en cuestión son los mismos que los utilizados para otros medicamentos veterinarios. El JECFA ha aplicado procedimientos y principios ampliamente reconocidos en la realización de las diversas evaluaciones del riesgo de las hormonas en cuestión. Son más bien las CE quienes se han apartado de las técnicas y métodos reconocidos internacionalmente.

Pregunta 35

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

136. La respuesta del Dr. Boisseau a la pregunta 34 es también aplicable a esta pregunta: la calidad y la cantidad de datos son más importantes que la fecha en la que se generaron.

137. Si bien los estudios mencionados en el informe del JECFA de 2000 sobre el acetato de melengestrol son de las décadas de los 60 y los 70⁶⁵, el JECFA evaluó la calidad y cantidad de estos datos para determinar si eran suficientes para realizar su evaluación del riesgo. Como concluye el Dr. Boisseau, "[e]l JECFA tuvo en cuenta en su evaluación una amplia serie de estudios toxicológicos, utilizó como criterio de valoración una dosis de efecto no hormonal mucho más conservadora que un nivel de efectos no observados basado en el efecto de generación de tumores y adoptó un factor de seguridad de 200 para obtener una IDA de este nivel de efectos no observados".

c) Relación dosis-respuesta

Pregunta 36

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

138. Dos de los tres expertos que respondieron a esta pregunta (los Dres. Boobis y Boisseau) confirman que una evaluación de la relación dosis-respuesta es un componente necesario de la caracterización del peligro. Aunque estos expertos reconocen también que dicha evaluación puede no ser factible o necesaria para sustancias que son genotóxicas *in vivo*, ambos confirman que esta excepción no es absoluta, sino que, según confirma el Dr. Boisseau, se aplica únicamente a sustancias xenobióticas (es decir, aquellas que no forman parte del organismo humano) o a sustancias con "potencial genotóxico" cuando se considera que este potencial podría expresarse en condiciones *in vivo*. Al menos en el caso de las hormonas naturales de las que aquí se trata, no se cumple ninguna de estas condiciones que permitirían obviar una evaluación de la relación dosis-respuesta.

139. De forma similar, el Dr. Boobis describe al menos dos tipos de circunstancias generales en las que sería pertinente realizar una evaluación de la relación dosis-respuesta en sustancias que se piensa que tienen potencial genotóxico. Primero, si se conociera el mecanismo de acción del efecto genotóxico y fuera un mecanismo del tipo que se sabe que presenta un umbral (por ejemplo, los mecanismos de sustancias cuyo potencial genotóxico se debe a causas cinéticas o dinámicas, así como los causados por especies de oxígeno reactivo), sería necesaria una evaluación de la relación dosis-respuesta. Segundo, si se supiera o se supusiera que el mecanismo de acción genotóxico es por reacción directa con el ADN, sería preciso confirmar *in vivo* la genotoxicidad antes de considerarse pertinente prescindir de una evaluación de la relación dosis-respuesta. Como sabemos, por numerosas fuentes, incluida la propia evaluación del riesgo de las CE, no se ha demostrado que ninguna de estas seis hormonas tengan potencial genotóxico *in vivo*. Según los expertos, esto hace que sea necesario realizar una evaluación de la relación dosis-respuesta.

⁶⁵ Canadá - Prueba documental 37.

140. La escueta respuesta del Dr. Cogliano sugiriendo que posiblemente no sea necesaria una evaluación de la relación dosis-respuesta deja fuera la mitad de la historia. Sus observaciones parecen limitarse a circunstancias en las que se aplica un "planteamiento basado en el peligro", sin explicar cuándo es o no es pertinente dicho planteamiento. Un planteamiento basado en el peligro simplemente determina si una sustancia es *capaz* de ocasionar un efecto adverso en determinadas condiciones, no si dicho efecto adverso se produciría realmente con dosis determinadas. Esto corresponde únicamente a la etapa de "identificación del peligro" de una evaluación del riesgo (es decir, si una sustancia puede ocasionar un efecto adverso) y no tiene en cuenta la etapa de caracterización del peligro, que incluye una evaluación de la dosis necesaria para provocar el peligro identificado (es decir, una evaluación de la relación dosis-respuesta).⁶⁶ Aparte de que, según explica el Dr. Boobis, un "planteamiento basado en el peligro" no es pertinente para estas hormonas, supondría además una vulneración de la obligación establecida en el *Acuerdo MSF* de evaluar el potencial de una sustancia para producir un efecto adverso.

141. La opinión del Dr. Cogliano de que la evaluación de la relación dosis-respuesta es opcional no concuerda con su opinión posterior de que "está generalmente aceptado que los efectos adversos resultantes de las actividades hormonales dependen de la dosis".

Pregunta 37

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

142. Los Dres. Boisseau y Boobis confirman la afirmación del Canadá de que las técnicas internacionales exigen evaluar siempre la relación dosis-respuesta como parte de una evaluación del riesgo derivado de sustancias químicas como las seis hormonas. El Dr. Boisseau indica que no sería posible establecer una IDA, y el Dr. Boobis que no sería posible establecer LMR recomendados si no se ha evaluado la relación dosis-respuesta. El JECFA confirma estas opiniones en su respuesta a la pregunta 8 a los organismos internacionales. A tenor de la opinión universal de que los efectos adversos de las hormonas son dependientes de la dosis, estas respuestas no son en absoluto sorprendentes, dado que la finalidad de la evaluación de la relación dosis-respuesta es determinar con la mayor precisión posible la dosis para la que no se produce una respuesta (es decir, la NOAEL).

d) Poblaciones vulnerables

Pregunta 38

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

143. Al presentar, en respuesta a esta pregunta, diversas cifras de concentración de fondo de hormonas sexuales en diferentes grupos de edad, el Dr. Boisseau plantea su preocupación, como han hecho muchos otros, sobre el hecho de que las CE se basen en un nuevo "bioanálisis ultrasensible" (conocido también como análisis de Klein). Dada la decisión del SCVPH de corregir a la baja, por un factor de 100, la concentración fisiológica estimada de hormonas en niños y niñas prepúberes, y la

⁶⁶ Véanse las Observaciones del Canadá sobre las respuestas de los expertos a la pregunta 11.

importancia de las consiguientes conclusiones, el Dr. Boisseau plantea la importante cuestión de si este análisis ha sido validado. Las deficiencias de este método se describen más detalladamente en las observaciones del Canadá a las respuestas de los expertos a la pregunta 40.

Pregunta 39

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

144. En su respuesta a esta pregunta, el Dr. Boisseau confirma que las CE no han realizado una comparación cuantitativa de la exposición al estradiol-17 β por consumo de carne de animales tratados con la debida al consumo de carne de animales no tratados y otras fuentes de estradiol-17 β . Al no haber realizado esta comparación, el SCVPH no puede afirmar que la exposición sea "excesiva", ni que, aunque lo sea, la diferencia sea suficiente para "[plantear] un riesgo potencial para la salud pública".

145. Aunque el Dr. Sippell opina que la afirmación de las CE tiene fundamento, la mayoría de los estudios que cita utilizan el controvertido, y aún no validado, método de medición de los niveles de fondo de estradiol-17 β conocido como análisis de Klein. Aparte del hecho de que se han planteado dudas serias acerca de la validez de este método⁶⁷, su uso no respalda, en sí mismo, la conclusión de que la exposición a residuos del estradiol-17 β de carne de animales tratados constituya una "exposición excesiva", ni que "[plantee] un riesgo potencial para la salud pública". Casi todos los estudios citados por el Dr. Sippell corresponden a estrógenos, en general, y no específicamente a residuos del estradiol-17 β consumidos por la ingestión de carne de animales tratados.

146. Por consiguiente, cuando el Dr. Sippell se refiere a "concentraciones elevadas de estrógenos", no aporta prueba alguna de que dichas concentraciones se deban al consumo de residuos de hormonas presentes en la carne de animales tratados. Al contrario, dado que su mayor preocupación es, según parece, la exposición al estradiol-17 β durante la "edad temprana" (períodos prenatal y postnatal), el Dr. Sippell no aporta pruebas, ni siquiera una explicación plausible, de la exposición a los residuos de productos cárnicos a estas edades. Es evidente que un feto o lactante puede resultar expuesto por medio de su madre, pero como la etapa final de la gestación y el *posparto temprano* son los períodos de la vida de una mujer en los que la concentración de estrógeno natural es mayor, la proporción de la exposición a estrógenos del feto o lactante debida al consumo por la madre de carne de animales tratados sería insignificante.

147. Por otra parte, un examen del contexto completo de la frase citada en la pregunta⁶⁸ revela que se basa en conclusiones que los expertos han refutado en sus respuestas a otras preguntas. El SCVPH, que cita resultados sobre el "potencial genotóxico" de metabolitos de estradiol-17 β que han sido cuestionados, concluye que el estradiol-17 β es tanto un iniciador de tumores como un promotor de tumores. Sugiere a continuación que esta conclusión está confirmada por datos epidemiológicos y por la clasificación del estrógeno por el CIIC como cancerígeno humano. Basándose en estos resultados, el SCVPH concluye asimismo que "toda exposición excesiva [...] plantea un riesgo potencial para la

⁶⁷ Véanse las Observaciones del Canadá sobre la pregunta 40.

⁶⁸ Dictamen del SCVPH de 1999, páginas 74 y 75 (Canadá - Prueba documental 2).

salud pública".⁶⁹ No obstante, al establecer el umbral de efecto adverso como "toda exposición excesiva", el SCVPH no presentó pruebas confirmadas de la genotoxicidad de las sustancias, ni respaldo científico alguno de su sugerencia de una relación entre los datos epidemiológicos y sus conclusiones. En consecuencia, la cita del dictamen del SCVPH no es sino especulación basada en relaciones poco sólidas establecidas entre conclusiones no fundamentadas.

Pregunta 40

Las Comunidades Europeas dicen que "los niveles de producción endógena de hormonas de los niños impúberes 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?

148. Los Dres. Boisseau y Boobis comparten preocupación por el método, un bioensayo celular recombinante "ultrasensible" (RCBA) desarrollado por Klein y colaboradores⁷⁰, que generó los datos en los que se basa la conclusión de que las concentraciones endógenas de hormonas en niños prepúberes son menores de lo que se pensaba anteriormente. Los reparos del Dr. Boisseau por el hecho de que este método no haya sido validado se describen en su respuesta a la pregunta 38.

149. El Dr. Boobis se hace eco de estos reparos en un examen muy exhaustivo de los problemas que presenta este método controvertido. Si bien reconoce que las concentraciones endógenas pueden ser menores de lo que se pensaba anteriormente, el Dr. Boobis pone seriamente en duda que la diferencia sea de "órdenes de magnitud", según sugiere el SCVPH, y repite el reparo del Dr. Boisseau de que "[l]a fiabilidad del ensayo de Klein y otros todavía no se ha determinado". Señala varios resultados contradictorios obtenidos utilizando este análisis, incluidos algunos de los propios inventores originales, lo que, como mínimo, sugiere que no ha sido validado adecuadamente para uso en una evaluación del riesgo.

150. Los reparos señalados por los expertos sobre el uso de este método por el SCVPH han sido citados sistemáticamente por otros como uno de los defectos del análisis del SCVPH. Por ejemplo, el subgrupo del Reino Unido manifestó hace ya tiempo en su informe sus reservas por el hecho de que el método de análisis de Klein no haya sido validado adecuadamente. El informe indica lo siguiente:

... reservas sobre la fiabilidad de este método analítico, que se ha utilizado en muy pocos estudios descritos en publicaciones revisadas por homólogos, excepto en estudios realizados por los creadores del análisis, a pesar de haber sido publicado inicialmente en 1994. Estas reservas ponen en duda los valores obtenidos por Klein *et al.* y, por consiguiente, también las conclusiones del dictamen del [SCVPH].⁷¹

151. El SCVPH no señala los problemas evidentes relativos a la validez de los datos de Klein, y además acaba comparando peras con manzanas. El dictamen del SCVPH de 1999 reconoce que "quizá [las concentraciones de] residuos de hormonas en carne de vacuno, que son también bajas y

⁶⁹ *Ibid.*, página 74.

⁷⁰ *Ibid.*, páginas 30 y 38.

⁷¹ Informe del subgrupo del Reino Unido, páginas 26 a 28 (Canadá - Prueba documental 6).

que han sido determinadas también mediante radioinmunoanálisis (RIA), son también variables y valoran por exceso las concentraciones verdaderas de hormonas".⁷² Más adelante, sin reconocer que utiliza dos técnicas analíticas diferentes, el SCVPH compara las concentraciones de estradiol en carne de vacuno determinadas mediante RIA con las concentraciones en plasma determinadas mediante el análisis de Klein. Según concluye el informe del subgrupo del Reino Unido, "[e]ste planteamiento no es correcto y puede dar lugar a una perspectiva inadecuada y sesgada".⁷³

152. Lo que es más importante, incluso el dictamen del SCVPH de 1999 define los datos obtenidos por Klein *et al.* como "pruebas experimentales", y dice que son "insuficientes" para establecer la base de una evaluación del riesgo sólida.⁷⁴ Unos años más tarde, el propio SCVPH concluyó, en su dictamen de 2002, que "[l]os 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".⁷⁵

153. Frente a las reservas expresadas por al menos dos de sus colegas, el Dr. Sippell parece creer que el método basado en el bioensayo de levadura recombinante (RCBA) constituye un "salto cuántico" en los métodos de análisis. Para apoyar esta afirmación, el Dr. Sippell cita un estudio posterior (Paris *et al.*, 2002) para sugerir que el RCBA de Klein ha sido validado. Es interesante que la investigación realizada por Paris *et al.* fuera citada también por el Dr. Boobis para apoyar su opinión de que el RCBA de Klein no había sido validado por investigaciones posteriores porque la investigación de Paris *et al.*, que, según piensa el Dr. Boobis, es más creíble, demostró que el RCBA de Klein obtuvo valores de concentración de estrógenos hasta 18 veces superiores a los reales. En realidad, los resultados de Paris *et al.* fueron más próximos a los datos originales utilizados por el JECFA basados en el método de RIA. A tenor de estas discrepancias, el Grupo Especial podría pedir, si lo estima oportuno, al Dr. Sippell que aclare por qué piensa que los resultados de Paris *et al.* validan los resultados de Klein de 1994.

154. El Dr. Sippell hace otra observación ambigua en su respuesta cuando afirma que "la complejidad del RCBA [de Klein] impide por ahora su uso más amplio para las mediciones de rutina en muestras de suero pequeñas de lactantes y niños prepúberes". El Canadá entiende que esta afirmación confirma que hay muy pocos datos confiables relacionados con el uso del RCBA.

Pregunta 41

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

155. Los Dres. Boisseau y Boobis coinciden en que aunque los individuos con las concentraciones endógenas de hormonas más bajas son los que están expuestos a un mayor riesgo de los posibles efectos adversos que pudiera producir la exposición a las hormonas, la exposición por consumo de carne de animales tratados no produciría ningún cambio con respecto al efecto que cabría esperar que produjeran las hormonas presentes en la carne de animales no tratados, ni, en realidad, las procedentes de cualquier otra fuente exógena.

⁷² Dictamen del SCVPH de 1999, página 30 (Canadá - Prueba documental 2).

⁷³ Informe del subgrupo del Reino Unido, párrafo 96, página 28 (Canadá - Prueba documental 6).

⁷⁴ Dictamen del SCVPH de 1999, páginas 38 a 39 (Canadá - Prueba documental 2).

⁷⁵ Dictamen del SCVPH de 2002, página 9 (Canadá - Prueba documental 7).

156. Según el Dr. Sippell, los riesgos serían diferentes, pero basa su evaluación del "riesgo" en lo que llama un "nuevo umbral" que, según parece, se basa en los resultados del análisis de Klein. No obstante, como han explicado los expertos en sus respuestas a preguntas anteriores, este análisis no ha recibido una validación suficiente para respaldar los tipos de conclusiones que realiza el Dr. Sippell.

Pregunta 42

En su opinión, ¿en qué medida el JECFA ha tenido en cuenta la situación particular de las poblaciones susceptibles, en particular los niños impúberes, 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 impúberes, 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?

157. Los Dres. Boisseau y Boobis reconocen las numerosas formas en que el JECFA tiene en cuenta la situación de las poblaciones vulnerables. Señalan en particular el uso por el JECFA, al establecer la IDA del estradiol-17β, de un coeficiente de seguridad adicional de 10 específicamente para las poblaciones vulnerables, además del coeficiente de seguridad inicial de 10 para la variación entre individuos. El coeficiente de seguridad resultante (100) permite realizar una evaluación muy prudente de la exposición inocua. El Dr. Boisseau confirma que para algunas de las otras hormonas se aplicaron coeficientes de seguridad incluso mayores. Además, el Dr. Boisseau destaca la existencia de dos factores de seguridad adicionales: en primer lugar, la exposición estimada a las hormonas naturales de la carne de animales tratados constituye una proporción muy pequeña de la exposición total por todas las fuentes, y, en segundo lugar, la biodisponibilidad de las hormonas naturales es bastante baja. El método utilizado por el JECFA incorpora márgenes de seguridad significativos para tener en cuenta la situación de los grupos de población vulnerables.

158. Únicamente el Dr. Sippell expresa preocupación por si el análisis del JECFA tiene suficientemente en cuenta la situación de los grupos de población vulnerables, pero su preocupación se basa en estimaciones de las concentraciones endógenas en estos grupos de población que han sido obtenidas mediante el RCBA de Klein. No obstante, según se ha explicado antes, este método no ha sido validado adecuadamente, y los resultados originales obtenidos por Klein no han sido reproducidos por otros. Basándose en mediciones más creíbles de las concentraciones endógenas de hormonas, el Dr. Boobis indica en su respuesta a la pregunta 40 que la exposición a concentraciones de incluso la IDA establecida por el JECFA serían inocuas para los grupos de población vulnerables. Las observaciones del Dr. Sippell no contradicen en nada (salvo en que se basan en un método no validado) el análisis realizado por el Dr. Boobis.

159. Tanto el Dr. Boisseau como el Dr. Boobis indican que la información científica a la que hacen referencia las CE no requiere que se revise la recomendación del Codex relativa al estradiol-17β.

e) Biodisponibilidad

Pregunta 43

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

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

160. Los expertos coinciden, de forma general, en que la biodisponibilidad de una sustancia es la fracción de la misma que está disponible para su circulación sistémica. Se calcula normalmente comparando la disponibilidad de la sustancia tras su administración por vía oral con su disponibilidad tras ser administrada por vía intravenosa (a la que asigna una disponibilidad del 100 por ciento). Los expertos coinciden asimismo en que sólo la fracción biodisponible de la sustancia en cuestión puede producir un efecto adverso. Por consiguiente, sólo la fracción biodisponible de la sustancia será significativa para fines de evaluación del riesgo.

161. Los Dres. Boisseau y Boobis confirman que las hormonas naturales son inactivas por vía oral o bien su biodisponibilidad es baja (entre el 5 y el 10 por ciento). Estas conclusiones son respaldadas por el JECFA⁷⁶ y por el CVMP.⁷⁷ El análisis del JECFA se basa en un examen de la bibliografía científica sobre la absorción, distribución y excreción del estradiol-17 β descrito en la monografía sobre toxicología de las hormonas naturales redactada para la 52ª reunión del JECFA.⁷⁸

162. El Dr. Guttenplan indica 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)". Indica asimismo que el SCVPH pone en duda, en sus dictámenes de 1999 y 2002, que los datos en los que se basa el JECFA sean suficientes y exactos. Sin embargo, el Dr. Boobis sitúa el concepto de biodisponibilidad y, por extensión, el análisis del SCVPH en el contexto correcto al afirmar lo siguiente:

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.

⁷⁶ 52º informe del JECFA, página 58 (Canadá - Prueba documental 16). ("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.")

⁷⁷ Agencia Europea de Medicamentos, Comité de medicamentos veterinarios, *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, diciembre de 1999, página 2 (Canadá - Prueba documental 5). ("[L]a biodisponibilidad de los ésteres de estradiol-17 β después de la administración oral es baja (3 por ciento como estradiol-17 β no modificado), pero podría ser superior si se incluye la estrona, un metabolito estrogénico").

⁷⁸ Véase: JECFA, *Toxicological evaluation of certain veterinary drug residues in food: prepared by the Fifty-second meeting of the Joint FAO/WHO Expert Committee on Food Additives*, WHO Food Additives Series N° 43 (Ginebra: OMS, 2000), apartado 1.2.1 *Absorption, distribution and excretion*, página 45 (Canadá - Prueba documental 11).

163. Por consiguiente, como la IDA es una dosis "corregida teniendo en cuenta la biodisponibilidad", a efectos del establecimiento de la IDA no importa que la biodisponibilidad de la sustancia se corrija posteriormente. La IDA se basa en la dosis que representa la NOAEL, junto con los coeficientes de seguridad pertinentes. De este modo, incluso si el SCVPH acierta al afirmar que la biodisponibilidad de las hormonas en cuestión es mayor de lo que se había calculado anteriormente, una conclusión que el Canadá rechaza, este hecho no afectaría a la IDA. La IDA podría ponerse en duda si, por ejemplo, hubiera estudios que demostraran que la biodisponibilidad del estradiol-17 β en residuos de carne de ganado vacuno tratado es mayor que la biodisponibilidad del estradiol-17 β en forma de partículas pequeñas utilizado en los estudios en los que se basó la IDA. No obstante, las CE no han presentado pruebas de que esto ocurra; de hecho, las pruebas apuntan en el sentido contrario.

f) Buenas prácticas veterinarias (BPV)

Pregunta 44

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

164. Dos expertos, el Dr. Boisseau y el Dr. De Brabander, responden a esta pregunta. El Codex también responde a una pregunta similar formulada a los organismos internacionales (pregunta 15). La definición del Codex de BPMV, con la que ambos están de acuerdo, es la siguiente:

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 aprobado por autoridades nacionales, de los medicamentos veterinarios administrados en condiciones prácticas.

165. En cuanto a las normas, directrices y recomendaciones del Codex, el Codex y el Dr. De Brabander mencionan el documento del Codex titulado *Código Internacional Recomendado de Prácticas para la Regulación del Uso de Medicamentos Veterinarios (Recomendaciones del Codex)*⁷⁹, si bien el Dr. De Brabander lo hace sólo de pasada. En lugar de referirse a las *Recomendaciones del Codex*, el Dr. De Brabander cita en numerosas ocasiones lo que parece ser un código ético y de principios de conducta de la Federación de Veterinarios de Europa (FVE). Es preciso realizar dos puntualizaciones. En primer lugar, el código de la FVE no es una norma, directriz ni recomendación internacional. En segundo lugar, un código que rige la conducta ética tiene escasa relevancia a efectos de las evaluaciones del riesgo derivado de los residuos de medicamentos veterinarios en la carne.

166. Al contrario que la FVE, las *Recomendaciones del Codex* abordan pormenorizadamente cuestiones relacionadas con el uso de los medicamentos veterinarios, como los requisitos relativos a su distribución, transporte y almacenamiento (por ejemplo, temperatura, humedad, iluminación, etc.); los requisitos relativos a su manipulación, y administración (por ejemplo, dosis, método de utilización); los períodos de suspensión del tratamiento; la eliminación y el mantenimiento de registros. Cabe destacar que las *Recomendaciones del Codex* no indican que todos los medicamentos veterinarios deban ser administrados por un veterinario:

⁷⁹ Codex, *Código Internacional Recomendado de Prácticas para la Regulación del Uso de Medicamentos Veterinarios (Recomendaciones del Codex)*, CAC/RCP 38 (Canadá - Prueba documental 47).

Para los casos en que no se administre el medicamento bajo la supervisión directa de un médico veterinario, es esencial que, después del diagnóstico, se ofrezcan instrucciones claras sobre la dosificación y los modos de empleo, teniendo en consideración la competencia del usuario que realizará el trabajo y asegurando que se entienda cabalmente el cálculo correcto de los períodos de suspensión y la importancia de cumplirlos.⁸⁰

167. Lamentablemente, ninguno de los dos expertos aborda las disposiciones pormenorizadas de las *Recomendaciones del Codex* ni menciona si este documento aclara la afirmación de las CE de que [la definición de BPMV es] "un tanto circular, y por lo tanto, problemática". El Canadá comparte la preocupación del Dr. Boisseau por la escasa claridad de la observación de las CE. Esta preocupación puede deberse a que las CE parecen poner en duda una práctica internacional ampliamente reconocida, que aplican sus propios organismos.⁸¹ El Dr. Boisseau postula que las CE se refieren a que las condiciones de uso de los medicamentos veterinarios pueden ser muy diferentes en países diferentes. Es pertinente a este respecto la respuesta del Dr. Boisseau a la pregunta 45.

168. El Dr. Boisseau afirma que el JECFA y otras autoridades nacionales realizan evaluaciones del riesgo de los medicamentos veterinarios basándose en estudios en los que el medicamento examinado ha sido administrado en las condiciones de uso aprobadas oficialmente (es decir, conforme a las instrucciones del prospecto). Sugiere, por lo tanto, que el cumplimiento de las BPMV está vinculado estrechamente al cumplimiento de las condiciones de uso aprobadas (por ejemplo, el almacenamiento, la dosis y el método de utilización, los períodos de suspensión del tratamiento, etc.).

169. Las CE sugieren que el carácter circular se debe a que las "BPV están ... sujetas a lo que consideren correcto las autoridades nacionales". Esto únicamente resulta problemático si las condiciones de uso aplicadas en los estudios en los que se basó el JECFA son más rigurosas que las condiciones de uso aprobadas en el ámbito nacional. En consecuencia, sería útil que los expertos aclararan si las condiciones de uso de las hormonas en cuestión aprobadas en el Canadá difieren de las condiciones de uso aplicadas en los estudios utilizados por el JECFA para evaluar la inocuidad de estas hormonas.

Pregunta 45

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

170. Tanto el Dr. Boisseau como el Dr. De Brabander indican que en la realización de una evaluación del riesgo se da por supuesto que se cumplen las BPV.⁸² El Dr. Boisseau explica, de forma más detallada, que el JECFA y otras autoridades nacionales realizan evaluaciones del riesgo de los medicamentos veterinarios utilizando estudios en los que el medicamento examinado ha sido

⁸⁰ *Recomendaciones del Codex*, párrafo 5.

⁸¹ En este sentido, véase la respuesta del Dr. Boobis a la pregunta 46, en la que afirma que "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*)."

⁸² Dadas las respuestas a la pregunta 44, el Canadá entiende que cuando el Grupo Especial hace referencia a las BPV, se refiere en realidad a las "buenas prácticas en el uso de medicamentos veterinarios" (BPMV).

administrado en condiciones de uso aprobadas oficialmente. Como se ha explicado anteriormente, el uso de conformidad con las BPMV implica, por lo general, el uso de conformidad con las condiciones de uso aprobadas (por ejemplo, de almacenamiento, transporte, dosis, método de utilización y período de suspensión del tratamiento).

171. Con respecto a la segunda parte de la pregunta del Grupo Especial, el Dr. Boisseau indica que resulta muy difícil para los responsables de la evaluación del riesgo determinar todos los tipos posibles de usos indebidos o abusos. Acerca de los riesgos que pudiera originar el incumplimiento de las BPMV, el Dr. Boisseau afirma:

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.

172. El Canadá solicita que el Dr. Boisseau aclare, con respecto a las hormonas del crecimiento en cuestión, si sugiere que se ha incorporado en la evaluación del riesgo un margen de seguridad tan amplio que no es probable que cualquier posible uso indebido o abuso produzca efectos adversos para la salud humana.

173. El Dr. De Brabander no responde a la pregunta realmente formulada por el Grupo Especial.

Pregunta 46

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

174. Responden a esta pregunta los Dres. Boobis, Boisseau y De Brabander. El Dr. Boisseau cita su respuesta a la pregunta 45, dando a entender que opina que los responsables de la evaluación del riesgo, como el JECFA, no evalúan habitualmente los riesgos derivados del uso indebido o abuso. No obstante, el Dr. Boobis confirma que el JECFA sí analizó en varias ocasiones los riesgos derivados del uso indebido de algunas de las hormonas del crecimiento en cuestión, concretamente el zeranol y el acetato de melengestrol.

175. El Dr. Boobis afirma también que 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, en la que la exposición potencial se compara con la IDA. Afirma también que, en caso pertinente, podrían considerarse otras situaciones conducentes a una exposición potencial, como el uso indebido o abuso de la sustancia en cuestión.

176. Los Dres. Boobis y Boisseau opinan, al parecer que no es responsabilidad del JECFA vigilar el cumplimiento de las BPV. La respuesta del Dr. Boisseau a la pregunta 45 anterior está respaldada por la respuesta del Dr. Boobis a la pregunta 62 en la que afirma que:

[el uso indebido o abuso] 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 abusos 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.

177. Por consiguiente, al sugerir las CE que la evaluación del riesgo por el JECFA es en cierto modo deficiente porque no evaluó el posible uso indebido o abuso, están malinterpretando de forma fundamental la función del JECFA.

178. La respuesta del Dr. De Brabander es confusa y difícil de comprender. En primer lugar, sugiere que el JECFA "negó" que se produjeran usos indebidos o abusos. El Canadá ha examinado cuidadosamente los informes del JECFA y no encuentra ejemplo alguno de "negación" por parte del JECFA de tal posibilidad. Dadas las respuestas de los demás expertos, el Grupo Especial quizá desee pedir, si lo estima oportuno, al Dr. De Brabander que respalde esta acusación. En segundo lugar, parece sacar conclusiones ilógicas acerca de la relación entre el uso indebido o abuso y el establecimiento de LMR, afirmando lo siguiente:

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.

179. Según explican los Dres. Boobis y Boisseau, los LMR se establecen basándose en el uso normal de las hormonas, es decir, de conformidad con las BPV, y con independencia de posibles problemas relativos a su cumplimiento. A tenor de estos testimonios, la conclusión del Dr. De Brabander es, como mínimo, cuestionable.

Pregunta 47

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

180. Responden a esta pregunta los Dres. Boisseau y De Brabander. El Dr. Boisseau, aún reconociendo que no se consideraba en posición de contestar a esta pregunta, indica que, en su opinión, el principal problema para las CE es que las hormonas del crecimiento se venden en América del Norte sin receta y sin supervisión veterinaria. Afirma asimismo que "no es posible afirmar que han tenido en cuenta [en su evaluación del riesgo] los mecanismos de control pertinentes con respecto a las buenas prácticas veterinarias existentes en los Estados Unidos y en el Canadá".

181. Por otro lado, en su respuesta a esta pregunta, el Dr. De Brabander parece de nuevo confundir conceptos, al sugerir que el mismo uso de hormonas del crecimiento es contrario a los principios de las BPV. No obstante, según revelan las *Recomendaciones del Codex*, las BPV establecen principios que rigen el uso de los medicamentos veterinarios, pero no determina qué sustancias pueden utilizarse ni para qué fines.

182. En cuanto a los mecanismos de control pertinentes, el Dr. De Brabander tampoco contesta la pregunta del Grupo Especial sino que postula que "un mecanismo de control que sólo se base en auditorias 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". Dejando aparte el hecho de que el Dr. De Brabander se aleja del ámbito de su especialidad, la única prueba presentada para respaldar su afirmación es un aviso de la autoridad sanitaria canadiense (*Health Canada*) relativa a

potenciadores del rendimiento atlético que contienen esteroides anabolizantes ilegales.⁸³ Aunque no está en absoluto claro, el Dr. De Brabander parece dar a entender que dado que se utilizan ilegalmente esteroides anabolizantes en potenciadores del rendimiento en el Canadá, todo mecanismo de control que no consista en una prohibición absoluta no impediría el uso indebido o abuso de las hormonas del crecimiento. Este razonamiento no se sostiene. Un aviso de la autoridad sanitaria canadiense para proteger a los canadienses de los esteroides anabolizantes ilegales en productos para culturistas no puede considerarse una prueba creíble de la existencia o alcance del uso indebido o abuso de las hormonas del crecimiento ni una evaluación de un mecanismo de control relevante.

183. Es más, el uso ilegal de esteroides anabolizantes por atletas ha sido un problema internacional desde hace décadas. Gran parte del comercio por Internet de esteroides anabolizantes ilegales se origina en Europa, donde los controles de la distribución de estos productos son menos estrictos.⁸⁴ La consecuencia del razonamiento del Dr. De Brabander es que, dado que estos productos se distribuyen en Europa por Internet, los ganaderos europeos están utilizando incorrectamente esteroides anabolizantes en la cría del ganado vacuno.

Pregunta 48

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

184. Aunque responden a la pregunta formulada por el Grupo Especial los Dres. Boisseau, Boobis y De Brabander, sólo los dos primeros lo hacen de forma exhaustiva. Estos expertos coinciden en que las CE no evaluaron los riesgos para la salud de las personas de los residuos procedentes de implantes mal colocados o de una administración inadecuada. El Dr. Boobis afirma directamente que:

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.

⁸³ Health Canada, Advisory, *Health Canada advises consumers not to use unauthorized products containing anabolic steroids*, 21 de abril de 2006; disponible en Internet en: http://www.hc-sc.gc.ca/ahc-asc/media/advisories-avis/2006/2006_17_e.html.

⁸⁴ US Drug Enforcement Agency, *Anabolic Steroids, A Dangerous and Illegal Way to Seek Athletic Dominance and a Better Appearance*, "Para uso ilegal existen varias fuentes; la fuente ilegal más común es el contrabando de esteroides de otros países, como México y países europeos, a los Estados Unidos. El contrabando de esteroides provenientes de estas regiones es más fácil porque no se necesita receta para comprarlos. Con menor frecuencia, se encuentran en el mercado ilegal esteroides provenientes de fuentes legítimas (por ejemplo, por medio de robos o recetas inadecuadas) o producidos en laboratorios clandestinos"; disponible en Internet en: <http://www.deadiversion.usdoj.gov/pubs/brochures/steroids/public/public.pdf>.

185. Por su parte, el Dr. Boisseau señala que las CE:

... 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.

186. Estas respuestas respaldan la explicación del Canadá de que las CE no han evaluado los posibles riesgos para la salud humana derivados del uso indebido o abuso de las hormonas del crecimiento en cuestión.⁸⁵ Las CE se han limitado a señalar la posibilidad de que pudiera producirse un uso indebido o abuso sin haber evaluado su frecuencia ni el riesgo potencial para la salud humana, en su caso. Como afirma el Dr. Boobis:

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.

187. En su respuesta a la pregunta 62, que examina los estudios adicionales realizados por las CE desde 1997, el Dr. Boobis afirma asimismo:

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 indebidos o abusos investigados generen un riesgo excesivo, dado que la ingesta únicamente superará la IDA por poco y únicamente en pocas ocasiones.⁸⁶

188. Como señala el Dr. Boisseau, el uso indebido o abuso de una sustancia podría conducir a formas de exposición diferentes de las contempladas al establecer un LMR. Esto es aplicable a cualquier medicamento veterinario o, de hecho, a cualquier sustancia para la que se haya establecido un LMR. Si el mero planteamiento por un Miembro de la OMC de la posibilidad del uso indebido o abuso de una sustancia, sin evaluación alguna, fuera justificación suficiente para su prohibición la obligación contemplada en el párrafo 1 del artículo 5 del *Acuerdo MSF* de basar las MSF en evaluaciones del riesgo se volvería ilusoria, y el trabajo de organismos científicos internacionales de evaluación del riesgo, como el JECFA o el Joint Management Pesticide Committee (Comité de gestión conjunta de los plaguicidas), podría resultar irrelevante en gran medida. La mera afirmación de que pueden darse usos indebidos o abusos, sin evaluación de ninguno de los factores descritos por el Dr. Boobis en la página 52 de sus respuestas, no satisface los requisitos de una evaluación del riesgo definidos en el *Acuerdo MSF*.

⁸⁵ Comunicación de réplica del Canadá, párrafos 107-111.

⁸⁶ Dr. Boobis.

Pregunta 49

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

189. Únicamente el Dr. De Brabander responde a esta pregunta. En su respuesta indica que:

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.

190. Dado que sería de ayuda para la comprensión de las cuestiones en disputa, el Grupo Especial podría pedir, si lo estima oportuno, al Dr. De Brabander una relación completa de los métodos analíticos disponibles para detectar residuos en la carne y los productos cárnicos de cada una de las hormonas en cuestión, así como una descripción completa de las redes de CRL y NRL a las que hace referencia.

Pregunta 50

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

191. Tanto el Dr. Boisseau como el Dr. De Brabander responden a esta pregunta. El Dr. Boisseau plantea varias sugerencias sobre cómo abordar las preocupaciones por la salud humana derivadas del hecho de que el país exportador no garantice el cumplimiento de las BPV. Señala que la "[p]rohibición es la última medida posible si todas las demás opciones han fallado o han demostrado ser ineficaces".

192. Por el contrario, el Dr. De Brabander afirma que la única medida posible es una prohibición completa para hacer frente a los riesgos provenientes del uso indebido o abuso. Este comentario no parece ser coherente con su anterior afirmación, en respuesta a la pregunta 49, de que "[h]ay un gran número de métodos analíticos disponibles que permiten controlar el uso de las seis hormonas objeto de controversia para estimular el crecimiento".

Pregunta 51

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

193. Tanto el Dr. Boisseau como el Dr. De Brabander responden a esta pregunta. El Dr. Boisseau hace referencia a sus respuestas anteriores a las preguntas 45 y 48, dando a entender que, en su opinión, el uso indebido o abuso de hormonas para la promoción del crecimiento no pone en tela de juicio la posible aplicabilidad de las normas del Codex. El Dr. Boisseau ha explicado previamente que el establecimiento de las IDA y los LMR se basa en el supuesto de que se aplicarán las BPV. Por consiguiente, en el caso improbable de que no se cumplan las BPV, la aplicabilidad de las normas del Codex no se pone en duda. El uso indebido o abuso puede hacer que los residuos de la sustancia en cuestión excedan el LMR establecido, y puede llevar a una exposición a la sustancia que exceda la IDA establecida, pero no implica que las normas del Codex sean menos aplicables. Los problemas relativos al cumplimiento de un LMR son conceptualmente diferentes de los relativos a su aplicabilidad o validez.

194. A diferencia del Dr. Boisseau, el Dr. De Brabander parece confundir la cuestión de la aplicabilidad de una norma del Codex con las consecuencias del uso indebido o abuso. A continuación, hace referencia a experimentos "más antiguos", en los que se basaron las IDA y los LMR, y sugiere que los "conocimientos científicos sobre residuos, su relación con el bienestar animal y su impacto sobre el medio ambiente han aumentado considerablemente". Con todo respeto, es un tanto difícil seguir el razonamiento del Dr. De Brabander sobre esta cuestión, y no está en absoluto clara la relación entre su respuesta y la pregunta formulada por el Grupo Especial acerca del uso indebido o abuso. Al sugerir el Dr. De Brabander que los experimentos en los que se basan la IDA y el LMR del Codex son "antiguos" y ya no son válidos, parece estar respondiendo a la pregunta 34, sobre la que el Canadá ya ha formulado observaciones. Además, la referencia del Dr. De Brabander a su propia investigación sobre la formación de la boldenona no tiene relación con la cuestión del uso indebido o abuso.

g) Otros

Pregunta 52

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

195. Los Dres. Boisseau y Boobis coinciden con el Canadá en que las pruebas científicas en las que se basan las CE no demuestran la existencia de efectos adversos por el consumo de residuos de hormonas presentes en la carne de animales tratados. El Dr. Boisseau afirma que las CE no realizaron una evaluación del riesgo, sino que en realidad simplemente "proporcionaron información e hipótesis científicas que respaldaban sus preocupaciones" sobre la inocuidad de las hormonas. En particular, confirma la explicación del Canadá de algunos de los defectos de la evaluación del riesgo de las CE al señalar que el SCVPH debería 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.

196. El Dr. Boobis se hace eco de esta valoración de la evaluación del riesgo de las CE y de las pruebas científicas en las que se basó cuando afirma que "ninguna parte de la información facilitada

por las CE demuestra posibles efectos adversos para las personas" derivados del consumo de ganado vacuno tratado con hormonas. Más concretamente, añade:

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.

197. Por su parte, el Dr. Guttenplan parece sugerir, pero no lo dice de forma explícita, que las CE han determinado efectos adversos potenciales. No obstante, la principal preocupación del Dr. Guttenplan se basa en la conclusión del SCVPH de que los niños prepúberes presentan menores concentraciones endógenas de hormonas, la cual se basa a su vez en datos obtenidos principalmente mediante el análisis de Klein. Según ha explicado el Canadá en sus observaciones acerca de la pregunta 40, existen serias dudas sobre la validez de este análisis. El apoyo del Dr. Guttenplan a las conclusiones de las CE sobre los efectos adversos presenta las mismas deficiencias que esas mismas conclusiones: ambas se basan en métodos científicos que no han sido validados.

198. Los tres expertos proporcionan sugerencias útiles sobre las pruebas que se necesitarían para demostrar la existencia de efectos adversos, como datos toxicológicos (Dr. Boisseau), datos sobre residuos que demuestren que el consumo de carne tratada produce cambios en las concentraciones en circulación (Dres. Boisseau, Boobis y Guttenplan), y estudios epidemiológicos específicos (Dr. Boobis). Es importante señalar que ninguno sugiere que las CE hayan demostrado que dichas pruebas existan actualmente.

Pregunta 53

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

199. El Dr. Boisseau y el Dr. Guttenplan, los dos únicos expertos que respondieron a esta pregunta, sugieren que la exposición a estas hormonas, tanto por separado como en combinación, es tan baja que la probabilidad de que al evaluarlas en combinación el riesgo aumente es muy reducida. Ambos reconocen que la hormona más potente es el estradiol-17 β , y que la inclusión de las demás hormonas no produce un cambio significativo en su potencia que pudiera hacer que aumentara el riesgo. Por lo tanto, tras demostrarse que el estradiol-17 β no tiene efectos adversos cuando se utiliza como promotor del crecimiento, el riesgo de que su uso en combinación con las otras hormonas produzca efectos adversos es muy reducido.

Pregunta 54

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

200. Con respecto al nivel de riesgo aceptable que contemplan las normas del Codex, los Dres. Boisseau, Boobis y Guttenplan informan de que no hay riesgo de efectos adversos si la exposición a las hormonas se mantiene en niveles menores que la IDA establecida. En ese sentido, como señala el Dr. Boobis, el nivel de riesgo aceptable que establecen las normas internacionales es el mismo que el que supuestamente persiguen las CE con su prohibición.

201. Aunque, según parece, los Dres. Boisseau y Guttenplan sugieren que el nivel de riesgo aceptable que han establecido las CE es distinto al contemplado en las normas del Codex, un análisis detenido de sus respuestas revela que la diferencia a la que aluden es la que existe entre el riesgo teórico y el riesgo real, no entre distintos niveles de protección aceptables. Es decir, mientras que en las normas del Codex se indica que no existe un riesgo real si la exposición se mantiene en un nivel inferior a la IDA establecida, las CE tratan de evitar incluso el riesgo teórico. El Dr. Guttenplan confirma que las CE no han determinado el nivel de riesgo derivado realmente del consumo de carne de animales tratados, sino únicamente que existe un riesgo potencial. El Dr. Boisseau advierte también que las CE no aceptarán "ningún riesgo, ni siquiera teórico".

202. El Dr. Boobis explica la cuestión en términos ligeramente diferentes para llegar a la misma conclusión. Indica que no hay ninguna diferencia entre los dos niveles de riesgo (que, por otra parte, también coinciden en aceptar un riesgo nulo para los consumidores de carne de animales tratados), pero sí en la forma de interpretar las pruebas. Por un lado, partiendo de la conclusión de que existe un umbral por debajo del cual no se producirán efectos adversos, el Codex ha adoptado una norma que evita que existan riesgos. Por el otro, partiendo de la conclusión de que no existe un umbral por debajo del cual no se producirán efectos adversos, las CE han adoptado una medida que consideran que evita que existan riesgos. Del mismo modo que los expertos, en sus respuestas a otras preguntas, afirman que las CE no han demostrado que no exista un umbral, tampoco han demostrado que las normas internacionales sean insuficientes para alcanzar el nivel de riesgo que consideran aceptable, que es idéntico al contemplado en dichas normas.

203. La distinción que hacen los expertos entre el riesgo teórico y el riesgo real es también importante en el contexto de esta diferencia porque confirma que lo único que motivó a las CE a establecer una prohibición en lugar de niveles de exposición máxima aceptables fue evitar ese riesgo teórico, lo cual, según ha confirmado el Órgano de Apelación, no permite el *Acuerdo MSF*.

Pregunta 55

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

204. Los Dres. Boisseau, Boobis y Guttenplan confirman que las CE no evaluaron los riesgos aditivos. La respuesta del Dr. Boisseau sugiere que opina que la decisión de las CE de no aceptar ni siquiera el riesgo teórico, como una "cuestión de principio", impidió que ni siquiera trataran de evaluar los "riesgos aditivos". El Dr. Boisseau responde sólo parcialmente a la pregunta, puesto que únicamente valora la decisión de las CE de no comparar las concentraciones de hormonas en carne tratada con hormonas con las de carne sin tratar, pero no realiza ninguna observación sobre el hecho de que las CE no comparen los efectos derivados de las hormonas presentes en carne tratada con los derivados de todas las demás fuentes de hormonas, incluida la producción endógena.

205. En la primera frase de su respuesta, el Dr. Guttenplan acepta que las CE no evaluaron los "riesgos aditivos". No obstante, no queda totalmente claro qué relevancia tiene para la evaluación de los "riesgos aditivos" su referencia a la comparación por las CE de la exposición a las hormonas presentes en carne tratada y a las concentraciones de fondo en los niños prepúberes. De hecho, en todo caso, la evaluación selectiva por las CE de los supuestos riesgos derivados de las hormonas presentes en carne tratada a los que están expuestos los grupos de población vulnerables tan sólo confirma que las CE no han evaluado los "riesgos aditivos", puesto que no han realizado una evaluación similar de los riesgos derivados de la exposición a otras fuentes de hormonas, muchas de las cuales son mucho mayores que las presentes en carne tratada.

206. Por su parte, el Dr. Boobis distingue entre el "riesgo global" (el riesgo derivado de la suma de las exposiciones por todas las fuentes de una única sustancia) y el "riesgo acumulativo" (el riesgo derivado de la exposición acumulativa a todas las sustancias que comparten un mismo mecanismo de toxicidad) y a continuación confirma que las CE no evaluaron ninguno de los dos tipos de riesgo. El Dr. Boobis explica que una manera de evaluar el "riesgo global" derivado de la exposición a fuentes exógenas de sustancias que también se producen de forma endógena consiste en determinar el nivel de ingesta máximo tolerable teniendo en cuenta la producción endógena y a continuación observar si las fuentes exógenas modifican las concentraciones de las sustancias en el organismo. El JECFA aplicó este método, en esencia, a las hormonas naturales cuando comparó la exposición derivada de la carne de animales tratados con las concentraciones de hormonas en circulación y determinó que la primera magnitud se mantenía dentro del intervalo de variación normal de la segunda.

207. El Dr. Boobis reconoce que para evaluar los riesgos aditivos es fundamental determinar si existe un umbral por debajo del cual no se producirán efectos adversos, algo que, según las CE, no ocurre con estas hormonas. Según se ha explicado anteriormente, la afirmación de las CE de que no existe un umbral para los efectos adversos de estas hormonas sencillamente carece de pruebas que la respalden. Por tanto, su aseveración, como una "cuestión de principio", de que existen "riesgos aditivos" tampoco es creíble al no existir una evaluación cuantitativa de dichos riesgos. De hecho, las observaciones de los expertos confirman el defecto fundamental detectado por el Canadá en la afirmación de las CE de que las hormonas presentes en carne tratada comportan un "riesgo aditivo": ¿aditivo con respecto a qué? En otras palabras, ¿cuál es el riesgo de referencia derivado de las fuentes endógenas de hormonas, o de otras fuentes exógenas? ¿Altera ese riesgo la exposición a hormonas presentes en la carne de animales tratados? Las CE no formulan ninguna de estas preguntas -ni, por supuesto, las responden-, de modo que es difícil considerar legítima su respuesta a la cuestión de los riesgos aditivos.

Pregunta 56

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

208. Dos de los tres expertos que contestaron a esta pregunta, ambos bastante conocedores del trabajo del JECFA, señalaron que el JECFA sí toma en consideración el "riesgo aditivo" (que se

corresponde con lo que el Dr. Boobis denomina "riesgo global", pero no el "riesgo acumulativo"). El proceso aplicado por el JECFA es similar al descrito anteriormente en las observaciones del Canadá acerca de las respuestas a la pregunta 55. Es decir, dado que existe un "margen de seguridad" tan amplio (Dr. Boisseau) entre la exposición a las hormonas presentes en carne tratada y la exposición global por todas las demás fuentes (tanto endógenas como exógenas) y que el aumento de la exposición global por el consumo de carne de animales tratados se consideró "nimio" (Dr. Boobis), no existiría un "riesgo adicional" por encima de los niveles de riesgo de referencia.

Pregunta 57

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

209. Los Dres. Boisseau, Boobis y Guttenplan indicaron que, en su evaluación del riesgo, las CE no tuvieron en cuenta los riesgos derivados del uso de estas hormonas para fines terapéuticos. A los Dres. Boisseau y Boobis, al igual que al Canadá, les resulta difícil cuadrar la conclusión de las CE de que no existe un umbral por debajo del cual no se producen efectos adversos derivados de las hormonas presentes en carne tratada y la autorización del uso de estas sustancias para determinados fines y no para otros. El Dr. Boisseau lo considera un "problema de principio", mientras que el Dr. Boobis apunta que la única forma de justificarlo es suponer que exista una relación dosis-respuesta, algo que las CE niegan. El Dr. Guttenplan no justifica por qué considera "razonable" la explicación de las CE sobre los motivos para autorizar ese uso. En general, las observaciones de los expertos indican que las CE intentan mantener una postura que encierra una contradicción: que las hormonas son genotóxicas para algunos fines y no para otros.

Pregunta 58

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

210. Los Dres. Boisseau, Guttenplan y Boobis expresaron, cada uno a su manera, sus reservas al respecto de esta afirmación de las CE. El Dr. Boisseau sugiere (aludiendo a su respuesta a la pregunta 55) que se trata simplemente de una "cuestión de principio", sin que existan pruebas que la respalden relativas a la existencia de riesgos aditivos derivados de dosis superiores de estas hormonas. El Dr. Guttenplan simplemente dice que es una afirmación "realmente muy poco sólida". El hecho de que sugiera a continuación de que en cualquier caso es mejor que una estimación de un riesgo que sería "muy inexacto" no hace sino reafirmar la preocupación del Canadá sobre la falta absoluta de base para que las CE lleguen a esta conclusión. El Dr. Boobis confirma una vez más que esta afirmación no está respaldada por pruebas, puesto que "dentro de límites muy amplios, un aumento de la exposición no aumentaría el riesgo". Teniendo en cuenta que la ingesta de hormonas por el

consumo de carne de ganado vacuno tratado representa sólo el 1,5 por ciento de la IDA (el nivel por debajo del cual no existe riesgo), simplemente no puede "deducirse de la información científica disponible" que la exposición a mayores cantidades de residuos presentes en la carne de animales tratados hará que aumente el riesgo.

Pregunta 59

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

211. Los tres expertos que respondieron a esta pregunta reconocen que las sustancias con actividad hormonal pueden ocasionar efectos adversos en el sistema inmunitario, pero todos ellos confirman que no hay pruebas científicas que demuestren que dichos efectos podrían ocurrir por la exposición a las dosis de hormonas derivadas previsiblemente de los residuos presentes en la carne de animales tratados. El Dr. Boobis señala el "margen de seguridad" inherente de la dosis en relación con el nivel de fondo; el Dr. Boisseau indica que las CE no han realizado la "evaluación cuantitativa del riesgo" que sería necesaria para demostrar el riesgo asociado a efectos adversos que, según se sabe, dependen de la dosis, y el Dr. Guttenplan únicamente menciona la ausencia de algún "estudio concluyente" (aunque podría haber hablado simplemente de la ausencia "de estudio alguno") sobre efectos adversos de las dosis bajas sobre el sistema inmunitario. Por consiguiente, todos los expertos confirman que si las CE quieren demostrar que la exposición a hormonas presentes en la carne tratada ocasionan riesgos de efectos adversos sobre el sistema inmunitario debería demostrar que dicha exposición sobrepasa el umbral a partir del cual se producirían tales efectos adversos. Sin embargo, no lo han hecho.

Pregunta 60

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

212. Los Dres. Boisseau, Boobis y Guttenplan coinciden en afirmar que las CE no demostraron que el potencial de efectos adversos varíe dependiendo de la vía de administración. Tan solo el Dr. Boobis señala que los efectos podrían variar como resultado del uso indebido o abuso de implantes, lo que no ocurriría si la administración es en forma de aditivos en el pienso. No obstante, únicamente reconoce que aumentaría el nivel de exposición, pero no que aumentaría necesariamente el nivel de riesgo de efectos adversos. Para que variase el nivel de riesgo de efectos adversos, la exposición debida a una u otra fuente de administración tendría que superar la IDA, lo cual es muy improbable.

Pregunta 61

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

diferente su respuesta si tuviera en cuenta la información científica proporcionada después de la aprobación de la Directiva?

213. Tanto el Dr. Boobis como el Dr. Guttenplan indican que las CE disponían de información científica suficiente para realizar una evaluación del riesgo de las otras cinco hormonas. El Dr. Boisseau señala que desconoce si las CE disponían de dicha información en aquel momento, pero añade que nunca es posible eliminar por completo la incertidumbre científica y que las CE podrían haber obtenido cualquier información que consideraran que les faltaba. El Dr. Guttenplan explícitamente, y el Dr. Boobis remitiéndose a otras de sus respuestas, hacen referencia a documentos del JECFA que determinan que hay datos suficientes para realizar evaluaciones del riesgo. Asimismo, parece ser que, según se deduce especialmente de las referencias del Dr. Boobis a otras de sus respuestas, puesto que hay información suficiente para demostrar la seguridad del estradiol-17 β , considerada la sustancia más potente, el mismo tipo de datos y principios de análisis que demuestran la inocuidad de esta sustancia indican que las cinco hormonas restantes también serán inocuas.

Pregunta 62

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

214. Los Dres. Boisseau, Boobis y Guttenplan señalan que hay información científica nueva que ha suscitado cuestiones nuevas y de interés, pero no están de acuerdo en que esta información indique la existencia de lagunas importantes en los conocimientos sobre la seguridad de estas sustancias. El Dr. Boisseau no cree que estos nuevos datos contradigan las conclusiones anteriores ni que impidan realizar una evaluación del riesgo. El Dr. Guttenplan señala algunos aspectos nuevos que sería interesante estudiar, pero algunos ya han sido abordados (véase, por ejemplo, el análisis del Dr. Boobis sobre el efecto del consumo de carne de animales tratados en los niveles de estrógenos en sangre); otros no son necesarios para completar una evaluación del riesgo; y al menos uno de ellos (estudios epidemiológicos del consumo de carne tratada frente a la carne sin tratar) nunca servirá para demostrar las asociaciones que quisiera encontrar el Dr. Guttenplan (véase la descripción anterior de los factores de confusión). El Dr. Boobis realiza la valoración más exhaustiva de la nueva información científica, y aborda todos y cada uno de los estudios que, según las CE, plantean nuevas dudas científicas. Como resultado de su análisis, concluye que la información adicional "no era concluyente, en ocasiones no era relevante y en algunos casos simplemente confirmaba o ampliaba conocimientos previos".

III. OBSERVACIONES SOBRE LAS RESPUESTAS DE LAS ORGANIZACIONES INTERNACIONALES

Pregunta 1

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

215. El Canadá no tiene en este momento observaciones que formular.

Pregunta 2

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

216. El Canadá no tiene en este momento observaciones que formular.

Pregunta 3

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

217. Véanse las observaciones formuladas por el Canadá sobre las respuestas de los expertos a la pregunta 3.

Pregunta 4

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

218. Véanse las observaciones formuladas por el Canadá sobre las respuestas de los expertos a la pregunta 4.

Pregunta 5

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

219. Véanse las observaciones formuladas por el Canadá sobre las respuestas de los expertos a la pregunta 5.

Pregunta 6

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

220. Véanse las observaciones formuladas por el Canadá sobre las respuestas de los expertos a la pregunta 6.

Pregunta 7

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

221. Véanse las observaciones formuladas por el Canadá sobre las respuestas de los expertos a la pregunta 7.

Pregunta 8

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

222. Véanse las observaciones formuladas por el Canadá sobre las respuestas de los expertos a la pregunta 37.

Pregunta 9

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

223. Véanse las observaciones formuladas por el Canadá sobre las respuestas de los expertos a la pregunta 8.

Pregunta 10

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

224. Véanse las observaciones formuladas por el Canadá sobre las respuestas de los expertos a la pregunta 8.

Pregunta 11

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

225. Véanse las observaciones formuladas por el Canadá sobre las respuestas de los expertos a la pregunta 9.

Pregunta 12

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

226. Véanse las observaciones formuladas por el Canadá sobre las respuestas de los expertos a la pregunta 10.

Pregunta 13

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

227. El JECFA confirma en su respuesta que "se protegerán los estudios confidenciales no publicados, y el JECFA utilizará esos estudios solamente para realizar la evaluación", y que "y los datos confidenciales se devolverán en consecuencia a quien los haya presentado, que deberá correr con los gastos de envío, o se destruirán al finalizar las evaluaciones".

Pregunta 14

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

228. El Canadá no tiene en este momento observaciones que formular.

Pregunta 15

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

229. Véanse las observaciones formuladas por el Canadá sobre las respuestas de los expertos a la pregunta 44.

Pregunta 16

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

230. El Canadá no tiene en este momento observaciones que formular.

Pregunta 17

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

231. El JECFA confirma que, con la incorporación de una referencia a la 66ª reunión del JECFA realizada del 20 al 28 de febrero de 2006, en la cual el JECFA consideró nuevamente los LMR propuestos anteriormente para el MGA, la Prueba documental 32 del Canadá está completa.

Pregunta 18

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

232. Véanse las observaciones formuladas por el Canadá sobre las respuestas de los expertos a la pregunta 33.

Pregunta 19

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

233. La respuesta del JECFA afirma que "Para la reevaluación de los compuestos se sigue el mismo procedimiento que en una evaluación realizada por primera vez, con una identificación clara de los nuevos datos que se han evaluado". Véanse también las observaciones formuladas por el Canadá sobre las respuestas de los expertos a la pregunta 33.

Pregunta 20

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

234. Véanse las observaciones formuladas por el Canadá sobre las respuestas de los expertos a la pregunta 33.

Pregunta 21

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

235. El Canadá no tiene en este momento observaciones que formular.

Pregunta 22

¿Quiénes son miembros del CIIC?

236. El Canadá no tiene en este momento observaciones que formular.

Pregunta 23

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

237. El Canadá no tiene en este momento observaciones que formular.

Pregunta 24

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

238. Es posible que el Grupo Especial quiera solicitar más explicaciones al CIIC con respecto a las consideraciones que determinan la inclusión por el CIIC de una sustancia en el Grupo 1, 2A ó 2B, así como las consecuencias o implicaciones de tal clasificación.

Pregunta 25

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

239. El CIIC afirma en su respuesta que ha evaluado las tres hormonas naturales pero no las tres hormonas sintéticas. La evaluación del CIIC de las tres hormonas naturales no parece haber tenido en cuenta las diferentes fuentes posibles de estas hormonas y los diferentes niveles posibles de exposición de las personas. Por lo tanto, el CIIC no parece haber realizado el tipo de evaluación del riesgo que llevó a cabo el JECFA. El CIIC no responde a la pregunta sobre los riesgos específicos provenientes de la exposición a los residuos de hormonas presentes en la carne de animales tratados.

Pregunta 26

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

240. La respuesta del CIIC a la pregunta 26 es la misma que la respuesta a la pregunta 25.

IV. OBSERVACIONES FINALES

241. Los expertos y los organismos internacionales han proporcionado amplio asesoramiento sobre los aspectos científicos y técnicos en cuestión en esta diferencia. Las respuestas de los expertos mostraban un acuerdo general en el sentido de que los datos y la información científica no avalan las conclusiones de la evaluación realizada por las CE de estas seis hormonas. Aunque es así con respecto a la mayoría de las cuestiones tratadas por los expertos, hay varios aspectos, que son centrales para el examen por el Grupo Especial de la evaluación de las CE que merecen una mención especial.

242. En particular, los expertos indican que los datos científicos no avalan las siguientes conclusiones:

- que todas o algunas de las hormonas (pero en particular, el estradiol-17 β) plantean un riesgo de efectos adversos (como genotoxicidad) que no muestra una dosis de exposición por debajo de la cual no se producen (es decir, un umbral);
- que la exposición a las hormonas provenientes de residuos presentes en la carne de animales tratados será tan significativa en proporción a los niveles endógenos de

hormonas presentes en ciertas poblaciones sensibles que se producirán esos efectos adversos;

- que la exposición a esta única fuente de hormonas es suficientemente "aditiva" con respecto a la exposición proveniente de todas las fuentes de hormonas para incrementar el riesgo de que se produzcan efectos adversos;
- que la no observancia de las buenas prácticas veterinarias dará por resultado una exposición a las hormonas a dosis capaces de producir efectos adversos y que las hormonas se administran en el Canadá sin observar las buenas prácticas veterinarias; y
- que los datos científicos son insuficientes para hacer una evaluación de la inocuidad de las otras cinco hormonas (distintas del estradiol-17 β).

243. El Canadá confía en poder reunirse con los expertos y en tener la oportunidad de examinar con más detalle en esa reunión éstas y otras de las cuestiones científicas y técnicas.

ANEXO F-5

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

(12 de julio de 2006)

ÍNDICE

	<u>Página</u>
I INTRODUCCIÓN	183
II. OBSERVACIONES SOBRE LAS OBSERVACIONES FORMULADAS POR LAS CE SOBRE LAS RESPUESTAS DE LOS EXPERTOS.....	185
A. DEFINICIONES GENERALES.....	185
B. TÉCNICAS DE EVALUACIÓN DEL RIESGO.....	185
C. EVALUACIÓN DEL ESTRADIOL-17 β	190
D. CONSUMO DE CARNE QUE CONTIENE HORMONAS	194
a) Carcinogenicidad	194
b) Análisis de residuos	198
c) Relación dosis-respuesta.....	203
d) Poblaciones sensibles.....	204
e) Biodisponibilidad.....	205
f) Buenas prácticas veterinarias (BPV).....	206
g) Otras cuestiones	210
III. OBSERVACIONES SOBRE LAS OBSERVACIONES FORMULADAS POR LAS CE SOBRE LAS RESPUESTAS DE LOS ORGANISMOS INTERNACIONALES	213
IV. OBSERVACIONES FINALES.....	214

I. INTRODUCCIÓN

1. El Canadá expresa su satisfacción por esta oportunidad de formular observaciones sobre las observaciones de las Comunidades Europeas (CE) a las respuestas de los expertos y del JECFA, el Codex y el CIIC. Antes de pasar a las observaciones sobre las respuestas específicas, es necesario mencionar varias cuestiones de naturaleza general planteadas por las CE.

2. En primer lugar, las CE sugieren en varias de sus observaciones que el Canadá o los expertos deben demostrar que el consumo de residuos de hormonas presentes en la carne de animales tratados¹ no producirá efectos adversos. Es importante recordar que las CE han establecido prohibiciones sobre

¹ Por ejemplo, véanse las Observaciones de las CE sobre las respuestas del Grupo Especial en relación con las preguntas 18, 20 y 59 (Observaciones de las CE).

estas hormonas como estimuladoras del crecimiento sobre la base de que pueden tener efectos adversos y que son las CE quienes han planteado este caso contra el Canadá, alegando que esas prohibiciones están justificadas en el marco del *Acuerdo MSF*. Toda sugerencia de las CE de que la carga de probar que no se producirán efectos adversos recae en el Canadá es contraria a las normas pertinentes de la OMC sobre la asignación de la carga de la prueba. De manera similar, toda sugerencia de las CE de que los expertos deben demostrar que tales efectos adversos no se producirán demuestra una falta de comprensión de la función de los expertos en estos procedimientos.

3. Por lo tanto, son las CE, y no el Canadá o los expertos, quienes deben demostrar que hay datos científicos que apoyan su alegación de que el consumo de residuos de hormonas presentes en la carne de animales tratados producirá efectos adversos. En consecuencia, este debate no debería centrarse en la manera en que se adoptan las normas internacionales y sus fundamentos científicos sino las opiniones de las CE y en determinar si cumplen con las prescripciones del *Acuerdo MSF*.

4. Segundo, al formular sus observaciones, las CE hacen varias afirmaciones que están acompañadas de citas a artículos que no han sido presentados como pruebas documentales. El Canadá ha podido localizar algunos de ellos, pero no todos y, en consecuencia, limita sus observaciones a aquellos que ha podido localizar. Sin embargo, dado que las CE hacen referencia a este material en relación con alegaciones sobre datos científicos que mencionan por primera vez, y luego no suministran el material en el que se basan, estas alegaciones no son más que afirmaciones sin fundamento a las que el Grupo Especial no debería otorgar ningún valor.

5. Tercero, al formular sus observaciones sobre ciertas respuestas de los expertos, las CE cuestionan la pertinencia de las opiniones del Dr. Boisseau y el Dr. Boobis debido a que, según las CE, no han realizado "experimentos con hormonas" ni publicado artículos científicos² pertinentes. Los *curricula vitae* de ambos expertos, que demuestran amplia experiencia en la evaluación del riesgo de varios medicamentos veterinarios así como, también de otros productos químicos, y la calidad de sus respuestas habla por sí misma. Aunque las CE tienen derecho a estar en desacuerdo con las respuestas de los expertos, no puede haber duda sobre la competencia profesional en la que se basan las respuestas del Dr. Boisseau y el Dr. Boobis a las preguntas del Grupo Especial.

6. Cuarto, las CE intentan impugnar las observaciones del Codex y el JECFA, pero no las del CIIC, cuestionando la legalidad de los métodos de transmisión de estas observaciones al Grupo Especial por las Secretarías del Codex y del JECFA, respectivamente, sin respetar procedimientos internos que no han sido identificados por las CE. No sería apropiado que el Grupo Especial se ocupara de la cuestión del cumplimiento de los procedimientos internos de otros organismos internacionales. Además, la información proporcionada por las Secretarías del Codex y el JECFA es de dominio público. En cualquier caso, las CE podrían tomar las medidas que consideren apropiadas en el Codex y el JECFA para encarar esta cuestión.

7. El Canadá abordará las observaciones de las CE sobre las respuestas de los organismos internacionales en la Parte III de esta presentación.

8. Finalmente, dado el poco tiempo disponible para la presentación de estas observaciones, la ausencia de observaciones del Canadá sobre ciertas afirmaciones de las CE no deberá interpretarse en ningún caso como un acuerdo con esas afirmaciones.

² *Ibid*, preguntas 2, 17, 21 y 42.

II. OBSERVACIONES SOBRE LAS OBSERVACIONES FORMULADAS POR LAS CE SOBRE LAS RESPUESTAS DE LOS EXPERTOS

A. DEFINICIONES GENERALES

9. En sus observaciones sobre las respuestas de los expertos a la **pregunta 1**, las CE hacen objeciones de poca monta a las definiciones del Dr. Boisseau de las hormonas en cuestión en esta diferencia. El Canadá abordará a continuación las cuestiones planteadas por las CE, en la medida en que sean pertinentes.

10. El intento de las CE de desacreditar la respuesta del Dr. Boisseau a la **pregunta 2** haciendo referencia a su aclaración previa de cuáles preguntas iba a contestar es injustificada. Otros expertos, como el Dr. Coglianò y el Dr. De Brabander, respondieron a preguntas que originariamente no habían indicado que iban a contestar; algunos expertos finalmente decidieron no responder a preguntas que previamente habían indicado que iban a contestar. Esta es una prerrogativa de los expertos y no debe deducirse nada más del hecho de que un experto responda o deje de responder a preguntas determinadas.

B. TÉCNICAS DE EVALUACIÓN DEL RIESGO

11. En sus observaciones sobre las respuestas de los expertos a las preguntas del Grupo Especial de esta sección (**preguntas 3-12**), las CE plantean algunas cuestiones que requieren algunas observaciones en esta etapa, a saber:

- el significado de la frase "las técnicas de evaluación del riesgo elaboradas por las organizaciones internacionales competentes" tal como se definen en el párrafo 1 del artículo 5 del *Acuerdo MSF* y su pertinencia en esta diferencia;
- la pertinencia de los diferentes mandatos de la Agencia Europea de Medicamentos y el Comité de medicamentos de uso veterinario (CVMP) y el Comité científico de las medidas veterinarias relacionadas con la salud pública (SCVPH);
- la distinción entre evaluación del riesgo y gestión del riesgo;
- el significado de "riesgo no apreciable";
- la distinción entre evaluaciones del riesgo cualitativas y cuantitativas y la importancia de esta distinción con respecto al significado de "evaluación del riesgo" tal como figura en el *Acuerdo MSF*;
- la existencia de incertidumbre científica; y
- la relación entre el peso de las pruebas y la ciencia minoritaria.

"Técnicas de evaluación del riesgo" en el párrafo 1 del artículo 5 del Acuerdo MSF

12. Al formular sus observaciones sobre las respuestas a las **preguntas 3, 4 y 6**, las CE intentan desestimar varios documentos internacionales de orientación identificados por los expertos, el JECFA y el Codex como pertinentes para realizar evaluaciones del riesgo de los medicamentos veterinarios. Al hacerlo, las CE distorsionan el significado de la frase "las técnicas de evaluación del riesgo elaboradas por las organizaciones internacionales competentes" del párrafo 1 del artículo 5 del

Acuerdo MSF.³ Lo que quieren decir las CE es que a menos que un documento internacional de orientación sea adoptado formalmente por el Codex no es "jurídicamente vinculante" y no puede por tanto constituir una "técnica de evaluación del riesgo", en el sentido del párrafo 1 del artículo 5, y es irrelevante.⁴ Sin embargo el razonamiento de las CE está desencaminado. La cuestión no es si las "técnicas de evaluación del riesgo" son "jurídicamente vinculantes" sino si ayudan a determinar si la evaluación del riesgo en cuestión es "adecuada a las circunstancias". Para que una evaluación del riesgo sea "adecuada a las circunstancias", el Miembro de la OMC "ten[er] en cuenta las técnicas de evaluación del riesgo ...". El no hacerlo sugiere que la evaluación en cuestión no es "adecuada a las circunstancias".

13. En la medida en que sugieren con la frase "jurídicamente vinculante" que las "técnicas de evaluación del riesgo" deben haber sido establecidas formalmente por alguna de las organizaciones internacionales mencionadas en el párrafo 3 del Anexo A como "normas, directrices y medidas recomendadas", las CE no están en lo cierto. Si los Miembros hubieran querido que fuera así, habrían dicho "normas, directrices y medidas recomendadas" en el párrafo 1 del artículo 5. El hecho de que no lo hayan hecho significa que éste no es el caso. La utilización del término "técnica" sugiere que los redactores de este tratado se referían a los aspectos técnicos de la metodología de la evaluación del riesgo. Algunas "técnicas" pueden estar incluidas en las "normas, directrices y medidas recomendadas" formalmente establecidas, y otras no. Las "técnicas de evaluación del riesgo" deben ser "elaboradas por las organizaciones internacionales competentes". No hay duda de que el Codex es una "organización internacional competente", y dado que el Codex se basa en los trabajos del JECFA para realizar evaluaciones del riesgo y para desarrollar técnicas de evaluación del riesgo para los aditivos alimentarios, contaminantes y medicamentos veterinarios, se puede inferir que el JECFA es una "organización internacional competente" con arreglo al párrafo 1 del artículo 5.

14. En este caso, las "técnicas de evaluación del riesgo" desarrolladas por el Codex incluyen las cuatro etapas del proceso de evaluación del riesgo (determinación del peligro, caracterización del peligro, evaluación de la exposición y caracterización del riesgo). Las desarrolladas por el JECFA están incluidas en la monografía EHC 70⁵ y en los Procedimientos del JECFA.⁶ Más específicas con respecto a este caso son técnicas tales como la evaluación de la calidad y cantidad de los datos de los estudios disponibles, la determinación de los estudios fundamentales y las NOAEL (dosis sin efecto adversos observado), la realización de evaluaciones dosis-respuesta, la selección de los factores de seguridad apropiados y la determinación de las IDA (ingestión diaria admisible). Por lo tanto, las evaluaciones de medicamentos veterinarios que no tienen en cuenta estas técnicas, no son, *prima facie*, "adecuada[s] a las circunstancias" y, por lo tanto, no satisfacen los requisitos del párrafo 1 del artículo 5 y la definición de evaluación del riesgo del párrafo 4 del Anexo A.

³ El párrafo 1 del artículo 5 del *Acuerdo MSF* dice "Los Miembros se asegurarán de que sus medidas sanitarias o fitosanitarias se basen en una evaluación, adecuada a las circunstancias, de los riesgos existentes para la vida y la salud de las personas y de los animales o para la preservación de los vegetales, teniendo en cuenta las técnicas de evaluación del riesgo elaboradas por las organizaciones internacionales competentes."

⁴ Véanse las Observaciones de las CE, preguntas 3, 4 y 6.

⁵ Programa Internacional sobre la Seguridad de las Substancias Químicas, *Principios para la evaluación de la inocuidad de los aditivos alimentarios y contaminantes de los alimentos*, *Criterios de Salud Ambiental 70* (Ginebra: OMS, 1987) (EHC 70) (Canadá - Prueba documental 43).

⁶ JECFA, *Procedimientos para la recomendación límites máximos de residuos - Residuos de medicamentos veterinarios en productos alimenticios (1987-1999)* (Roma: FAO/OMS, 2000) (Procedimientos del JECFA) (Canadá - Prueba documental 44).

Pertinencia de los diferentes mandatos del CVMP y el SCVPH

15. En sus observaciones sobre la **pregunta 3**, el intento de las CE de desacreditar la opinión del Dr. Boisseau en lo que se refiere a la capacidad del CVMP para realizar evaluaciones de sustancias farmacológicamente activas empleadas en medicina veterinaria "sin ninguna directriz por escrito sobre evaluación del riesgo", es confuso e ilógico. Las CE parecen dar a entender que las técnicas empleadas por el CVMP para realizar evaluaciones del riesgo no son aplicables a labor del SCVPH debido a que el mandato del SCVPH difiere del mandato del CVMP. Este parece ser un intento indirecto de explicar las diferentes conclusiones a que han llegado estos comités en relación con los efectos adversos causados por el uso de hormonas en la práctica zootécnica. Sin embargo, el hecho de que estos dos comités evalúen diferentes usos de las mismas sustancias no afecta a la naturaleza de las técnicas de evaluación del riesgo empleadas. Por ejemplo, las técnicas adoptadas para determinar si el estradiol-17 β es genotóxico se aplican independientemente del empleo que se dará a la sustancia. Si el estradiol-17 β , cuando se emplea con fines terapéuticos, tiene un umbral de dosis, es ilógico concluir que no tiene un umbral de dosis cuando se utiliza con el objetivo de promover el crecimiento. Las CE no pueden eludir la conclusión del CVMP de que el estradiol-17 β no es genotóxico haciendo referencia a los mandatos de los diferentes comités.

Evaluación del riesgo/Gestión del riesgo

16. En sus observaciones sobre las respuestas a la **pregunta 5**, las CE pretenden desestimar todas las explicaciones proporcionadas por los expertos respecto a los tres componentes del "análisis del riesgo" reiterando sus argumentos anteriores sobre el diferente alcance, por un lado, de la evaluación del riesgo tal como está definida en el *Acuerdo MSF* y, por otro lado, la evaluación del riesgo como un componente del análisis del riesgo del Codex. Como ha explicado en detalle el Canadá en su Comunicación de réplica⁷, las CE están intentando aislar sus propias medidas MSF, es decir, su prohibición de toda carne y productos cárnicos derivados de animales tratados, del examen del Grupo Especial sugiriendo que la evaluación del riesgo "más amplia" contemplada por el *Acuerdo MSF* incluye consideraciones de gestión del riesgo y que *a priori* la gestión del riesgo no se puede revisar porque guarda relación con el derecho autónomo de un Miembro de la OMC de establecer su nivel adecuado de protección.

17. Como ha explicado el Canadá, las CE no pueden eludir la obligación que establece el párrafo 1 del artículo 5 del *Acuerdo MSF* de basar su medida en una evaluación del riesgo alegando que un componente de la evaluación del riesgo incluye aspectos relativos a la gestión del riesgo que no se pueden revisar. La afirmación del Órgano de Apelación de que el párrafo 1 del artículo 5 "se pretendió como factor de contrapeso en relación con el derecho de los Miembros a establecer su nivel adecuado de protección"⁸ implica que la gestión del riesgo y el derecho autónomo de cada Miembro de la OMC de establecer su nivel de protección no pueden utilizarse para evitar cumplir la obligación establecida en el párrafo 1 del artículo 5.

El concepto de "Riesgo apreciable"

18. Los argumentos de las CE referidos al "riesgo apreciable" constituyen un desafío directo a una de las piedras angulares de las técnicas modernas de evaluación del riesgo, ampliamente empleadas por los organismos de evaluación del riesgo, tanto a nivel nacional como internacional. Las CE intentan desacreditar este concepto afirmando que es "subjetivo", "cualitativo" y

⁷ Comunicación de réplica del Canadá, párrafos 55-65.

⁸ CE - Medidas que afectan a la carne y los productos cárnicos (hormonas), informe del Órgano de Apelación, WT/DS26/AB/R, WT/DS48/AB/R, adoptado el 13 de febrero de 1998, párrafo 177 (CE - Hormonas).

"no específico".⁹ Sin embargo, estos argumentos reflejan una profunda falta de comprensión de este concepto y su papel en el procedimiento de evaluación del riesgo.

19. La frase "sin presentar un riesgo apreciable" se encuentra en la definición del Codex de la IDA: "una estimación realizada por el JECFA de la cantidad de un medicamento de uso veterinario, expresada sobre la base del peso del cuerpo, que puede ser ingerida diariamente durante la vida sin presentar un riesgo apreciable para la salud".¹⁰ Para comprender lo que significa "riesgo apreciable para la salud" o "riesgo apreciable", es necesario examinar el procedimiento de evaluación del riesgo como un todo. En base a la experimentación científica detallada, la observación y el análisis de los datos empíricos, se establece una NOAEL para cada efecto adverso observado. La NOAEL representa el nivel de dosis al cual o por debajo del cual no se observan empíricamente efectos adversos en el organismo objetivo.

20. La NOAEL se ajusta entonces mediante factores de seguridad para derivar la IDA. Si no se observa ningún efecto, no existe lógicamente, un riesgo observable o determinable empíricamente. Apreciable, en el sentido empleado en la IDA, significa observable, comprobable o identificable. Por lo tanto, lejos de ser "subjetiva" o "cualitativa", tal como utilizan el término las CE, la identificación de una ingestión diaria durante toda la vida "sin presentar un riesgo apreciable" se basa en experimentos científicos cuantitativos que generan observaciones objetivas, mensurables. En efecto, el verdadero objetivo de la metodología de evaluación del riesgo empleada por el JECFA y el Codex es identificar cuantitativamente el punto en el cual no se observan o comprueban riesgos.

21. Cuando se entiende adecuadamente qué es el "riesgo apreciable", las observaciones de las CE carecen de sentido. Una IDA basada en un "riesgo no apreciable" implica que no existe un riesgo científicamente identificable o comprobable si la ingestión diaria es igual o inferior a la IDA. Por supuesto, la IDA no elimina la incertidumbre teórica que siempre existe ya que "la ciencia no puede *nunca* aportar una certidumbre *absoluta* de que una determinada sustancia no tenga *en algún caso* efectos adversos para la salud".¹¹ Sin embargo, esta incertidumbre teórica o riesgo hipotético, no es el tipo de riesgo que, con arreglo al párrafo 1 del artículo 5 del *Acuerdo MSF*, se ha de evaluar.¹² Por lo tanto, suponiendo que se aplican las buenas prácticas veterinarias, la diferencia entre el nivel de riesgo inherente en una IDA y el nivel de protección de "riesgo cero" pretendido por las CE no es un riesgo calculable o identificable, sino uno teórico o hipotético y no es el tipo de riesgo que se ha de evaluar con arreglo al párrafo 1 del artículo 5.

Evaluaciones del riesgo cuantitativas y cualitativas

22. En sus observaciones sobre las respuestas a las **preguntas 11, 16 y 36**, las CE intentan neutralizar las declaraciones del Dr. Boisseau y el Dr. Boobis con respecto a la distinción entre evaluaciones del riesgo cuantitativas y cualitativas afirmando que el Órgano de Apelación ha confirmado que las evaluaciones cualitativas del riesgo son "aceptables" con arreglo al *Acuerdo MSF*. Sin embargo, como ha explicado el Canadá en su Comunicación de réplica, aunque el Órgano de Apelación concluyó que no es necesario que una evaluación del riesgo establezca una "magnitud mínima de riesgo" para ser compatible con el párrafo 1 del artículo 5, no analizó en términos

⁹ Véanse las Observaciones de las CE, preguntas 8, 16, 25 y 54.

¹⁰ Véanse las respuestas del Codex a la pregunta 9 formulada por el Grupo Especial a las organizaciones internacionales [sin subrayar en el original].

¹¹ CE - *Hormonas*, párrafo 186 [las cursivas figuran en el original].

¹² CE - *Hormonas*, párrafo 186.

generales las evaluaciones del riesgo cualitativas y cuantitativas.¹³ Por lo tanto, el intento de las CE de deducir a partir de esta conclusión el concepto más general de que una evaluación del riesgo cualitativa es aceptable *a priori* con arreglo al *Acuerdo MSF* distorsiona las conclusiones del Órgano de Apelación. La cuestión crítica es si la evaluación del riesgo de que se trata las posibilidades de efectos adversos de una manera "adecuada a las circunstancias [...] teniendo en cuenta las técnicas de evaluación del riesgo elaboradas por las organizaciones internacionales competentes". Si la naturaleza de la sustancia es tal que no es posible establecer un umbral para los efectos adversos, una evaluación de la dosis-respuesta no es necesaria. Sin embargo, cuando los datos científicos demuestran, como en este caso, que para la sustancia en cuestión es posible establecer un umbral de dosis por debajo del cual no hay efectos adversos, una evaluación del riesgo que no incluya una evaluación cuantitativa de la dosis-respuesta no será "adecuada a las circunstancias".

La existencia de incertidumbre científica

23. Al formular sus observaciones sobre las respuestas de los expertos a la **pregunta 12**, las CE intentan impugnar el empleo de factores de seguridad para abordar cierto tipo de incertidumbres científicas.¹⁴ Sugieren que cuando nuevos datos científicos arrojan dudas sobre conclusiones científicas previas, los factores de seguridad no pueden compensar adecuadamente la incertidumbre resultante. Se puede discutir si esta afirmación es correcta como una cuestión de principio; de cualquier manera, no se aplica a este caso. Como han demostrado ampliamente los expertos, los "nuevos" datos científicos mencionados por las CE no ponen en tela de juicio las conclusiones científicas referidas a los posibles efectos adversos de los residuos de hormonas en la carne de ganado bovino tratado, y en particular las conclusiones referidas a su potencial carcinogénico. Las CE simplemente están tratando de crear incertidumbre científica donde no la hay.

La relación entre el "peso de las pruebas" y la opinión científica minoritaria

24. En sus observaciones sobre las respuestas de los expertos a la **pregunta 12**, las CE destacan el empleo por el Dr. Boobis del término "peso de las pruebas" y tratan de considerarlo equivalente a los "puntos de vista dominantes". Las CE sugieren también que la utilización de un enfoque basado en el "peso de las pruebas" obliga a los Miembros de la OMC a desestimar o ignorar las opiniones científicas minoritarias. Estos argumentos revelan una falta de comprensión del término tal como se utiliza en el contexto de las evaluaciones del riesgo. El término "peso de las pruebas" es un término técnico empleado para caracterizar la interpretación de todos los datos científicos pertinentes para la hipótesis causal que se está examinando al extraer conclusiones sobre las relaciones causales. No todos los datos científicos tendrán una importancia o un peso equivalente cuando se evalúa la información relativa a la presencia o ausencia de una relación causal. Un enfoque basado en el "peso de las pruebas" implica una evaluación de la importancia relativa de todos los datos pertinentes y de la medida en que son concluyentes, incluidos la calidad de los métodos de análisis, el tamaño y la potencia del diseño del estudio, la coherencia de los resultados de diferentes estudios, si las relaciones exposición-respuesta son plausibles biológicamente y las asociaciones estadísticas. No es equivalente a "puntos de vista científicos dominantes" sino un procedimiento que debe constituir la base de la formación de opiniones científicas en general, sean éstas dominantes o minoritarias, con el fin de garantizar que son científicamente sólidas. El Dr. Boobis parece utilizar el "peso de las pruebas" para indicar que las conclusiones de las CE no están basadas en la evaluación de todos los datos científicos pertinentes, incluida la evaluación de la potencia relativa de esos datos.

¹³ Comunicación de réplica del Canadá, párrafos 81-82. Véase también *CE- Hormonas*, informe del Órgano de Apelación, párrafo 186.

¹⁴ Las CE no parecen sugerir que el empleo de factores de seguridad sea inadecuado para abordar la incertidumbre científica resultante de la variabilidad entre especies y dentro de la misma especie. Si lo hubieran hecho, estarían cuestionando una técnica básica de evaluación del riesgo ampliamente empleada por sus propios comités científicos y reguladores.

C. EVALUACIÓN DEL ESTRADIOL-17 β

25. Las CE hacen varias observaciones sobre las respuestas de los expertos a las **preguntas 13 y 14** que requieren observaciones adicionales, entre ellas las siguientes observaciones de las CE: 1) descripciones inexactas y engañosas de los efectos adversos que pretenden haber identificado; 2) exageración de la función de los estudios epidemiológicos en las evaluaciones del riesgo del tipo adecuado para estas circunstancias; 3) intentos repetidos de adornar los resultados científicos para demostrar *in vivo* la genotoxicidad del estradiol-17 β ; y 4) confianza injustificada en algunos estudios científicos nuevos y críticas a los expertos por no tener en cuenta estos estudios.

Descripciones inexactas y engañosas de los supuestos efectos adversos

26. En respuesta a la opinión de los expertos en la **pregunta 13** de que las opiniones del SCVPH no constituyen una evaluación del riesgo, las CE hacen varias afirmaciones confusas sobre la naturaleza de los efectos adversos que pretenden haber identificado. En particular, en diversas ocasiones utilizan de forma intercambiable los términos "carcinogenicidad" y "efecto genotóxico", relacionando ambos con la interacción de estas hormonas con los receptores hormonales.¹⁵ La descripción de las CE de estas cuestiones es tan errónea como engañosa, y para aclararlas parece útil volver a exponer la controversia básica referida a la carcinogenicidad potencial de estas hormonas y resumir la opinión de los expertos.

27. Las CE alegan que el estradiol-17 β es cancerígeno porque inicia tumores y porque promueve el crecimiento tumoral; en el primer caso a través de un hipotético efecto genotóxico y en el segundo caso por interacción con los receptores hormonales.¹⁶ En tanto que las autoridades científicas internacionales y los expertos consultados por el Grupo Especial concuerdan con la idea general de que el estradiol-17 β es carcinogénico, unánimemente atribuyen este efecto exclusivamente a su interacción con los receptores hormonales.¹⁷ Al mismo tiempo, los expertos han confirmado nuevamente que no hay pruebas científicas que demuestren que el estradiol-17 β inicia tumores a través de un efecto genotóxico.¹⁸

28. Es importante distinguir entre estos dos mecanismos diferentes de carcinogenicidad, ya que las conclusiones sobre la carcinogenicidad mediada por receptores del JECFA, el CIIC y otras autoridades científicas se han atribuido exclusivamente a circunstancias que implican una exposición a dosis altas de hormonas, lo que claramente no es un factor cuando se produce la exposición a fuentes alimenticias de hormonas, incluyendo las provenientes de residuos de carne de ganado bovino tratado. El intercambio poco riguroso de las CE de los mecanismos de acción y la función de la dosis es simplemente un intento de confundir las pruebas científicas referidas a la carcinogenicidad.

¹⁵ Véanse las Observaciones de las CE, párrafo 12 (pregunta 13).

¹⁶ La alegación de las CE en sus observaciones de que "el efecto genotóxico del estradiol-17 β está asociado a su actividad hormonal" [sin subrayar en el original] simplemente carece de sentido. *Ibid.*

¹⁷ Comunicación de réplica del Canadá, párrafos 90-95

¹⁸ La afirmación de las CE de que "la capacidad cancerígena de los estrógenos se debe principalmente estrés oxidativo y formación de aductos de ADN ocasionados por los metabolitos catecólicos de los estrógenos" no se basa en ninguna prueba presentada por las CE y no está avalada por los expertos. *Ibid.*

Función de los estudios epidemiológicos

29. En diversas ocasiones las CE basan sus observaciones en los resultados de estudios epidemiológicos¹⁹, en particular, los realizados o auspiciados por el CIIC, así como también en aquellos en que se basó el informe de los Estados Unidos sobre carcinógenos de 2002 (*2002 US Report on Carcinogens*), como apoyo fundamental para sus alegaciones de que han identificado y evaluado efectos adversos provenientes del consumo de carne de animales tratados. De este modo, las CE sobrevaloran mucho la función de los estudios epidemiológicos en las evaluaciones del riesgo del tipo requerido en estas circunstancias, es decir, la exposición a sustancias en dosis tan pequeñas.

30. Ninguno de los estudios citados por las CE pretende identificar la relación entre el cáncer y los residuos de hormonas presentes en la carne proveniente de animales tratados. Es cierto que en 1987 el CIIC clasificó los estrógenos esteroides como carcinógenos del Grupo I, en base a la relación que se observó entre el cáncer y los tratamientos que empleaban grandes dosis de estrógenos.²⁰ Sin embargo, el Órgano de Apelación ha rechazado específicamente la afirmación de que esta clasificación demuestra alguna cosa con respecto a las sustancias en cuestión. Al avalar las conclusiones del Grupo Especial, destacó que las Monografías del CIIC:

constituyen estudios generales que muestran, de hecho, la existencia de un riesgo general de cáncer [proveniente de los estrógenos]; pero no se concentran en el tipo particular de riesgo que aquí se plantea -el potencial carcinogénico o genotóxico de los residuos de las hormonas encontrados en la carne de ganado al que se habían administrado las hormonas con el fin de estimular el crecimiento- ni tratan de ese tipo de riesgo, tal como se exige en el párrafo 4 del Anexo A del *Acuerdo MSF*.²¹

31. Desde entonces, el CIIC clasificó también la terapia estrogénica posmenopáusica²² y los anticonceptivos orales combinados²³ como carcinógenos del Grupo I, nuevamente en base a las relaciones observadas entre el cáncer y estos tratamientos. Sin embargo, lo que tienen en común todas estas clasificaciones es que involucran la exposición prolongada a altas dosis de diversas formas de estrógenos. Por lo tanto, el razonamiento empleado por el Órgano de Apelación en el extracto anterior se aplica igualmente a la invocación de las CE de las conclusiones más recientes del CIIC, así como a cualquier utilización de otras conclusiones que se basen en los resultados de estudios epidemiológicos.

32. Tal como han confirmado los expertos²⁴, no es simplemente posible extraer conclusiones específicas con respecto a los efectos adversos de residuos de hormonas presentes en la carne de animales tratados en base a estudios epidemiológicos. Por esta razón, este tipo de estudios tiene una

¹⁹ Véanse las Observaciones de las CE (preguntas 13, 20, 23 y 24).

²⁰ CE - *Hormonas*, informe del Órgano de Apelación, párrafos 199-200. La nota adjunta a la clasificación del CIIC indica también que "esta evaluación se aplica al grupo de compuestos en su totalidad y no necesariamente a los compuestos individuales dentro del grupo" (en Internet: <http://monographs.iarc.fr/ENG/Classification/crthgr01.php>).

²¹ *Ibid.*, párrafo 200.

²² CIIC, volumen 91, Monografía N° 2, Sección 5, *Combined Estrogen-Progestogen Menopausal Therapy* (Lyon, Francia: 2005) (Canadá - Prueba documental 48).

²³ CIIC, volumen 91, Monografía N° 1, Sección 5, *Combined Estrogen-Progestogen Contraceptives* (Lyon, Francia: 2005) (Canadá - Prueba documental 49).

²⁴ Véanse las respuestas de los expertos a la pregunta 26.

utilidad limitada en una evaluación del riesgo del tipo requerido para justificar la medida de las CE. Pueden resultar útiles para identificar los efectos adversos posibles, pero no demuestran nada sobre la posibilidad de tales efectos adversos a partir de una única fuente alimentaria de hormonas.

33. La alegación de las CE de que los estudios epidemiológicos, como aquellos en que se basa la clasificación del CIIC de los estrógenos como carcinógenos, apoyan su alegación es aun más sorprendente a la luz de su posterior observación sobre la respuesta del Dr. Guttenplan a la **pregunta 13**. Las CE formulan la siguiente observación:

Las Comunidades Europeas están de acuerdo con la afirmación del Dr. Guttenplan de que, básicamente, no hay estudios epidemiológicos directos que comparen, mediante técnicas estadísticas de emparejamiento, poblaciones que consumen carne de ganado vacuno tratado con hormonas con poblaciones que consumen carne de animales no tratados. No obstante, además de plantear dilemas éticos, es difícil realizar estos experimentos directos por las limitaciones prácticas de la realización de los estudios de observación, dada la existencia de numerosos factores de confusión adicionales.

34. Las CE reconocen con esto la ausencia de estudios epidemiológicos que demuestren que existen riesgos provenientes del consumo de residuos de hormonas presentes en la carne de animales tratados. Más importante aún es el hecho de que las CE reconocen las limitaciones significativas que tienen tales estudios para avalar tal conclusión.

Tergiversación de los datos científicos referidos a la genotoxicidad in vivo

35. En sus observaciones sobre las respuestas de los expertos a las **preguntas 7, 13 y 18**, las CE hacen referencia a varios estudios científicos que en apoyo de su afirmación de que el estradiol-17 β puede inducir genotoxicidad *in vivo*. Es importante recordar que los expertos son muy claros en el sentido de que se necesitan pruebas de genotoxicidad *in vivo*, así como también de que el modo de acción de la genotoxicidad es de un tipo que no presenta un umbral, para confirmar los hallazgos de genotoxicidad *in vitro* antes de poder concluir que esa genotoxicidad es importante para el desarrollo de cáncer.²⁵ Los estudios citados por las CE no cumplen con estos requisitos.

36. En el primer estudio mencionado por las CE, de Bhat y otros, los autores concluyen que sus datos "proporcionan que el estrés oxidativo juega un papel crucial en la carcinogenicidad inducida por los estrógenos". Sin embargo, tal como ha indicado el Dr. Boobis en sus respuestas, el estrés oxidativo es un modo de acción genotóxico de un tipo que se reconoce universalmente que tiene un umbral de efecto, debido a la "eficacia de los sistemas antioxidantes endógenos".²⁶ Por lo tanto, este estudio no demuestra nada que ya no se supiera y se limita a confirmar que la genotoxicidad puede provenir de la sobrecarga de los sistemas antioxidantes con dosis altas de estradiol-17 β .

37. En sus observaciones sobre las respuestas a las **preguntas 16, 18 y 62**, las CE introducen, también por primera vez, una evaluación realizada por Yager y Davidson que, según afirman las CE confirma que "hay ahora pruebas suficientes de la función de los metabolitos de los estrógenos como las quinonas de estrógenos, genotóxicas y mutágenas, en la capacidad cancerígena de los estrógenos". El primer punto es que este artículo es solamente una revisión de otros estudios, y no

²⁵ Véanse las respuestas de los expertos a las preguntas 16, 18 y 19.

²⁶ Véase la respuesta del Dr. Boobis a la pregunta 16. Véase también EFSA, *Opinion of the Scientific Committee on a Request from EFSA Related to a Harmonised Approach for Risk Assessment of Substances which are both Genotoxic and Carcinogenic* (Nº de Solicitud EFSA-Q-2004-020, adoptada el 18 de octubre de 2005) (*The EFSA Journal*, 282, 1-31, 2005), página 18 (Canadá - Prueba documental 46).

proporciona por lo tanto ningún dato nuevo por sí mismo. Segundo, al igual que otros estudios realizados por Bhat y otros, esta evaluación postula una vía de daño por estrés oxidativo para la genotoxicidad, que como se indicó anteriormente, se considera que tiene un umbral.

Nuevo material científico citado por las CE y el papel del asesoramiento de los expertos

38. En sus observaciones sobre las respuestas de los expertos a las **preguntas 13 y 14**, las CE mencionan varios estudios adicionales en apoyo de alegaciones formuladas en sus observaciones y en comunicaciones anteriores. Algunos de estos estudios fueron presentados por las CE por primera vez en sus observaciones, muy pocos fueron tenidos en cuenta por el SCVPH en sus dictámenes y la mayoría de ellos no apoyan las alegaciones específicas de las CE sobre los efectos adversos provenientes de los residuos de hormonas presentes en la carne de animales tratados.

39. Las CE presentan varios estudios nuevos, aparentemente sin entender qué se había solicitado a los expertos. En sus observaciones sobre las respuestas a la **pregunta 13** que se refiere a si en los dictámenes de las CE se evalúa la posible aparición de efectos adversos (una pregunta en la que se solicita específicamente el asesoramiento de los expertos sobre los dictámenes del SCVPH de 1999, 2000 y 2002), las CE plantean dos alegaciones totalmente nuevas sobre los efectos adversos que ni siquiera habían sido citadas en los dictámenes originales.

40. La primera nueva alegación es que "parece existir ahora consenso" en cuanto a que el estradiol-17 β aumenta el riesgo de "adenocarcinomas de endometrios", citando un único estudio realizado por Takahashi y otros en 1996, mucho antes de que se completaran los dictámenes de las CE. Sin embargo, como gran parte de la evidencia científica en que se basan las CE, el estudio de Takahashi examinó los efectos adversos resultantes de una exposición al estradiol a dosis superiores a un umbral determinado. No presenta ninguna prueba de que los niveles de hormonas que se podrían encontrar en la carne de animales tratados podrían producir esos efectos.

41. La segunda alegación nueva es que el estrógeno desempeña un papel en la hipotética relación entre las células madre y el cáncer de mama, citando un estudio reciente de Smalley y Ashworth.²⁷ Sin embargo, un examen de este estudio demuestra que no se investigó en él ni siquiera el papel de los "estrógenos a dosis baja" en la proliferación de las células madre tisulares, sino que se planteó simplemente una relación hipotética entre las células madre y el cáncer de mama. Dejando de lado el hecho de que el estudio no identificó células madre de la mama en adultos, que hipotéticamente podrían producir cáncer de mama, hay muchas otras fuentes de estrógenos que afectarían la proliferación de estas células madre en mucha mayor medida que las fuentes alimentarias de hormonas. En otras palabras, la pertinencia de este estudio en lo que refiere a una evaluación de la inocuidad de estas hormonas para estos usos es cuestionable. Los mismos autores indican el carácter hipotético de sus conclusiones cuando dicen que "estas cuestiones serán importantes en campo de la biología de las células madre de la mama durante los próximos años".²⁸

42. Las CE presentan también otros dos estudios, que tampoco fueron considerados por el SCVPH, que según alegan demuestran una relación entre el crecimiento de niñas prepúberes y el riesgo de cáncer de mama. El primer estudio, de Lampit y otros, simplemente demuestra que la terapia de reemplazo estrogénico en niños prepúberes que ya recibían una terapia para retrasar una pubertad precoz, tuvo como resultado cambios en las pautas de crecimiento. Las CE intentan combinar estos resultados con un segundo estudio, de Ahlgren y otros, que postula una relación, en

²⁷ Véase Smalley, M. & Ashworth, A., *Stem Cells and Breast Cancer: A Field in Transit* (2003) volumen 3. En Internet: www.nature.com 832-844.

²⁸ *Ibid.*, página 843.

base a estudios epidemiológicos, entre el cáncer y otros varios factores, uno de los cuales era la tasa de crecimiento de niños prepúberes. Sin embargo, el vínculo que las CE intentan establecer entre estos dos estudios es, demasiado tenue para avalar la conclusión que sugieren las CE.

43. De igual modo, en sus observaciones sobre las respuestas de los expertos a la **pregunta 14** sobre si los dictámenes de las CE sobre el estradiol-17 β siguen las cuatro etapas de una evaluación del riesgo establecidas en las directivas del Codex, las CE argumentan que el Dr. Guttenplan no tuvo en cuenta dos estudios referidos a la rata ACI y al ratón ERKO/Wnt. El hecho de que la pregunta no era si los datos científicos apoyan las alegaciones de las CE, sino si los dictámenes del SCVPH siguen las cuatro etapas de una evaluación del riesgo, no parece haber sido registrado por las CE. Los nuevos estudios invocados por las CE no alteran la opinión del Dr. Guttenplan sobre los dictámenes de las CE, quien los califica de "no [...] enteramente satisfactorio".

44. Las CE concluyen la presentación de sus nuevas alegaciones de efectos adversos lamentando que los "expertos no hayan tenido en cuenta en absoluto" la nueva documentación. Sin embargo, esa documentación no dice nada sobre carne de animales tratados y, lo que es más importante, el SCVPH no tuvo en cuenta las alegaciones sobre efectos adversos en su dictamen. Dado que la función de los expertos no es examinar el material adicional y determinar si las hormonas en cuestión plantean un riesgo de efectos adversos, las CE no explican cómo este material -presentado por las CE recién en sus observaciones- es pertinente para la cuestión de si los dictámenes del SCVPH constituyen una evaluación del riesgo adecuada a las circunstancias. Los nuevos estudios no cambian lo que el SCVPH hizo o dejó de hacer en sus dictámenes de 1999, 2000 y 2002.

D. CONSUMO DE CARNE QUE CONTIENE HORMONAS

a) Carcinogenicidad

45. En sus observaciones sobre las respuestas de los expertos a la **pregunta 15**, las CE explican solamente la mitad de la situación relativa a la interpretación del Órgano de Apelación del término "potencial". Al sugerir que el Órgano de Apelación afirmó que una evaluación del riesgo solamente debe identificar si los efectos adversos son "posibles", las CE intentaron reducir los requisitos de una evaluación del riesgo únicamente a su primera etapa, la determinación del peligro.²⁹ Si se acepta la definición simplista de "potencial" como "posible" se elimina el elemento más importante de una evaluación del riesgo, es decir, la evaluación de que potencialmente se produzca. En el contexto total de la resolución del Órgano de Apelación, no se justifica una lectura tan estrecha. Es posible que el Grupo Especial quiera asegurarse de que los expertos son conscientes de todo el contexto de los requisitos de una evaluación del riesgo con arreglo al *Acuerdo MSF*, tal como estableció el Órgano de Apelación.

46. Al formular sus observaciones sobre las respuestas de los expertos a la **pregunta 16**, las CE tergiversan nuevamente las conclusiones del Órgano de Apelación en lo que se refiere a la comparación de las evaluaciones cuantitativas y cualitativas del riesgo. Contrariamente a lo que alegan las CE, en ningún sitio afirmó el Órgano de Apelación que una "evaluación *cualitativa* del riesgo es aceptable con arreglo al *Acuerdo MSF*". Como se explicó anteriormente³⁰, el Órgano de Apelación indicó que no era necesario realizar una "evaluación del riesgo para establecer una

²⁹ De conformidad con las técnicas internacionales de evaluación del riesgo, ésta es la etapa de "identificación del peligro". Según el Órgano de Apelación, ésta es la "identificación de los efectos adversos para la salud de las personas".

³⁰ Véanse las Observaciones del Canadá, párrafo 22.

magnitud mínima de riesgo".³¹ Si las CE hubieran determinado que no existe un umbral de dosis para las hormonas por debajo de la cual no hay efectos adversos, habría sido apropiado no evaluar cuantitativamente la exposición. Sin embargo, dado que los expertos confirman que las CE no han demostrado que hay efectos adversos que no presentan un umbral, las CE están obligadas a evaluar los datos relativos a la exposición. Este requisito no es resultado de una obligación general de realizar una evaluación cuantitativa del riesgo, sino de la necesidad de evaluar el potencial, aunque no es necesario que esta evaluación conduzca a la identificación de una "magnitud mínima de riesgo".

47. En sus observaciones sobre las respuestas de los expertos a la **pregunta 17**, las CE intentan comparar las opiniones del Dr. Boisseau y el Dr. Boobis con la del Dr. Lucier, que el Órgano de Apelación no tuvo en cuenta en *CE - Hormonas*.³² Esta comparación es inadecuada. La opinión que el Órgano de Apelación no tuvo en cuenta se refería a la cuantificación realizada por el Dr. Lucier del riesgo de desarrollar cáncer de mama a raíz del consumo de residuos de hormonas en carne de ganado bovino de uno en 1 millón para las mujeres en el Canadá, los Estados Unidos y Europa. El Órgano de Apelación no tuvo en cuenta este cálculo porque no era resultado de ningún estudio que apoyara el riesgo calculado por el Dr. Lucier. En otras palabras, su cálculo específico del quantum de riesgo era simplemente una especulación sin fundamento. Esto debe compararse con la competencia y las opiniones del Dr. Boisseau y el Dr. Boobis sobre la cuestión de la formación de estrógenos catecol en la carne. Estos expertos no especulan sobre un quantum de riesgo, sino que proporcionan su opinión experta en base a procesos biológicos dentro de su esfera de especialidad adquirida durante muchos años de trabajo en la evaluación de medicamentos veterinarios y otras sustancias químicas.

48. Con respecto a las observaciones de las CE sobre las respuestas de los expertos a la **pregunta 18**, el Canadá ya se ha referido a³³ la alegación de las CE de que ha suministrado pruebas científicas de que el estradiol-17 β es genotóxico *in vivo*. Las CE vuelven a hacer la alegación sorprendente y completamente injustificada de que en cualquier caso corresponde al Canadá demostrar que los residuos de hormonas en la carne de animales tratados no producirá efectos genotóxicos. Además del hecho de que las CE no hacen ningún intento de justificar por qué esa carga debería recaer en el Canadá, en esa afirmación se dejan de lado algunos hechos básicos de esta diferencia: son las CE quienes alegan haber hallado pruebas de que esas hormonas tienen efectos adversos; son las CE quienes en consecuencia han adoptado medidas MSF para prohibir esas hormonas; y son las CE quienes ahora alegan que esta medida pone en conformidad las constataciones anteriores de incumplimiento. En consecuencia, no hay duda de que son las CE quienes deben soportar la carga de demostrar de que sus alegaciones están justificadas sobre la base de datos científicos. No lo han demostrado y ningún intento de transferir la carga al Canadá puede alterar este hecho.

49. En sus observaciones sobre las respuestas de los expertos a la **pregunta 19**, las CE alegan que el mecanismo de acción del cáncer no es pertinente desde una perspectiva regulatoria. Por el contrario, este mecanismo es muy pertinente para los encargados de la regulación. También es muy pertinente para el cumplimiento de las obligaciones conforme al *Acuerdo MSF*, ya que la identificación correcta del mecanismo de acción del cáncer determinará si una medida MSF dada está justificada por razones científicas. Si el mecanismo de acción actúa a través de la actividad hormonal, que claramente presenta un umbral de respuesta, una evaluación del riesgo que ignore que existe un umbral no será "adecuada a las circunstancias" y no cumplirá las prescripciones del *Acuerdo MSF*. Por otro lado, si el mecanismo actúa a través de una genotoxicidad, los encargados de la regulación

³¹ Véase *CE - Hormonas*, informe del Órgano de Apelación, párrafo 186.

³² *Ibid.*, párrafo 198.

³³ Véanse las Observaciones del Canadá, pregunta 13.

estarían justificados si eliminaran totalmente la exposición a la sustancia si se tratara de un tipo de efecto genotóxico que no presentara un umbral.

50. Los expertos han indicado en sus respuestas que el potencial carcinogénico de estas hormonas se relaciona con su actividad hormonal y también que no hay pruebas de efecto genotóxico *in vivo*. En consecuencia, las medidas SPS (es decir, las prohibiciones de las CE) que se basan en una evaluación que como cuestión de principio supone que no existe un umbral (a saber, el dictamen del SCVPH) no pueden considerarse basadas en una evaluación del riesgo adecuada.

51. Además, las alegaciones de las CE de que también hay pruebas de una relación entre la exposición al estradiol-17 β durante las primeras etapas del desarrollo y el riesgo de cáncer de mama merecen observaciones adicionales. El estudio citado por las CE en apoyo de esta alegación no identifica específicamente las hormonas provenientes de la carne de animales tratados como la fuente de exposición³⁴ y, lo que es más importante, sólo concluye que "existe la posibilidad" de que los cambios en las glándulas mamarias en las primeras etapas del desarrollo inducidos por las hormonas constituyan "condiciones previas" para los tumores. Por lo tanto, las CE exageran mucho cuando concluyen que ese vínculo existe "fuera de toda duda". En ausencia de pruebas que avalen esa afirmación, se trata simplemente de una afirmación sin fundamento. En cualquier caso, las CE no explican la relación entre la exposición a las hormonas durante las primeras etapas del desarrollo y las respuestas de los expertos a esta pregunta, que se refiere a la relación entre la genotoxicidad y la posibilidad de establecer umbrales de dosis.

52. Al formular sus observaciones sobre las respuestas de los expertos a la **pregunta 20**, las CE critican al Dr. Boobis por basar sus respuestas en "suposiciones" e "hipótesis" de que el estradiol-17 β no es genotóxico y que se puede establecer un umbral. Sin embargo, la opinión del Dr. Boobis sobre el potencial genotóxico del estradiol-17 β se basa en mucho más que suposiciones; constituye su conclusión razonada basada en su experiencia en estas cuestiones, su examen de las pruebas científicas y su competencia en esta área. Las CE, en cambio basan sus medidas MSF en hipótesis no verificadas sobre genotoxicidad.

53. Las CE también argumentan que "ya no se pone en duda seriamente" que el estradiol-17 β es genotóxico, citando nuevamente las conclusiones del JECFA en esta materia. El Canadá ya ha abordado el significado de las conclusiones del JECFA sobre el "potencial genotóxico" en sus propias observaciones sobre las respuestas de los expertos a la pregunta 20.³⁵ Nada de lo que las CE han indicado en sus observaciones cambia el hecho de que si el JECFA hubiera considerado que el estradiol-17 β es genotóxico, no habría establecido una IDA para él.

54. Las CE también parecen creer que la cuestión es si las evaluaciones del JECFA han pasado a ser obsoletas simplemente con el paso del tiempo. Por el contrario, la cuestión es si las CE han identificado pruebas científicas de que las evaluaciones existentes, y las normas internacionales basadas en ellas, no pueden lograr el nivel de protección requerido por las CE, que es de hecho el mismo que se establece en las normas internacionales. La atención debería centrarse entonces principalmente en lo que dicen los "nuevos" datos científicos de las CE sobre la seguridad de las hormonas. A este respecto, los expertos no han indicado que estos nuevos datos modifiquen las evaluaciones del JECFA.

³⁴ De hecho, tal como ha explicado el Canadá en sus propias observaciones sobre la pregunta 39, hay varias fuentes de estrógenos durante las primeras etapas del desarrollo, y todas ellas pueden ser mucho mayores que los residuos de hormonas provenientes de animales tratados. Véanse las Observaciones formuladas por el Canadá, párrafo 146.

³⁵ *Ibid.*, párrafos 79-82.

55. Con respecto a las observaciones referidas a la **pregunta 21**, nuevamente las CE confunden las cosas al responder a una pregunta sobre el potencial genotóxico de las otras cinco hormonas con referencias a los niveles hormonales en niños prepúberes. Esta respuesta parece sugerir que las CE piensan que el potencial genotóxico de estas hormonas depende de la dosis y tiene un umbral por debajo del cual no se produce. Mezclando sus alegaciones que dependen de dosis y umbrales con alegaciones que no dependen de dosis y umbrales, las CE simplemente demuestran que sus argumentos son internamente incoherentes y contradictorios.

56. En sus observaciones sobre las respuestas de los expertos a la **pregunta 22**, las CE hacen referencia nuevamente a las "suposiciones" del Dr. Boobis respecto del potencial genotóxico del estradiol-17 β , cuando de hecho su opinión no se basa en suposiciones, sino en pruebas abundantes y en el dictamen de la comunidad científica internacional de que el estradiol-17 β no es genotóxico *in vivo*.

57. Con respecto a sus observaciones sobre la cuestión de los mecanismos de reparación del ADN, las CE plantean preocupaciones que nunca antes habían planteado, ni las CE ni el SCVPH sobre una "mayor velocidad de generación de daños". Sugieren que si "la velocidad de reparación fuera constante", los aumentos en la velocidad de generación de daños causados por los residuos de hormonas haría que aumentara la proporción de daños sin reparar. Aparte del hecho de que no proporcionan datos científicos que apoyen la afirmación de que la velocidad de reparación es constante y de que todos los expertos han dicho de que existe una considerable redundancia en el mecanismo de reparación, incluso las CE reconocen, al plantear la cuestión como hipotética, que su afirmación no ha sido comprobada.

58. En sus observaciones sobre las respuestas de los expertos a las **preguntas 23 y 24**, las CE reconocen lo que no reconocían en sus observaciones previas sobre la pregunta 13, a saber, que "los estudios epidemiológicos [...] no serán capaces de discriminar (o diferenciar) el verdadero origen de cáncer debido a la existencia de numerosos factores de confusión". Sin embargo, no resulta claro por qué las CE piensan que este reconocimiento menoscaba la posición del Canadá, dado que el Canadá nunca ha argumentado que los estudios epidemiológicos pueden demostrar que las hormonas son seguras. Por el contrario, el Canadá solamente ha argumentado que los resultados de los estudios epidemiológicos no proporcionan información sobre la existencia de una relación causal entre los efectos adversos y el consumo de hormonas presentes en la carne de animales tratados.

59. Las observaciones adicionales de las CE sobre los estudios del CIIC, en que pone tanto énfasis en su respuesta a la pregunta 13, también son notables. Aunque interpreta erróneamente lo que realmente muestran esos estudios³⁶, debe reconocer que "[s]e trata tan sólo de una indicación de que podría existir una relación entre el consumo de carne roja y el cáncer de mama". Finalmente, parecería que las CE y el Canadá están de acuerdo con respecto al valor limitado de los estudios epidemiológicos para realizar una evaluación del riesgo adecuada a las circunstancias de estas sustancias.

³⁶ La afirmación de las CE de que los estudios del CIIC muestran que la "frecuencia de cáncer de mama en los países en que se permiten las hormonas es mayor que en los países donde las hormonas no se han utilizado" es engañosa. Si están haciendo referencia a la clasificación del CIIC de los estrógenos como carcinógenos del Grupo I, los datos en los que se basó el CIIC para llegar a esa conclusión no distinguían entre zonas donde se usan hormonas estimuladoras del crecimiento y zonas en que no se usan. En otros estudios, sólo una lectura muy selectiva de los datos muestra alguna diferencia en la tasa de cáncer entre esas regiones. En la medida en que estos datos muestran algunas diferencias, el Dr. Boobis también advierte contra las "falacias ecológicas" al interpretar tales datos.

60. En sus observaciones sobre las respuestas de los expertos a la **pregunta 25**, las CE intentan nuevamente impugnar los datos en que se basó el JECFA para determinar que la exposición a las hormonas a niveles por debajo de los establecidos en la IDA no tendría efectos adversos. Intentan nuevamente alegar que simplemente por que los datos son "antiguos", ya no son válidos, sin proporcionar ninguna prueba científica que contradiga las conclusiones del JECFA basadas en esos datos. El Dr. Boobis no ha impuesto a las CE una norma distinta de la impuesta al JECFA; está indicando simplemente que las CE no han demostrado científicamente en los tres estudios adicionales ni en ningún otro estudio que hay posibles efectos adversos.

61. Las CE también critican el nivel de protección del JECFA de "ningún riesgo apreciable" alegando que es subjetivo y cualitativo. Además de ser irónicas a la luz de la propia defensa de las CE de que las evaluaciones del riesgo "cualitativas" son apropiadas, esas críticas también están equivocadas. Como ha explicado el Canadá en sus observaciones *supra* sobre las observaciones de las CE relativas a las técnicas de evaluación del riesgo³⁷, "ningún riesgo apreciable" también puede expresarse como "riesgo observado nulo". Este no es un riesgo del 1 o del 10 por ciento, como sugieren las CE, sino un riesgo nulo. Esto no significa que no haya un riesgo hipotético; significa simplemente que no se han observado efectos adversos que apoyen una conclusión de que existen riesgos. En otras palabras, los riesgos que puedan ser inherentes a la expresión "ningún riesgo apreciable" son simplemente riesgos teóricos o hipotéticos.

62. En sus observaciones sobre las respuestas de los expertos a la **pregunta 26**, las CE parecen cambiar nuevamente de posición con respecto al valor de los estudios epidemiológicos. En sus primeras observaciones, afirman que los estudios epidemiológicos confirman la existencia de efectos adversos; en otras observaciones, afirman que los estudios epidemiológicos no pueden demostrar que hay o qué no hay efectos adversos; y ahora dicen que solamente se basan en los resultados de estudios epidemiológicos para demostrar que está aumentando la incertidumbre científica. La única cosa que parece incierta es cuál es realmente el valor que las CE otorgan a esos estudios para apoyar sus alegaciones. Las CE insisten mucho en las afirmaciones de varios expertos de que los resultados son "compatibles con" una asociación entre los residuos de hormonas presentes en la carne y la aparición de cáncer. Sin embargo, a la luz de la clara advertencia de los expertos sobre la imposibilidad de separar los factores de confusión, la constatación de que son "compatibles con" una asociación dice muy poco sobre una asociación demostrable.

b) Análisis de residuos

63. En sus observaciones sobre las respuestas a la **pregunta 27**, referida a los residuos de hormonas sintéticas, las CE afirman que las diferencias entre los residuos son "no sólo las estructurales o químicas sino que también cualitativas y cuantitativas". No es claro qué quieren decir las CE con la palabra "cualitativo". En términos de diferencias "cuantitativas", las CE hacen referencia a uno de los 17 estudios solicitados por las CE, realizado por Rainer Stephany y a las conclusiones de ese estudio relativas a la concentración de estradiol-17 β presente en la carne de ganado bovino tratado.³⁸ Sin embargo, las concentraciones de estradiol-17 β (una hormona natural) no suministran información sobre las diferencias cuantitativas en los residuos de las hormonas sintéticas, que es el tema de esta pregunta.

³⁷ Véanse las Observaciones del Canadá, párrafos 18-21.

³⁸ Stephany, R., *Hormones in meat: different approaches in the EU and in the USA* (2001) 109 (Supl.103) APMIS S357, página 361 ("Estudio Stephany") (CE - Prueba documental 49, Canadá - Prueba documental 12).

64. El estudio no avala la sugerencia de las CE de que los datos reales de residuos para las hormonas sintéticas son diferentes de los datos presentados como parte de la autorización de las hormonas sintéticas.

65. Al formular observaciones sobre las respuestas de los expertos a la **pregunta 28**, referida a los residuos de hormonas sintéticas, las CE intentan desacreditar la respuesta del Dr. Boisseau afirmando que el "estradiol-alfa", con el cual las CE presumiblemente se refieren al estradiol 17 α (alfa), es el principal residuo que se encuentra en el hígado de los bovinos tratados con estradiol-17 β y que este residuo genera riesgos para la salud de las personas. Sin embargo, en el párrafo siguiente, las CE citan la conclusión del Dr. De Brabander de que los residuos de las hormonas naturales producidas a nivel endógeno en el ganado bovino están bajo la forma 17 α (inactiva), en tanto que el uso de hormonas naturales para promover el crecimiento "puede conducir a la producción de residuos de la forma β (forma activa)". Esta última conclusión sugiere que si las CE están efectivamente en lo cierto al afirmar que el estradiol 17 α (alfa) plantea riesgos para la salud de las personas (una afirmación rotunda que no se apoya en ninguna prueba), el riesgo proviene de la ingestión de carne de ganado bovino no tratado. El Dr. De Brabander no sugiere que la carne de ganado bovino tratado contiene una proporción más alta de estradiol 17 α (alfa). Por lo tanto, el argumento de las CE se desautoriza a sí mismo.

66. Al formular observaciones sobre las respuestas de los expertos a la **pregunta 29**, referida a los residuos de hormonas sintéticas, las CE afirman que el SCVPH examinó las IDA y los LMR (límites máximos de residuos) recomendados por el JECFA y "fue[ron] allá y examin[aron] los niveles de tolerancia recomendados por los Estados Unidos". Esta afirmación es inexacta y lleva a la confusión. En el caso del acetato de trembolona (TBA), el SCVPH ni siquiera hizo referencia, y mucho menos examinó, los LMR recomendados por el JECFA, y prefirió en cambio comparar los límites de tolerancia establecidos por la FDA de los Estados Unidos con la IDA del JECFA.³⁹ Cualquiera sea el mérito de este enfoque, no dice nada sobre la idoneidad de los LMR del JECFA. Además, el SCVPH no abordó en absoluto las conclusiones del JECFA, que son en parte como sigue:

El Comité recomendó LMR para el TBOH- β en músculo y el TBOH- α en hígado de 2 $\mu\text{g/kg}$ y 10 $\mu\text{g/kg}$ respectivamente ... No es probable que estos LMR se excedan si se cumplen las buenas prácticas en el uso de medicamentos veterinarios.

Las estimaciones prudentes utilizando estos LMR y los valores de ingestión diaria, de tejidos comestibles mencionados en la Sección 2.6 indican que la IDA para el TBA de 0,02 μg por kg de peso corporal no debería sobrepasarse en ningún momento después de la implantación del medicamento. Las concentraciones máximas de residuos se presentan entre 15 y 30 días después del implante y están por debajo de los LMR recomendados; las concentraciones serán incluso más bajas en el momento normal de supresión del tratamiento, de 60 días.⁴⁰

³⁹ Dictamen del SCVPH de 1999, página 57 (Canadá - Prueba documental 2). Es sorprendente que el SCVPH empleara las IDA temporales establecidas por el JECFA en 1987 en lugar de utilizar la IDA final establecida por el JECFA en 1989. Las IDA finales se pueden encontrar en *Evaluación de ciertos residuos de fármacos de uso veterinario en los alimentos: 34° Informe del Comité Mixto FAO/OMS de Expertos en Aditivos Alimentarios*, Serie de Informes Técnicos 788, del JECFA (Ginebra: OMS, 1989), página 62 (34° Informe del JECFA) (Canadá - Prueba documental 19).

⁴⁰ 34° Informe del JECFA, página 42 [sin subrayar en el original] (Canadá - Prueba documental 19). La Monografía sobre evaluación de residuos para TBA, preparada para la 34ª reunión del JECFA, se encuentra en Canadá - Prueba documental 38.

67. Por lo tanto, incluso en el caso en que no se respetaran los períodos de supresión del tratamiento, no se superarían las IDA.

68. Con respecto al zeranol, el SCVPH se limita a hacer referencia a los LMR establecidos por el JECFA⁴¹ y nuevamente los compara con la tolerancia establecida por la FDA de los Estados Unidos. Esto no dice nada respecto a si los LMR establecidos por el JECFA llevarán a una ingestión suficiente para exceder la IDA. El SCVPH tampoco evaluó la conclusión del JECFA en su monografía sobre residuos de zeranol de que "el total de residuos [de zeranol] en hígado, riñón, músculo y grasa no excede los 10, 2, 0,2 y 0,3 µg/kg respectivamente, en cualquier momento después de la implantación".⁴² Nuevamente, incluso en el caso en que no se respetaran los períodos de supresión del tratamiento, no se superarían las IDA.

69. Finalmente, con respecto al MGA, el SCVPH no tuvo en cuenta los LMR por el JECFA para el MGA, y mucho menos las detalladas monografías sobre residuos para esta sustancia.⁴³ Vale la pena destacar que el JECFA recomendó sus medidas después de los dictámenes del SCVPH, pero antes del establecimiento de este Grupo Especial en enero de 2005.

70. Lo que antecede demuestra que las CE, a través del SCVPH, no tuvieron en cuenta si los residuos de las hormonas sintéticas realmente presentes en la carne de ganado bovino tratado excederían los LMR recomendados por el JECFA. Tampoco tuvieron en cuenta si el cumplimiento de los LMR recomendados por el JECFA llevaría a una ingestión de residuos por encima de la IDA del Codex. Por lo tanto, a este respecto, las CE no han justificado científicamente la razón por la cual las normas internacionales no serían adecuadas para el nivel de protección que han escogido.

71. Al formular observaciones sobre las respuestas de los expertos a la **pregunta 30**, referida a los residuos de hormonas naturales, las CE confunden y distorsionan nuevamente la IDA del JECFA. Como se verá a continuación⁴⁴, aunque el JECFA ha invocado niveles de fondo de hormonas circulantes, sus tasas de producción diaria y de aclaramiento metabólico (TAM)⁴⁵, la IDA no se basa

⁴¹ JECFA, *Evaluación de ciertos residuos de fármacos de uso veterinario: 32º Informe del Comité Mixto FAO/OMS de Expertos en Aditivos Alimentarios*, Serie de Informes Técnicos 763 (Ginebra: OMS, 1988), en la página 28 (Canadá - Prueba documental 43).

⁴² JECFA *Residues of some veterinary drugs in animals and foods* (Residuos de algunos medicamentos veterinarios en alimentos y animales): *Monografías preparadas por la 32ª reunión del Comité Mixto FAO/OMS de Expertos en Aditivos Alimentarios*, FAO Food and Nutrition Paper, N° 41/1 (Roma: FAO, 1988) (32ª reunión del JECFA, Monografía sobre evaluación de residuos para el Zeranol) [sin subrayar en el original] (Canadá - Prueba documental 39).

⁴³ JECFA *Residues of some veterinary drugs in animals and foods* (Residuos de algunos medicamentos veterinarios en alimentos y animales): *Monografías preparadas por la 58ª reunión del Comité Mixto FAO/OMS de Expertos en Aditivos Alimentarios*, FAO Food and Nutrition Paper, N° 41/14 (Roma: FAO, 2002) (58ª reunión del JECFA, Monografía sobre evaluación de residuos para MGA) (Informe de la 58ª reunión del JECFA) (Canadá - Prueba documental 35); y JECFA *Residues of some veterinary drugs in animals and foods* (Residuos de algunos medicamentos veterinarios en alimentos y animales): *Monografías preparadas por la 62ª reunión del Comité Mixto FAO/OMS de Expertos en Aditivos Alimentarios*, FAO Food and Nutrition Paper, N° 41/16 (Roma: FAO, 2004) (62ª JECFA, Monografía sobre evaluación de residuos para MGA) (Canadá - Prueba documental 336).

⁴⁴ Véanse las Observaciones posteriores del Canadá, párrafos 84-87.

⁴⁵ JECFA, *Evaluación de ciertos residuos de fármacos de uso veterinario: 52º Informe del Comité Mixto FAO/OMS de Expertos en Aditivos Alimentarios*, Serie de Aditivos Alimentarios 43 (Ginebra: OMS, 2000) (Monografías sobre evaluación toxicológica para estradiol-17β, progesterona y testosterona), páginas 51, 82 y 90 para cada hormona, respectivamente (Canadá - Prueba documental 11).

en el cálculo de la producción endógena de hormonas naturales, sino en el nivel NOAEL. Por lo tanto, aun si los niveles de fondo, las tasas de producción diaria y las tasas de aclaramiento metabólico de las hormonas naturales fueran más bajas en los niños prepúberes de lo que se pensó en un primer momento, la IDA no se vería afectada.⁴⁶

72. Al formular observaciones sobre las respuestas de los expertos a la **pregunta 31**, referida a la variación de los niveles fisiológicos de las hormonas naturales en la carne de ganado bovino no tratado, las CE presentan nuevamente una información inexacta. En primer lugar, afirman incorrectamente que el Dr. De Brabander se refiere al estudio de las CE que indica que el consumo de carne de ganado bovino tratado aporta 7,5 veces más estrógenos que la carne de ganado bovino no tratado. Las CE se refieren probablemente al estudio de Stephany, citado antes en relación con la pregunta 27. En segundo lugar, a un nivel más sustantivo, las CE citan incorrectamente el nivel promedio de estradiol-17 β , en lugar del más apropiado de la mediana, utilizado por el autor del estudio. El autor dice:

De estudios aleatorizados realizados en 1998 y 1999 en las CE con carne importada de los Estados Unidos, u obtenida en el mercado doméstico de los Estados Unidos (25-26), se calcula que el valor de la mediana de la ingestión en la dieta de estradiol-17 β a partir de un trozo de 250 gramos de carne de "ganado bovino no tratado con hormonas" es inferior a 2,5 nanogramos, y a partir de la ingestión de un trozo de 250 gramos de carne de "ganado bovino tratado con hormonas" es de 5 nanogramos. Esto debe compararse con los datos recientemente obtenidos de ingestión media en la dieta de 6,5 nanogramos de estradiol-17 β a partir de huevos de gallina de 50 gramos. ... De esta comparación, la conclusión preliminar es que los huevos de gallina son una fuente importante de estradiol-17 β (y estradiol 17 α) en la dieta diaria "normal".⁴⁷

73. Por lo tanto, los residuos de las hormonas naturales presentes en la carne de ganado bovino tratado sólo son el doble de la concentración mediana que se encuentra en la carne de ganado no tratado. Además, la cantidad total de residuos de todo el estradiol-17 β que se encuentra en un trozo de 250 gramos de carne (aproximadamente ½ libra) de ganado tratado (5 ng) es inferior al que se encuentra en un huevo (6,5 ng). No resulta sorprendente que las CE ignoren esta conclusión y las principales recomendaciones del Estudio Stephany, a saber, que "las 'hormonas en la cuestión de la carne' deberían evaluarse en relación con todos los aspectos concernientes a la ingestión total real de 'hormonas', es decir a partir de productos cárnicos, pollo, leche, productos lácteos, huevos, productos derivados del pescado, teniendo en cuenta los efectos de diversas formas de producción de alimentos y de la cocina doméstica".⁴⁸

74. Los resultados y conclusiones anteriores son coherentes con los del Subgrupo del Comité de Productos Veterinarios del Reino Unido, que examinó los datos relacionados con la presencia natural de hormonas esteroideas en diversas fuentes alimentarias.⁴⁹ Estos datos incluyen el estudio de Sonja Hartmann y otros, que concluyó lo siguiente:

⁴⁶ Las observaciones formuladas por las CE sobre uso indebido y abuso serán abordadas posteriormente en estas observaciones, en la sección referida a las buenas prácticas veterinarias.

⁴⁷ *Stephany Study*, página 361 (CE - Prueba documental 49, Canadá - Prueba documental 12).

⁴⁸ *Ibid.*

⁴⁹ Subgrupo del Comité de Productos Veterinarios del Reino Unido: *Executive summary and critical evaluation of the scientific reasoning and methods of argument adopted in the opinion of the Scientific Committee on Veterinary Measures Relating to Public Health which assessed the potential risks to human*

La carne no tiene un papel dominante en la ingestión diaria de hormonas esteroides. ... La principal fuente de estrógenos y progesterona son los productos lácteos (60-80 por ciento). Los huevos y los alimentos de origen vegetal contribuyen en el mismo orden de magnitud que la carne al suministro de hormonas.⁵⁰

75. Los estudios de Stephany y Hartmann apoyan el argumento fundamental del Canadá de que los riesgos asociados con las hormonas utilizadas para promover el crecimiento no pueden evaluarse adecuadamente sin tener en cuenta la exposición a otras fuentes de hormonas en los alimentos. Los datos también sugieren que el alto nivel de protección de sus ciudadanos que alegan las CE, particularmente para los niños prepúberes, es más retórico que real. Basta con considerar que pocos niños prepúberes consumen cerca de los 250 gramos (½ libra) de carne de bovino por día, mientras que los productos lácteos y los huevos son primordiales en la dieta de los niños, para ver que tales alegaciones suenan a hueco. Dada la importancia de otras fuentes de hormonas presentes en los alimentos en comparación con la contribución trivial del uso de estimuladores del crecimiento, las pretendidas preocupaciones de las CE sobre genotoxicidad y perturbación endocrina, entre otras, parecen cada vez menos genuinas.

76. En sus observaciones sobre las respuestas a la **pregunta 32**, referida a métodos de detección no validados, las CE critican las opiniones del Dr. Boisseau calificándolas de "carentes de rigor científico". Sin embargo, se desprende claramente de la respuesta del Dr. Boisseau que se está refiriendo al uso de métodos de detección para determinar el cumplimiento de los LMR. En ese contexto, su afirmación de que los métodos de detección solamente deben ser lo suficientemente sensibles para detectar residuos que excedan los LMR es científicamente correcta. En la medida en que los métodos de detección "ultrasensibles" a que hacen referencia las CE tienen por objetivo evaluar los niveles de hormonas presentes naturalmente en diversas fuentes alimentarias⁵¹, es necesario recordar que esos datos existen actualmente y son anteriores a este Grupo Especial.⁵² A menos que y hasta que se desarrollen y validen métodos nuevos y más sensibles de detección que pongan en duda la exactitud de los datos actuales, esos datos se deberán aceptar como exactos.

77. En sus observaciones sobre las respuestas de los expertos a la **pregunta 33**, las CE dan a entender que el JECFA está ocultando al Grupo Especial y al público los datos sobre residuos en que se basó su revisión de 1999, con lo que impiden una comprobación "abierta y objetiva". Basta con examinar las aproximadamente 50 páginas de datos sobre residuos resumidas en la monografía sobre residuos preparada para la 52ª reunión del JECFA (resumidas nada menos que por el Dr. Arnold del Ministerio Federal de la Salud de Alemania) para apreciar el carácter exagerado y sensacionalista de la alegación de las CE a este respecto.⁵³

health from hormone residues in bovine meat and meat products, octubre de 1999, páginas 11-12 (Canadá - Prueba documental 6).

⁵⁰ Hartmann, S. y otros, *Natural occurrence of steroid hormones in food (1998) 62:1 Food Chemistry*, página 18 ("Estudio Hartmann") (Canadá - Prueba documental 50).

⁵¹ No resulta claro qué uso tendrían los métodos de detección "ultrasensibles". Sin embargo, se puede inferir de la introducción de la Sección 4.1 del Dictamen del SCVPH de 2002 que el uso propuesto es la determinación con mayor precisión de los niveles de hormonas endógenas que existen de forma natural en toda la cesta de alimentos.

⁵² Véase el Informe del Subgrupo del Reino Unido (Canadá - Prueba documental 6); y el Estudio Hartmann (Canadá - Prueba documental 50).

⁵³ JECFA *Residues of some veterinary drugs in animals and foods* FAO Food and Nutrition Paper N° 41/12 (Roma: FAO, 2000), en 37-90, y 137-140 (Canadá - Prueba documental 17).

78. En relación con las observaciones formuladas por las CE sobre las respuestas de los expertos a la **pregunta 35**, referida al MGA, y sobre si "informes posteriores del JECFA, anteriores o posteriores a la adopción de la Directiva CE, también se basaron en los mismos estudios", es importante recordar que los LMR recomendados por el JECFA en 2000 eran solamente "temporales", y dependían de la "recepción de información sobre un método analítico adecuado para cuantificar residuos de acetato de melengestrol en tejido hepático y adiposo". Esta información es necesaria para la evaluación en 2002.⁵⁴ En efecto, como ha explicado el Canadá en sus observaciones sobre las respuestas de los expertos (pregunta 29), en la 58ª reunión del JECFA, realizada en 2002, se presentó y aceptó un método de detección validado.⁵⁵ Contrariamente a la opinión de las CE, estos datos difícilmente pueden considerarse "antiguos" y "obsoletos".

c) Relación dosis-respuesta

79. Al formular sus observaciones sobre las respuestas de los expertos a la **pregunta 36**, las CE interpretan de nuevo erróneamente las conclusiones del Órgano de Apelación referidas al análisis "cuantitativo", que el Canadá ya ha abordado en sus observaciones.⁵⁶

80. Con respecto a otra alegación formulada en sus observaciones respecto a este tema, a saber, que el Dr. Boobis reconoció que es posible que no sea necesaria una evaluación dosis-respuesta, es importante destacar que el Dr. Boobis aceptó que este sería el caso solamente si se cumplen dos condiciones: 1) el modo de acción particular para el efecto genotóxico es de un tipo que no presenta un umbral de respuesta; y 2) se ha hecho una confirmación con ensayos *in vivo*.⁵⁷ Como señaló el Dr. Boobis, ninguna de estas condiciones se cumple en el caso de estas hormonas cuando se las utiliza como estimuladoras del crecimiento.

81. Las CE mencionan la ausencia de "directrices acordadas internacionalmente" sobre cuándo se debe hacer una evaluación de la dosis-respuesta para justificar el hecho de que no hicieron esa evaluación. Sin embargo, el verdadero problema no es si las CE están obligadas a hacer esa evaluación con arreglo a técnicas internacionales de evaluación del riesgo sino, si en estas circunstancias es apropiado no realizar una evaluación de dosis-respuesta en una evaluación del riesgo. El Canadá ya ha señalado que⁵⁸ no es posible evaluar adecuadamente la posibilidad de efectos adversos derivados de los residuos de hormonas en carne tratada sin conocer primero la dosis a la cual se producirán esos efectos adversos.

82. Con respecto a las observaciones formuladas por las CE sobre las respuestas de los expertos a la **pregunta 37**, sobre si es necesaria una evaluación de dosis-respuesta, es suficiente destacar que contrariamente a lo que alegan las CE, el Dr. Boobis y el Dr. Boisseau no concuerdan con las CE, sino con la alegación del Canadá. En la medida en que describen las circunstancias en las que esta afirmación no sería cierta, como ocurriría cuando la genotoxicidad se confirma *in vivo*, esas circunstancias no se aplican en este caso. De hecho, se indica claramente que una evaluación de dosis-respuesta es crítica para establecer una IDA y un LMR.

⁵⁴ JECFA, *Evaluación de ciertos residuos de fármacos de uso veterinario: 54º Informe del Comité Mixto FAO/OMS de Expertos en Aditivos Alimentarios*, Serie de Informes Técnicos 900 de la OMS (Ginebra: OMS, 2001) (54ª reunión del JECFA, Informe Técnico sobre el MGA) (Canadá - Prueba documental 36).

⁵⁵ Véanse las Observaciones formuladas por el Canadá, párrafo 111. Véase también el 58º Informe del JECFA, Monografía sobre residuos del MGA (Canadá - Prueba documental 35).

⁵⁶ Véanse las Observaciones previas del Canadá, párrafo 22.

⁵⁷ Véanse las Observaciones formuladas por el Canadá, pregunta 36.

⁵⁸ Véase la Comunicación de réplica del Canadá, párrafos 80-82.

d) Poblaciones sensibles

83. En sus observaciones sobre las respuestas de los expertos a varias preguntas incluidas en esta sección, las CE hacen una serie de alegaciones que reflejan una incomprensión de la relación entre el establecimiento de las IDA y la identificación de los niveles de fondo⁵⁹ y una confianza excesiva en una única metodología de medición no validada (es decir, el bioensayo con células recombinantes de Klein (RCBA)⁶⁰).

84. Las CE alegan en sus observaciones a las respuestas de los expertos a la **pregunta 38**, que el JECFA no puede establecer las IDA y los LMR sin tener datos exactos sobre los niveles de fondo. Sin embargo, en ningún sitio -al menos en ningún sitio que el Canadá haya podido localizar, y las CE no han suministrado una fuente- está indicado que el JECFA considere que los datos sobre los niveles de fondo son "esenciales para determinar la IDA". Por el contrario, la determinación de una IDA, y por lo tanto de LMR, no depende de ninguna manera de la identificación de los niveles de fondo. Depende más bien de observaciones reales sobre efectos adversos a dosis determinadas, a las que se aplican niveles apropiados de seguridad, como protección contra variaciones en la sensibilidad entre diferentes poblaciones humanas.

85. La intención general en que se basa la idea de establecer un vínculo entre los niveles de fondo y la determinación de las IDA para estas hormonas -como hacen las CE en casi todas sus observaciones en esta sección- es crear confusión entre dos enfoques distintos para medir la exposición. Está por un lado el enfoque del JECFA para identificar un NOAEL, aplicando factores de seguridad y estableciendo una IDA, que no dependen de la identificación de niveles de fondo. Por otro lado, las CE intentan comparar la proporción de la exposición por ingestión (que nunca calculan realmente) con los niveles de fondo, y afirman que si esos niveles son más bajos de lo que alguna vez se supuso, el riesgo debe ser por lo tanto mayor simplemente porque la proporción entre la dosis ingerida (exógena) y los niveles de fondo (endógenos) sería mayor.

86. Sin embargo, las CE no explican esta relación. Aun si demostrasen que los niveles de fondo son más bajos (lo que no han hecho), dado que el enfoque de la IDA del JECFA se basa en los efectos adversos realmente observados, independientemente del nivel de fondo, un cambio en esos niveles no está relacionado con que se hayan observado efectos adversos, y por lo tanto no es pertinente para la IDA.

87. Para situar esta cuestión en un contexto ligeramente diferente, si no hay pruebas de que el consumo de un huevo (que tiene 6 ng de estradiol-17 β , una cantidad equivalente a 250 gramos de carne de ganado bovino tratado) tenga efectos adversos en los sistemas endocrinos de los niños prepúberes, los estudios que emplean levaduras modificadas genéticamente que sugieren que los niveles de fondo de las hormonas endógenas en niños prepúberes son más bajos que lo se había supuesto anteriormente no demuestran que consumir un huevo implique ahora un mayor riesgo.

88. En sus respuestas a la **pregunta 41**, los expertos han confirmado evidentemente que las poblaciones con niveles de fondo más bajos son las que tienen mayor riesgo de efectos adversos a partir de la exposición a las hormonas y también han confirmado que es así porque la proporción de los niveles hormonales exógenos con respecto a los endógenos sería mayor. Sin embargo, esta declaración de fisiología básica no confirma por sí misma que aun en el caso de que los niveles

⁵⁹ El Canadá entiende que para el objetivo general del examen de la documentación científica y técnica, el término "niveles de fondo" puede utilizarse de manera intercambiable con "niveles circulantes", "niveles endógenos" y "niveles fisiológicos".

⁶⁰ Klein K.O. y otros, *Estrogen levels in childhood determined by an ultrasensitive recombinant cell bioassay* (1994) 94 J Clin Invest 2475-2480 (RCBA de Klein).

basales sean más bajos de lo que alguna vez se pensó, la apreciación del riesgo será mayor. Los resultados de nuevos análisis que sugieren que los niveles de fondo son más bajos que lo que alguna vez se pensó simplemente modifican la comprensión de los niveles en sí mismos, y no los riesgos de efectos adversos.

89. En otras palabras, para establecer la IDA, la proporción que importa no es la relación entre la hormona ingerida y los niveles hormonales de fondo sino la relación entre los niveles hormonales de fondo de las poblaciones usadas para identificar el NOAEL y otras subpoblaciones. Como indican los expertos en sus respuestas a la **pregunta 42**, el JECFA ya tiene en cuenta los niveles basales más bajos que se espera encontrar en poblaciones sensibles.

90. En sus observaciones sobre las respuestas de los expertos a las **preguntas 38, 39 y 40**, las CE hacen varias afirmaciones confusas y carentes de fundamento sobre la validez y la importancia de los datos sobre el nivel de fondo generados por el RCBA de Klein. En primer lugar, en sus observaciones sobre la **pregunta 38**, disminuyen la importancia de la validación de los métodos científicos para avalar las conclusiones científicas, alegando que el método ultrasensible RCBA de Klein no necesita ningún tipo de validación para que los resultados tengan validez. Esta alegación no tiene fundamento. Se necesita más de una prueba no validada para generar datos suficientes para arrojar dudas sobre los datos generados por los radioinmunoanálisis (RIA). La alegación de que el JECFA utiliza datos de análisis que no han sido validados también carece de fundamento. El JECFA presta mucha atención a la validación de la calidad y precisión de los datos en los que se basan sus recomendaciones. Las CE no hicieron nada para validar los datos generados por el RCBA de Klein.

91. En sus propias observaciones sobre las respuestas de los expertos a la **pregunta 39**, las CE parecen indicar que ni siquiera creen que el RCBA de Klein sea válido, cuando contradicen las observaciones formuladas sobre las **preguntas 38 y 40**. En sus observaciones sobre estas últimas preguntas, las CE alegan que los resultados del análisis de París sobrevaloran los niveles, en comparación con el RCBA de Klein. Pero en sus observaciones sobre la pregunta que figura entre estas dos, apoyan el intento del Dr. Sippell de validar los resultados del RCBA de Klein haciendo referencia a "varias fuentes que confirman los valores" generados por Klein. Las CE parecen no tener presente que la única fuente de "confirmación" que suministró el Dr. Sippell fue el análisis de París. Así pues, aunque no consideran suficientemente creíbles los resultados del ensayo de París para demostrar que Klein es inexacto (como sugirió el Dr. Sippell), las CE sí creen que estos resultados son suficientemente creíbles para confirmar que Klein es inexacto (como sugirió el Dr. Sippell).

92. Finalmente, las propias CE eliminan toda duda sobre su fe en la validez de las nuevas metodologías para medir los niveles de fondo o la legitimidad de los datos que han generado. Al resumir sus preocupaciones en sus observaciones sobre las **preguntas 38 y 40** destacan que "[a]ún no se han documentado adecuadamente los valores verdaderos de la concentración sérica de estradiol-17β en niños prepúberes". A la luz de la incertidumbre sobre la validez de las nuevas mediciones y la legitimidad inalterada del enfoque del JECFA sobre la IDA -que no depende de estas mediciones- las CE no han demostrado que las recomendaciones del JECFA deban modificarse.

e) Biodisponibilidad

93. En sus observaciones sobre las respuestas de los expertos a la única pregunta de esta sección (**pregunta 43**), las CE cometen el mismo error que en la sección referida a las poblaciones sensibles cuando sugieren que la nueva información sobre biodisponibilidad pone en duda la validez de las IDA establecidas por el JECFA. Como ya ha explicado el Canadá en sus propias observaciones sobre las respuestas de los expertos a las preguntas⁶¹, la cantidad real de hormonas biodisponibles no afecta la

⁶¹ Véanse las Observaciones formuladas por el Canadá, párrafos 162 y 163.

validez de la IDA. Antes bien, la IDA se basa en los efectos adversos observados a partir de una dosis oral dada, lo que significa que la IDA representa, en palabras del Dr. Boobis, una dosis "corregida teniendo en cuenta la biodisponibilidad". Las CE no han formulado ninguna observación sobre este concepto. En cambio, así como lo han hecho con la revaluación cuestionable de los niveles de fondo, también exageran la importancia de lo que considera "pruebas [...] creíbles" de que la biodisponibilidad de las hormonas podría ser mayor de lo que se pensaba anteriormente. Finalmente, ninguna de estas conclusiones demuestra que las normas internacionales no alcanzarán el nivel de protección escogido por las CE.

f) Buenas prácticas veterinarias (BPV)

94. En la diferencia *CE - Hormonas*, el Órgano de Apelación concluyó que las CE no presentaron una evaluación del riesgo "que demostraba y evaluaba la existencia y el nivel de riesgo derivado ... de la utilización abusiva de hormonas y de las dificultades de control de la administración de hormonas para estimular el crecimiento, dentro de los Estados Unidos y el Canadá como países exportadores".⁶² Por lo tanto, una de las cuestiones centrales en esta diferencia es si, esta vez, las CE han evaluado realmente los posibles efectos adversos para la salud de las personas relacionados con el no cumplimiento de las buenas prácticas en el uso de medicamentos veterinarios (BPMV). Tal como ha explicado el Canadá en diferentes ocasiones, las CE no lo han hecho.⁶³

95. En sus observaciones sobre las respuestas de los expertos a las preguntas de esta sección (**preguntas 44-51**), las CE cuestionan la inequívoca conclusión de los expertos de que el SCVPH "no intentó examinar otras hipótesis de riesgos resultantes de exposiciones en que haya habido uso indebido o abuso de las hormonas".⁶⁴ Las CE alegan que en efecto realizaron una evaluación adecuada de estos riesgos, citando diversas pruebas documentales para apoyar esta alegación, la más importante de las cuales es el *Draft Report on the Assessment of Risks of hormonal growth promoters in cattle with respect to risks arising from abusive use and difficulties of control*⁶⁵, de la Comisión Europea. Sin embargo, un examen minucioso de estas pruebas documentales revela que la alegación de las CE tiene graves defectos.

96. Es importante aclarar en primer término algunas cuestiones con respecto a las BPV que las CE plantean en términos generales. Primero, con respecto a la **pregunta 46**, el intento de las CE de desacreditar las evaluaciones del JECFA de estas hormonas en base a que el JECFA no evaluó el uso indebido/abuso potencial carece de fundamento. Tal como explicó el Dr. Boisseau, al recomendar los LMR, el JECFA supone que se seguirán las buenas prácticas veterinarias; para fines prácticos, el JECFA no examina las cuestiones de posible cumplimiento o control. Si bien la no observancia de

⁶² *CE - Hormonas*, informe del Órgano de Apelación, párrafo 207.

⁶³ Comunicación de réplica del Canadá, párrafos 107-111.

⁶⁴ Respuesta del Dr. Boobis a la pregunta 48.

⁶⁵ Comisión Europea, *Assessment of Risks of hormonal growth promoters in cattle with respect to risks arising from abusive use and difficulties of control*, Proyecto de informe del grupo especial de trabajo de expertos externos privados y funcionarios de la Comisión Europea, Bruselas, 29 de abril de 1999 (Proyecto de Informe sobre los riesgos del uso abusivo de la Comisión) (CE - Prueba documental 73). Este documento se presentó por primera vez en la Comunicación de réplica de las CE, a pesar de la solicitud expresa del Grupo Especial a las CE de que identificasen los documentos incluidos en la evaluación del riesgo llevada a cabo para su prohibición permanente. Véanse las preguntas del Grupo Especial después de la primera reunión sustantiva, 3 de octubre de 2005, pregunta 16.

las BPV podría generar residuos que excedan los LMR recomendados, y una ingestión de residuos que supere la IDA establecida, ello no socava la validez de los LMR.⁶⁶

97. Segundo, con respecto a la **pregunta 48**, el intento de las CE de desacreditar las opiniones del Dr. Boobis sugiriendo que no distingue adecuadamente entre "probabilidad" y "posibilidad", tal como lo establece el Órgano de Apelación, es igualmente incorrecto.⁶⁷ El Órgano de Apelación concluyó que no basta con determinar simplemente la posibilidad de uso indebido/abuso, que es en efecto lo único que hicieron las CE ante el primer Grupo Especial en el asunto *CE - Hormonas*.⁶⁸ Al concluir debidamente que la evaluación de las CE sobre esta cuestión no cumplía las prescripciones para una evaluación del riesgo de conformidad con los párrafos 1 y 2 del artículo 5 del *Acuerdo MSF*, el Órgano de Apelación implica que si un Miembro de la OMC alega riesgos para la salud de las personas resultantes de la no observancia de las buenas prácticas veterinarias, ese Miembro debe evaluar la existencia y el nivel de riesgo resultantes del uso abusivo de esa sustancia, y no simplemente determinar la posibilidad de que tal uso abusivo pueda producirse.

98. Tercero, el cumplimiento de las BPV no es un fin en sí mismo, sino solamente un medio para calcular si los residuos reales en la carne de ganado bovino tratado superan los LMR y/o pueden llevar a una ingestión que supere las IDA establecidas. Las CE dedican un esfuerzo considerable a la cuestión de si el Canadá y los Estados Unidos pueden demostrar a satisfacción de las CE que en sus respectivos territorios está garantizado el cumplimiento de las BPV, al tiempo que prácticamente ignoran la cuestión más importante de si los residuos realmente presentes en la carne canadiense proveniente de ganado tratado superan los LMR recomendados y/o implicarán ingestas que superen las IDA establecidas.

99. A un nivel más sustantivo, la pretendida evaluación de las CE del uso indebido/abuso de hormonas en el Canadá y los Estados Unidos se basa en varias suposiciones sobre la existencia del uso indebido/abuso y los riesgos para la salud de las personas en el improbable caso de que tal uso indebido/abuso se produzca. En este último sentido, las CE suponen que, dado que hay incentivos económicos para usar hormonas con el objetivo de promover el crecimiento (mayor aumento de peso, mayor eficiencia de conversión del pienso, etc), los ganaderos harán inevitablemente un uso indebido/abuso de las hormonas en ausencia de medidas de control tan estrictas como las que se aplican en las CE. Estas suposiciones pueden deberse en parte al desafortunado hecho que Europa ha enfrentado "una serie continuada de escándalos con "hormonas anabolizantes" ilegales en el ganado bovino".⁶⁹ Sin embargo, sin disponer de pruebas concretas, no está justificado extrapolar una conducta ilegal en la propia jurisdicción a una conducta ilegal en otra jurisdicción.

100. La noción de que los incentivos económicos llevarán invariablemente al uso indebido/abuso no refleja condiciones realistas de uso. Presupone que los ganaderos son irresponsables, les preocupa solamente la ganancia, y son insensibles a cuestiones como el bienestar de los animales y la salud de las personas. Supone además que el aumento de peso es proporcional a la cantidad de hormonas administradas (es decir, que un mayor número de implantes incrementa el aumento de peso y el beneficio económico correspondiente). Esta suposición no es válida, e ignora además la posibilidad de que el uso indebido/abuso produzca un rendimiento inferior a los niveles óptimos, efectos negativos en el desempeño reproductivo futuro y efectos secundarios tales como prolapsos vaginales o

⁶⁶ Véanse las Observaciones del Canadá, pregunta 46.

⁶⁷ Véanse las Observaciones de las CE, preguntas 48.

⁶⁸ *CE - Hormonas*, informe del Órgano de Apelación, párrafos 206-208.

⁶⁹ *Stephany Study*, página 358 (CE - Prueba documental 49, Canadá - Prueba documental 12).

rectales. Todo esto demuestra que la noción simplista de que 'los incentivos económicos' generarán invariablemente un uso indebido/abuso no refleja condiciones realistas de uso.

101. Igualmente, la ausencia de medidas de control tan estrictas como las que se aplican en Europa no implica que el uso indebido/abuso sea más probable. Las medidas de control son típicamente proporcionales a la magnitud del problema. No hay simplemente pruebas de que el uso indebido/abuso de las hormonas en el Canadá constituya un problema suficiente como para justificar medidas de control del tipo que las CE parecen considerar necesarias.

102. Teniendo en cuenta estas observaciones, el Canadá considerará ahora detalladamente el análisis del informe de evaluación contenido en la Prueba documental 73 de las CE. Las CE afirman que el mayor riesgo proviene del uso indebido/abuso de las hormonas de diversas formas a saber: a) implantes mal colocados, b) uso para indicaciones no autorizadas en la ficha técnica, c) implantes múltiples simultáneos y d) medicamentos del mercado negro.

103. En lo que se refiere a los implantes mal colocados, las CE postulan que es posible que tejidos provenientes del lugar de aplicación, que tienen un contenido excesivo de hormonas lleguen a la cadena alimentaria. A continuación las CE presentan en el cuadro 4 de su Prueba documental 73 hipótesis de exposición a diversas concentraciones elevadas de hormonas y concluyen que existe un riesgo para la salud de las personas proveniente de implantes mal colocados.⁷⁰ Este riesgo puede presentarse porque la oreja en que se ha insertado subcutáneamente el implante no se descarta o porque los implantes se insertan incorrectamente en tejidos comestibles, como el músculo del cuello, el hombro o la extremidad trasera. En apoyo de esta preocupación, las CE citan un ejemplo del Canadá, en que se encontraron residuos en tejido muscular que solamente podían explicarse por una colocación incorrecta del implante o por la aplicación de inyecciones intramusculares no aprobadas de preparaciones líquidas hormonales.⁷¹ Este resultado anómalo no constituye una prueba convincente de la frecuencia de implantes mal colocados. Fuera de este ejemplo, no hay pruebas de que en el Canadá se procesen orejas con implantes en los alimentos o de que los implantes se inserten en otras partes comestibles del ganado bovino. Las CE simplemente han identificado una posibilidad, que no se apoya en ningún análisis de la frecuencia con que se produce o la evaluación del impacto sobre la salud de las personas en el improbable caso de que tal posibilidad se materialice.

104. El Canadá destaca que el riesgo de que entren concentraciones excesivas de hormonas en la cadena alimentaria es mucho mayor cuando se inyectan preparaciones hormonales líquidas en el músculo del animal (inyección intramuscular). Sin embargo, este problema es mucho más probable en países que prohíben totalmente el empleo de estimuladores del crecimiento que en América del Norte, donde están permitidos los implantes subcutáneos en el pabellón de la oreja del ganado bovino (tercio medio de la parte posterior de la oreja). Con el fin de evitar la detección, es razonable suponer que los ganaderos europeos que utilizan esteroides anabolizantes ilegales preferirán utilizar inyecciones intramusculares en lugar de implantes en la oreja, ya que éstos pueden permanecer *in situ* durante hasta 120 días y son más fáciles de detectar.⁷² Por lo tanto, la hipótesis más realista de exposición para los cálculos presentados en el cuadro 4 de la Prueba documental 73 de las CE es una exposición excesiva a residuos presentes en tejidos comestibles (muscular y adiposo) provenientes de inyecciones intramusculares, una práctica mucho más probable en Europa que en el Canadá.

⁷⁰ Proyecto de informe sobre los riesgos del uso abusivo de la Comisión (CE - Prueba documental 73).

⁷¹ *Ibid.*, párrafo 16.

⁷² En el estudio Stephany, el autor sugiere que en la UE el modo de aplicación de los estimuladores del crecimiento es por inyección intramuscular (CE - Prueba documental 49, Canadá - Prueba documental 12).

105. En lo que respecta al uso para indicaciones no autorizadas en la ficha técnica, las CE citan la presencia de TBA y zeranol en carne de ternera (terneros de menos de 45 días). Esto implica que algunos estimuladores del crecimiento pueden haber sido empleados antes de lo recomendado, pero no dice nada sobre el posible uso indebido de hormonas estimuladoras del crecimiento más tarde en la vida de los animales.

106. En lo que se refiere a implantes múltiples simultáneos, las CE simplemente no han presentado ninguna prueba sobre la frecuencia de dosis múltiples inadecuadas en el Canadá, un hecho que ha destacado el Dr. Boobis.⁷³ Además, los propios estudios de las CE confirman que, en la mayoría de las aplicaciones, incluso con dosis 10 veces superiores al nivel recomendado, los residuos siguen estando por debajo del LMR recomendado⁷⁴, un hecho también destacado por el Dr. Boobis. Por lo tanto, incluso en el improbable caso de una dosis múltiple indebida, los propios datos de las CE sugieren que los residuos, en la mayoría de los casos, seguirían estando por debajo de umbrales seguros.

107. Para terminar, con respecto a los medicamentos del mercado negro, las CE especulan que los incentivos económicos para usar hormonas estimuladoras del crecimiento "no pueden excluir el surgimiento de un mercado negro en el que se encuentren sustancias más baratas o más efectivas".⁷⁵ Las CE no presentan pruebas del uso ilegal de medicamentos del mercado negro para promover el crecimiento del ganado en el Canadá. Aunque los propios estudios de las CE revelan que "en la UE se utilizan docenas de hormonas ilegales"⁷⁶, no es lógico extrapolar el problema evidente de uso de hormonas ilegales en países que prohíben completamente todos los estimuladores del crecimiento al contexto de América del Norte, donde los estimuladores del crecimiento están permitidos en circunstancias específicas. En efecto, la disponibilidad de estimuladores del crecimiento legales en América del Norte sugiere que la posibilidad de uso indebido de medicamentos ilegales sería mucho menor en el Canadá que en países que prohíben completamente todo tipo de estimuladores del crecimiento.

108. En conclusión, la alegación de las CE de que han evaluado adecuadamente el potencial de efectos adversos resultantes del uso indebido y el abuso -afirmación que contradicen los expertos- no puede demostrarse. Además de basarse en varias suposiciones erróneas que no reflejan las condiciones reales de uso, en ella simplemente no se tiene en cuenta con qué frecuencia se produce el uso indebido/abuso ni el impacto potencial en la salud de las personas en el improbable caso de que haya un uso indebido. La alegación no satisface los requisitos de una evaluación del riesgo conforme a los párrafos 1 y 2 del artículo 5 establecidos por el Órgano de Apelación en la diferencia anterior sobre las hormonas.

⁷³ Respuesta del Dr. Boobis a la pregunta 62 del Grupo Especial.

⁷⁴ Lange I. y otros, *Hormone contents in peripheral tissues after correct and off-label use of growth promoting hormones in cattle: Effect of the implant preparations Finaplix-H®, Ralgro®, Synovex-H® and Synovex Plus®* (2001) 109 APMIS 53-65, páginas 382 y 383 (Canadá - Prueba documental 17).

⁷⁵ Proyecto de informe de la Comisión sobre los riesgos del uso abusivo, párrafo 47 (CE - Prueba documental 73).

⁷⁶ Stephany R., *Hormones found in Meat Samples from Regular Controls in the European Union and from US Imports* (2000) Chemical Awareness: Número 9, página 1 (CE - Prueba documental 19). Véase también el Estudio Stephany, página 358 (CE - Prueba documental 49, Canadá - Prueba documental 12).

g) Otras cuestiones

109. En sus observaciones sobre las respuestas de los expertos a la **pregunta 52**, las CE caracterizan nuevamente de forma errónea la opinión del Dr. Boobis y el Dr. Boisseau diciendo que están basadas en "suposiciones y en una interpretación conservadora" y, además, que estos expertos exigen de las CE un nivel de prueba más estricto del que se exigió a las empresas cuando recibieron inicialmente la aprobación para la venta de hormonas como estimuladores del crecimiento.

110. En primer lugar, el asesoramiento de los Dres. Boobis y Boisseau se basa en mucho más que suposiciones; se basa en su cualificada competencia en sus propias áreas de especialización. Las CE pueden estar en desacuerdo con sus opiniones, pero ello no significa que se basen en suposiciones. Si alguna parte en esta diferencia está haciendo afirmaciones que no se basan en pruebas científicas, son las propias CE quienes lo hacen, por ejemplo, en sus hipótesis de genotoxicidad y sus fundamentos basados en métodos de medición no validados.

111. Segundo, al acusar a los Dres. Boisseau y Boobis de estar utilizando un doble rasero, las CE ignoran los antecedentes de la evaluación de la inocuidad de estas sustancias. Además de la norma de examen a que fueron sometidos los solicitantes originales para la aprobación de las hormonas, lo cierto es que las hormonas han sido examinadas y aprobadas repetidamente por autoridades nacionales y por organismos internacionales encargados del establecimiento de normas, tales como el Codex y el JECFA, en diversas ocasiones desde su aprobación original. En ninguno de estos exámenes posteriores, en todos los cuales se han utilizado los métodos y pruebas científicas más recientes, se detectaron pruebas de efectos adversos. Por otro lado, las CE alegan ahora que han demostrado que existen efectos adversos. No sólo es razonable, sino que también jurídicamente necesario que las CE demuestren, con algo más que hipótesis y métodos no validados, la posibilidad de que se produzcan los pretendidos efectos adversos. Mucho más que de un doble rasero, de lo que se trata aquí es simplemente que las CE deben estar sometidas al mismo rasero.

112. Las CE también hacen mucho hincapié en una única afirmación del Dr. Boobis de que los riesgos de consumir residuos presentes en la carne de animales tratados son "mínimos". Sin embargo, las CE ignoran convenientemente casi la totalidad de los párrafos precedentes de las respuestas del Dr. Boobis, donde éste afirma, *inter alia*, que: "ninguna parte de la información facilitada por las CE demuestra posibles efectos adversos para las personas"; "los estudios sobre genotoxicidad no proporcionan pruebas convincentes sobre posibles efectos nocivos para los consumidores"; "no existiría riesgo ... de efectos adversos provenientes de exposiciones" a carne de ganado bovino tratado; y "no hay pruebas de que la exposición a dosis bajas produzca efectos nocivos en los seres humanos" [sin subrayado en el original]. Por lo tanto, a la luz de las respuestas previas del Dr. Boobis sobre la cuestión de si las CE han demostrado la posibilidad de efectos adversos, está muy claro lo que quiere decir el Dr. Boobis cuando utiliza la palabra "mínimos".

113. Las CE respaldan además las respuestas del Dr. Guttenplan de un modo que no encuentra apoyo en la opinión de los demás expertos y las observaciones de las propias CE. Las CE citan el apoyo del Dr. Guttenplan de los datos generados por el RCBA de Klein, a pesar de la obvia preocupación expresada respecto de estos datos por todos los demás expertos.⁷⁷ Las CE avalan a continuación la referencia favorable del Dr. Guttenplan a los datos del bioensayo de París para validar los datos del RCBA de Klein, pese a haber afirmado que el primer método no era apropiado para validar el RCBA de Klein.⁷⁸ Finalmente, las CE mencionan estas afirmaciones favorablemente sin reconocer que el Dr. Guttenplan se limita a señalar que "podrían [...] utilizarse ahora métodos de

⁷⁷ Véanse *supra* las Observaciones del Canadá, párrafos 89-92.

⁷⁸ Véanse las Observaciones del Canadá, pregunta 38.

análisis más exactos" [sin subrayar en el original] para corroborar la preocupación de las CE, y no que esos métodos hayan sido empleados o que las preocupaciones de las CE hayan sido corroboradas con esos métodos.

114. En sus observaciones sobre las respuestas de los expertos a la **pregunta 53**, es suficiente destacar que, al citar abundantemente la respuesta del Dr. Guttenplan, las CE omitieron significativamente la afirmación de este último de 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 bovino son muy reducidas, es poco probable que afecten a la potencia del estrógeno". El Dr. Boisseau hizo una afirmación muy similar, que también fue significativamente ignorada por las CE.

115. Las observaciones de las CE sobre las respuestas de los expertos a la **pregunta 54** son confusas y engañosas. En primer lugar, inmediatamente después de citar al Dr. Boisseau, que afirma que una IDA representa la cantidad de dichos residuos que los consumidores pueden ingerir diariamente durante toda la vida "sin que produzcan problemas de salud" (sin subrayar en el original), las CE concluyen que esto significa que "no hay duda ... de que existe un riesgo", sin explicar cómo el primer concepto avala esta última conclusión.

116. Las CE desvirtúan de manera similar la respuesta del Dr. Boobis cuando interpretan su afirmación de que "la norma del Codex [de riesgo no apreciable] es equivalente al objetivo expreso de las Comunidades Europeas de "no asumir riesgos derivados de la exposición a residuos adicionales innecesarios ..." para significar que "la norma del Codex reconoce que existe un riesgo determinado científicamente [*sic*] pero recomienda a sus miembros ajustarse a ella ...". Las CE no explican tampoco en este caso cómo pasan de la primera idea a la última. En efecto, como ha explicado previamente el Canadá⁷⁹, el concepto de "ningún riesgo apreciable" no significa que el JECFA/Codex haya identificado algún riesgo, aunque sea mínimo; significa en cambio que cualquier riesgo que pueda existir es meramente hipotético (es decir, no observable). Como ha dejado en claro el Órgano de Apelación, una evaluación del riesgo no puede basarse en un riesgo hipotético.⁸⁰

117. En sus observaciones sobre las respuestas de los expertos a la **pregunta 55**, las CE discrepan con lo que dicen los expertos, de modo que simplemente intentan cambiar de tema. En lugar de abordar la opinión unánime de los expertos de que en los dictámenes de las CE no se evaluaron los riesgos aditivos, las CE prefieren atacar la integridad de los expertos y la legitimidad de sus opiniones, y distraen luego la atención cuestionando si el JECFA hizo una evaluación de esos riesgos. El ataque a los expertos no está justificado: primero, porque se les preguntó si las CE habían hecho esa evaluación y no si la había realizado el JECFA; y segundo, dado que son las CE quienes alegan que existen riesgos aditivos, son ellas quienes deben demostrar que ese riesgo existe. En cualquier caso, los expertos indicaron que el JECFA había evaluado los riesgos aditivos y no habían surgido preocupaciones acerca de riesgos provenientes de la carne de animales tratados debido a las dosis extremadamente bajas de exposición a esta fuente.

118. Las CE reconocen que el SCVPH no abordó los riesgos aditivos "porque el estado de los conocimientos científicos existentes entonces ... no permitía completar tal evaluación". Dado que la justificación de las CE para estas prohibiciones se refiere a preocupaciones sobre riesgos aditivos probados, es notable que reconozcan que los riesgos aditivos ni siquiera se evaluaron.

⁷⁹ Véanse *supra* las Observaciones del Canadá, párrafos 18-21.

⁸⁰ CE - Hormonas, informe del Órgano de Apelación, párrafos 199 y 200.

119. Las CE formulan observaciones contradictorias sobre las respuestas de los expertos a la **pregunta 56**.⁸¹ Primero, afirman que "se ha demostrado claramente que los efectos de la exposición a distintos estrógenos son aditivos". Luego indican que "han tratado de realizar [la evaluación de los riesgos aditivos] cuando han dispuesto de información suficiente, pero no han podido completarla a causa de las lagunas existentes en el conocimiento científico". En cualquier caso, estas dos afirmaciones son dignas de mención a la luz de la importancia que las CE otorgan a la evaluación de los riesgos aditivos para la justificación de sus prohibiciones. Dado que los estudios citados por las CE no dicen nada sobre riesgos aditivos de los estrógenos, la cuestión de si las hormonas presentes en la carne de animales tratados contribuyen a esos riesgos aditivos sigue sin respuesta.

120. En sus observaciones sobre las respuestas de los expertos a la **pregunta 57**, las CE ignoran completamente la opinión de dos de los tres expertos que arrojan serias dudas sobre la justificación de las CE de su autorización de las hormonas con fines terapéuticos y zootécnicos. Al calificar esta pregunta de innecesaria e irrelevante en vista de ciertas constataciones del Órgano de Apelación, las CE desvirtúan completamente la naturaleza de las críticas de los expertos sobre la utilización de las CE con este fin. La cuestión no es si la autorización de estos usos constituía una contravención sino que la mera autorización en sí misma desacredita las dramáticas alegaciones de las CE de que no es posible establecer un umbral para los efectos adversos de estas hormonas. Esto es lo que lleva al Dr. Boisseau a llamarlo un "problema de principio" y al Dr. Boobis a indicar que esto demuestra que las CE piensan que de hecho existe un umbral de respuesta. Además, la alegación de que el uso de estradiol para "esos fines actualmente ha cesado casi por completo" no ayuda en nada a responder a las críticas.

121. Dado que las observaciones de las CE sobre las respuestas de los expertos a la **pregunta 58** no hacen sino demostrar la medida en que sus argumentos se basan en situaciones y presunciones hipotéticas, nada en sus afirmaciones merece más observaciones del Canadá.

122. En sus observaciones sobre las respuestas de los expertos a la **pregunta 59**, referida a la no existencia de una evaluación de las CE de los posibles efectos adversos en el sistema inmunitario producidos por los residuos de hormonas consumidas en la carne de animales tratados, las CE emplean dos tácticas para distraer la atención. La primera es indicar que las recomendaciones internacionales existentes en el sentido de que estas sustancias son inocuas se basan en datos "obsoletos", no en razón de que estos datos hayan sido superados sino simplemente porque son "viejos". En estos argumentos se ignora el hecho de que la edad de los datos no determina su actualidad y, además, que en cualquier caso las hormonas han sido revaluadas repetidamente por el JECFA siempre que se ha dispuesto de nueva información disponible y que las medidas recomendadas han seguido siendo en general las mismas. La segunda táctica consiste en argumentar que no son las CE quienes deben demostrar que estos efectos adversos se producirán, y que es en cambio el Canadá quien debe demostrar que no se producirán. Por razones que ya se han analizado en muchas ocasiones, esta alegación no tiene ningún fundamento.

123. En sus observaciones sobre las respuestas de los expertos a la **pregunta 60**, las CE formulan extensas observaciones sobre la biodisponibilidad del MGA como aditivo de los piensos y sobre la potencia del consumo de implantes de las otras cinco hormonas que no han sido eliminados, pero suministran finalmente muy poca información pertinente con respecto a si una vía de administración produce efectos adversos que son diferentes de los de la otra vía. Las CE arrojan dudas a continuación sobre las observaciones del Dr. Boobis sobre los riesgos del uso indebido y abuso de los implantes de MGA. Sin embargo, las CE parecen haber entendido que el Dr. Boobis se refiere a los implantes de MGA, cuyo empleo no está aprobado, pese a que era evidente que se refería solamente a

⁸¹ También es necesario destacar la ironía de las críticas de las CE a la falta de referencias precisas de los expertos en sus respuestas.

las hormonas que pueden ser administradas mediante implantes. Dado que las CE interpretaron mal las observaciones del Dr. Boobis, sus propias observaciones carecen de valor.

124. En sus observaciones sobre las respuestas de los expertos a la **pregunta 61**, que se refiere a si hay o no datos suficientes para llevar a cabo una evaluación del riesgo de las otras cinco hormonas, las CE simplemente persisten en su ataque directo de la objetividad y profesionalidad del Dr. Boobis y el Dr. Boisseau. La participación en este proceso de expertos que tienen amplia experiencia en las evaluaciones del JECFA de estas sustancias no hace sino aumentar la capacidad del Grupo Especial de comprender las abundantes pruebas científicas relacionadas con la inocuidad de estas hormonas. Lejos de carecer de objetividad, estos expertos están en la mejor posición para asesorar al Grupo Especial sobre la existencia de datos suficientes para hacer una evaluación del riesgo de acuerdo con las técnicas internacionalmente aceptadas del JECFA. En este caso, ambos indicaron que los datos eran suficientes para hacerlo.

125. En sus observaciones sobre las respuestas de los expertos a la **pregunta 62**, las CE atacan nuevamente, esta vez especialmente, el examen amplio y exhaustivo y llevado a cabo por el Dr. Boobis de toda la nueva documentación suministrada por las CE. Las CE indican que "un examen más cuidadoso por un verdadero experto del mismo conjunto de pruebas" llevó a conclusiones opuestas a las del Dr. Boobis, pero no informan al Grupo Especial y al Canadá de quién es este "verdadero experto" ni de la razón por la cual sus opiniones anónimas deberían tener más autoridad que las de los expertos elegidos específicamente para la tarea. En cualquier caso, es difícil entender cómo las CE pueden considerar que un párrafo donde el Dr. Guttenplan enumera las lagunas constituye "una opinión más sopesada y objetiva" que las 11 páginas de análisis ofrecidas por el Dr. Boobis.

III. OBSERVACIONES SOBRE LAS OBSERVACIONES FORMULADAS POR LAS CE SOBRE LAS RESPUESTAS DE LOS ORGANISMOS INTERNACIONALES

126. Con respecto a las observaciones de las CE sobre las respuestas de los organismos internacionales a las **preguntas 1, 5, 16, 17, 18 y 19**, el Canadá no tiene observaciones que formular en este momento.

127. Con respecto a las observaciones de las CE a las **preguntas 3 y 4**, el Canadá hace referencia a los párrafos 12-14 de este documento.

128. Con respecto a la **pregunta 7**, el Canadá hace referencia a los párrafos 23, 35-44 y 83-92 de este documento.

129. Con respecto a la **pregunta 8**, el Canadá hace referencia a los párrafos 35-44 de este documento.

130. Con respecto a la **pregunta 9**, el Canadá hace referencia a los párrafos 18-21 de este documento.

131. Con respecto a la **pregunta 10**, el Canadá hace referencia a los párrafos 12-14, 83-92, 116-118 de este documento.

132. Con respecto a la **pregunta 11**, el Canadá hace referencia al párrafo 77 de este documento.

133. Con respecto a la **pregunta 12**, el Canadá hace referencia a los párrafos 16 y 17, 18-21 de este documento.

134. Con respecto a la **pregunta 13**, el Canadá hace referencia al párrafo 77 de este documento.

135. Con respecto a la **pregunta 14**, el Canadá hace referencia al párrafo 5 de este documento.

136. En sus observaciones sobre las respuestas a la **pregunta 15**, las CE continúan ignorando la existencia del *Código Internacional Recomendado de Prácticas para la Regulación del Uso de Medicamentos Veterinarios*, del Codex que fue mencionado por el Codex y también por el Dr. De Brabander.

137. Con respecto a la **pregunta 20**, a pesar de la explicación proporcionada por el JECFA de que las tres hormonas naturales habían sido incluidas en el programa del JECFA en 1999 a iniciativa de la Secretaría del JECFA con objeto de asegurar que se había evaluado toda la información más reciente, las CE insisten que, según sus palabras, "la mayoría de los datos eran los mismos antiguos datos". Es posible que el Grupo Especial quiera pedir al JECFA más aclaraciones a este respecto. El Canadá también hace referencia al párrafo 77 de este documento.

138. Con respecto a las **preguntas 23, 24, 25 y 26**, el Canadá hace referencia a los párrafos 29-34 de este documento.

IV. OBSERVACIONES FINALES

139. Como demuestran estas observaciones, en lugar de abordar específicamente muchas de las importantes preocupaciones planteadas por los expertos sobre la evaluación por las CE de la inocuidad de las hormonas, las CE ha preferido tratar de crear confusión sobre estas cuestiones. Lo han hecho presentando las respuestas de los expertos de un modo incorrecto y engañoso; lo han hecho deformando el significado de gran parte de los datos científicos y los documentos de orientación internacionales; y lo han hecho atacando el profesionalismo y la objetividad de los expertos y de las Secretarías de las organizaciones internacionales.

140. Pese a todo, el Canadá confía en que el Grupo Especial será capaz de ver a través de estos esfuerzos y se centrará en las cuestiones reales y en la documentación científica y técnica legítima, sobre la cual necesita asesoramiento para decidir sobre este caso. Finalmente, sobre la base del contenido sustantivo de las respuestas de los expertos y la falta de contenido sustantivo de las observaciones formuladas por las CE, el Canadá cree que los expertos han suministrado suficiente asesoramiento para que el Grupo Especial constate que las prohibiciones de las CE no están justificadas por los datos científicos.
