

Este informe recoge la opinión colectiva de un grupo internacional de especialistas y no representa necesariamente el criterio ni la política de la Organización Mundial de la Salud ni de la Organización de las Naciones Unidas para la Agricultura y la Alimentación.

Evaluación de ciertos residuos de fármacos de uso veterinario en los alimentos

32° informe del
Comité Mixto FAO/OMS de Expertos
en Aditivos Alimentarios



Serie de Informes Técnicos
763



Organización Mundial de la Salud, Ginebra 1988

Traducido por la Organización Panamericana de la Salud.

Las monografías con resúmenes de los datos y evaluaciones toxicológicas pertinentes pueden obtenerse solicitándolas a la OMS bajo el título:

Toxicological evaluation of certain veterinary drug residues in food. Cambridge, Cambridge University Press, 1988 (WHO Food Additives Series No. 23).

Las normas se publican separadamente por la FAO bajo el título:

Residues of some veterinary drugs in animals and foods. (Se publicará como parte de la Colección FAO: Alimentación y Nutrición.)

PROGRAMA INTERNACIONAL DE SEGURIDAD DE LAS
SUSTANCIAS QUIMICAS

El trabajo preparatorio para las evaluaciones toxicológicas de los aditivos alimentarios y contaminantes de los alimentos efectuadas por el Comité Mixto FAO/OMS de Expertos en Aditivos Alimentarios cuenta con el apoyo activo de algunos de los Estados Miembros que participan en las actividades del Programa Internacional de Seguridad de las Sustancias Químicas (IPCS).

El Programa Internacional de Seguridad de las Sustancias Químicas (IPCS) es una empresa conjunta del Programa de las Naciones Unidas para el Medio Ambiente, de la Organización Internacional del Trabajo y de la Organización Mundial de la Salud. Uno de los principales objetivos del IPCS consiste en efectuar y difundir evaluaciones de los efectos de las sustancias químicas sobre la salud del hombre y la calidad del medio.

ISBN 92 4 320763 6

© Organización Mundial de la Salud, 1988

Las publicaciones de la Organización Mundial de la Salud están acogidas a la protección prevista por las disposiciones sobre reproducción de originales del Protocolo 2 de la Convención Universal sobre Derecho de Autor. Los interesados en reproducir o traducir íntegramente o en parte alguna publicación de la OMS deberán solicitar la oportuna autorización de la Oficina de Publicaciones, Organización Mundial de la Salud, Ginebra, Suiza. La Organización Mundial de la Salud dará a esas solicitudes consideración muy favorable.

Las denominaciones empleadas en esta publicación y la forma en que aparecen presentados los datos que contiene no implican, de parte de la Secretaría de la Organización Mundial de la Salud, juicio alguno sobre la condición jurídica de países, territorios, ciudades o zonas, o de sus autoridades, ni respecto del trazado de sus fronteras o límites.

La mención de determinadas sociedades mercantiles o de nombres comerciales de ciertos productos no implica que la Organización Mundial de la Salud los apruebe o recomiende con preferencia a otros análogos. Salvo error u omisión, las marcas registradas de artículos o productos de esta naturaleza se distinguen en las publicaciones de la OMS por una letra inicial mayúscula.

ISSN 0509-2507

PRINTED IN SPAIN

88/7783 - Gráficas Reunidas - 1900

INDICE

	Página
1. Introducción.....	8
2. Consideraciones generales	10
2.1 Principios básicos para la evaluación de la inocuidad de los residuos de fármacos de uso veterinario en los alimentos.....	10
2.1.1 Definiciones	11
2.1.2 Información necesaria sobre los fármacos objeto de evaluación	11
2.1.3 Evaluación de datos.....	14
2.2 Principios básicos para la evaluación de las sustancias incluidas en el orden del día	16
3. Observaciones sobre los residuos de determinados fármacos de uso veterinario.....	17
3.1 Agentes antimicrobianos	17
3.2 Agentes promotores del crecimiento.....	18
3.2.1 Agentes endógenos promotes del crecimiento	18
3.2.2 Agentes xenobióticos promotores del crecimiento	25
4. Asuntos emanados de la primera reunión del Comité del Codex sobre Residuos de Fármacos de Uso Veterinario en los Alimentos	31
5. Actividades futuras.....	32
6. Recomendaciones a la FAO y a la OMS.....	32
Referencias.....	33
Anexo 1. Informes y otros documentos resultantes de reuniones anteriores del Comité Mixto FAO/OMS de Expertos en Aditivos Alimentarios.....	37
Anexo 2. Recomendaciones sobre los compuestos incluidos en el orden del día	43

COMITE MIXTO FAO/OMS DE EXPERTOS EN ADITIVOS ALIMENTARIOS

Roma, 15-23 de junio de 1987

Miembros

- Dr. H. Blumenthal, Director, División de Toxicología, Centro de Inocuidad de los Alimentos y de Nutrición Aplicada, Administración de Alimentos y Medicamentos, Washington, DC, Estados Unidos de América
- Dr. J. Boisseau, Director, Laboratorio Nacional de Fármacos de Uso Veterinario, La Haute Marché, Javené, Fougères, Francia
- Dr. L. Cuerpo, Investigador Químico, Instituto Nacional de Tecnología Agropecuaria, Castelar, Argentina
- Dr. R. Ellis, Director, División de Química, Servicio de Inocuidad e Inspección de los Alimentos, Departamento de Agricultura de los Estados Unidos, Washington, DC, Estados Unidos de América (*Vicepresidente*)
- Dr. J. Juskevich, División de Inocuidad de los Residuos, Oficina de Evaluación de Nuevos Fármacos de Uso Veterinario, Centro de Medicina Veterinaria, Administración de Alimentos y Medicamentos, Rockville, MD, Estados Unidos de América
- Dr. D.P. Kariuki, Director, Departamento de Investigaciones Veterinarias, Instituto de Investigaciones Agrícolas de Kenya, Kikuyu, Kenya
- Dr. T. McEwan, Director, División de Bioquímica, Instituto de Investigaciones Pecuarias, Departamento de Industrias Primarias, Brisbane, Queensland, Australia (*Correlator*)
- Dr. B.H. MacGibbon, Oficial Médico Principal, División de Toxicología y Protección Ambiental, Departamento de Salud y Seguridad Social, Londres, Inglaterra (*Correlator*)
- Dr. J.G. McLean, Decano, Facultad de Ciencias Aplicadas, Instituto Swinburne de Tecnología, Hawthorn, Victoria, Australia
- Profesor A. Rico, Director, Laboratorio de Toxicología Bioquímica y Metabólica (Instituto Nacional de Investigaciones Agronómicas), Escuela Nacional de Veterinaria, Toulouse, Francia
- Profesor A. Somogyi, Director, Departamento de Fármacos, Nutrición Animal e Investigaciones sobre Residuos, Instituto de Medicina Veterinaria, Oficina Federal de Salud Pública, Berlín (Oeste) (*Presidente*)

Secretaría*

- Dr. J.R.P. Cabral, Sección de Mecanismos de Carcinogénesis, Centro Internacional de Investigaciones sobre el Cáncer, Lyon, Francia (*Asesor temporero de la OMS*)
- Dr. L.M. Crawford, Presidente, Comité del Codex sobre Residuos de Fármacos de Uso Veterinario en los Alimentos, y Administrador Asociado, Servicio de Inocuidad e Inspección de los Alimentos, Departamento de Agricultura de los Estados Unidos, Washington, DC, Estados Unidos de América (*Miembro de la Secretaría de la FAO*)
- Sra. B. Dix, Oficial de Normas Alimentarias, Grupo del Programa Mixto FAO/OMS de Normas Alimentarias, Servicio de Calidad y Normas Alimentarias, División de Política Alimentaria y Nutrición, FAO, Roma, Italia

- Profesor C.L. Galli, Jefe, Laboratorio de Toxicología, Instituto de Ciencias Farmacológicas, Universidad de Milán, Milán, Italia (*Asesor temporero de la OMS*)
- Dr. G. Gheorghiev, Oficial de Nutrición (Protección al Consumidor), División de Política Alimentaria y Nutrición, FAO, Roma, Italia
- Sr. R. Hankin, Comisión de las Comunidades Europeas, Bruselas, Bélgica (*Asesor temporero de la OMS*)
- Dr. G. Heinz, Oficial Principal (Tecnología de la Carne), División de Producción y Salud Animales, FAO, Roma, Italia
- Dr. J.L. Herrman, División de Aditivos Alimentarios y Colorantes, Centro de Inocuidad de los Alimentos y Nutrición Aplicada, Administración de Alimentos y Medicamentos, Washington, DC, Estados Unidos de América (*Consultor de la OMS*)
- Dr. R.C. Livingston, Director, División de Fabricación y Fármacos y de Química de los Residuos, Administración de Alimentos y Medicamentos, Rockville, MD, Estados Unidos de América (*Consultor de la FAO*)
- Dr. A.W. Randell, Oficial de Nutrición (Bromatología), División de Política Alimentaria y Nutrición, FAO, Roma, Italia (*Cosecretario*)
- Dr. S.I. Shibko, Director Asociado de Evaluación Toxicológica, División de Toxicología, Centro de Inocuidad de los Alimentos y Nutrición Aplicada, Administración de Alimentos y Medicamentos, Washington, DC, Estados Unidos de América (*Asesor temporero de la OMS*)
- Dr. P. Shubik, Becario Residente, Green College, Oxford, Inglaterra (*Asesor temporero de la OMS*)
- Profesor M. Swietlikowski, División de Producción y Salud Animales, FAO, Roma, Italia
- Profesor E. Takabatake, Facultad de Ciencias Farmacéuticas, Universidad Setsunan, Hirakata-shi, Osaka, Japón (*Asesor temporero de la OMS*)
- Dr. G. Vettorazzi, Toxicólogo, Programa Internacional de Seguridad de las Sustancias Químicas, División de Higiene del Medio, OMS, Ginebra, Suiza (*Cosecretario*)
- Dr. K.N. Woodward, División de Toxicología y Protección Ambiental, Departamento de Salud y Seguridad Social, Londres, Inglaterra (*Asesor temporero de la OMS*)

* No pudo asistir el Dr. S. Fitzpatrick, Centro de Medicina Veterinaria, Administración de Alimentos y Medicamentos, Rockville, MD, Estados Unidos de América (*Asesor temporero de la OMS*).



EVALUACION DE CIERTOS RESIDUOS DE FARMACOS DE USO VETERINARIO EN LOS ALIMENTOS

32° Informe del Comité Mixto FAO/OMS de Expertos en Aditivos Alimentarios

Del 15 al 23 de junio de 1987 se celebró una reunión del Comité Mixto FAO/OMS de Expertos en Aditivos Alimentarios en la sede de la FAO en Roma. Inauguró la reunión el Sr. J.R. Lupien, Jefe, Servicio de Calidad y Normas Alimentarias de la División de Política Alimentaria y Nutrición de la FAO, quien dio la bienvenida a los participantes en nombre de los Directores Generales de la Organización de las Naciones Unidas para la Agricultura y la Alimentación y de la Organización Mundial de la Salud. El Sr. Lupien indicó que dicha reunión se había convocado especialmente para considerar el asunto de los residuos de fármacos de uso veterinario en los alimentos.

El Sr. Lupien subrayó que en reuniones anteriores el Comité había examinado el uso de varios antibióticos y de otros agentes quimioterapéuticos que, después de ser administrados a los animales podían, en ciertos casos, dejar residuos en los alimentos de origen animal. Además, en 1982 y 1983, el Comité había evaluado la inocuidad de dos agentes xenobióticos para promover el crecimiento de los animales productores de carne. Siguiendo el consejo emanado de una Consulta Mixta FAO/OMS de Expertos celebrada en 1984 con el fin expreso de discutir la necesidad de efectuar trabajo especial en ese campo, la Comisión del Codex Alimentarius había establecido, dentro de su estructura, el Comité del Codex sobre Residuos de Fármacos de Uso Veterinario en los Alimentos con el fin de formular recomendaciones a los gobiernos sobre las concentraciones admisibles de residuos de uso veterinario en los alimentos. En su primera sesión este Comité del Codex había recomendado enfáticamente que un Comité Mixto FAO/OMS de Expertos ofreciera asesoramiento científico independiente.

El Sr. Lupien señaló que el asunto de los residuos de fármacos de uso veterinario en los alimentos cubría una amplia gama de disciplinas y tenía importantes repercusiones sociales y económicas, ya que las medidas tomadas en forma independiente por un país podrían tener un marcado efecto en las prácticas agrícolas y comerciales de otros. El tema fue también de interés para los consumidores que ne-

cesitaban que se les asegurara una vez más que los fármacos de uso veterinario se emplean de una forma que garantice una concentración inocua de residuos en los productos comestibles de origen animal. A causa de la naturaleza multidisciplinaria del tema, el Sr. Lupien señaló que el Comité debería tener en cuenta todos los datos científicos y técnicos al mismo tiempo, para poder vincular las Concentraciones Admisibles de Residuos fijadas por el Comité para los productos de origen animal con la Ingesta Diaria Admisible (IDA) fijada para el ser humano.

1. INTRODUCCION

En noviembre de 1984 se celebró en Roma una Consulta Mixta FAO/OMS de Expertos (1), en cumplimiento de una recomendación de la 15ª sesión de la Comisión del Codex Alimentarius, para considerar varios asuntos relacionados con la presencia en los alimentos de sustancias químicas empleadas en zootecnia y medicina veterinaria. Las personas asistentes a la Consulta recomendaron, entre otras cosas, que la Comisión del Codex Alimentarius diera inmediata consideración al establecimiento de un Comité del Codex sobre Residuos de Fármacos de Uso Veterinario en los Alimentos. Recomendaron también que se pidiera a los Directores Generales de la FAO y la OMS que consideraran sin demora la posibilidad de reunir a un grupo científico apropiado, de vez en cuando y según sea necesario, para asesorar a los Gobiernos Miembros y al Comité del Codex en asuntos relacionados con los residuos de fármacos de uso veterinario en los alimentos de origen animal, sobre todo en lo que se refiere a los posibles peligros para la salud pública y a las barreras para el comercio internacional.

La actual reunión del Comité Mixto FAO/OMS de Expertos en Aditivos Alimentarios¹ se convocó en cumplimiento de esta última recomendación y de las formuladas en las 26ª y 27ª reuniones del Comité (Anexo 1, referencias 59, 62). En su actual reunión, el fin buscado por el Comité era ofrecer orientación a los Estados Miembros de la FAO y la OMS y a la Comisión del Codex Alimentarius sobre

¹ Como resultado de las recomendaciones de la primera Conferencia Mixta FAO/OMS sobre Aditivos Alimentarios, celebrada en 1955 (FAO: Reuniones sobre Nutrición, N° 11, 1956; OMS, Serie de Informes Técnicos, N° 107, 1956), se han realizado 31 reuniones previas del Comité Mixto FAO/OMS de Expertos en Aditivos Alimentarios (Anexo 1).

los asuntos de salud pública concernientes a los residuos de fármacos de uso veterinario en los alimentos de origen animal. Las tareas específicas presentadas al Comité fueron las siguientes:

- a) establecer principios para evaluar la inocuidad de los residuos de fármacos de uso veterinario en los alimentos y para determinar las concentraciones admisibles e inocuas de tales residuos cuando se administren las sustancias en cuestión a los animales, de conformidad con buenas prácticas veterinarias y de cría;
- b) determinar los criterios para encontrar métodos de análisis apropiados para descubrir o cuantificar residuos de fármacos de uso veterinario en los alimentos;
- c) evaluar o reevaluar la inocuidad de los residuos de ciertos fármacos de uso veterinario; y
- d) discutir los asuntos emanados del informe de la primera sesión del Comité del Codex sobre Residuos de Fármacos de Uso Veterinario en los Alimentos (2) y ofrecer asesoramiento al respecto.

El Comité Mixto FAO/OMS de Expertos en Aditivos Alimentarios ha considerado previamente el uso y evaluado la inocuidad de ciertos fármacos de uso veterinario y de sus residuos. En su 12ª reunión, el Comité evaluó la inocuidad de varios antibióticos que, como resultado de su empleo como aditivos de alimentos para animales o por los veterinarios para tratar infecciones, pueden encontrarse en tejidos de origen animal consumidos como alimento humano, y preparó normas para esas sustancias. Las recomendaciones relacionadas con el empleo de estos agentes y con la necesidad de realizar estudios suplementarios fueron presentadas en el informe del Comité (Anexo 1, referencia 17).

En varias reuniones, el Comité ha prestado gran atención a la evaluación de la inocuidad de las hormonas en la producción animal. En la 25ª reunión del Comité (Anexo 1, referencia 56) se determinaron los principios generales para la evaluación de las hormonas de origen natural (y sus derivados) y de los compuestos sintéticos con actividad hormonal. En las 26ª y 27ª reuniones del Comité (Anexo 1, referencias 59 y 62) se evaluaron el acetato de trembolona y el zeranol, agentes anabólicos xenobióticos específicos. Después de considerar los resultados de estudios detallados sobre la naturaleza y las concentraciones de los residuos de estos agentes y sus metabolitos y los resultados de estudios toxicológicos, el Comité aceptó provisionalmente el empleo del acetato de trembolona y del zeranol como

agentes anabólicos para la producción de carne para el consumo humano, de conformidad con buenas prácticas de cría (Anexo 1, referencia 62). En la actual reunión del Comité se consideraron estudios suplementarios sobre estos agentes (véase la sección 3.2.2).

Las pautas establecidas en reuniones previas cuando el Comité evaluó la inocuidad de los agentes anabólicos empleados en la producción animal se han consolidado en el anexo II de *Principles for the safety assessment of food additives and contaminants in food* (Anexo 1, referencia 76).

2. CONSIDERACIONES GENERALES

Puesto que ésta era la primera reunión del Comité dedicada exclusivamente a la evaluación de residuos de fármacos de uso veterinario en los alimentos, el Comité discutió los procedimientos que le permitirían mantener su reputación de evaluación científica imparcial de datos. En ese sentido, los integrantes del Comité subrayaron que (a) por la duración de su mandato estaban subordinados sólo a la FAO y a la OMS; (b) se les invitó a participar en función de su propia capacidad y no como representantes de sus gobiernos o instituciones; y (c) sus debates fueron confidenciales (3).

2.1. Principios básicos para la evaluación de la inocuidad de los residuos de fármacos de uso veterinario en los alimentos

Al formular recomendaciones sobre la inocuidad de los residuos de fármacos de uso veterinario en los alimentos, el Comité tuvo en consideración los principios expuestos en *Principles for the safety assessment of food additives and contaminants in food* (Anexo 1, referencia 76), en informes previos del Comité en los que se habían considerado los residuos de fármacos de uso veterinario en los alimentos (Anexo 1, referencias 56, 59 y 62) y en el informe de la Consulta Mixta FAO/OMS de Expertos en Residuos de Fármacos de Uso Veterinario en los Alimentos (1). El Comité consideró apropiado y útil señalar estos principios generales (véanse las secciones 2.1.2 y 2.1.3), pero creyó que convenía fomentar la innovación y otros descubrimientos en campos como los de toxicología y análisis de residuos y, con ese fin, no deseaba ser indebidamente rígido en sus requisitos de información y su interpretación de los principios.

2.1.1 *Definiciones*

El Comité aceptó las siguientes definiciones, que había adoptado el Comité del Codex sobre Residuos de Fármacos de Uso Veterinario en los Alimentos (2):

Un «fármaco de uso veterinario» es «cualquier sustancia aplicada o administrada a un animal productor de alimentos, por ejemplo de carne y leche, aves, peces o abejas, ya sea que se emplee para fines terapéuticos, profilácticos o de diagnóstico o para modificación de las funciones fisiológicas del comportamiento». Los «residuos de fármacos de uso veterinario» incluyen «los compuestos de origen y/o sus metabolitos en cualquier parte comestible del producto de origen animal y los residuos de impurezas afines del fármaco en cuestión».

2.1.2 *Información necesaria sobre los fármacos objeto de evaluación*

Características generales

El Comité debe asegurarse de que todo fármaco de uso veterinario que evalúe esté bien caracterizado, en lo que se refiere a la sustancia activa y a sus principales impurezas. Se necesitan detalles de las características químicas y físicas del fármaco, incluidas las impurezas. Además, habrá que describir el proceso de elaboración y demostrar la continuidad y calidad del producto acabado; el proceso deberá permitir la obtención de un producto duplicable.

Las sustancias que deberán ser evaluadas por el Comité se habrán de registrar como fármacos de uso veterinario al menos en un país.

Modalidades de empleo

Habrán que presentar datos sobre las modalidades de empleo de cada fármaco de uso veterinario, incluso información sobre lo que se reconocen como buenas prácticas veterinarias o de cría en diferentes condiciones locales. Se necesita información sobre los fines para los que se emplea el producto, las dosis utilizadas, los métodos de administración, las especies objetivo y el periodo de abstención

recomendado.¹ En algunos casos quizá sea necesario que el Comité se asegure de que los periodos de abstención recomendados puedan observarse en la práctica.

Características farmacológicas

Conviene disponer de información sobre la actividad farmacológica de la sustancia y sus mecanismos de acción.

Criterios analíticos

Habrà que especificar los métodos de análisis que se necesitan para detectar, cuantificar e identificar residuos de fármacos de uso veterinario; apoyar los estudios toxicológicos, de metabolismo de productos farmacéuticos y de farmacodinamia; apoyar los estudios sobre residuos de compuestos que se someterán a evaluación del Comité; y satisfacer las necesidades de las entidades de salud pública. Será preciso evaluar los resultados obtenidos con los métodos analíticos, según proceda, de acuerdo con parte o la totalidad de los criterios indicados a continuación:

- a) exactitud,
- b) precisión,
- c) especificidad,
- d) sensibilidad,
- e) duplicabilidad,
- f) fiabilidad,
- g) costo-eficacia.

Para la aplicación de los métodos analíticos empleados en los estudios toxicológicos, de metabolismo de productos farmacéuticos y de farmacodinamia, los criterios (a) a (e) son los más importantes. En el caso de los métodos empleados en los estudios de agotamiento de residuos efectuados en condiciones prácticas (por ejemplo, para permitir el establecimiento de una Concentración Admisible de Residuos de un fármaco empleado de acuerdo con buenas prácticas de cría), los criterios (a) a (f) son importantes. Será preciso evaluar los métodos analíticos que pretenden emplear las entidades de salud pública para los exámenes de detección de residuos en los alimentos de

¹ El periodo de abstención después de la administración de un medicamento es el tiempo durante el cual no se deben emplear los animales ni sus productos (obtenidos por medio de la pesca, el ordeño, el sacrificio, la recogida de huevos, etc.) para consumo humano.

origen animal siguiendo los siete criterios citados en cada caso de interés.

Los criterios enumerados deberán considerarse en evaluaciones de los métodos analíticos cualitativos y cuantitativos (incluidos los de confirmación). Además, es esencial poner en marcha programas de garantía y control de la calidad para asegurarse de que los métodos analíticos produzcan resultados aceptables, según los criterios que se necesita aplicar.

Metabolismo y farmacocinética

Antes de poder evaluar la inocuidad de los residuos de un fármaco particular de uso veterinario, se necesitan generalmente estudios metabólicos apropiados con el animal productor de alimentos para determinar y cuantificar los residuos. Esos estudios deben simular las condiciones de empleo del fármaco en la cría de la manera más práctica posible. Habrá que examinar la farmacocinética de los residuos desde el momento de administración del fármaco hasta cuando los animales entran a la cadena alimentaria humana.

Quizá se necesiten estudios metabólicos en las especies de animales empleadas para investigaciones toxicológicas, con el fin de asegurarse de que esos animales de laboratorio estén expuestos a la misma gama de compuestos que los seres humanos que consumen los productos de origen animal.

Datos toxicológicos

Cualquiera que sea el producto farmacéutico que pretenda evaluar el Comité, es indispensable disponer de datos toxicológicos sobre los residuos de mayor importancia encontrados en las especies productoras de alimentos, es decir, el compuesto de origen o sus metabolitos o ambos. La evaluación de la inocuidad de un residuo depende de su concentración, su biodisponibilidad y su toxicidad potencial.

Se han establecidos criterios para los requisitos de examen para efectos de evaluación de la inocuidad de los aditivos alimentarios y contaminantes de los alimentos (Anexo 1, referencia 76). Muchos de estos criterios son aplicables a los residuos de fármacos de uso veterinario. La amplitud de los datos toxicológicos necesarios no depende sólo de la posible exposición del ser humano al compuesto de interés, sino también, por ejemplo, del hecho de que el compuesto se encuentre normalmente en los tejidos humanos (véase la sección 3.2.1).

Cuando los medicamentos destinados a uso veterinario se emplean también con fines terapéuticos en seres humanos, es posible que se disponga de datos de informes de casos humanos o de estudios epidemiológicos. Esos datos no sólo influyen en el volumen de información toxicológica exigido en los estudios efectuados con animales, sino que pueden proporcionar pruebas importantes de posibles reacciones adversas en seres humanos que no son detectables en modelos animales (véase, por ejemplo, la sección 3.1 sobre el cloranfenicol).

El Comité subrayó la importancia de comprender mejor los mecanismos que intervienen en los efectos tóxicos, en lugar de seguir un método de verificación detallada de los requisitos fijados para las pruebas toxicológicas. Por ejemplo, algunas veces pueden ser útiles los estudios que no se necesitan normalmente para evaluación, tales como los de inmunotoxicidad o neurotoxicidad.

Estudios de agotamiento de residuos en condiciones prácticas

El Comité indicó que los ensayos prácticos con fármacos de uso veterinario que se ajustan a los criterios indicados a continuación proporcionarán, por lo general, suficiente información sobre el agotamiento de residuos y permitirán fijar los periodos aceptables de abstención en cada caso, siguiendo buenas prácticas veterinarias y de cría:

- a) El modo de administración, la dosis y la formulación del fármaco deben ser los mismos propuestos para el (los) uso(s) que se pretende darle en el caso de animales productores de alimentos.
- b) Los grupos de origen animal deben ser suficientemente grandes para poder hacer una buena evaluación estadística de los datos.
- c) Después de tratar a los animales con el fármaco, se habrán de recoger tejidos y líquidos biológicos en horas determinadas para análisis de residuos, de manera que se pueda recomendar un periodo de abstención determinado.

2.1.3 *Evaluación de datos*

Puntos finales de evaluación

Cuando es posible y pertinente, se emplea como punto final de la evaluación toxicológica una IDA basada en la determinación de

una concentración de efecto nulo observada a partir de datos toxicológicos o de estudios en seres humanos y la aplicación de un factor conveniente de inocuidad. Sin embargo, las deficiencias de los datos toxicológicos pueden dificultar algunas veces el establecimiento de dicha concentración. En otros casos, puede ser inapropiado fijar una IDA, por ejemplo, cuando un compuesto evaluado como residuo de un fármaco veterinario también se encuentra normalmente en el cuerpo humano (véase, por ejemplo, la discusión sobre el estradiol-17B en la sección 3.2.1).

Evaluación de toxicidad

Los residuos de fármacos de uso veterinario pueden encontrarse en combinación de tres formas principales, a saber, libres, conjugados y con enlaces covalentes a los constituyentes celulares.

El Comité reconoció que los residuos con enlaces covalentes forman una gran parte del total de residuos de ciertos compuestos. Se propuso que los principios para evaluar los efectos biológicos, incluida la biodisponibilidad, de estas clases de residuos se incluyera como tema de discusión en una reunión futura.

La IDA de un fármaco se basa de ordinario en la toxicidad del producto de origen más bien que de su(s) metabolito(s). Sin embargo, algunas veces puede ser necesario calcular la IDA de metabolitos particulares.

Concentración admisible de residuos

Cuando se establece una IDA, la consideración de la ingesta estimada de alimentos pertinentes por parte de los seres humanos permite determinar la concentración inocua y admisible de residuos en los respectivos tejidos de origen animal.

Si la concentración de residuos estimada a partir de ensayos supervisados, cuando se administra el fármaco según buenas prácticas de cría, es inferior a la que se considera toxicológicamente admisible, la determinada por la buena práctica señalará la Concentración Admisible de Residuos recomendada por el Comité, siempre y cuando haya métodos prácticos para el análisis ordinario de residuos.

Si la concentración de residuos encontrada en la práctica es superior a la que se ha determinado admisible por medio de los datos sobre evaluación toxicológica y consumo, quizá sea necesario modificar el empleo del fármaco en los animales productores de alimentos para reducir la concentración de residuos en los tejidos comestibles a un índice admisible. Entre las posibles modificaciones están

la prolongación de los periodos de abstención y el cambio de la dosificación del fármaco o de su método de administración.

Cuando se ha determinado que una IDA es innecesaria porque el compuesto de interés es producido en forma endógena por los seres humanos y los animales, tampoco se necesita establecer una Concentración Admisible de Residuos. En otro caso extremo, cuando no se ha asignado ninguna IDA porque, por razones toxicológicas, no se puede garantizar la inocuidad del compuesto, tampoco debe establecerse una Concentración Admisible de Residuos.

Aspectos microbiológicos

Los principios aquí señalados se aplican a la evaluación de residuos de todos los fármacos de uso veterinario. No obstante, para el establecimiento de los límites de tolerancia de los residuos de ciertos agentes quimioterapéuticos también es preciso tener en cuenta las propiedades antimicrobianas de los residuos. Dichas propiedades se convertirán en el factor determinante de la evaluación de la inocuidad cuando la toxicidad de las sustancias que se pretende considerar (por ejemplo, tetraciclinas, antibióticos β -lactámicos) es tan baja que sus residuos en los alimentos podrían tolerarse, en lo que se refiere al aspecto toxicológico, aun en un punto máximo de concentraciones tisulares de eficacia terapéutica, es decir, sin ningún periodo de abstención.

En el aspecto microbiológico, la preocupación por la inocuidad de los alimentos se centra en la posibilidad de que los *residuos* de agentes antimicrobianos ingeridos por medio de alimentos de origen animal constituyan o no un peligro para la salud humana, al ejercer presión selectiva en la flora intestinal y, de esa forma, favorecer la proliferación de microorganismos con resistencia natural o adquirida.

Considerando la importancia de este punto, el Comité recomendó la preparación de un documento de trabajo detallado que se considerará en una futura reunión.

2.2 Principios básicos para la evaluación de las sustancias incluidas en el orden del día

Es posible que los alimentos contengan residuos de fármacos de uso veterinario como consecuencia del empleo de medicamentos como agentes terapéuticos y profilácticos en la práctica veterinaria

o como agentes promotores del crecimiento. El Comité reconoció que ciertas sustancias con actividad hormonal empleadas como promotoras del crecimiento se administran a los animales con otros fines. Llegó a la conclusión de que los residuos de un medicamento empleado para promover el crecimiento deben considerarse aparte de los del mismo producto utilizado para otros fines, porque en este último caso (a) la administración del fármaco podría realizarse por una vía diferente y (b) quizá habría que determinar y observar un periodo de abstención diferente, de conformidad con buenas prácticas veterinarias. Por tanto, el Comité no consideró los residuos de fármacos con actividad hormonal empleados para fines distintos de la promoción del crecimiento.

3. OBSERVACIONES SOBRE LOS RESIDUOS DE DETERMINADOS FARMACOS DE USO VETERINARIO

El Comité volvió a evaluar la inocuidad de una sustancia antimicrobiana y de dos agentes xenobióticos promotores del crecimiento con actividad hormonal; evaluó por primera vez la inocuidad de tres hormonas endógenas empleadas como agentes promotores del crecimiento.

3.1 Agentes antimicrobianos

Cloranfenicol

El cloranfenicol se consideró antes de la 12ª reunión del Comité (Anexo 1, referencia 17). En su actual reunión, el Comité consideró los datos sobre residuos y extensos datos toxicológicos, además de informes de los resultados de la exposición humana al fármaco con fines terapéuticos. La exposición humana al cloranfenicol puede ocasionar anemia aplásica, un trastorno raro pero a menudo mortal. El Comité llegó a la conclusión de que se podía establecer una relación dosis-respuesta en el caso de este efecto.

Se desconoce el mecanismo de la patogenia de la anemia aplásica, y no existe ningún modelo animal apropiado. Por tanto, no fue posible establecer la concentración de efecto nulo y no se pudo asignar una IDA al cloranfenicol porque no hubo forma de garantizar que los residuos en los alimentos de origen animal fueran inocuos para las personas sensibles. En consecuencia, el Comité no recomendó una Concentración Admisible de Residuos.

El Comité tomó nota de que, en el momento de la evaluación, el límite de detección de métodos de análisis fácilmente utilizables y fiables era de unos 10µg/kg.

El Comité recomendó que debería hacerse todo lo posible por reemplazar o prohibir el uso del cloranfenicol en animales productores de alimentos, en particular en aves ponedoras y animales en periodo de lactancia, porque las elevadas concentraciones de residuos ya tengan una actividad fisiológica similar o no.

No se preparó una monografía de los datos toxicológicos y sobre residuos.

3.2 Agentes promotores del crecimiento

El Comité evaluó la inocuidad de los residuos, en alimentos de origen animal, de cinco sustancias con actividad hormonal empleadas como agentes promotores del crecimiento. Tuvo conocimiento del uso terapéutico de algunas de estas sustancias en los animales, pero no consideró los residuos derivados de esos usos (véase la sección 2.2).

El Comité tomó nota de que varias de las sustancias con actividad hormonal incluidas en el orden del día se empleaban en mezclas de una con otra y recomendó que, cuando se combinaran sustancias con actividad fisiológica similar, deberían presentarse pruebas de que sus efectos hormonales son aditivos más que sinérgicos. El Comité determinó que deberían ofrecerse para evaluación los datos sobre residuos de cada una de las sustancias empleadas en conjunto, ya tengan una actividad fisiológica similar o no.

3.2.1 *Agentes endógenos promotores del crecimiento*¹

Estradiol-17β

En su 25ª reunión (anexo 1, referencia 56), el Comité consideró el uso de sustancias con actividad hormonal en la producción animal y llegó a la conclusión de que el estradiol-17β no debería ser causa de preocupación cuando se emplea en la debida forma para dicha producción. Esta conclusión se basó en el hecho de que el consumo

¹ En esta sección se incluyen referencias bibliográficas puesto que no se han preparado monografías toxicológicas (en las que normalmente se enumeran esas referencias) del estradiol-17β, la progesterona ni la testosterona.

de carne de animales tratados con estradiol-17 β contribuyó en forma muy limitada a la totalidad de la ingesta dietética normal de sustancias estrogénicas, y de que la cantidad de estradiol-17 β ingerida en la carne fue pequeña en comparación con la producida en forma endógena por el ser humano. El Centro Internacional de Investigaciones sobre el Cáncer evaluó el estradiol-17 β en 1974, 1979 y 1987 (4-6).

En la actual reunión el Comité consideró el uso del estradiol-17 β en el ganado como agente promotor del crecimiento, teniendo en cuenta la información sobre las modalidades de empleo, los residuos en los animales, la metodología analítica, los datos toxicológicos obtenidos en experimentos con animales de laboratorio y varias observaciones en sujetos humanos.

El estradiol-17 β , solo o junto con otras sustancias con actividad hormonal, se administra al ganado bovino por implante subcutáneo, de ordinario en la oreja, para mejorar el índice de aumento de peso y la eficiencia de utilización del alimento.¹ La tasa de liberación de un tipo de implante comercial es aproximadamente de 60 ug diarios por animal (7).

El Comité tuvo a su disposición los resultados de estudios de la actividad biológica (8-14), carcinogenicidad (15-28), embriotoxicidad (29) y mutagenicidad (30-32) del estradiol-17 β . La administración oral y parenteral de estradiol-17 β puede aumentar la incidencia de tumores en animales de experimentación (15-28, 33-36). Estos tumores ocurren sobre todo en tejidos con elevadas concentraciones de receptores de hormonas específicas que normalmente responden a un estímulo proveniente de una hormona particular. El Comité llegó a la conclusión de que la respuesta carcinogénica se relacionaba con la actividad hormonal del estradiol-17 β en concentraciones mucho mayores que las necesarias para que se produzca una respuesta fisiológica. Los resultados de los estudios de mutagenicidad fueron negativos.

El Comité tomó nota de que el estradiol-17 β existe naturalmente en todos los mamíferos, incluido el ser humano. Por tanto, la hormona se encuentra en los productos comestibles de mamíferos que todavía no se han tratado con implantes. Estas concentraciones básicas varían mucho según la edad y el sexo de cada especie animal. Las mayores concentraciones naturales se encuentran en las hembras gestantes. Los estudios con materiales marcados con sustancias ra-

¹ Esto significa la eficiencia de conversión del alimento en tejidos comestibles.

diactivas muestran que el uso del estradiol-17 β como agente promotor del crecimiento puede aumentar de dos a cinco veces las concentraciones en determinados animales, según la clase de tejido analizado. Los incrementos máximos ocurren en el hígado y en los tejidos grasos de novillos y terneros que reciben implantes, sin que se produzca ningún efecto en las concentraciones musculares. Pese a su incremento, las concentraciones de estradiol-17 β en estos animales están dentro de la escala normal observada en bovinos no tratados de diferentes tipos y edades. No hubo datos suficientes sobre las concentraciones normales en algunas clases de animales que pueden ser tratados con estradiol-17 β , en particular en terneros empleados para la producción de carne, para determinar si las mayores concentraciones producidas por los implantes de estradiol-17 β están o no están dentro de la escala normal correspondiente a animales no tratados de cada clase.

El Comité comparó la ingesta de estradiol-17 β que podría producirse por el consumo de carne de animales tratados con la producción diaria normal de estradiol-17 β en seres humanos. Por ejemplo, la cantidad media de estradiol-17 β producida diariamente por los hombres (48 μ g, 37) y las mujeres embarazadas (37,8 mg, 38) es superior, respectivamente, en proporción de 15 000 veces y de varios millones de veces a la cantidad contenida en una proporción de carne de 500 g de un animal tratado con la hormona siguiendo buenas prácticas de cría. Aun en los jóvenes en edad inmediatamente anterior a la pubertad, la cantidad de estradiol-17 β producida diariamente (6,5 μ g, 39) es mil veces superior a la obtenida del consumo de 500 g de carne tratada. Por tanto, el Comité llegó a la conclusión de que la cantidad de estradiol-17 β exógeno ingerido en la carne de animales tratados no puede ejercer un efecto hormonal ni tampoco un efecto tóxico en sujetos humanos.

El Comité consideró innecesaria una IDA para una hormona que se produce en forma endógena en los seres humanos y que muestra una gran variación de sus concentraciones según la edad y el sexo. Llegó a la conclusión de que existen pocas probabilidades de que los residuos provenientes del uso del estradiol-17 β , como agente promotor del crecimiento, con buenas prácticas de cría, presenten un peligro para la salud humana.

El Comité reconoció que la mayoría de los métodos de análisis del estradiol-17 β son radioinmunovaloraciones, que por lo general tienen un elevado coeficiente de variación en las concentraciones medidas. Si bien estos métodos pueden ser satisfactorios para determi-

nar las concentraciones de estradiol-17 β en situaciones de experimentación, sería preciso introducir mejoras si se necesitaran métodos analíticos ordinarios para el control de los residuos.

Sobre la base de su evaluación de la inocuidad de los residuos del estradiol-17 β , y en vista de la dificultad de determinar las concentraciones de residuos atribuibles al uso de esta hormona como agente promotor del crecimiento del ganado, el Comité llegó a la conclusión de que no era necesario establecer una Concentración Admisible de Residuos.

Se preparó una monografía en la que se resumieron los datos sobre residuos. No se preparó una monografía toxicológica.

Progesterona

En su 25^a reunión (anexo 1, referencia 56), el Comité llegó a la conclusión de que, para la evaluación de la inocuidad de los residuos, deberían considerarse en forma similar la progesterona y el estradiol-17 β ; determinó que era poco probable que existiera alguna causa de preocupación cuando esta última hormona se empleaba en la debida forma en la producción animal (véase la página 18). La progesterona fue evaluada por el Centro Internacional de Investigaciones sobre el Cáncer en 1974, 1979 y 1987 (40-42).

En la actual reunión, el Comité consideró el uso de la progesterona como agente promotor del crecimiento del ganado, teniendo en cuenta la información sobre las modalidades de empleo, los residuos en los animales, la metodología analítica, los datos toxicológicos provenientes de experimentos con animales de laboratorio y las observaciones hechas en sujetos humanos.

La progesterona, junto con el estradiol-17 β , se administra a novillos y terneros mediante implante subcutáneo en la oreja para mejorar el índice de aumento de peso y la eficiencia de utilización del alimento.

Los datos de que dispuso el Comité incluyeron los resultados de estudios de la actividad biológica (9, 10, 12, 41, 43, 44), carcinogenicidad (21, 23, 36, 41, 42, 45-47) y mutagenicidad (48). Todos los estudios de carcinogenicidad se realizaron con administración parenteral de progesterona y se destinaron a comprobar el efecto de ésta junto con carcinógenos conocidos o con otras hormonas. En el pequeño número de animales tratados únicamente con progesterona en estos estudios, la incidencia de tumores de la glándula mamaria, los ovarios, el útero y la vagina fue superior a la observada en los testi-

gos (42, 45, 49). Estos efectos en la producción de tumores se observaron sólo con dosis de progesterona que causan obvios efectos hormonales. El Comité llegó a la conclusión de que el efecto de la progesterona en la producción de tumores guardaba relación directa con su actividad hormonal y, por tanto, no se producirían tumores por el consumo de progesterona en concentraciones que no fueran suficientes para causar efectos hormonales.

Los residuos en los tejidos comestibles se estudiaron después de administrar al ganado progesterona marcada con sustancias radiactivas, y de analizar los productos metabólicos mediante cromatografía de líquidos de alta sensibilidad. En el hígado, los principales metabolitos fueron 3 α -hidroxi-5 β -pregnan-20-ona y 5 β -pregnano-3 α -20 β -diol, mientras en el riñón los principales metabolitos fueron 20 β -hidroxipregn-4-en-3-ona, 3 α - y 3 β -hidroxi-5 α -pregnan-20-ona y 5 α -pregnano-3 β , 20 β -diol. En la grasa, el principal componente fue la progesterona sin ninguna modificación. También se midieron las concentraciones de progesterona en los tejidos de novillos tratados empleando una técnica de radioinmunovaloración sensible en bajas concentraciones de ng/kg y se descubrió que había aproximadamente 0,4 μ g/kg en los músculos, el hígado y los riñones y 3,5 μ g/kg en la grasa; estas concentraciones se pueden comparar con las normales de unos 0,2 μ g/kg en los músculos, el hígado y los riñones y de cerca de 2,5 μ g/kg en la grasa de animales no tratados.

La progesterona, al igual que el estradiol-17 β y la testosterona, existe naturalmente en los mamíferos y, de ordinario, se encuentra en los productos lácteos y los tejidos de animales no tratados (50). En los tejidos comestibles de los animales tratados con progesterona junto con estradiol-17 β , las concentraciones de residuos son el doble de las observadas en los tejidos de animales no tratados. No obstante, las concentraciones de progesterona encontradas en la carne de animales tratados con implantes, observando buenas prácticas de cría, son sumamente bajas en comparación con la cantidad de progesterona endógena producida diariamente por los seres humanos. Aun en jóvenes de edad inmediatamente anterior a la pubertad, los 300 ng de progesterona suplementaria derivados de una porción de 500 g de carne de animales tratados se considera inferior a la cantidad de progesterona endógena producida diariamente (unos 150 μ g) (51). Además, en las clases de animales estudiados, las concentraciones de residuos de progesterona en los animales tratados están dentro de la escala normal de concentraciones observada en bovinos no tratados de diferentes tipos de edades.

El Comité concluyó que la cantidad de progesterona exógena ingerida en la carne de animales tratados no podría tener un efecto hormonal ni tóxico para los seres humanos.

El Comité estimó que no era necesario establecer una IDA para una hormona que se produce en forma endógena en los seres humanos y presenta una marcada variación fisiológica en sus concentraciones según la edad y el sexo. Llegó a la conclusión de que los residuos provenientes del uso de progesterona como agente promotor del crecimiento, con buenas prácticas de zootecnia, presenta pocas probabilidades de peligro a la salud humana.

Sobre la base de su evaluación de la inocuidad de los residuos de progesterona, y en vista de la dificultad de determinar las concentraciones de residuos atribuibles al uso de esta hormona como agente promotor del crecimiento en el ganado, el Comité concluyó que no era necesario establecer una Concentración Admisible de Residuos.

Se preparó una monografía de los datos sobre residuos. No se preparó una monografía toxicológica.

Testosterona

En su 25ª reunión, el Comité llegó a la conclusión de que, para la evaluación de la inocuidad de los residuos, deberían observarse consideraciones similares para el examen de la testosterona y del estradiol-17 β y que era poco probable que se presentara alguna causa de preocupación al emplear esta última hormona en forma apropiada en la producción animal (véase la página 18). La testosterona fue evaluada por el Centro Internacional de Investigaciones sobre el Cáncer en 1974, 1979 y 1987 (52-54).

En su actual reunión, el Comité consideró el uso de la testosterona como agente promotor del crecimiento del ganado, teniendo en cuenta la información sobre las modalidades de empleo, los residuos en los animales, la metodología analítica, los datos toxicológicos de experimentos realizados con animales de laboratorio y las observaciones hechas en sujetos humanos.

La testosterona, junto con el estradiol-17 β , se administra a novillas mediante implante subcutáneo en la oreja para mejorar el índice de aumento de peso y la eficiencia de utilización del alimento.

Los residuos en los tejidos comestibles de novillas vacías se han estudiado mediante radioinmunovaloración. Treinta días después del implante de testosterona y de estradiol-17 β , las concentraciones medias de testosterona en la grasa habían aumentado de 26 a 340 ng/kg, en los músculos de 20 a 100 ng/kg, en el hígado de 13 a

34 ng/kg y en los riñones de 190 a 450 ng/kg. Estas concentraciones se redujeron luego progresivamente hasta alcanzar las previstas para la hormona endógena sólo a los 120 días.

El Comité consideró los resultados de estudios sobre carcinogenicidad (55-63), mutagenicidad (32, 64-66) y embriotoxicidad (67-70). Los estudios de carcinogenicidad implicaron administración de testosterona por inyección subcutánea (55-61, 63) o implante (59, 61, 62) en roedores y conejos. No se dispone de los resultados de los estudios de alimentación animal. En roedores tratados con elevadas dosis de testosterona, la incidencia de tumores uterinos fue «sorprendentemente elevada» (61) y la de tumores de la próstata, mucho mayor que en los testigos (62). El Comité consideró que estos tumores fueron el resultado de la actividad hormonal de la testosterona.

La testosterona es producida normalmente por todas las especies de mamíferos. Cuando se tratan las novillas de acuerdo con buenas prácticas de cría, las concentraciones de residuos en los tejidos comestibles pueden aumentar al doble, pero son mínimas cuando se comparan con las cantidades de testosterona que producen de ordinario los seres humanos (71-73). Aun la cantidad de testosterona endógena producida diariamente por las niñas antes de la pubertad (32 µg) es equivalente a casi mil veces la cantidad de testosterona que se consumiría en una porción de 500 g de carne de un animal tratado (40 ng). El Comité determinó que la cantidad de testosterona exógena e ingerida en tejidos comestibles de animales tratados no podría tener ningún efecto hormonal ni tóxico para el ser humano.

El Comité consideró que no era necesario establecer una IDA para una hormona que producen en forma endógena los seres humanos y que muestra gran variación fisiológica en sus concentraciones según la edad y el sexo. Determinó que los residuos resultantes del uso de testosterona como agente promotor del crecimiento, empleando buenas prácticas de cría presentan pocas posibilidades de peligro para la salud humana.

Sobre la base de su evaluación de la inocuidad de los residuos de testosterona, y en vista de la dificultad de determinar las concentraciones de residuos atribuibles al uso de esta hormona como agente promotor del crecimiento del ganado, el Comité concluyó que no era necesario establecer una Concentración Admisible de Residuos.

Se preparó una monografía en la que se resumieron los datos sobre residuos. No se preparó una monografía toxicológica.

3.2.2 Agentes xenobióticos promotores del crecimiento

Acetato de trembolona

El acetato de trembolona (TBA) se evaluó en las 26ª y 27ª reuniones del Comité (anexo 1, referencias 59 y 62). El uso del TBA como agente anabólico se consideró provisionalmente aceptable y se solicitaron los resultados de estudios en marcha para determinar la concentración hormonal de efecto nulo en primates no humanos.

En la actual reunión, el Comité consideró la información sobre las modalidades de empleo, los residuos en los animales, la metodología analítica y los datos toxicológicos.

El TBA es un esteroide sintético con propiedades anabólicas. En la posición 17 de la molécula es posible que se formen los epímeros α y β . El epímero β del TBA es el producto comercial. Se administra al ganado solo o junto con estradiol-17 β o zeranol como implante subcutáneo en la oreja para mejorar el índice de aumento de peso, la eficiencia de conversión del alimento y la retención de nitrógeno. Por lo general, se implanta de 60 a 90 días antes de la fecha prevista de sacrificio del animal.

Las radioinmunovaloraciones permiten detectar la trembolona α y β libre y conjugada (TBOH α y β) en concentraciones de 75 ng/kg en los tejidos. Las radioinmunovaloraciones enzimáticas tienen los mismos límites bajos de detección. Los métodos químicos en los que se utiliza cromatografía de líquidos de alta sensibilidad y cromatografía de gases con espectrometría de masas son sensibles en escala de 1-10 μ g/kg. Aunque estos métodos químicos no tienen los bajos límites de detección de las radioinmunovaloraciones, son más específicos.

Después de administrarse al ganado, el TBA se hidroliza rápidamente y se convierte en TBOH, cuyo principal metabolito es el TBOH α , que se encuentra en las excretas, la bilis y el hígado. En los músculos, la mayor parte de estas sustancias se encuentra en forma de TBOH β . Los experimentos con implantes de 200 mg de TBA marcado con sustancias radiactivas en terneros y novillas mostraron que las concentraciones máximas de residuos se producen alrededor de 30 días después del implante. La máxima concentración media de residuos en formas equivalentes de TBOH fue de 50 μ /kg en el hígado, pero en los músculos fue sólo de 3 μ /kg.

Se habían presentado los resultados de los estudios solicitados en la 27ª reunión. Además, existían nuevos datos toxicológicos sobre re-

producción y mutagenicidad. El Comité analizó también los datos sobre metabolismo, teratogenicidad y carcinogenicidad ya existentes.

En estudios de toxicidad aguda en varias especies se demostró que el TBA es poco tóxico cuando se administra por vía oral.

Se han realizado experimentos en ratas para determinar el efecto del TBA durante la gestación, en la función reproductiva de generaciones múltiples y en el desarrollo de la progenie hasta el destete. El tratamiento con 0,3 y 0,5 mg/kg en la alimentación, equivalente a unos 20 a 30 µg diarios por kg de peso, guardó relación con índices medios semanales de peso de las ratas hembras sólo ligeramente superiores a los de los testigos y diferencias marginales en los parámetros empleados para el estudio de las camadas, en tanto que el tratamiento con TBA en proporción de 3,0 y 18,0 mg/kg en la alimentación guardó relación con un efecto hormonal. Se consideró que el TBA no tenía ningún efecto en el comportamiento reproductivo de la rata en concentración de 0,5 mg/kg en la alimentación, equivalentes a 30 µg diarios por kg de peso. No se observó ningún efecto teratogéno en dos estudios de alimentación efectuados con ratas con dosis muy elevadas de TBA. En una amplia gama de estudios de mutagenicidad *in vivo* e *in vitro*, se obtuvieron resultados negativos en todas las pruebas efectuadas con TBA, TBOH-β y TBOH-α, el principal metabolito del TBA, con excepción de la valoración de mutación en células de linfoma de ratón, que dio resultados equívocos con TBOH-β y TBOH-α. El Comité también tomó nota de un informe de un resultado equívoco en un estudio de transformación con TBOH-β en fibroblastos de embriones de hámsteres hecho en Siria y tuvo en cuenta la dificultad reconocida de interpretar los resultados de esta clase de estudio.

El Comité reafirmó la opinión expresada en su 27ª reunión respecto de los resultados de estudios de alimentación de larga duración efectuados con TBA en ratas y ratones (Anexo 1, referencia 62). Consideró que la hiperplasia hepática y los tumores observados en ratones que recibieron elevadas dosis de TBA (0,9-9 mg diarios por kg de peso) y el ligero incremento en la incidencia de tumores de las células de los islotes del páncreas de ratas que recibieron 1,85 mg diarios por kg de peso (la máxima dosis administrada en el estudio) fueron una consecuencia de la actividad hormonal del TBOH.

Por tanto, el Comité determinó que su evaluación de la inocuidad se podría basar en el establecimiento de la concentración hormonal de efecto nulo. Analizó un estudio hecho con monos rhesus machos castrados a los que se administró TBOH-β por vía oral y con-

sideró que este modelo podría ser pertinente para la población humana. Los monos rhesus machos castrados son muy sensibles a los compuestos con actividad antigonadrotrofica; por tanto, el Comité adoptó un método conservador empleando este estudio como base para establecer una IDA para el ser humano. Pese al pequeño número de ejemplares en cada grupo de monos estudiado, y a la avanzada edad de los animales empleados, el Comité determinó que la concentración hormonal de efecto nulo era de 2 µg diarios por kg de peso, basándose en la evaluación de los cambios histológicos en las vesículas seminales. En la hembra rhesus intacta, el TBA tuvo una clara concentración hormonal de efecto nulo de 10 µg diarios por kg de peso. El Comité consideró también que el cerdo era un modelo sensible para determinar los efectos hormonales y tomó nota de que en este caso también el TBA tuvo una concentración hormonal de efecto nulo de 2 µg diarios por kg de peso, sobre la base de la evaluación de los cambios patológicos observados en los testículos. En otro estudio realizado con cerdos se demostró que la actividad hormonal del TBOH-β era unas diez veces superior a la del TBOH-α. No existen datos sobre animales particulares en ninguno de los estudios realizados con cerdos.

Por falta de datos toxicológicos satisfactorios, el Comité no pudo establecer una concentración separada de efecto nulo para el metabolito TBOH-α. Señaló también que la rata no produce cantidades importantes de este metabolito, por lo que es desaconsejable la extrapolación de datos obtenidos en los experimentos con el epímero β en esa especie.

El Comité estableció una IDA provisional de 0 a 0,01 µg/kg de peso para el TBA, basándose en una concentración hormonal de efecto nulo de 2 µg diarios por kg de peso.

El Comité solicitó que se presentara la siguiente información en 1990:

- a) los informes finales, con datos comprobatorios, de los estudios de residuos tisulares en los que se haya administrado TBA sólo a novillas y junto con estradiol-17β a novillos;
- b) los datos sobre animales particulares obtenidos de tres estudios de hormonas en cerdos, que hayan sido revisados por el Comité;
- c) los resultados de un estudio de 90 días, en una especie apropiada, con TBOH-α administrado por vía oral.

El Comité recomendó una Concentración Admisible de Residuos provisional de 1,4 µg/kg de TBOH-β en la carne de res, sobre la base de una ingesta diaria de 500 g de carne por una persona de 70 kg.

El principal residuo en el hígado y los riñones es TBOH- β . Puesto que este epímero tiene una décima parte de la actividad hormonal de TBOH- β , el Comité estableció una Concentración Admisible de Residuos provisional de 14 $\mu\text{g}/\text{kg}$ en el hígado y los riñones.

El Comité reconoció que era necesario evaluar más detenidamente los datos relacionados con los residuos ligados de TBA antes de poder efectuar una evaluación definitiva de los datos correspondientes.

Se prepararon monografías de los datos toxicológicos y sobre residuos.

Zeranol

El zeranol fue evaluado en las 26ª y 27ª reuniones del Comité (Anexo 1, referencias 59 y 62), cuando aceptó provisionalmente el uso de este compuesto como agente anabólico para la producción de carne y pidió que se presentaran los resultados de los estudios sobre la concentración hormonal de efecto nulo en primates no humanos y de estudios adecuados de carcinogenicidad en dos especies de roedores.

En su actual reunión, el Comité consideró la información sobre las modalidades de empleo, los residuos en los animales, la metodología analítica y los datos toxicológicos.

El zeranol es un agente anabólico no esteroide administrado al ganado por implante subcutáneo en la oreja para mejorar el índice de aumento de peso y la eficiencia de utilización del alimento. El Comité tenía conocimiento de que en algunos países también se emplea esta sustancia en ovejas. Sin embargo, evaluó sólo su uso en el ganado bovino.

Los estudios efectuados con zeranol marcado con sustancias radiactivas y administrado por vía oral a ratas y monos e implantado en el ganado han demostrado que esta sustancia se metaboliza a zealanona y taleranol. En el ganado la tasa de utilización de la sustancia contenida en el implante alcanza su punto máximo después de 5 a 15 días y se desacelera con el tiempo. Al cabo de 65 días, queda un 60 % de la dosis inicial en el sitio del implante.

En el estudio efectuado con ganado bovino, cuando se administró zeranol observando buenas prácticas de cría, las máximas concentraciones medias de residuos, calculadas como equivalentes de zeranol, no fueron superiores a 0,2 $\mu\text{g}/\text{kg}$ en los músculos, 10 $\mu\text{g}/\text{kg}$ en el hígado, 2 $\mu\text{g}/\text{kg}$ en los riñones y 0,3 $\mu\text{g}/\text{kg}$ en la grasa en ningún momento después del implante.

Existen métodos analíticos sensibles para el estudio del zeranól y de algunos de sus metabolitos. Se han publicado detalles de varios métodos de radioinmunovaloración en los que se emplean anticuerpos policlonales o monoclonales. En otros métodos recién establecidos se emplean la quimioluminiscencia y las reacciones enzimáticas. Los métodos químicos incluyen la cromatografía de gases en tubos capilares del derivado trimetilsililéter del zeranól y la confirmación de ese derivado mediante detección con sustancias recogedoras de iones, con una linealidad que sobrepasa de la escala de 1 a 10 $\mu\text{g}/\text{kg}$, una precisión de $\pm 15\%$ y recuperación de 90%. En otro método químico se incorporan procedimientos eficientes de extracción del zeranól y de algunos de sus metabolitos y se puede efectuar su análisis en concentraciones de 1 $\mu\text{g}/\text{kg}$, cuantificación y confirmación mediante cromatografía de gases junto con espectrometría de masas empleando una derivación en columna y patrones internos.

Los datos toxicológicos de que dispuso el Comité incluyeron resultados de los estudios solicitados así como información sobre mutagenicidad, reproducción y teratogenicidad.

En estudios prolongados efectuados con ratones, ratas, perros y monos se ha demostrado que el zeranól es un estrógeno débil. La mayoría de los cambios observados ocurrieron en las glándulas mamarias y los órganos reproductivos. El zeranól no causó cambios en otros parámetros reproductivos en estudios con ratas ni tuvo ningún efecto teratógeno en éstas ni en ratones. El zeranól y sus metabolitos zearalanona y taleranol no demostraron ser mutagénicos en varias pruebas efectuadas en bacterias y mamíferos. El zeranól (en concentración no determinada) dio resultados positivos en la valoración de Rec (*Bacillus subtilis*) y el taleranol dio un resultado positivo en la prueba efectuada con células ováricas de hámsteres chinos cuando no hubo activación, pero en el caso contrario el resultado fue negativo.

En un estudio de carcinogenicidad realizado con ratas, las concentraciones dietéticas de zeranól hasta de 25 mg/kg (equivalentes a 1,25 mg diarios por kg de peso) tuvieron efectos estrogénicos pero no carcinógenos. En el estudio realizado con ratones, el zeranól tuvo efectos estrogénicos importantes en ratones machos en el grupo que recibió la mayor dosis, que fue de 15 mg/kg en la alimentación (equivalente a 2,25 mg diarios por kg de peso); estos ratones también mostraron una mayor tendencia a tumores del lóbulo anterior de la glándula pituitaria que los ratones del grupo testigo que arrojaron resultados negativos. Esos tumores raras veces ocurren espontáneamente

en ratones pero se ha comprobado que resultan de la administración de hormonas estrógenas. El grupo testigo que tuvo resultados positivos y que recibió una alimentación con 2,5 mg/kg de estradiol-17 β mostró tener una mayor incidencia de tumores del lóbulo anterior de la pituitaria que los animales que recibieron zeranól o los pertenecientes al grupo testigo con resultados negativos. Por tanto, el Comité determinó que el efecto tumorigeno del zeranól guardó relación con sus propiedades estrogénicas y que la determinación de una concentración de hormonas de efecto nulo permitiría estimar las concentraciones inocuas de exposición.

No fue posible establecer la concentración hormonal de efecto nulo en monos cinomolgos machos puesto que no se observaron efectos estrogénicos aun con las mayores dosis administradas (5 mg diarios por kg de peso). En monas macacas rhesus y cinomolgas intactas, se estableció la cantidad de 5 mg diarios por kg de peso como concentración hormonal de efecto nulo. En cinomolgas ovariectomizadas la concentración hormonal de efecto nulo fue de 0,05 mg diarios por kg de peso. El Comité concluyó que este modelo podía ser pertinente para la población humana y, puesto que la mona cinomolga ovariectomizada es muy sensible a las sustancias estrógenas, adoptó un método conservador empleando este estudio como base para establecer una IDA en seres humanos.

Se estableció una IDA de 0-0,5 μ g/kg de peso para el zeranól.

Para una persona de 70 kg que consuma 500 g diarios de carne, la máxima concentración permisible de residuos de zeranól en la carne sería de 70 μ g/kg de tejido comestible. Sin embargo, el Comité estimó conveniente señalar que las concentraciones de residuos de zeranól en la carne de animales tratados observando buenas prácticas de cría sería inferior a esa cifra. Por tanto, se estableció una Concentración Admisible de Residuos de zeranól en el ganado bovino cuando se emplea con buenas prácticas de cría; 10 μ g/kg en el hígado y 2 μ g/kg en los músculos. (Esta última concentración es superior a la observada en el ganado tratado con buenas prácticas de cría, pero es la mínima concentración compatible con los métodos analíticos prácticos que existen para el análisis ordinario de residuos.)

Se prepararon monografías de los datos toxicológicos y sobre residuos.

4. ASUNTOS EMANADOS DE LA PRIMERA REUNION DEL COMITE DEL CODEX SOBRE RESIDUOS DE FARMACOS DE USO VETERINARIO EN LOS ALIMENTOS

El Comité consideró los asuntos específicos que le presentó la primera reunión del Comité del Codex sobre Residuos de Fármacos de Uso Veterinario en los Alimentos (2). Muchos de esos asuntos ya se han abordado en la sección 2 del presente informe. El Comité subrayó los siguientes puntos suplementarios.

Concentraciones Admisibles de Residuos

El Comité consideró varios métodos para el esclarecimiento de las Concentraciones Admisibles de Residuos (véase la sección 2.1.3), pero hizo notar que no se había adoptado una definición precisa de este término. Empleó la siguiente definición de trabajo en su actual reunión:

La «Concentración Admisible de Residuos» de un fármaco de uso veterinario en los alimentos es la máxima concentración admisible de residuos en aquéllos. Se determina a partir de la IDA establecida por el Comité Mixto FAO/OMS de Expertos de Aditivos Alimentarios y de la ingesta diaria estimada de los alimentos respectivos y se ajusta, según sea necesario, para que sea compatible con las buenas prácticas veterinarias y de cría y los métodos analíticos prácticos.

Esta definición, junto con otros métodos para establecer Concentraciones Admisibles de Residuos, deberá revisarse en una futura reunión del Comité.

Código de práctica aplicable a los fármacos de uso veterinario

El Comité tomó nota de que el código estaba en vía de preparación por el Comité del Codex y pidió que se le mantuviera informado de la marcha de esta actividad.

Lista prioritaria de residuos de fármacos de uso veterinario

Al tomar nota de que se había establecido un procedimiento para fijar prioridades para consideración de los residuos de fármacos de uso veterinario en los alimentos propuestos por los Países Miembros del Códex, el Comité señaló que en los países tropicales se emplean para atención veterinaria muchos fármacos sobre los que no existen suficientes datos relativos a la inocuidad de los residuos. Reconoció que la evaluación de los residuos de esas sustancias podría plantear problemas, si no se presentan datos suficientes y se insta a todos los interesados a proporcionar la mejor información posible sobre esos productos cuando se les solicite.

5. ACTIVIDADES FUTURAS

1. Deberá prepararse un detallado documento de trabajo para consideración en una futura reunión del Comité sobre el posible peligro que representa para la salud humana la ingestión de residuos de agentes antimicrobianos administrados a los animales productores de alimentos.

2. Habrá que dar consideración en una futura reunión del Comité a la posibilidad de determinar el efecto biológico que tienen los residuos de fármacos de uso veterinario con enlaces covalentes a constituyentes celulares en los tejidos de origen animal.

6. RECOMENDACIONES A LA FAO Y LA OMS

1. En vista del gran número de fármacos de uso veterinario que exigen evaluación, se habrán de celebrar regularmente reuniones del Comité Mixto FAO/OMS de Expertos en Aditivos Alimentarios para evaluarlos.

2. Convendrá preparar pautas para las clases de datos sobre fármacos de uso veterinario que se deberán presentar al Comité con el fin de que éste pueda determinar la inocuidad de los residuos de dichos fármacos en los alimentos.

3. Una consideración importante al establecer prioridades para incluir ciertas sustancias en el orden del día debe ser el hecho de que estén registradas como fármacos de uso veterinario al menos en un país.

4. Convendrá presentar al Comité información sobre la ingesta de residuos de fármacos en los alimentos por parte de seres humanos, relativa a los productos de uso veterinario que se le presenten para evaluación.

5. La actividad biológica de ciertos fármacos de uso veterinario significa que éstos podrían tener repercusiones en las actividades de autoridades distintas de las interesadas directamente en la agricultura y la alimentación, por ejemplo, las encargadas de la salud ocupacional. Esas repercusiones deben señalarse a la atención de dichas autoridades a medida que se presente la necesidad.

6. Para determinar las concentraciones aceptables de residuos de fármacos en los tejidos animales, deberá fomentarse el continuo establecimiento de métodos de análisis sencillos y rápidos.

REFERENCIAS

1. *Residuos de medicamentos veterinarios en los alimentos* (Informe de una Consulta FAO/OMS de Expertos). Colección FAO: Alimentación y Nutrición, N° 32, 1985.
2. COMISIÓN DEL CODEX ALIMENTARIUS. *Report of the First Session of the Codex Committee on Residues of Veterinary Drugs in Food. Washington 27-31 October 1986*. Roma, Organización de las Naciones Unidas para la Agricultura y la Alimentación, 1986. (FAO, Documento inédito ALINORM 87/31; disponible en la FAO y la OMS).
3. Reglamento de los cuadros y comités de expertos. En: *Documentos Básicos*, 36ª ed. Ginebra, Organización Mundial de la Salud, 1986, 93-101.
4. *IARC monographs on the evaluation of carcinogenic risk of chemicals to man. Vol. 6. Sex hormones*. Lyon, Centro Internacional de Investigaciones sobre el Cáncer, 1974, págs. 99-115.
5. *IARC monographs on the evaluation of carcinogenic risk of chemicals to humans. Vol. 21. Sex hormones (II)*. Lyon, Centro Internacional de Investigaciones sobre el Cáncer, 1979, págs. 279-326.
6. *IARC monographs on the evaluation of carcinogenic risk of chemicals to humans. Overall evaluations of carcinogenicity: an up-date of IARC monographs, volumes 1-42. Suppl. 7*. Lyon, Centro Internacional de Investigaciones sobre el Cáncer, 1987, págs. 284-285.
7. WAGNER, J.F. Estradiol controlled release implants—efficacy and drug delivery. En: Meissonnier, E. ed. *Anabolics in animal production*. Francia, Office international des Epizooties, 1983, págs. 129-142.
8. GORSKI, J. Estrogen binding and control of gene expression in the uterus. En: *Handbook of physiology. Section 7: endocrinology*. Washington, DC, American Physiological Society, 1973, vol. II, parte I, págs. 525-536.
9. GORSKI, J. y GANNON, F. Current models of steroid hormone action: a critique. *Annual review of physiology*, **38**: 425-450 (1976).
10. GORSKI, J. y RAKER, B. Estrogen action in the uterus: the requisite for sustained estrogen binding in the nucleus. *Gynecologic oncology*, **2**: 249-258 (1974).

11. IARC monographs on the evaluation of carcinogenic risk of chemicals to humans. Vol. 21. Sex hormones (II). Lyon, Centro Internacional de Investigaciones sobre el Cáncer, 1979, págs. 33-134, 279-341.
12. JENSON, E. y DE SOMBRE, E.R. Estrogen-receptor interaction. *Science*, **182**: 126-134 (1973).
13. MURAD, F. y GILMAN, A.G. Estrogens and progestins. En: Goodman, L.S. y Gilman, A., ed. *The pharmacological basis of therapeutics*, 5^a ed. Nueva York, MacMillan, 1975, págs. 1423-1450.
14. SIITERI, P.K. y MACDONALD, P.C. Role of extraglandular estrogen in human endocrinology. En: *Handbook of physiology. Section 7: endocrinology*. Washington, DC, American Physiological Society, 1973, vol. II, parte 1, págs. 603-613.
15. BERN, H.A. ET AL. Use of the neonatal mouse in studying long-term effects of early exposure to hormones and other agents. *Journal of toxicology and environmental health*, Sup. 1: 103-116 (1976).
16. FURUKAWA, H. ET AL. Effect of sex hormones on the experimental induction of cancer in rat-stomach—a preliminary study. *Digestion*, **23**: 151-155 (1982).
17. HIGHMAN, B. ET AL. Neoplastic and preneoplastic lesions induced in female C₃H mice by diets containing diethylstilbestrol or 17 β -estradiol. *Journal of environmental pathology and toxicology*, **4**: 81-95 (1980).
18. HIGHMAN, B. ET AL. Pathological changes in female C₃H mice continuously fed diets containing diethylstilbestrol or 17 β -estradiol. *Journal of environmental pathology and toxicology*, **1**: 1-30 (1977).
19. HIGHMAN, B. ET AL. Osseous changes and osteosarcomas in mice continuously fed diets containing diethylstilbestrol or 17 β -estradiol. *Journal of the National Cancer Institute*, **67**: 340-349 (1981).
20. HUSEBY, R.A. Demonstration of a direct carcinogenic effect of estradiol on Leydig cells of the mouse. *Cancer research*, **40**: 1006-1013 (1980).
21. KLEDZIK, G.S. ET AL. Reduction of carcinogen-induced mammary cancer incidence in rats by early treatment with hormone or drugs. *Cancer research*, **34**: 2953-2956 (1974).
22. LUPULESCU, A. Hormonal regulation of epidermal tumor development. *Journal of investigative dermatology*, **77**: 186-195 (1981).
23. MCCORMICK, G.M. y MOON, R.C. Effect of increasing doses of estrogen and progesterone on mammary carcinogenesis in the rat. *European journal of cancer*, **9**: 483-486 (1973).
24. MORI, T. ET AL. Long-term effect of neonatal steroid exposure on mammary gland development and tumorigenesis in mice. *Journal of the National Cancer Institute*, **57**: 1057-1062 (1976).
25. NAGASAWA, H. ET AL. Long-term effects of progesterone or diethylstilbestrol with or without estrogen after maturity on mammary tumorigenesis in mice. *European journal of cancer*, **16**: 1583-1589 (1981).
26. RUDALI, G. ET AL. Dose-effects studies on estrogen induced mammary cancers in mice. *Biomedicine*, **29**: 45-46 (1978).
27. WELSCH, C.W. Interaction of estrogen and prolactin in spontaneous mammary tumorigenesis of the mouse. *Journal of toxicology and environmental health*, Suppl. 1: 161-175 (1976).
28. WELSCH, C.W. ET AL. 17 β -Oestradiol and Enovid mammary tumorigenesis in C3H/HeJ female mice: counteraction by concurrent 2-bromo-ergocryptine. *British journal of cancer*, **35**: 322-328 (1977).
29. SARKAR, K. ET AL. Embryo resorption following administration of steroidal com-

- pounds to rats in mid-pregnancy. *Canadian journal of veterinary research*, **50**: 433-437 (1986).
30. KOCHNAR, T.S. Inducibility of chromosome aberrations by steroid hormones in cultured hamster ovary cells. *Toxicology letters*, **29**: 201-206 (1985).
 31. PAREKH, C.K. ET AL. Genetic toxicology: *in vitro* tests for mutagenic potential of zeranol, zearalanone, and 17 β -estradiol. En: Meissonnier, E. ed. *Anabolics in animal production*. Francia, Office international des Epizooties, 1983, págs. 307-324.
 32. RICHOLD, M. An evaluation of the mutagenicity of anabolic hormones with particular reference to trenbolone. En: Meissonnier, E. ed. *Anabolics in animal production*. Francia, Office international des Epizooties, 1983, 297-306.
 33. LI, S.A. ET AL. Estrogen 2- and 4-hydroxylase activity, catechol estrogen formation, and implications for estrogen carcinogenesis in the hamster kidney. *Cancer research*, **45**: 181-185 (1985).
 34. LIEHR, J.G. Modulation of estrogen-induced carcinogenesis by chemical modifications. *Archives of toxicology*, **55**: 119-122 (1984).
 35. LIEHR, J.G. ET AL. Hormonal carcinogenesis: separation of estrogenicity from carcinogenicity. *Chemico-biological interactions*, **59**: 173-184 (1986).
 36. SCHUPPLER, J. ET AL. Assay of some endogenous and synthetic sex steroids for tumor-initiating activity in rat liver using the Soft-Farber system. *Carcinogenesis*, **4**: 239-241 (1983).
 37. GOBELSMANN, U. ET AL. Serum gonadotropins, testosterone, estradiol, and estrone levels prior to and following bilateral vasectomy. En: Lepow, I. H. y Crozier R. ed. *Vasectomy-immunologic and pathophysiologic effects in animals and man*. Nueva York, Academic Press, 1979, págs. 165-187.
 38. LITTLE, A.B. y BILLIAR, R.B. Endocrine disorders. En: Romney, S. L. et al., ed. *Gynecology and obstetrics. The health care of women*. Nueva York, McGraw-Hill, 1975, págs. 373-420.
 39. ANGSUSINGHA, K. ET AL. Unconjugated estrone, estradiol, and FSH and LH in prepubertal and pubertal males and females. *Journal of clinical endocrinology and metabolism*, **39**: 63-68 (1974).
 40. *IARC monographs on the evaluation of carcinogenic risk of chemicals to man. Vol. 6. Sex hormones*. Lyon, Centro Internacional de Investigaciones sobre el Cáncer, 1974, págs. 135-146.
 41. *IARC monographs on the evaluation of carcinogenic risk of chemicals to humans. Vol. 21. Sex hormones (II)*. Lyon, Centro Internacional de Investigaciones sobre el Cáncer, 1979, págs. 491-515.
 42. *IARC monographs on the evaluation of carcinogenic risk of chemicals to humans. Overall evaluations of carcinogenicity: an up-date of IARC monographs, volumes 1-42, Suppl. 7*. Lyon, Centro Internacional de Investigaciones sobre el Cáncer, 1987, págs. 296.
 43. FARBER, T. y ARCOS, M. *An approach for the regulation of the use of sex steroids in food-producing animals*. Rockville, Administración de Alimentos y Medicamentos de los EE.UU., sin fecha. (Informe disponible previa solicitud en Veterinary Medicine, U.S. Food and Drug Administration.)
 44. GILMAN, A.G. ET AL., ed. *Goodman and Gilman's the pharmacological basis of therapeutics*, 7^a ed. Nueva York, MacMillan, 1985.
 45. JONES, L.A. y BERN, H.A. Long-term effects of neonatal treatment with progesterone, alone and in combination with estrogen, on the mammary gland and reproductive tract of female BALB/cfC3H mice. *Cancer research*, **37**: 67-75 (1977).

46. JABARA, A.G. ET AL. Effects of time and duration of progesterone administration on mammary tumours induced by 7,12-dimethylbenz(a)anthracene in Sprague-Dawley rats. *British journal of cancer*, **27**: 63-71 (1973).
47. REUBER, M.D. y FIRMINGER, H.I. Effect of progesterone and diethylstilbestrol on hepatic carcinogenesis and cirrhosis in A x C rats fed N-2-fluoroenyldiacetamide. *Journal of the National Cancer Institute*, **29**: 933-943 (1962).
48. STENCHEVER, M.A. ET AL. Effect of selected estrogens and progestins on human chromosomes *in vitro*. *Obstetrics and gynecology*, **34**: 249-251 (1969).
49. FRANK, D.W. ET AL. Mammary tumors and serum hormones in the bitch treated with medroxyprogesterone acetate or progesterone for four years. *Fertility and sterility*, **31**: 340-346 (1979).
50. KUSHINSKY, S. *Safety aspects of the use of cattle implants containing natural steroids*. Syntex Research Laboratories, 1983. (Informe inédito presentado a la FAO por Syntex Research Laboratories.)
51. LIPPE, B.M. ET AL. Serum 17- α -hydroprogesterone, progesterone, estradiol, and testosterone in the diagnosis and management of congenital adrenal hyperplasia. *Journal of pediatrics*, **85**: 782-787 (1974).
52. *IARC monographs on the evaluation of carcinogenic risk of chemicals to man. Vol. 6. Sex hormones*. Lyon, Centro Internacional de Investigaciones sobre el Cáncer, 1974, págs. 209-217.
53. *IARC monographs on the evaluation of carcinogenic risk of chemicals to humans. Vol. 21. Sex hormones (II)*. Lyon, Centro Internacional de Investigaciones sobre el Cáncer, 1979, págs. 519-541.
54. *IARC monographs on the evaluation of carcinogenic risk of chemicals to humans. Overall evaluations of carcinogenicity: an up-date of IARC monographs, volumes 1-42. Suppl. 7*. Lyon, Centro Internacional de Investigaciones sobre el Cáncer, 1987, pág. 97.
55. GARDNER, W.U. The incidence of mammary tumors and the structure of mammary glands of estrogen-plus-testosterone-treated mice. *Cancer research*, **6**: 493 (1946).
56. HORNING, E.S. Carcinogenic action of androgens. *British journal of cancer*, **12**: 414-418 (1958).
57. KIMURA, T. y NANDI, S. Nature of induced persistent vaginal cornification in mice. IV. Changes in the vaginal epithelium of old mice treated neonatally with estradiol or testosterone. *Journal of the National Cancer Institute*, **39**: 75-93 (1967).
58. KIRKMAN, H. Steroid tumorigenesis. *Cancer*, **10**: 757-764 (1957).
59. MURPHY, J.B. The effect of castration, theelin and testosterone on the incidence of leukemia in a Rockefeller Institute strain of mice. *Cancer research*, **4**: 622-624 (1944).
60. MEISSNER, W.A. y SOMMERS, S.O. Endometrical changes after prolonged progesterone and testosterone administration to rabbits. *Cancer research*, **26**: 474-478 (1966).
61. VAN NIE, R. ET AL. A carcinogenic action of testosterone, provoking uterine tumours in mice. *Nature (London)*, **192**: 1303 (1961).
62. NOBLE, R.L. The development of prostatic adenocarcinoma in Nb rats following prolonged sex hormone administration. *Cancer research*, **37**: 1929-1933 (1977).
63. SCHENKEN, J.R. y BURNS, E.L. Spontaneous primary hepatomas in mice of strain C₃H. The effects of estrogens and testosterone propionate on their incidence. *Cancer research*, **3**: 693-696 (1943).

64. HENDERSON, L.M. ET AL. *An assessment of the carcinogenic potential of 17 β -hydroxytrenbolone and testosterone in an vitro cell transformation assay using mouse C3H10T1/2 cells.* Huntingdon Research Centre, 1987 (Informe inédito RSL 691/861257 presentado por el Huntingdon Research Centre, Inglaterra, a Roussel Uclaf, y por éste a la OMS).
65. HENDERSON, L.M. ET AL. *An assessment of the mutagenic potential of 17 β -hydroxytrenbolone in mammalian cells in vitro using the Chinese hamster V79/HPTR locus assay.* Huntingdon Research Centre, 1987. (Informe inédito RSL 712/861249 presentado por el Huntingdon Research Centre, Inglaterra, a Roussel Uclaf, y por éste a la OMS).
66. SCHIFFMANN, D. ET AL. Morphological transformation of Syrian hamster embryo fibroblasts by the anabolic agent trenbolone. *Archives of toxicology*, **58**: 59-63 (1985).
67. DREISBACH, R.H. The effects of steroid sex hormones on pregnant rats. *Journal of endocrinology*, **18**: 271-277 (1959).
68. GREEN, R.R. ET AL. Experimental intersexuality. The effect of antenatal androgens on sexual development of female rats. *American journal of anatomy*, **65**: 415-469 (1939).
69. JEAN, C. y JEAN, C. Action of androgens on the differentiation of nascent mammary glands in newborn rats. *Comptes rendus des séances de la Société de Biologie et de ses filiales*, **163**: 1754-1758 (1969).
70. KEELER, R.F. y BINNS, W. Teratogenic compounds of *Veratrum californicum* (Durand). V. Comparison of cyclopien effects of steroidal alkaloids from the plant and structurally related compounds from other sources. *Teratology*, **1**: 5-10 (1968).
71. BAIRD, D. ET AL. Steroid prehormones. *Perspectives in biology and medicine*, **11**: 384-421 (1968).
72. SAEZ, J.M. ET AL. Metabolic clearance rate and blood production rate of testosterone and dihydrotestosterone in normal subjects, during pregnancy, and in hyperthyroidism. *Journal of clinical investigation*, **51**: 1226-1234 (1972).
73. HORTON, R. y FRASIER, S.D. Androstenedione and its conversion to plasma testosterone in congenital adrenal hyperplasia. *Journal of clinical investigation*, **46**: 1003-1009 (1967).

ANEXO 1

INFORMES Y OTROS DOCUMENTOS Y RESULTANTES DE REUNIONES ANTERIORES DEL COMITE MIXTO FAO/OMS DE EXPERTOS EN ADITIVOS ALIMENTARIOS

1. *Principios generales que regulan el empleo de aditivos alimentarios* (Primer informe del Comité de Expertos). FAO: Reuniones sobre Nutrición, N° 15, 1957; OMS, Serie de Informes Técnicos, N° 129, 1957 (agotado).

2. *Métodos de ensayo toxicológico de los aditivos alimentarios* (Segundo informe del Comité de Expertos). FAO: Reuniones sobre Nutrición, N° 17, 1958; OMS, Serie de Informes Técnicos, N° 144, 1958 (agotado).
3. *Normas de identidad y de pureza para los aditivos alimentarios (sustancias conservadoras antimicrobianas y antioxidantes)* (Tercer informe del Comité de Expertos). Estas normas se revisaron y publicaron posteriormente con el título: *Normas de identidad y de pureza para los aditivos alimentarios*. Vol. 1. *Sustancias conservadoras antimicrobianas y antioxidantes*. Roma, Organización de las Naciones Unidas para la Agricultura y la Alimentación, 1962 (agotado).
4. *Normas de identidad y de pureza para los aditivos alimentarios (colores alimentarios)* (Cuarto informe del Comité de Expertos). Estas normas se revisaron y publicaron posteriormente con el título: *Normas de identidad y de pureza para los aditivos alimentarios*. Vol. 2. *Colores alimentarios*. Roma, Organización de las Naciones Unidas para la Agricultura y la Alimentación, 1963 (agotado).
5. *Evaluación de los peligros de carcinogénesis que entrañan los aditivos alimentarios* (Quinto informe del Comité de Expertos). FAO: Reuniones sobre Nutrición, N° 29, 1961; OMS, Serie de Informes Técnicos, N° 220, 1961 (agotado).
6. *Evaluación de la toxicidad de diversos antimicrobianos y antioxidantes* (Sexto informe del Comité de Expertos). FAO: Reuniones sobre Nutrición, N° 31, 1962; OMS, Serie de Informes Técnicos, N° 228, 1962.
7. *Normas de identidad y de pureza para los aditivos alimentarios y evaluación de su toxicidad: emulsificantes, estabilizadores, blanqueantes y maduradores* (Séptimo informe del Comité de Expertos). FAO: Reuniones sobre Nutrición, N° 35, 1964; OMS, Serie de Informes Técnicos, N° 281, 1964 (agotado).
8. *Normas de identidad y de pureza para los aditivos alimentarios y evaluación de su toxicidad: Colores alimentarios y algunos antimicrobianos y antioxidantes* (Octavo informe del Comité de Expertos). FAO: Reuniones sobre Nutrición, N° 38, 1965; OMS, Serie de Informes Técnicos, N° 309, 1965 (agotado).
9. *Normas de identidad y de pureza para diversas sustancias antimicrobianas y antioxidantes y evaluación de su toxicidad*. FAO: Reuniones sobre Nutrición, N° 38A, 1965; WHO/Food Add/24.65 (agotado).
10. *Normas de identidad y de pureza para diversos colores alimentarios y evaluación de su toxicidad*. FAO: Reuniones sobre Nutrición, N° 38B, 1966; WHO Food Add/66.25.
11. *Normas de identidad y de pureza para los aditivos alimentarios y evaluación de su toxicidad: diversas sustancias antimicrobianas, antioxidantes, emulsificantes, estabilizadores, agentes para tratamiento de las harinas, ácidos y bases* (Noveno informe del Comité de Experto). FAO: Reuniones sobre Nutrición, N° 40, 1966; OMS, Serie de Informes Técnicos, N° 339, 1966 (agotado).
12. *Normas de identidad y de pureza para los aditivos alimentarios y evaluación de su toxicidad: emulsificantes, estabilizadores y otras sustancias* (Décimo informe del Comité de Expertos). FAO: Reuniones sobre Nutrición, N° 43, 1967; OMS, Serie de Informes Técnicos, N° 373, 1967.
13. *Evaluación toxicológica de diversos antimicrobianos, antioxidantes, emulsificantes, estabilizadores, agentes para el tratamiento de las harinas, ácidos y bases*. FAO: Reuniones sobre Nutrición, N° 40A, B, C, 1967; WHO Food Add/67.29.
14. *Normas de identidad y de pureza para los aditivos alimentarios y evaluación de su toxicidad: Diversas sustancias aromatizantes y varios edulcorantes no nutritivos* (11° informe del Comité de Expertos). FAO: Reuniones sobre Nutrición, N° 44, 1968; OMS, Serie de Informes Técnicos, N° 383, 1968.

15. *Evaluación toxicológica de diversas sustancias aromatizantes y varios edulcorantes no nutritivos*. FAO: Reuniones sobre Nutrición, N° 44A, 1968; WHO/Food Add/68.33.
16. *Normas y criterios de identidad y de pureza de diversas sustancias aromatizantes y varios edulcorantes no nutritivos*. FAO: Reuniones sobre Nutrición, N° 44B, 1969; WHO/Food Add/69.31.
17. *Normas de identidad y de pureza para los aditivos alimentarios y evaluación de su toxicidad: algunos antibióticos* (12° informe del Comité de Expertos). FAO: Reuniones sobre Nutrición, N° 45, 1969; OMS, Serie de Informes Técnicos, N° 430, 1969.
18. *Normas de identidad y de pureza para algunos antibióticos*. FAO: Reuniones sobre Nutrición, N° 45A, 1969; WHO Food Add/69.34.
19. *Normas de identidad y de pureza para los aditivos alimentarios y evaluación de su toxicidad: algunos colores alimentos, emulsificantes, estabilizadores, antiaglutinantes y otras sustancias* (13° informe del Comité de Expertos). FAO: Reuniones sobre Nutrición, N° 46, 1970; OMS, Serie de Informes Técnicos, N° 445, 1970.
20. *Evaluación toxicológica de algunos colores alimentarios, emulsificantes, estabilizadores, antiaglutinantes y otras sustancias*. FAO: Reuniones sobre Nutrición, N° 46A, 1970; WHO Food Add/70.36.
21. *Normas de identidad y de pureza de algunos colorantes, emulsificantes, estabilizadores, anticoagulantes y otras sustancias*. FAO: Reuniones sobre Nutrición, N° 46B, 1970; WHO Food Add/70.37.
22. *Evaluación de los aditivos alimentarios: normas de identidad y de pureza para los aditivos alimentarios y evaluación de su toxicidad: diversos disolventes de extracción y algunas otras sustancias; examen de la eficacia tecnológica de ciertos agentes antimicrobianos* (14° informe del Comité de Expertos). FAO: Reuniones sobre Nutrición, N° 48, 1971; OMS, Serie de Informes Técnicos, N° 462, 1971.
23. *Evaluación toxicológica de diversos disolventes de extracción y algunas otras sustancias*. FAO: Reuniones sobre Nutrición, N° 48A, 1971; WHO Food Add/70.39.
24. *Normas de identidad y de pureza para diversos disolventes de extracción y algunas otras sustancias*. FAO: Reuniones sobre Nutrición, N° 48, 1971; WHO Food Add/70.40.
25. *Examen de la eficacia tecnológica de algunos agentes antimicrobianos*. FAO: Reuniones sobre Nutrición, N° 48C, 1971; WHO Food Add/70.41.
26. *Evaluación de los aditivos alimentarios: diversas enzimas, almidones modificados y otras sustancias: evaluación toxicológica y normas; examen de la eficacia técnica de ciertos antioxidantes* (15° informe del Comité de Expertos). FAO: Reuniones sobre Nutrición, N° 50, 1972; OMS, Serie de Informes Técnicos, N° 488, 1972.
27. *Evaluación toxicológica de diversas enzimas, almidones modificados y otras sustancias*. FAO: Reuniones sobre Nutrición, N° 50A, 1972; WHO Food Additives Series, N° 1, 1972.
28. *Normas de identidad y pureza de diversas enzimas y otras sustancias*. FAO: Reuniones sobre Nutrición, N° 50B, 1972; WHO Food Additives Series, N° 2, 1972.
29. *Examen de la eficacia técnica de algunos antioxidantes*. FAO: Reuniones sobre Nutrición, N° 50C, 1972; WHO Food Additives Series, N° 3, 1972.
30. *Evaluación de diversos aditivos alimentarios y de los contaminantes mercurio, plomo y cadmio* (16° informe del Comité de Expertos). FAO: Reuniones sobre Nu-

- trición, N° 51, 1972; OMS, Serie de Informes Técnicos, N° 505, 1972, y corrigendum.
31. *Evaluación del mercurio, plomo y cadmio y los aditivos alimentarios amaranto, dietilpirocarbonato y galato de octilo.* FAO: Reuniones sobre Nutrición, N° 51A, 1972; WHO Food Additives Series, N° 4, 1972.
 32. *Evaluación toxicológica de ciertos aditivos alimentarios con un examen de los principios generales y de las normas (17° informe del Comité de Expertos).* FAO: Reuniones sobre Nutrición, N° 53, 1974; OMS, Serie de Informes Técnicos, N° 539, 1974, y corrigendum (agotado).
 33. *Evaluación toxicológica de ciertos aditivos alimentarios, incluidos antiaglutinantes, antimicrobianos, antioxidantes, emulsionantes y espesantes.* FAO: Reuniones sobre Nutrición, N° 53A, 1974; WHO Food Additives Series, N° 5, 1974.
 34. *Normas de identidad y de pureza de espesantes, antiaglutinantes, antimicrobianos, antioxidantes y emulsificantes.* Colección FAO: Alimentación y Nutrición, N° 4, 1978.
 35. *Evaluación de ciertos aditivos alimentarios (18° informe del Comité de Expertos).* FAO: Reuniones sobre Nutrición, N° 54, 1974; OMS, Serie de Informes Técnicos, N° 557, 1974, y corrigendum.
 36. *Evaluación toxicológica de ciertos aditivos alimentarios: colores alimentarios, enzimas, mejoradores del sabor, espesantes y otros.* FAO: Reuniones sobre Nutrición, N° 54A, 1975; WHO Food Additives Series, N° 6, 1975.
 37. *Normas de identidad y de pureza de algunos aditivos alimentarios, incluyendo colores alimentarios, mejoradores del sabor, espesantes y otros.* FAO: Reuniones sobre Nutrición, N° 54B, 1975; WHO Food Additives Series, N° 7, 1975.
 38. *Evaluación de ciertos aditivos alimentarios: algunos colorantes alimentarios, espesantes, condensados de humo y otras sustancias (19° informe del Comité de Expertos).* FAO: Reuniones sobre Nutrición, N° 55, 1975; OMS, Serie de Informes Técnicos, N° 576, 1975.
 39. *Evaluación toxicológica de ciertos aditivos alimentarios: colores alimentarios, espesantes y otros.* FAO: Reuniones sobre Nutrición, N° 55A, 1975; WHO Food Additives Series, N° 8, 1975.
 40. *Normas de identidad y de pureza de algunos aditivos alimentarios.* FAO: Reuniones sobre Nutrición, N° 55B, 1976; WHO/Food Additives Series, N° 9, 1976.
 41. *Evaluación de ciertos aditivos alimentarios (20° informe del Comité de Expertos).* Colección FAO: Alimentación y Nutrición, N° 1, 1976; OMS, Serie de Informes Técnicos, N° 599, 1976.
 42. *Evaluación toxicológica de ciertos aditivos alimentarios.* WHO Food Additives Series, N° 10, 1976.
 43. *Normas de identidad y de pureza de algunos aditivos alimentarios.* Colección FAO: Alimentación y Nutrición N° 1B, 1977; WHO Food Additives Series, N° 11, 1977.
 44. *Evaluación de ciertos aditivos alimentarios (21° informe del Comité Mixto FAO/OMS de Expertos en Aditivos Alimentarios).* OMS, Serie de Informes Técnicos, N° 617, 1978.
 45. *Summary of toxicological data of certain food additives.* WHO Food Additives Series, N° 12, 1977.
 46. *Normas de identidad y de pureza de algunos aditivos alimentarios, incluidos antioxidantes, colores alimentarios, espesantes y otros.* FAO: Reuniones sobre Nutrición, N° 57, 1977.

47. *Evaluación de ciertos aditivos alimentarios y contaminantes de los alimentos* (22° informe del Comité Mixto FAO/OMS de Expertos en Aditivos Alimentarios). OMS, Serie de Informes Técnicos, N° 631, 1978.
48. *Summary of toxicological data of certain food additives and contaminants*. WHO Food Additives Series, N° 13, 1978.
49. *Normas de identidad y de pureza de algunos aditivos alimentarios*. Colección FAO: Alimentación y Nutrición, N° 7, 1978.
50. *Evaluación de ciertos aditivos alimentarios* (23° informe del Comité Mixto FAO/OMS de Expertos en Aditivos Alimentarios). OMS, Serie de Informes Técnicos, N° 648, 1980 y corrigenda.
51. *Toxicological evaluation of certain food additives*. WHO Food Additives Series, N° 14, 1980.
52. *Normas de identidad y de pureza de colores alimentarios, aromatizantes y otros aditivos alimentarios*. Colección FAO: Alimentación y Nutrición, N° 12, 1979.
53. *Evaluación de ciertos aditivos alimentarios* (24° informe del Comité Mixto FAO/OMS de Expertos en Aditivos Alimentarios). OMS, Serie de Informes Técnicos, N° 653, 1980.
54. *Toxicological evaluation of certain food additives*. WHO Food Additives Series, N° 15, 1981.
55. *Normas de identidad y de pureza de algunos aditivos alimentarios (edulcorantes, emulsificantes y otros aditivos alimentarios)*. Colección FAO: Alimentación y Nutrición, N° 17, 1980.
56. *Evaluación de ciertos aditivos alimentarios* (25° informe del Comité Mixto FAO/OMS de Expertos en Aditivos Alimentarios). OMS, Serie de Informes Técnicos, N° 669, 1981.
57. *Toxicological evaluation of certain additives*. WHO Food Additives Series, N° 16, 1982.
58. *Normas de identidad y de pureza de aditivos alimentarios (solventes portadores, emulsionantes y estabilizadores, preparaciones enzimáticas, aromatizantes, colores alimentarios, edulcorantes y otros aditivos alimentarios)*. Colección FAO: Alimentación y Nutrición, N° 19, 1981.
59. *Evaluación de ciertos aditivos alimentarios y contaminantes de los alimentos* (26° informe del Comité Mixto FAO/OMS de Expertos en Aditivos Alimentarios). OMS, Serie de Informes Técnicos, N° 683, 1982.
60. *Toxicological evaluation of certain food additives*. WHO Food Additives Series, N° 17, 1982.
61. *Normas de identidad y de pureza de algunos aditivos alimentarios*. Colección FAO: Alimentación y Nutrición, N° 25, 1982.
62. *Evaluación de ciertos aditivos alimentarios y contaminantes de los alimentos* (27° informe del Comité Mixto FAO/OMS de Expertos en Aditivos Alimentarios). OMS, Serie de Informes Técnicos, N° 696, y corrigenda.
63. *Toxicological evaluation of certain food additives and contaminants*. WHO Food Additives Series, N° 18, 1983.
64. *Normas de identidad y de pureza de algunos aditivos alimentarios*. Colección FAO: Alimentación y Nutrición, N° 28, 1983.
65. *Guide to specifications—General notices, general methods, identification tests, test solutions, and other reference materials*. FAO Food and Nutrition Paper N° 5, Rev. 1, 1983.

66. *Evaluación de ciertos aditivos alimentarios y contaminantes de los alimentos* (28° informe del Comité Mixto FAO/OMS de Expertos en Aditivos Alimentarios). OMS, Serie de Informes Técnicos, N° 710, 1984.
67. *Toxicological evaluation of certain food additives and contaminants*. WHO Food Additives Series, N° 19, 1984.
68. *Normas de identidad y de pureza de algunos aditivos alimentarios*. Colección FAO: Alimentación y Nutrición, N° 31/1, 1984.
69. *Normas de identidad y de pureza de algunos aditivos alimentarios*. Colección FAO: Alimentación y Nutrición, N° 31/2, 1984.
70. *Evaluación de ciertos aditivos alimentarios y contaminantes de los alimentos* (30° informe del Comité Mixto FAO/OMS de Expertos en Aditivos Alimentarios). OMS, Serie de Informes Técnicos, N° 733, 1986.
71. *Normas de identidad y de pureza de algunos aditivos alimentarios* Colección FAO: Alimentación y Nutrición, N° 34, 1986.
72. *Toxicological evaluation of certain food additives and contaminants*. Cambridge, Cambridge University Press, 1987 (WHO Food Additives Series, N° 20).
73. *Evaluación de ciertos aditivos alimentarios y contaminantes de los alimentos* (30° informe del Comité Mixto FAO/OMS de Expertos en Aditivos Alimentarios). OMS, Serie de Informes Técnicos, N° 751, 1987.
74. *Toxicological evaluation of certain food additives and contaminants*. Cambridge, Cambridge University Press, 1987 (WHO Food Additives Series, N° 21).
75. *Normas de identidad y de pureza de algunos aditivos alimentarios*. Colección FAO: Alimentación y Nutrición, N° 37, 1987.
76. *Principles for the safety assessment of food additives and contaminants in food*. Ginebra, Organización Mundial de la Salud, 1987 (WHO Environmental Health Criteria, N° 70).
77. *Evaluación de ciertos aditivos alimentarios y contaminantes de los alimentos* (3° informe del Comité Mixto FAO/OMS de Expertos en Aditivos Alimentarios). OMS, Serie de Informes Técnicos, N° 759, 1987.
78. *Toxicological evaluation of certain food additives*. Cambridge, Cambridge University Press, 1988 (WHO Food Additives Series, N° 22).
79. *Normas de identidad y de pureza de algunos aditivos alimentarios*. Colección FAO: Alimentación y Nutrición, N° 38, 1988.

Anexo 2

**RECOMENDACIONES SOBRE LOS
COMPUESTOS INCLUIDOS EN EL ORDEN DEL
DÍA**

Sustancia	Ingesta diaria admisible para seres humanos	Concentración admisible de residuos
Agente antimicrobiano		
Cloranfenicol	No se asignó ¹	No se asignó ¹
Agentes promotores del crecimiento		
<i>Endógenos</i>		
Estradiol-17 β	Innecesaria ²	Innecesaria ²
Progesterona	Innecesaria ²	Innecesaria ²
Testosterona	Innecesaria ²	Innecesaria ²
<i>Xenobióticos</i>		
Acetato de trembolona	0-0,01 $\mu\text{g}/\text{kg}$ de peso ³	1,4 $\mu\text{g}/\text{kg}$ (tejido de bovinos) para la β -trembolona; ^{3, 4} 1,4 $\mu\text{g}/\text{kg}$ (hígado y riñones de bovino) para la α -trembolona ^{3, 5} 10 $\mu\text{g}/\text{kg}$ (hígado de bovinos), ⁶ 2 $\mu\text{g}/\text{kg}$ (músculos de bovinos) ⁷
Zeranol	0-01,5 $\mu\text{g}/\text{kg}$ de peso	

¹ No se estableció una IDA ni una Concentración Admisible de Residuos porque no fue posible garantizar que los residuos serían inocuos para sujetos sensibles, que podrían presentar anemia aplásica.

² El Comité consideró innecesario establecer una IDA y una Concentración Admisible de Residuos para una hormona que los seres humanos producen en forma endógena en diferentes concentraciones. Los residuos del uso de esta sustancia como agente promotor del crecimiento, con buenas prácticas de cría, presentan pocas probabilidades de peligro para la salud humana.

³ Aceptación provisional. Se pidió la siguiente información para 1990: a) los informes finales, con datos comprobatorios, de los estudios sobre residuos tisulares en los que se haya administrado acetato de trembolona sólo a novillas y junto con estradiol-17 β a novillos; b) datos sobre animales particulares empleados en tres estudios de hormonas en cerdos, que se hayan sometido a revisión del Comité y c) resultados de un estudio de 90 días en una especie apropiada a la que se haya administrado trembolona- α por vía oral.

⁴ Sobre la base de un consumo de 500 g diarios de carne por una persona de 70 kg.

⁵ Partiendo de la comprobación de que la trembolona- α tenía una décima parte de la actividad hormonal de la trembolona- β en un estudio realizado con cerdos.

⁶ Basándose en una concentración compatible con las buenas prácticas de zootécnica, determinada por estudios efectuados con zeranol marcado con sustancias radiactivas, ya que esta concentración es inferior a la calculada a partir de la IDA como la máxima permisible por razones toxicológicas.

⁷ Sobre la base de la mínima concentración compatible con métodos analíticos prácticos existentes para el análisis ordinario de residuos.

