



## PROGRAMA CONJUNTO FAO/OMS SOBRE NORMAS ALIMENTARIAS

### COMITÉ DEL CODEX SOBRE RESIDUOS DE MEDICAMENTOS VETERINARIOS EN LOS ALIMENTOS

#### Vigésimo primer periodo de sesiones

*Mineápolis Minesota, Estados Unidos de América, del 26 al 30 de agosto de 2013*

### RECOMENDACIONES SOBRE LA GESTIÓN DE RIESGOS PARA MEDICAMENTOS VETERINARIOS PARA LOS QUE EL JECFA NO HA RECOMENDADO IDA NI LMR DEBIDO A PREOCUPACIONES ESPECÍFICAS SOBRE LA SALUD HUMANA

(N10-2012)

(Informe del Grupo de trabajo electrónico respecto a las recomendaciones sobre la gestión de riesgos para medicamentos veterinarios para los que el JECFA no ha recomendado una IDA ni LMRs debido a preocupaciones específicas sobre la salud humana).

Se invita a que los gobiernos y organizaciones internacionales interesadas, envíen comentarios respecto al anteproyecto sobre Recomendaciones para la gestión de riesgos (*consulte* el Anexo I) y lo envíen **antes del 30 de junio de 2013**, a la: US Codex Office, Food Safety and Inspection Service, S Department of Agriculture, Room 4861 South Building, 14 Independence Ave., S.W., Washington, D.C. 20250 USA. Correo electrónico: [CCRVDf-USSEC@fsis.usda.gov](mailto:CCRVDf-USSEC@fsis.usda.gov), con copia al Secretariado, Comisión del Codex Alimentarius, Programa conjunto FAO/OMS de Normas Alimentarias, Viale delle Terme di Caracalla, 00153 Roma, Italia (Correo electrónico: [Codex@fao.org](mailto:Codex@fao.org)).

**Por favor tome en cuenta que sólo aquellos comentarios presentados antes de la fecha límite serán compilados, traducidos y diseminados antes del 21º periodo de sesiones del CCRVDF.**

**Formato para presentar comentarios:** Para facilitar la compilación de los comentarios y preparar un documento más útil, se solicita que aquellos miembros y observadores, quienes todavía no lo están haciendo, proporcionen sus comentarios en el formato señalado en el Anexo 2 de este documento.

#### Antecedentes

1. Dentro del contexto de los debates sobre las recomendaciones de la gestión de riesgos para aquellos medicamentos veterinarios para los que el JECFA no ha recomendado una IDA y/o LMRs, debido a la existencia de preocupaciones acerca de la salud humana, el último periodo de sesiones (20º) del Comité del Codex sobre residuos de medicamentos veterinarios en los alimentos (CCRVDF) realizada en la ciudad de San Juan, Puerto Rico del 7 al 11 de mayo de 2012, acordó el establecimiento de un Grupo de trabajo electrónico (GTe), encabezado por la Unión Europea y abierto a todos los miembros y observadores y que trabajaría solo en inglés, para:

- Continuar el desarrollo de las recomendaciones de gestión de riesgo para: carbadox, las dos sustancias de nitrofuranos (furazolidon y nitrofurales), clorpromazina, estilbenos, olanquinox y cuatro sustancias nitroimidazoles (dimetridazol, ipronidazol, metronidazol y ronidazol) circularlos para recibir comentarios en el Trámite 3 y someterlos a la consideración en el siguiente periodo de sesiones, siempre y cuando la Comisión apruebe el inicio de estos nuevos trabajos;<sup>1 2</sup>
- Al iniciar el desarrollo de las recomendaciones de gestión de riesgos es necesario revisar las evaluaciones elaboradas por JECFA de los medicamentos veterinarios mencionados anteriormente, y si determinara que se cuenta con datos adicionales, entonces podría solicitar que el CCRVDF pida al JECFA que los evalúe.<sup>3</sup>

2. El 35º periodo de sesiones de la Comisión del Codex Alimentarius aprobó este nuevo trabajo.

<sup>1</sup> REP12/RVDF – párr. 137

<sup>2</sup> REP12/CAC, Apéndice VI

<sup>3</sup> REP12/RVDF – párr. 138

### **Consideraciones**

3. Para cada sustancia listada en los términos de referencia, el GTe elaboró una breve descripción de la sustancia, un resumen de las conclusiones del JECFA<sup>4</sup> y las recomendaciones para las medidas de gestión de riesgos apropiadas. El resultado de este trabajo se presenta en el Anexo.

4. Al formular las recomendaciones de gestión de riesgos el GTe usó como punto de partida, la redacción acordada por el 20º periodo de sesiones del CCRVDF<sup>5</sup> en lo que respecta al cloranfenicol y la malaquita verde, y los circuló para recibir comentarios en el Trámite 3 a través de la CL 2012/23-RVDF:

*"En vista de las conclusiones del JECFA basadas en la información científica disponible, no existe un nivel seguro de residuos de xxx o sus metabolitos en los alimentos, que se ubique dentro de un riesgo aceptable para los consumidores. Por esta razón, las autoridades competentes deberían prevenir la presencia de residuos de XXX en los alimentos. Esto puede lograrse a través de no usar esta sustancia xxx en animales productores de alimentos".*

5. La mayoría de los participantes del GTe apoyaron esta redacción como una recomendación de gestión de riesgos para todas las sustancias objeto de debate en el GTe. Y consideraron que todos los miembros del Codex se beneficiarán de una recomendación: clara, definida y con una base científica firme al gestionar con mayor efectividad, los riesgos a la salud presentados por estas sustancias. Para apoyar lo anterior, se proporcionaron las justificaciones siguientes:

- a) Las preocupaciones específicas sobre la salud humana identificadas por el JECFA están relacionadas, en la mayoría de los casos, a la genotoxicidad y a su nivel carcinogénico. Aquellas sustancias que son tanto genotóxicas como carcinogénicas no deben de ser consideradas como aceptables para usarse como medicamentos veterinarios. Debido a que no se puede establecer una dosis umbral para tales sustancias, por debajo de un nivel en el que no se espere que se presenten efectos adversos y pudiera existir un cierto grado de riesgo en cualquier nivel de exposición. Este principio está confirmado en la publicación conjunta FAO/OMS Criterios de salud ambiental 240 (*Environmental Health Criteria: Principios y métodos de evaluación de riesgos de productos químicos en los alimentos*).<sup>6</sup> Por ello, está justificado científicamente y es lógico recomendar que estas sustancias no deberían ingresar en la cadena alimenticia, debido a que no se puede descartar que provoquen riesgos a la salud, aún en concentraciones muy bajas.
- b) El uso de un lenguaje de gestión de riesgos más firme: *"La sustancia xxx no debería ser usada en animales productores de alimentos"*, sería más justificable y claramente preferible. Sin embargo, en el espíritu de lograr un compromiso con el lenguaje acordado durante el 20º periodo de sesiones del CCRVDF *"Esto se puede lograr no usando la sustancia xxx en animales productores de alimentos"* se consideró como suficiente para gestionar los riesgos a la salud presentados por las sustancias objeto de debate en el GTe.
- c) Es de gran importancia proporcionar un consejo claro a los gobiernos, dado el amplio comercio de carne y mariscos; ya que éstos rara vez realizan pruebas para detectar residuos en los productos que ingresan. Por ello, es indispensable que el país de origen cuente con controles en el uso de medicamentos para asegurar una protección efectiva para los consumidores, con respecto a los residuos tóxicos en la carne y mariscos. Tales controles protegen tanto a los consumidores nacionales como a aquellos que viven en los países importadores. En estos casos, es importantísimo proporcionar a las autoridades nacionales con un lenguaje claro y definido que restrinja el uso de todos los medicamentos debatidos en el GTe.
- d) Algunas de las sustancias que son genotóxicas son metabolizadas formando otros compuestos (metabolitos) que también son genotóxicos. Cuando no se le ha asignado una IDA o un LMRs a una sustancia, normalmente tampoco se ha establecido un residuo marcador correspondiente. En los animales, los metabolitos generados pudieran agotarse con mayor lentitud que el medicamento original. Por ello la vigilancia de los residuos de las sustancias tóxicas no siempre proporciona una imagen real de la sustancia ya que a menudo presentan un agotamiento más lento que el compuesto original. Esto provoca que sea aún más necesario recomendar que tales sustancias no deben ser usadas en los animales productores de alimentos, ya que no se cuenta con el conocimiento sobre los residuos del metabolito, ni con métodos analíticos para ello.
- e) La misma recomendación de gestión de riesgo deberá ser aplicada también al metronidazol, aún cuando el JECFA no la ha evaluado. Lo anterior se debe a que pertenece al grupo de nitroimidazoles

<sup>4</sup> Los informes y monografías completas del JECFA están disponibles en:  
<http://www.who.int/foodsafety/chem/jecfa/publications/en/index.html>

<sup>5</sup> REP12/RVDF – párr. 135

<sup>6</sup> <http://www.who.int/ipcs/food/principles/en/index.html>

(dimetridazol, ipronidazol, metronidazol y ronidazol) que cuentan con el mismo mecanismo de acción, por ej., su acción se debe a una reducción parcial del grupo nitro. Todos presentan propiedades mutagénicas *in vitro* y algunas de ellas también *in vivo*. Provocan tumores en ratas y cambios neoplásicos en los pulmones. Más aún, la Agencia internacional para la investigación sobre el cáncer (IARC, por sus siglas en inglés) encontró que el metronidazol es carcinogénico en los animales<sup>7</sup>.

- f) Para algunas sustancias objeto de este debate en el GTe, el JECFA ha identificado un riesgo a la salud humana, pero no pudo finalizar su evaluación debido a no tener todos los datos o a la insuficiencia de éstos. Esta situación ya se toma en cuenta en el Manual de procedimiento del Codex, en el punto sobre los *Principios de aplicación práctica del análisis de riesgos en el marco del Codex Alimentarius*, en el que se recomienda que en tales casos "La Comisión del Codex Alimentarius no debe proceder a elaborar una norma, sino que examinará la conveniencia de elaborar un texto afín, como por ejemplo un código de prácticas, siempre que tal texto esté respaldado por los datos científicos disponibles". La recomendación de gestión de riesgos propuesta está apoyada con evidencia científica disponible y por ello está acorde con los principios de trabajo del Codex para en análisis de riesgos.

6. Una minoría de los participantes del GTe fue de la opinión que el lenguaje de gestión de riesgo, acordado por el 20º periodo de sesiones del CCRVDF no es adecuado. Ya que las recomendaciones de gestión de riesgos propuestas necesitan diseñarse de acuerdo con los datos científicos disponibles, y que en consecuencia dirigen el resultado de las evaluaciones del JECFA, para lograr recomendaciones claras, definidas y basadas en un conocimiento científico firme, para gestionar efectivamente los riesgos a la salud presentados por estas sustancias y para el beneficio de todos los miembros del Codex. Por ello, estos miembros sugieren que debe revisarse cuidadosamente la situación específica de cada sustancia, con un lenguaje diseñado *ex profeso*, y donde fuera necesario, adaptando las recomendaciones de la gestión de riesgo. Ya que en su opinión, el no usar la sustancia en animales productores de alimentos es sólo una posible medida de gestión de riesgos, y un texto redactado así permitiría que los miembros del Codex escojan una o varias medidas de gestión de riesgo apropiadas para las situaciones de sus países. Asimismo, enfatizaron que:

- a) Para varias de las sustancias debatidas por el GTe, aún cuando el JECFA ha identificado una toxicidad potencial y por ende posibles preocupaciones a la salud humana, este organismo había indicado claramente que la razón para no recomendar una IDA y/o LMRs se debía a que se habían identificado datos adicionales, necesarios para realizar la evaluación del riesgo, pero éstos no fueron proporcionados. En dos de los casos, el JECFA estaba bastante seguro de la evaluación como para recomendar una IDA temporal para los residuos del medicamento, mientras que solicitaba recabar datos específicos adicionales. En estos casos el JECFA retiró la IDA temporal debido a que no le fueron proporcionados los datos solicitados. Más sin embargo, no retiró la IDA temporal debido a la existencia de algún error, ni siquiera porque fueran inseguros, sino más bien debido a que la información, para proporcionar una exposición de ingesta diaria que estuviera basada en información, más que en suposiciones científicas y proyecciones razonables, no estuvo disponible. En estos casos, las circunstancias son claramente distintas a las de aquellos (como el cloranfenicol o la malaquita verde) donde sí se proporcionaron suficientes datos y el JECFA determinó que no era apropiado establecer una IDA, ni tampoco podría recomendar LMRs debido a preocupaciones específicas a la salud humana.
- b) El CCRVDF es una entidad gestora de riesgo, que debe considerar con gran cuidado aquellas recomendaciones de gestión de riesgo que sean apropiadas cuando no es posible finalizar la evaluación del riesgo debido a que no existen datos adecuados; pero aún reconoce la posibilidad de un riesgo para con el consumidor humano, y que fueran identificados a través de la evaluación del JECFA.
- c) Es importante reconocer que es muy poco probable que una compañía farmacéutica proporcione datos respecto a un nuevo medicamento veterinario, para que éste sea evaluado por el JECFA, si la respuesta a dicha gestión de riesgo llega a la misma conclusión, es decir, que debido a la insuficiencia de datos para realizar dicha evaluación no puede establecer una IDA ni recomendar un LMR; pues es igual que cuando el JECFA concluye que, con base en una evaluación completa, existen preocupaciones específicas para la salud humana que le impiden establecer una IDA o recomendar LMRs. Aún así, esta entidad gestora de riesgo debe reconocer que se conoce más acerca de los posibles riesgos, después de una evaluación de datos no adecuados, que cuando no realiza ésta. En consecuencia, mientras que pudiera ser apropiado recomendar que las autoridades competentes prevengan la presencia de residuos de un medicamento para los que los datos son

<sup>7</sup> <http://monographs.iarc.fr/ENG/Monographs/suppl7/Suppl7-110.pdf>

inadecuados, pero se identificaron posibles preocupaciones a la salud humana, esta recomendación debe ser proporcionada en el contexto adecuado. En tales circunstancias, la autoridad competente contrae una carga más elevada para considerar los riesgos y beneficios del uso de un medicamento veterinario, así como para tomar en consideración un rango más amplio de opciones sobre la posible gestión de riesgo.

- d) Ni el Codex, ni la OMC, ni los acuerdos MSF sugieren que los alimentos que contienen residuos de medicamentos veterinarios que no han sido evaluados por normas internacionales, pueden o deben ser usados en el comercio internacional. Sino que estos organismos apuntan que es responsabilidad de las autoridades nacionales el revisar la información disponible y tomar las medidas necesarias para proteger al consumidor humano.
- e) Las autoridades nacionales que buscan desarrollar sus propias estrategias de gestión de riesgos tienen la oportunidad de tomar ventaja del conocimiento científico experto del JECFA, así como de la experiencia en la gestión de riesgos del Codex, para aquellas sustancias que están siendo debatidas por el GTe, excluyendo al metronidazol que no ha sido evaluado por el JECFA debido a que no se dispone de datos.
- f) Debe respetarse, la función propia del JECFA como la entidad pre-eminentemente en la evaluación del riesgo para el Codex; la del Codex para hacer recomendaciones correspondiente a la gestión de riesgos y así asegurar la protección de los consumidores, al mismo tiempo que no se provocan más restricciones al comercio de las necesarias; y la de las autoridades nacionales ubicadas finalmente como gestores de riesgo, quienes necesitan implementar las recomendaciones del Codex en sus ambientes legislativos específicos. *Principios prácticos sobre el análisis de riesgos para la inocuidad de los alimentos aplicables por los gobiernos (CAC/GL 62-2007)* intenta ofrecer a las autoridades nacionales una perspectiva equilibrada para la gestión de riesgos. Señalando el objetivo principal que es el de proteger a la salud del consumidor (párrafo 30), la directriz enfatiza la importancia de la revisión del rango completo de opciones de gestión de riesgo, así como recomendar que cuando se enfrentan con opciones que protegen igualmente a la salud del público, las opciones seleccionadas no deben ser más restrictivas al comercio, de lo necesario (párrafo 38).

### **Recomendaciones**

7. En el Anexo y para cada sustancia revisada por el CCRVDF, se proporcionan dos opciones como medidas recomendadas para la gestión de riesgo. La Opción A refleja el punto de vista de la mayor parte del GTe, y la opción B refleja el de la minoría.

8. El GTe no identificó datos adicionales para ninguna de las sustancias revisadas y por ello no hizo recomendaciones para que el JECFA prosiga con evaluación alguna.

**ANTEPROYECTO DE RECOMENDACIONES DE GESTIÓN DE RIESGOS PARA MEDICAMENTOS  
VETERINARIOS PARA LOS QUE EL JECFA NO HA RECOMENDADO UNA IDA, NI LMR DEBIDO A  
PREOCUPACIONES ESPECÍFICAS SOBRE LA SALUD HUMANA**

-----  
**ANTEPROYECTO DE RECOMENDACIONES DE GESTIÓN DE RIESGOS PARA EL CABADOX**

**N10-2012(c)**

(en el Trámite 3)

El Carbadox es un antibiótico de quinoxalina usado como aditivo en el pienso para los cerdos para acelerar su crecimiento, también es usado como un medicamento anti bacteriano para la prevención de la disentería en estas especies.

**Evaluación del JECFA**

36<sup>a</sup> (1990) y 60<sup>a</sup> (2003) reuniones del JECFA.

Originalmente el Carbadox fue evaluado por la 36<sup>a</sup> del JECFA, quien evaluó los datos toxicológicos y de residuos. Se encontró que esta sustancia es genotóxica y cancerígena; el desoxicarbadox, que es su metabolito, fue detectado como carcinogénico, mientras que los metabolitos metil carbazato y el ácido quinixalino 2-carboxílico (AQC) no lo eran. La hidracina, un metabolito probable del carbadox, es genotóxica y cancerígena en potencia. A causa de la naturaleza genotóxica y cancerígena del carbadox y de algunos de sus metabolitos, el JECFA no pudo establecer una IDA.

Con base en los datos de los estudios de la toxicidad del AQC y del metabolismo y la disminución del carbadox, así como de la naturaleza de los componentes emitidos por los residuos liberados, el JECFA concluyó que, los residuos que quedan por el uso del carbadox en los cerdos, eran aceptables, en el supuesto de que los residuos del AQC estuvieran por debajo de los 0.03 mg/kg en el hígado del cerdo y de los 0.005 mg/kg en el músculo del cerdo. Por debajo de esas concentraciones los residuos cancerígenos no son detectables. Por lo tanto, el JECFA recomendó LMRs de 0.03 mg/kg en el hígado y de 0.005 mg/kg en el músculo de los cerdos, medidos como AQC.

La 60<sup>a</sup> reunión del JECFA confirmó la conclusión de la 36<sup>a</sup> reunión del JECFA: que tanto el carbadox como sus metabolitos deberían ser considerados como cancerígenos que actúan por medio de un mecanismo genotóxico, y por lo tanto sería inapropiado establecer una IDA. Después de revisar nuevos estudios de toxicología y residuos, la 60<sup>a</sup> reunión del JECFA concluyó que los residuos cancerígenos, en particular el desoxicarbadox, están presentes en tejidos comestibles con una persistencia relativamente larga, lo que constituye un nuevo hallazgo. Los nuevos estudios demostraron que el desoxicarbadox sigue presente en el hígado cuando las concentraciones del AQC han alcanzado los LMR recomendados por la 36<sup>a</sup> reunión del JECFA. La 60<sup>a</sup> reunión del JECFA no pudo determinar las cantidades de residuos de carbadox y sus metabolitos en los alimentos que representan un riesgo aceptable para los consumidores y por lo tanto retiró los LMR recomendados por la 36<sup>a</sup> reunión del JECFA.

**Medidas recomendadas para la gestión de riesgos**

**Opción A**

En vista de las conclusiones del JECFA basadas en la información científica disponible, no existe un nivel seguro de residuos de carbadox o sus metabolitos en los alimentos, que represente un riesgo aceptable para los consumidores. Por esta razón, las autoridades competentes deberían prevenir la presencia de residuos del carbadox en los alimentos. Esto puede lograrse a través de no usar el carbadox en animales productores de alimentos.

**Opción B**

En vista de las conclusiones del JECFA basadas en la información científica disponible, no existe un nivel seguro de residuos de carbadox o sus metabolitos en los alimentos, que represente un riesgo aceptable para los consumidores. Por esta razón, las autoridades competentes deberían prevenir la presencia de residuos del carbadox en los alimentos. Algunas de las formas en las que la autoridad competente puede elegir para prevenir la presencia de residuos pudieran incluir: prevenir el uso del carbadox en los animales productores de alimentos o asegurar que el uso de este medicamento no resulte en residuos toxicológicos preocupantes.

**ANTEPROYECTO DE RECOMENDACIONES DE GESTIÓN DE RIESGOS PARA EL FURAZOLIDON**  
**N10-2012(d)**  
(en el Trámite 3)

El Furazolidon pertenece a la familia de los nitrofuranos. Estas son sustancias antimicrobianas que, en el pasado, han sido usadas terapéutica y profilácticamente en varias especies productoras de alimentos, inclusive en cerdos, aves y ganado vacuno.

**Evaluación del JECFA**

40<sup>a</sup> (1992) reunión del JECFA.

El furazolidon fue evaluado con base en datos de farmacodinámica, farmacocinética, toxicidad metabólica aguda y a corto plazo, carcinogenicidad, genotoxicidad, estudios de reproducción y teratogenicidad así como también en estudios sobre la función endocrina y estudios clínicos en humanos.

El JECFA concluyó que el furazolidon es un cancerígeno genotóxico. No se observaron embriotoxicidad ni teratogenicidad.

Por la gran velocidad a la que se metaboliza el furazolidon también se consideró la genotoxicidad de sus metabolitos. Mientras que muchos tenían la teoría de que los metabolitos daban negativo en cuanto a genotoxicidad, no se contó con suficiente información acerca de la presencia de metabolitos en los tejidos comestibles y en la liberación de y caracterización toxicológica de los compuestos en los residuos liberados. El JECFA concluyó que a causa de la naturaleza genotóxica y cancerígena del furazolidon, y por la insuficiencia de datos disponibles sobre los metabolitos, no le era posible establecer una IDA. Por lo que solicitó información detallada acerca de la naturaleza, cantidad y toxicidad de los metabolitos del furazolidon, incluyendo los residuos liberados, antes de seguir considerando el compuesto. Por estas razones no recomendó LMRs.

**Medidas recomendadas para la gestión de riesgos**

Opción A

En vista de las conclusiones del JECFA basadas en la información científica disponible, no existe un nivel seguro de residuos de furazolidon o sus metabolitos en los alimentos, que represente un riesgo aceptable para los consumidores. Por esta razón, las autoridades competentes deberían prevenir la presencia de residuos del furazolidon en los alimentos. Esto puede lograrse a través de no usar este medicamento en animales productores de alimentos.

Opción B

En vista de las conclusiones del JECFA basadas en la información científica disponible, no existe un nivel seguro de residuos de furazolidon o sus metabolitos en los alimentos, que represente un riesgo aceptable para los consumidores. Por esta razón, las autoridades competentes deberían prevenir la presencia de residuos del furazolidon en los alimentos. Algunas de las formas en las que la autoridad competente puede elegir para prevenir la presencia de residuos pudieran incluir: prevenir el uso del furazolidon en los animales productores de alimentos o asegurar que el uso de este medicamento no resulte en residuos toxicológicos preocupantes.

**ANTEPROYECTO DE RECOMENDACIONES DE GESTIÓN DE RIESGOS PARA EL NITROFURAL**  
**N10-2012(e)**  
(en el Trámite 3)

El Nitrofural pertenece a la familia de los nitrofuranos. Estas son sustancias antimicrobianas que, en el pasado, han sido usadas terapéutica y profilácticamente en varias especies productoras de alimentos, inclusive en cerdos, aves y ganado vacuno.

**Evaluación del JECFA**

40<sup>a</sup> (1992) reunión del JECFA.

El nitrofural (nitrofurazona) fue evaluado con base en la toxicidad aguda y a corto plazo, la teratogenicidad, la genotoxicidad y los estudios sobre la carcinogenicidad.

El nitrofural no resultó teratogénico, pero sí fue fetotóxico en dosis tóxicas para la madre. No se dispuso de estudios adecuados acerca de la eficacia reproductiva, pero se anotó que hubo degeneración testicular en ratas sin un nivel sin efectos observables (NOEL) en el estudio de dos años, y que no se estableció ningún punto de partida para los cambios degenerativos en las articulaciones de las ratas.

El nitrofural fue genotóxico *in vitro* pero no *in vivo* y se descubrió que es tumorigénico, pero no carcinogénico en ratas y ratones. El JECFA concluyó que el nitrofural puede ser un cancerígeno secundario que produce efectos en los órganos de respuesta endocrina por un mecanismo que todavía no ha sido deducido.

El JECFA concluyó que no podía establecer una IDA para el nitrofural porque no habían sido establecidos los niveles sin efecto para los efectos tumorigénicos. Antes de la re-evaluación, el JECFA solicitó más datos sobre los estudios a largo plazo de ratas, con un interés particular en los efectos sobre el cartílago de las articulaciones y la degeneración testicular, datos en apoyo de un modo de acción basado en el sistema endocrino para la formación de tumores en roedores, e información adicional sobre la identidad, cantidad y características biológicas de los metabolitos del nitrofural. Por estas razones, la falta de información sobre la cantidad, así como la naturaleza de los residuos totales del nitrofural, y como los datos sobre los residuos eran insuficientes para identificar un residuo marcador, no pudieron recomendar ningún LMR.

**Medidas recomendadas para la gestión de riesgos**

Opción A

En vista de las conclusiones del JECFA basadas en la información científica disponible, no existe un nivel seguro de residuos de nitrofural o sus metabolitos en los alimentos, que represente un riesgo aceptable para los consumidores. Por esta razón, las autoridades competentes deberían prevenir la presencia de residuos del nitrofural en los alimentos. Esto puede lograrse a través de no usar el nitrofural en animales productores de alimentos.

Opción B

En vista de las conclusiones del JECFA basadas en la información científica disponible, no existe un nivel seguro de residuos de nitrofural o sus metabolitos en los alimentos, que represente un riesgo aceptable para los consumidores. Por esta razón, las autoridades competentes deben prevenir la presencia de residuos de nitrofural en los alimentos, hasta que se disponga de datos para realizar una evaluación de riesgo profunda, que identifique el nivel seguro de residuos de este medicamento para con el consumidor. Algunas de las formas en las que la autoridad competente puede elegir para prevenir la presencia de residuos pudieran incluir: prevenir el uso del nitrofural en los animales productores de alimentos o asegurar que el uso de este medicamento no resulte en residuos toxicológicos preocupantes.

**ANTEPROYECTO DE RECOMENDACIONES DE GESTIÓN DE RIESGOS PARA LA CLORPROMAZINA  
N10-2012(f)  
(en el Trámite 3)**

La clorpromazina ha sido usada como una sustancia tranquilizante y un agente anti emético en la medicina veterinaria.

**Evaluación del JECFA**

38<sup>a</sup> reunión del (1991) JECFA.

La clorpromazina fue evaluada por la 38<sup>a</sup> reunión del JECFA, en donde se señaló la falta de estudios a corto y mediano plazo, así como aquellos relativos a su carcinogenicidad disponibles para este medicamento. La limitada información sobre su genotoxicidad sugiere que la clorpromazina pudiera ser genotóxica; además se detectó que algunos intermediarios metabólicos reactivos pueden ser capaces de adherirse al ADN. La literatura publicada al respecto despertó ciertas inquietudes en el JECFA debido a sus efectos en el comportamiento de las crías de madres tratadas durante la gestación.

En vista de la falta de datos toxicológicos importantes, la persistencia a largo plazo de la clorpromazina en los humanos, el espectro adicional de los efectos de este medicamento y la probabilidad de que hasta una dosis pequeña puede causar un cambio en el comportamiento, el JECFA no pudo establecer una IDA. Más aún, sugirió que la clorpromazina no debe ser usada en animales productores de alimentos.

**Medidas recomendadas para la gestión de riesgos**

Opción A

En vista de las conclusiones del JECFA basadas en la información científica disponible, no existe un nivel seguro de residuos de la clorpromazina o sus metabolitos en los alimentos, que represente un riesgo aceptable para los consumidores. Por esta razón, las autoridades competentes deberían prevenir la presencia de residuos de la clorpromazina en los alimentos. Esto puede lograrse a través de no usar a la clorpromazina en animales productores de alimentos.

Opción B

En vista de las conclusiones del JECFA basadas en la información científica disponible, no existe un nivel seguro de residuos de clorpromazina o sus metabolitos en los alimentos, que represente un riesgo aceptable para los consumidores. Por esta razón, las autoridades competentes deben prevenir la presencia de residuos de clorpromazina en los alimentos, hasta que se disponga de datos para realizar una evaluación de riesgo profunda, que identifique el nivel seguro de residuos de este medicamento para con el consumidor. Algunas de las formas en las que la autoridad competente puede elegir para prevenir la presencia de residuos pudieran incluir: prevenir el uso de la clorpromazina en los animales productores de alimentos o asegurar que el uso de este medicamento no resulte en residuos toxicológicos preocupantes.



**ANTEPROYECTO DE RECOMENDACIONES DE GESTIÓN DE RIESGOS PARA LOS ESTILBENOS****N10-2012(g)**

(en el Trámite 3)

Los estilbenos son esteroides sexuales sintéticos que se utilizaron en el pasado para acelerar el crecimiento del ganado.

**Evaluación del JECFA**

5ª reunión del (1960) JECFA.

La 5ª reunión del JECFA anotó que el dietilestilbestrol (DES) tiene propiedades carcinogénicas. Sin embargo, la información acerca de la carcinogenicidad no fue evaluada, no se realizó una evaluación de riesgos y ni tampoco se entregó una conclusión acerca de la seguridad del dietilestilbestrol o de los estilbenos en los alimentos.

Ya que en el programa de monografías la Agencia internacional para la investigación sobre el cáncer (IARC) de la OMS sigue principios y procedimientos comparables en lo que respecta a la transparencia, la convocatoria de grupos de expertos internacionales independientes y la evaluación de la evidencia científica, se recomienda que de manera excepcional se utilice la última evaluación del DES realizada por la IARC, como el compuesto modelo para los estilbenos, como base para establecer recomendaciones de su gestión de riesgos, más que solicitar que el JECFA realice la evaluación.

Recientemente la IARC ha contemplado actualizar la evaluación del dietilestilbestrol, un estilbeno arqueotípico, (Monografías sobre la evaluación de los riesgos carcinogénicos para los humanos, 2012, Volumen 100A, WHO Press). En su evaluación la IARC determinó que existe evidencia suficiente en los humanos para determinar que el DES es carcinogénico. Esta determinación se basó en evidencia sustancial que indica que la exposición a el DES está asociada con el cáncer en mujeres que fueron expuestas a esta sustancia *in utero*, así como en aquellas mujeres cuya exposición tuvo lugar mientras estaban embarazadas. Estudios de cohorte con una mayor amplitud realizados recientemente indican que el DES causa cáncer de mama en aquellas mujeres que fueron expuestas durante el embarazo. El DES también causa adenomas celulares en la vagina y el cuello uterino de las mujeres que fueron expuestas estando *in utero*. Además se observaron asociaciones positivas entre la exposición al DES y el cáncer del endometrio, así como la exposición *in utero* del DES y el carcinoma escamoso celular del cuello uterino, así como cáncer en los testículos. Existe suficiente evidencia en experimentos con animales para determinar que el DES es carcinogénico. La exposición al DES resultó en el incremento de casos de tumores ováricos, endometriales y cervicales, así como adenocarcinomas mamarios en los ratones hembras. En los ratones machos rasH2 y XPa/p53 su exposición al DES incrementó la incidencia de osteosarcomas y tumores de las células Leydig, respectivamente. Con base en los hallazgos descritos anteriormente, la decisión final de la IARC es que el DES es carcinogénico para los humanos (Grupo 1).

**Medidas recomendadas para la gestión de riesgos****Opción A**

En vista de las conclusiones del JECFA basadas en la información científica disponible, no existe un nivel seguro de residuos de estilbeno o sus metabolitos en los alimentos, que represente un riesgo aceptable para los consumidores. Por esta razón, las autoridades competentes deberían prevenir la presencia de residuos de estilbenos en los alimentos. Esto puede lograrse a través de no usar estilbenos en animales productores de alimentos.

**Opción B**

En vista de las conclusiones del JECFA basadas en la información científica disponible, no existe un nivel seguro de residuos de estilbenos o sus metabolitos en los alimentos, que represente un riesgo aceptable para los consumidores. Por esta razón, las autoridades competentes deberían prevenir la presencia de residuos de estilbenos en los alimentos. Algunas de las formas en las que la autoridad competente puede elegir para prevenir la presencia de residuos pudieran incluir: prevenir el uso de estilbenos en los animales productores de alimentos o asegurar que el uso de este medicamento no resulte en residuos toxicológicos preocupantes.

**ANTEPROYECTO DE RECOMENDACIONES DE GESTIÓN DE RIESGOS PARA EL OLAQUINDOX**  
**N10-2012(h)**  
(en el Trámite 3)

El olaquinox es un antibiótico de quinoxalina que se usa como aditivo en el alimento de los cerdos para acelerar su crecimiento.

### **Evaluación del JECFA**

36<sup>a</sup> reunión (1990) y 42<sup>a</sup> reunión del (1994) JECFA.

La 36<sup>a</sup> reunión del JECFA evaluó al olaquinox con base en estudios reproductivos y de desarrollo de toxicidad aguda y sub aguda, mutagenicidad y carcinogenicidad.

No se descubrió que el olaquinox causara efectos en el desarrollo por debajo de la dosis tóxica en la madre, mientras que en estudios de multigeneración se observaron reducciones en la tasa de fertilidad y tamaño de la camada. El olaquinox fue genotóxico tanto en ensayos *in vitro* como *in vivo*, y se descubrió que es tumorigénico pero no carcinogénico en ratones con un NOEL claro para tumores. No hubo aumento de tumores en las ratas. A causa de las dudas sobre el mecanismo de producción de tumores benignos en ratas y los resultados positivos de genotoxicidad, el JECFA no pudo establecer una IDA.

Mientras tanto, la 36<sup>a</sup> reunión del JECFA concluyó que los residuos del uso del olaquinox en los animales productores de alimentos, eran aceptables temporalmente y bajo las condiciones de Buenas Prácticas en el Uso de Medicamentos Veterinarios (BPMV). El JECFA determinó que antes de que pudiera establecer los LMRs necesitaría los resultados de un estudio de agotamiento en el tejido, diseñado para caracterizar la naturaleza y disponibilidad de los residuos de olaquinox y para identificar un compuesto marcador adecuado. Antes de continuar la evaluación del olaquinox el JECFA también solicitó datos acerca de su potencial genotóxico sobre las células de la línea germinal, datos para evaluar sus efectos sobre la función suprarrenal, la morfología de los espermatozoides y la fertilidad en las ratas para establecer los NOELs para esos puntos extremos, e información sobre la liberación del olaquinox o sus metabolitos en las proteínas estructurales o en las enzimas o en las proteínas que participan en la síntesis o reparación del ADN.

El olaquinox fue evaluado nuevamente por la 42<sup>a</sup> del JECFA con base en estudios adicionales de residuos. Se descubrió que el olaquinox se metaboliza extensamente, con la producción de un número enorme de metabolitos en los animales productores de alimentos y más adelante se descubrió que también estaban presentes en los tejidos de roedores. En consecuencia el JECFA consideró que la toxicidad general de los metabolitos había sido probada. La 42<sup>a</sup> reunión del JECFA concluyó que a causa del potencial genotóxico del compuesto originario y la ausencia de estudios específicos sobre la toxicidad de los metabolitos, no podía definir una IDA. Sin embargo, señaló que el medicamento originario estaba ausente en el músculo en el tiempo de abstinencia propuesto y que la toxicidad de los metabolitos podía ser evaluada parcialmente con base en los datos disponibles. Por lo tanto, el JECFA extendió la aceptación temporal de los residuos resultantes de la utilización del olaquinox en cerdos de acuerdo con las BPMV. Más aún, el JECFA concluyó que una concentración residual de 4 µg/kg del metabolito 3-metil quinoxalin-2-ácido carboxílico (MQAC) en el músculo es consistente con el uso del olaquinox en cerdos de acuerdo con las BPMV. En 1996 el JECFA solicitó una revisión de los resultados de los estudios para determinar los residuos en el hígado y en los riñones de los cerdos, usando el MQAC como el residuo marcador.

El JECFA consideró que el olaquinox representa un peligro para la salud ya que se descubrió que (a) es genotóxico, (b) tiene el potencial de ser un mutágeno de células germinales y (c) es tumorigénico, aunque no se pudo identificar el modo de acción de la tumorigénesis. El JECFA concluyó que no es apropiado establecer una IDA ni recomendar LMRs; con base en la información disponible, no se podría establecer una concentración en los alimentos menor a la exposición que pudiera ser considerada segura.

### **Medidas recomendadas para la gestión de riesgos**

#### Opción A

En vista de las conclusiones del JECFA basadas en la información científica disponible, no existe un nivel seguro de residuos de olaquinox o sus metabolitos en los alimentos, que represente un riesgo aceptable para los consumidores. Por esta razón, las autoridades competentes deberían prevenir la presencia de residuos del olaquinox en los alimentos. Esto puede lograrse a través de no usar al olaquinox en animales productores de alimentos.

Opción B

En vista de las conclusiones del JECFA basadas en la información científica disponible, no existe un nivel seguro de residuos de olaquinox o sus metabolitos en los alimentos, que represente un riesgo aceptable para los consumidores. Por esta razón, las autoridades competentes deben prevenir la presencia de residuos de olaquinox en los alimentos, hasta que se disponga de datos para realizar una evaluación de riesgo profunda, que identifique el nivel seguro de residuos de este medicamento para con el consumidor. Algunas de las formas en las que la autoridad competente puede elegir para prevenir la presencia de residuos pudieran incluir: prevenir el uso de la olaquinox en los animales productores de alimentos o asegurar que el uso de este medicamento no resulte en residuos toxicológicos preocupantes.

**ANTEPROYECTO DE RECOMENDACIONES DE GESTIÓN DE RIESGOS PARA EL DIMETRIDAZOL  
N10-2012(i)**

(en el Trámite 3)

El dimetridazol pertenece a la familia de los nitroimidazoles que son sustancias que atacan a los protozoarios parásitos y las bacterias anaeróbicas. En la medicina veterinaria este medicamento es usado para la prevención de histomoniasis en los pavos.

**Evaluación del JECFA**

34<sup>a</sup> (1989) JECFA

El dimetridazol fue evaluado por la 34<sup>a</sup> reunión del JECFA con base en estudios: agudos, crónicos, teratogenicidad, multigeneración reproductiva, carcinogénico y de toxicidad genética.

No se hallaron evidencias de teratogenicidad o de efectos sobre la reproductividad. El dimetridazol es mutagénico en sistemas bacteriales de prueba, pero no en los sistemas de los mamíferos. El dimetridazol fue tumorigénico en ratas por un mecanismo no identificado, con un NOEL de 4 mg/kg por peso por día. El JECFA no pudo establecer una IDA porque no estaba disponible un estudio de carcinogenicidad en una segunda especie.

Antes de hacer más evaluaciones el JECFA solicitó un estudio a largo plazo sobre ratones, estudios de investigación del mecanismo de acción de la tumorigénesis, estudios totales de residuos del dimetridazol en aves y cerdos con un radiomarcado apropiado, y estudios de metabolismo en aves y cerdos que caractericen el metabolismo de los residuos totales / liberados.

El JECFA consideró que el dimetridazol representa un peligro para la salud debido a que (a) aún cuando no es genotóxico, sí es tumorigénico en roedores y el modo de acción de la tumorigénesis no pudo ser identificado, y (b) la estaba disponible la información sobre la carcinogenicidad o la tumorigenicidad en el bioensayo de un mamífero no roedor. El JECFA concluyó que no es apropiado establecer una IDA o recomendar LMRs; con base en la información disponible, no se podría establecer una concentración en los alimentos menor a la exposición que pudiera ser considerada segura.

**Medidas recomendadas para la gestión de riesgos**

Opción A

En vista de las conclusiones del JECFA basadas en la información científica disponible, no existe un nivel seguro de residuos de dimetridazol o sus metabolitos en los alimentos, que represente un riesgo aceptable para los consumidores. Por esta razón, las autoridades competentes deberían prevenir la presencia de residuos de dimetridazol en los alimentos. Esto puede lograrse a través de no usar dimetridazol en animales productores de alimentos.

Opción B

En vista de las conclusiones del JECFA basadas en la información científica disponible, no existe un nivel seguro de residuos de dimetridazol o sus metabolitos en los alimentos, que represente un riesgo aceptable para los consumidores. Por esta razón, las autoridades competentes deben prevenir la presencia de residuos de dimetridazol en los alimentos, hasta que se disponga de datos para realizar una evaluación de riesgo profunda, que identifique el nivel seguro de residuos de este medicamento para con el consumidor. Algunas de las formas en las que la autoridad competente puede elegir para prevenir la presencia de residuos pudieran incluir: prevenir el uso de dimetridazol en los animales productores de alimentos o asegurar que el uso de este medicamento no resulte en residuos toxicológicos preocupantes.

**ANTEPROYECTO DE RECOMENDACIONES DE GESTIÓN DE RIESGOS PARA EL IPRONIDAZOL  
N10-2012(j)**

(en el Trámite 3)

El ipronidazol pertenece a la familia de los nitroimidazoles que son sustancias que atacan a los protozoarios parásitos y las bacterias anaeróbicas.

**Evaluación del JECFA**

34<sup>a</sup> (1989) JECFA

El ipronidazol fue evaluado por la 34<sup>o</sup> reunión del JECFA con base en su: farmacocinética, genotoxicidad, embriotoxicidad, teratogenicidad y estudios de toxicidad a corto y largo plazo.

El ipronidazol demostró tener propiedades mutagénicas en sistemas bacteriales de prueba. A causa del diseño inadecuado de los estudios en sistemas de mamíferos de prueba, el JECFA no pudo evaluar apropiadamente el potencial genotóxico del ipronidazol. No hubo evidencia de embriotoxicidad o teratogenicidad, pero se observaron cambios degenerativos en los testículos. Se descubrió que el ipronidazol es tumorigénico. El JECFA no pudo establecer una IDA porque el estudio de carcinogenicidad en ratas era inadecuado para determinar un nivel sin efecto del ipronidazol.

Antes de proseguir con la evaluación el JECFA solicitó datos adecuados de genotoxicidad *in vitro* e *in vivo*, un estudio de carcinogenicidad en ratas para estudiar el efecto sobre la glándula mamaria y otros tejidos, estudios sobre el mecanismo de acción de incidencia de los tumores, estudios adecuados sobre el agotamiento total de los residuos en cerdos y pavos, y un estudio de metabolismo *in vivo* con ipronidazol marcado en la rata, y estudios de metabolismo en cerdos y pavos para caracterizar los residuos totales.

El JECFA consideró que el ipronidazol representa un peligro para la salud (a) por los datos inadecuados para evaluar la genotoxicidad en potencia, (b) por la tumorigenicidad en roedores mientras que el modo de acción tumorigénica no pudo ser identificado, y (c) no se pudo establecer un NOAEL para la toxicidad crónica con baso en el bioensayo de cáncer. El JECFA concluyó que no era apropiado establecer una IDA o LMRs recomendados; los efectos toxicológicos específicos de interés a la salud pública fueron identificados y hubo puntos de interés de toxicidad significativos para los cuales eran inadecuados los datos disponibles.

**Medidas recomendadas para la gestión de riesgos**

Opción A

En vista de las conclusiones del JECFA basadas en la información científica disponible, no existe un nivel seguro de residuos de ipronidazol o sus metabolitos en los alimentos, que represente un riesgo aceptable para los consumidores. Por esta razón, las autoridades competentes deberían prevenir la presencia de residuos de ipronidazol en los alimentos. Esto puede lograrse a través de no usar ipronidazol en animales productores de alimentos.

Opción B

En vista de las conclusiones del JECFA basadas en la información científica disponible, no existe un nivel seguro de residuos de ipronidazol o sus metabolitos en los alimentos, que represente un riesgo aceptable para los consumidores. Por esta razón, las autoridades competentes deben prevenir la presencia de residuos de ipronidazol en los alimentos, hasta que se disponga de datos para realizar una evaluación de riesgo profunda, que identifique el nivel seguro de residuos de este medicamento para con el consumidor. Algunas de las formas en las que la autoridad competente puede elegir para prevenir la presencia de residuos pudieran incluir: prevenir el uso de ipronidazol en los animales productores de alimentos o asegurar que el uso de este medicamento no resulte en residuos toxicológicos preocupantes.

**ANTEPROYECTO DE RECOMENDACIONES DE GESTIÓN DE RIESGOS PARA EL METRONIDAZOL**  
**N10-2012(k)**  
(en el Trámite 3)

El metronidazol pertenece a la familia de los nitroimidazoles que son sustancias que atacan a los protozoarios parásitos y las bacterias anaeróbicas.

**Evaluación del JECFA**

34<sup>a</sup> (1989) JECFA

El metronidazol no fue evaluado toxicológicamente por la 34<sup>a</sup> del JECFA porque no le fueron entregados los datos relevantes. Tampoco había estudios disponibles sobre el agotamiento de los residuos del metronidazol en los animales para la producción de alimentos. Antes de proseguir con la evaluación el JECFA solicitó información extensiva sobre la toxicología, estudios sobre el agotamiento total de los residuos y el metabolismo en los animales para la producción de alimentos, y sobre procedimientos analíticos para medir e identificar los residuos.

**Medidas recomendadas para la gestión de riesgos**

Opción A

En vista de las conclusiones del JECFA basadas en la información científica disponible, no existe un nivel seguro de residuos de metronidazol o sus metabolitos en los alimentos, que represente un riesgo aceptable para los consumidores. Por esta razón, las autoridades competentes deberían prevenir la presencia de residuos del metronidazol en los alimentos. Esto puede lograrse a través de no usar metronidazol en animales productores de alimentos.

Opción B

Debido a la ausencia de la evaluación del JECFA, no pueden recomendarse medidas específicas de gestión de riesgos para el metronidazol.

**ANTEPROYECTO DE RECOMENDACIONES DE GESTIÓN DE RIESGOS PARA EL RONIDAZOL**  
**N10-2012(I)**  
(en el Trámite 3)

El ronidazol pertenece a la familia de los nitroimidazoles que son sustancias que atacan a los protozoarios parásitos y las bacterias anaeróbicas.

**Evaluación del JECFA**

34<sup>a</sup> reunión (1989) y 42<sup>a</sup> reunión del (1994) JECFA

La 34<sup>a</sup> reunión del JECFA evaluó al ronidazol con base en la toxicidad aguda, la toxicidad subcrónica, la toxicidad a largo plazo, la toxicidad de multigeneración reproductiva, la teratogenicidad, la genotoxicidad y los estudios sobre la carcinogenicidad.

El ronidazol resultó ser genotóxico *in vitro* pero no *in vivo*, y resultó carcinogénico en ratas y tumorigénico en ratones. No se halló evidencia de teratogenicidad o efectos adversos sobre la reproducción. Se descubrió que un rango de metabolitos postulados y/o identificados no eran genotóxicos en la prueba de Ames. La 34<sup>a</sup> reunión del JECFA estableció una IDA temporal con un factor de seguridad que reflejaba los resultados de los estudios de genotoxicidad en los sistemas de mamíferos, falta de genotoxicidad en los metabolitos, y los NOELs en los estudios de cáncer. Sin embargo, no se pudieron establecer LMRs para el ronidazol porque no se pudo establecer la potencia toxicológica relativa de los residuos liberados y fue imposible establecer un marcador para la relación total de residuos. El ronidazol fue re evaluado por la 42<sup>a</sup> reunión del JECFA. Pero como no hubo nuevos datos disponibles para la evaluación, no se extendió la IDA temporal.

**Medidas recomendadas para la gestión de riesgos**

Opción A

En vista de las conclusiones del JECFA basadas en la información científica disponible, no existe un nivel seguro de residuos de ronidazol o sus metabolitos en los alimentos, que represente un riesgo aceptable para los consumidores. Por esta razón, las autoridades competentes deberían prevenir la presencia de residuos de ronidazol en los alimentos. Esto puede lograrse a través de no usar el ronidazol animales productores de alimentos.

Opción B

En vista de las conclusiones del JECFA basadas en la información científica disponible, no existe un nivel seguro de residuos de ronidazol o sus metabolitos en los alimentos, que represente un riesgo aceptable para los consumidores. Por esta razón, las autoridades competentes deben prevenir la presencia de residuos de ronidazol en los alimentos, hasta que se disponga de datos para realizar una evaluación de riesgo profunda, que identifique el nivel seguro de residuos de este medicamento para con el consumidor. Algunas de las formas en las que la autoridad competente puede elegir para prevenir la presencia de residuos pudieran incluir: prevenir el uso de ronidazol en los animales productores de alimentos o asegurar que el uso de este medicamento no resulte en residuos toxicológicos preocupantes.

## DIRECTRIZ GENERAL PARA LA PRESENTACIÓN DE COMENTARIOS

Para facilitar la recopilación de los comentarios y preparar un documento útil con todos ellos, se solicita que los Miembros y Observadores, que aún no lo están haciendo, envíen sus comentarios bajo los siguientes títulos:

- (i) Comentarios generales
- (ii) Comentarios específicos

Los comentarios específicos, deberían incluir una referencia a la sección y/o párrafo pertinente del documento para el que se hace el comentario

Cuando se proponen cambios en párrafos específicos se solicita que, los miembros y observadores, proporcionen su propuesta de modificación acompañada por la justificación pertinente. El nuevo texto debería presentarse **subrayado/en negritas** y la eliminación de ~~texto tachando~~ las palabras.

Para facilitar el trabajo de las Secretarías en la compilación de los comentarios, se le solicita a los Miembros y Observadores, que se abstengan de: usar texto a colores o sombreado, ya que los documentos se imprimen en blanco y negro; usar la herramienta de seguimiento de cambios (*track change mode*) el cual podría perderse al copiar y pegar los comentarios en el documento consolidado.

Para reducir el trabajo de traducción y ahorrar papel, se solicita que los Miembros y Observadores no imprimen el documento completo, sino solo aquellas secciones del texto en los que se proponen cambios y/o modificaciones.

cuadro