



2013

**ESTUDIOS DE ELIMINACIÓN DE RESIDUOS
DE LOS MEDICAMENTOS VETERINARIOS**

**DIRECCIÓN DE
MEDICAMENTOS
VETERINARIOS
09/08/2013**



Contenido

INTRODUCCIÓN.....	2
IMPORTANCIA DE USAR LA DOSIS CORRECTA DEL MEDICAMENTO Y SU RELACIÓN CON EL PERIODO DE RETIRO DEMOSTRADO	3
¿POR QUÉ ES NECESARIO EL PERIODO DE RETIRO?	4
LA INOCUIDAD DE LOS ALIMENTOS Y EL RIESGO PARA LA SALUD HUMANA	4
RESPONSABILIDAD DE LOS FABRICANTES DE MEDICAMENTOS VETERINARIOS ...	5
ESPECIFICIDAD DE LOS ESTUDIOS PARA CADA PRODUCTO.....	6
ASPECTOS NORMATIVOS LEGALES DE CONTEXTO.....	10
DOCUMENTOS CONSULTADOS	13

ESTUDIOS DE ELIMINACIÓN DE RESIDUOS PARA ESTABLECER EL TIEMPO DE SUSPENSIÓN Y TIEMPO DE RETENCIÓN

INTRODUCCIÓN

El presente documento técnico permite comprender la necesidad e importancia de los estudios de eliminación de residuos del producto a registrar para establecer el periodo de retiro y descarte (tiempo de suspensión y tiempo de retención).

Los Estudios de Eliminación de Residuos son un parámetro técnico de inocuidad de vital importancia para asegurar la no presencia de residuos de un medicamento o sus metabolitos en alimentos de origen animal para consumo humano, provenientes de animales tratados.

El uso incorrecto de medicamentos en el tratamiento de los animales puede dar como resultado la contaminación del producto comestible con niveles de medicamentos por encima de los permitidos por la legislación vigente, que lo harán no apto para el consumo humano. Una acción producto de un manejo inadecuado es no descartar el producto (ej. leche) durante un tiempo suficiente (tiempo de retención), para permitir que los residuos de medicamentos en el producto disminuyan hasta alcanzar un nivel inocuo ajustado al límite máximo de residuos (LMR). Otra situación típica es el envío de animales a la planta de faena sin respetar el periodo de retiro (tiempo de suspensión) del animal, para permitir que los residuos de medicamentos en los tejidos disminuyan hasta alcanzar un nivel inocuo.

La prevención de la presentación de residuos de medicamentos está en la mayoría de las veces a cargo de los sectores de producción, por ejemplo, en la carne de las canales, en la leche, huevos, miel etc. Esta actividad pesa principalmente sobre el productor, que controla la administración de medicamentos al ganado, y de manera especial sobre el médico veterinario, zootecnista o técnico agropecuario, en su rol de asesor de la explotación. La responsabilidad pesa también y muy frecuentemente sobre el personal de la finca. El papel de la autoridad competente es garantizar que los medicamentos a los que el público tenga acceso, cumplan con la indicación en el etiquetado de los tiempos de retiro y esto sea una guía para todos aquellos que utilizan el medicamento.

El uso de productos veterinarios juega un rol importante en el control y prevención de las enfermedades. Actualmente se ha incrementado la variedad de los medicamentos veterinarios que se expenden en las farmacias veterinarias, lo que replantea la necesidad de controlar el uso adecuado de los mismos para garantizar la salud animal y pública.

El Servicio Veterinario Oficial debe garantizar que el expediente de registro de estos medicamentos, cuente con los estudios necesarios que dan fe de que el periodo de retiro y descarte aprobado es el que indica el etiquetado y que sirva como instrucción a quienes adquieren el medicamento para usarlo en su actividad pecuaria.

ALCANCE

El presente documento se emite como apoyo técnico a la reglamentación existente en los decretos ejecutivos 28861-MAG Reglamento de Registro y Control de Medicamentos Veterinarios y el decreto 36605-COMEX-MEIC-MAG Reglamento Técnico Centroamericano RTCA 65.05.51:08 Medicamentos Veterinarios y Productos Afines. Requisitos de Registro Sanitario y Control, en lo que se refieren a la presentación de estudios de eliminación de residuos, para los medicamentos que lo requieran, por parte de los fabricantes de medicamentos veterinarios en sus expedientes de registro de productos.

OBJETIVO

Dar a conocer la posición técnica de la Dirección de Medicamentos Veterinarios sobre la importancia y la necesidad de la presentación por parte de los fabricantes de medicamentos, de los estudios que respalden el tiempo de suspensión y tiempo de retención de los medicamentos utilizados en animales productores de alimentos para consumo humano.

ACRÓNIMOS, SIGLAS

BPM: Buenas prácticas de manufactura

Codex Alimentarius: Colección reconocida internacionalmente de estándares, códigos de prácticas, guías y otras recomendaciones relativas a los alimentos, su producción y seguridad alimentaria bajo el objetivo de la protección del consumidor.

EMA: Agencia Europea de Medicamentos (siglas en inglés)

FAO: Organización de las Naciones Unidas para la Alimentación y la Agricultura (siglas en inglés)

FDA: Administración de Medicamentos y Alimentos (siglas en inglés) de Estados Unidos de América

JECFA: Comité Mixto FAO/OMS de Expertos en Aditivos Alimentarios (siglas en inglés)

ICH: Conferencia Internacional sobre Armonización de los requisitos Técnicos para el Registro de Productos Farmacéuticos para uso Humano (siglas en inglés)

LMR: Límite máximo de residuos

OIE: Organización Mundial de Sanidad Animal

OMS: Organización Mundial de la Salud

SENASA: Servicio Nacional de Salud Animal, Costa Rica.

VICH: Cooperación Internacional para la Armonización de los Requisitos Técnicos para el Registro de Productos Medicinales Veterinarios (siglas en inglés)

IMPORTANCIA DE USAR LA DOSIS CORRECTA DEL MEDICAMENTO Y SU RELACIÓN CON EL PERIODO DE RETIRO DEMOSTRADO

Es muy importante que se use la dosis correcta para garantizar el efecto deseado. Nunca se debe administrar dosis mayores porque pueden presentarse efectos negativos (reacciones adversas) **o prolongarse los períodos de residuos persistentes en el organismo del animal**. Por el contrario, si se usan dosis más bajas no se alcanzan los efectos deseados, se desperdicia el medicamento, y especialmente, no se logra el objetivo primario que es la curación del animal. Cuando se suministran antibióticos o antiparasitarios, las dosis bajas pueden aumentar la resistencia de bacterias y parásitos a dichos medicamentos, por ejemplo los productores de ganado de carne deben evitar el uso de subdosis (dosis bajas) de avermectinas para el control del tórsalo, ya que inducen la resistencia de otros parásitos.

¿POR QUÉ ES NECESARIO EL PERIODO DE RETIRO?

El periodo de retiro es necesario para darle tiempo que el animal elimine el medicamento y sus metabolitos del organismo. Cuando no los elimina, los residuos pueden causar un efecto perjudicial en los consumidores de varias maneras, como por ejemplo: efectos adversos toxicológicos crónicos; efectos farmacológicos agudos, efectos adversos en la microflora del tubo digestivo, reacciones alérgicas, resistencia a los antimicrobianos entre otros.

Los residuos de medicamentos, además del riesgo que representan para la salud de los consumidores, también pueden afectar las exportaciones de productos, el comercio internacional, la imagen del país y la competitividad. Se arriesga el cierre de mercados en caso de que sean detectados por los socios comerciales, en concentraciones que excedan las regulaciones de esos países.

El respetar el periodo de retiro en los medicamentos, asegura la **NO DETECCIÓN DE RESIDUOS** en los productos.

Para conseguir este propósito se recomienda cumplir con las buenas prácticas en el registro y uso de los medicamentos veterinarios establecidos por la Autoridad Competente y elaboradas con base en las recomendaciones del Codex Alimentarius, de la FAO, la Organización Mundial de la Salud (OMS) y la Oficina Internacional de Sanidad Animal (OIE). Estas prácticas establecen directrices para la formulación, el registro, almacenamiento, distribución y aplicación de medicamentos y biológicos veterinarios.

LA INOCUIDAD DE LOS ALIMENTOS Y EL RIESGO PARA LA SALUD HUMANA

Un alimento inocuo es aquel que no constituye riesgo para la salud, es decir, es un alimento sano, que no contiene agentes físicos, químicos o biológicos que puedan causar daño a la salud de los consumidores.

La inocuidad de los alimentos es un elemento fundamental de la salud pública, y el logro de un suministro inocuo de alimentos presenta grandes desafíos para los funcionarios nacionales encargados de la inocuidad de los alimentos y para todos los actores a lo largo de la cadena alimentaria desde “la finca a la mesa”.

El logro de la inocuidad de los alimentos como medio de proteger la salud pública y promover el desarrollo económico continúa siendo un importante desafío en los países tanto en desarrollo como desarrollados. Se han conseguido en muchos países considerables progresos en el fortalecimiento de los sistemas de inocuidad de los alimentos, lo que pone de manifiesto las oportunidades de reducir y prevenir las enfermedades transmitidas por ellos. No obstante, continúa habiendo todavía tasas inaceptables de ese tipo de enfermedades y se están introduciendo nuevos peligros en la cadena de suministro de los alimentos.

Los cambios registrados en las pautas mundiales de la producción alimentaria, el comercio internacional, la tecnología, las expectativas públicas de protección sanitaria y muchos otros factores han creado un entorno cada vez más exigente para los sistemas de inocuidad de los alimentos. Una gran diversidad de riesgos transmitidos por los alimentos, algunos conocidos de antiguo y otros nuevos, plantean riesgos para la salud y limitantes al comercio internacional de alimentos. Estos riesgos deben evaluarse y gestionarse para atender los objetivos nacionales, que constituyen un conjunto cada vez más amplio y complejo. El análisis de riesgos, planteamiento sistemático y disciplinado para tomar decisiones sobre la inocuidad de los alimentos se ha desarrollado fundamentalmente en los dos últimos decenios e incluye tres grandes componentes: la **gestión de riesgos, el análisis de riesgos y la comunicación de riesgos**. **El análisis de riesgos es un instrumento poderoso para la realización de análisis de base científica y para la búsqueda de soluciones sólidas y coherentes a los problemas de inocuidad de los alimentos. El uso del análisis de riesgos puede promover mejoras constantes en la salud pública y servir de base para ampliar el comercio internacional de alimentos.**

Los riesgos para la salud humana transmitidos por los alimentos pueden deberse a causas de orden biológico, químico (como residuos de medicamentos) o físico. Una disciplina fundamental para reducir todavía más las enfermedades transmitidas por los alimentos y reforzar los sistemas de inocuidad de los alimentos es el análisis de riesgos. Durante los últimos decenios, la evaluación, la gestión y la comunicación de riesgos se han formalizado e incorporado a la disciplina específica conocida como análisis de riesgos relativos a la inocuidad de los alimentos. Este planteamiento ha conseguido gran aceptación, hasta el punto de convertirse en el instrumento favorito para evaluar los posibles vínculos entre los riesgos existentes en la cadena alimentaria y los riesgos efectivos para la salud humana, y tiene en cuenta una gran diversidad de elementos que intervienen en la toma de decisiones sobre las medidas adecuadas de control. Cuando se utiliza para establecer normas alimentarias y otras medidas de control de los alimentos, **el análisis de riesgos fomenta una evaluación científica global, una amplia participación de las partes interesadas, la transparencia de los procesos, el trato coherente de los distintos riesgos y un proceso sistemático de toma de decisiones por los responsables de la gestión de riesgos**. La aplicación de principios y metodologías armonizados de análisis de riesgos en distintos países promueve también el comercio de alimentos. Los residuos de medicamentos en alimentos de consumo humano constituyen un riesgo para la inocuidad alimentaria y la salud pública ; de ahí la importancia de controlarlos de manera eficiente.

RESPONSABILIDAD DE LOS FABRICANTES DE MEDICAMENTOS VETERINARIOS

En la fabricación de medicamentos, la inspección completa de la producción es indispensable para garantizar al consumidor la calidad de los productos que recibe. Ninguna operación debe dejarse al azar cuando las sustancias que se elaboran pueden ser decisivas para salvar, conservar o recuperar la salud animal o prevenir enfermedades, sin consecuencias para la salud pública. Las Buenas Prácticas de Manufactura (BPM), son la herramienta ideal para asegurar la elaboración de medicamentos de la calidad deseada. Su aplicación, unida a las diversas inspecciones practicadas a lo largo del ciclo de fabricación, contribuirá en gran medida a garantizar la calidad homogénea y elevada de los lotes de medicamentos producidos.

El fabricante debe ser responsable de la calidad de los productos que se elaboran, pues sólo él está en condiciones de evitar errores y contratiempos mediante una atenta vigilancia de sus procedimientos de elaboración e inspección en toda la cadena, además de reconocer la importancia de realizar los estudios de tiempo de retiro que permitan conocer la calidad del producto.

El fabricante, por tanto, se convierte en el primer eslabón de la cadena de medicamentos veterinarios responsable de que el medicamento cumpla con los requisitos necesarios para garantizar la salud animal y la salud humana. En este contexto, debe proveer a la Autoridad oficial los estudios necesarios que respalden el tiempo de supresión y descarte del producto a registrar, que le permitan a la Autoridad Competente asignar con criterio técnico los períodos de retiro propuestos.

ESPECIFICIDAD DE LOS ESTUDIOS PARA CADA PRODUCTO

Tal como se ha expuesto en este texto, los estudios de determinación del periodo de retiro o comprobación del mismo son parte fundamental del perfil de seguridad de los medicamentos destinados para especies productivas. Existe amplia evidencia que este parámetro debe ser estudiado individualmente para cada producto. Esto se ve reforzado con el numeral 2.2 de la guía VICH GL48 que dice “la intención es que un estudio de depleción de residuos (por especie), llevado a cabo dentro de una región VICH (que incluye la Unión Europea, Japón, Nueva Zelanda, Estados Unidos y Canadá), satisfará las recomendaciones basadas en documentos para establecer los periodos de retiro apropiados para *un producto específico* en animales productores de alimento”; incluso esta guía va más allá y en el numeral 2.3.4.3., indica “si se supone que el producto farmacéutico va a ser administrado por más de una vía parenteral (intramuscular (IM), subcutánea (SC) o intravenosa (IV)), se debe proveer un estudio de residuo marcador por aparte para cada vía de administración” (VICH, 2011). Ambos numerales de esta guía de armonización de criterios indican no sólo que los estudios de residuos deben ser individualizados por cada producto farmacéutico, sino además para cada vía de administración de los mismos.

Como parte del perfil de seguridad de los fármacos, la Guía General para el Envío de Aplicaciones de Registro de un Medicamento de la OMS, establece que al registrar un producto se deben indicar los excipientes utilizados con una breve descripción de la función que cada excipiente tiene en la formulación; esto por cuanto los excipientes pueden modificar la estabilidad, biodisponibilidad, identificación o cualquier otro atributo de la seguridad y efectividad de un medicamento durante su almacenamiento o empleo (Libro Azul, 2011; OMS, 2007b).

De igual manera, la OMS en su guía titulada Guía para Requisitos de Registro para Establecer la Intercambiabilidad de Productos Farmacéuticos de Múltiples Fuentes (Genéricos) indica en la sección 1 que “los productos farmacéuticos genéricos deben apegarse a los mismos estándares de calidad, eficacia y seguridad que se solicitaron al producto innovador (o de comparación)...” (OMS, 2007a), lo cual indica claramente que todo producto farmacéutico está en la obligación de demostrar que es seguro, efectivo y cumple con los estándares de calidad más actualizados. En esta misma guía se indica que la única manera de establecer que dos medicamentos son iguales en cuanto a seguridad y eficacia es determinando su equivalencia terapéutica; para poder establecer la equivalencia terapéutica de dos o más medicamentos esta guía establece que la forma correcta de determinarlo es mediante estudios de bioequivalencia apropiados, lo que establece la seguridad y eficacia de un producto genérico en comparación con un producto ya establecido y de características demostradas. Los únicos medicamentos que se pueden eximir de realizar los estudios de bioequivalencia son aquellos que pueden demostrar que son esencialmente iguales a un producto de comparación reconocido, incluyendo la mayoría de los excipientes y que aun así el registrante está en la obligación de demostrar por medio de estudios validados que los cambios que existan no afectan la farmacocinética, farmacodinamia o el comportamiento clínico del fármaco (OMS, 2007a).

Por su parte la FDA en su Guía de Bioequivalencia, en la sección VI Consideraciones para la seguridad de los alimentos humanos, concluye que no sólo es suficiente con los estudios de bioequivalencia sino que además se deben realizar pruebas de depleción de residuos en los tejidos para la aprobación de un medicamento genérico para especies productivas. Esto por tanto “dos medicamentos pueden tener el mismo perfil de disposición plasmática en las concentraciones empleadas para determinar la bioequivalencia, pero pueden tener cinéticas de disposición tisular muy diferentes cuando se sigue el periodo de retiro del producto pionero. Esto hace necesario el estudio de comprobación de periodo de retiro para determinar que el genérico es consistente con los niveles de tolerancia establecidos para el producto pionero. Estos estudios por lo general no son extrapolables entre especies, por diferencias en absorción y distribución entre los diversos grupos animales.” En este mismo documento incluso indica que “Al producto genérico se le asignará el periodo de retiro que indique el estudio de depleción de residuos o el periodo de retiro que se le asignó al producto pionero, cualquiera que sea el más largo.” Y de igual manera, indica que si el registrante desea solicitar un periodo de retiro más corto, debe complementarlo con la información del estudio de depleción de residuos y justificarlo apropiadamente (FDA, 2006). Esta posición tiene su fundamento teórico, ejemplificado por el siguiente pensamiento: “Se pueden usar, por ejemplo, ingredientes farmacológicamente activos con características similares a ingredientes farmacológicamente activos ya conocidos, en unión a una mezcla similar de excipientes y una línea de proceso similar. Aun así, se debe tener en mente que, aunque el ingrediente farmacológicamente activo sea conocido, la formulación farmacéutica se puede estar desarrollando completamente nueva para el producto genérico, así que no existe ninguna manera realista para que los productores de genéricos implementen los diseños de calidad sin incluir análisis de riesgo, tanto inductivo como deductivo” (Hynes, 2008).

Estas determinaciones oficiales y otras similares no nacen antojadizamente o al azar, tienen un fundamento teórico sólido. En primer lugar, es importante recordar la ciencia fundamental conocida como farmacocinética. La farmacocinética es la rama de la farmacología que se encarga de estudiar los cambios de concentración de una sustancia en los diversos compartimientos del organismo con el paso del tiempo. Para efectos de simplificación, se divide en cuatro fases: absorción, distribución, metabolismo y eliminación. La gran mayoría de los medicamentos sufren estas diversas fases en su totalidad, variando únicamente los sitios a los que se distribuye o el órgano principal de

metabolismo o eliminación. En términos generales, se puede decir que la absorción y la distribución son las fases responsables del inicio del efecto de un fármaco (para que haga efecto se debe absorber y llevar por medio de la sangre al sitio de acción) y que el metabolismo y la eliminación son los principales responsables del cese de los efectos farmacológicos (el metabolismo pretende inactivar la sustancia farmacológica para ser eliminada, principalmente por vía urinaria).

La farmacocinética se basa principalmente en modelos matemáticos, relativamente complejos, que pretenden predecir los diferentes “tiempos” de los medicamentos; es decir, en cuánto tiempo se absorbe por una determinada vía, cuánto tiempo dura en distribuirse por medio de la sangre a los diversos tejidos, cuánto tiempo dura el efecto máximo de ese medicamento, cuánto dura en metabolizarse y así sucesivamente hasta que se elimina por completo del organismo. Esto es complicado realizar por varios motivos.

En primer lugar, hasta hace poco se desarrolló la tecnología que permite ver (y sólo parcialmente), los movimientos de un medicamento o sustancia una vez que ingresa a las células; esto imposibilita un estudio preciso “en tiempo real” pues este movimiento va a estar oculto, no se puede cuantificar en su totalidad. En segundo lugar, muchos de los medicamentos no siguen un comportamiento lineal, es decir, se reabsorben en otros tejidos, forman depósitos en órganos y tejidos, se saturan vías metabólicas o de eliminación y todos estos fenómenos dificultan la predicción exacta del comportamiento de la sustancia. Todos estos factores son inherentes a las sustancias puras, pero si aparte de esto se le suman los factores de la formulación (sal del medicamento empleado, vehículos utilizados, estabilizantes, manipulación del pH de la sustancia, coadyuvantes en la formulación, entre otros), se complica mucho más esta situación y los mecanismos predictivos se vuelven poco precisos y para nada apropiados desde el punto de vista de la salud pública. Se puede citar, por ejemplo, que la desintegración y subsecuente disolución de una tableta en el tracto digestivo es un paso fundamental en su absorción, que repercute directamente en la cantidad de medicamento que va a ingresar al organismo y que puede resultar en mayor acumulación tisular si la cantidad que se absorbe es elevada; este fenómeno de desintegración y disolución se considera por algunos autores como una fase farmacéutica que está muy influenciada por la formulación del medicamento, por las interacciones entre el principio activo y los excipientes del producto y por las técnicas de formulación del fabricante (Papich, 2009); cualquier cambio en las propiedades físico-químicas del principio activo, en los excipientes o incluso en la matriz (estructura) de la forma farmacéutica puede alterar este parámetro (Hynes, 2008). Otro ejemplo está en las formulaciones de uso tópico, en la que el uso de vehículos oclusivos en las formulaciones altera la linealidad de la absorción cutánea o que al hidratar la piel se aumenta drásticamente el flujo transdérmico del medicamento; además, cambiar el tipo de solvente puede aumentar o disminuir la absorción del medicamento por esta vía (Papich, 2009). La distribución también se ve afectada según la formulación, ya que el peso molecular, la polaridad, la estereoquímica y productos metabólicos tienen influencia sobre los sitios hacia los cuales se distribuye la sustancia y son factores que se pueden manipular o influenciar por la formulación del fármaco. Otro punto importante de la distribución es que ésta es la fase mayormente responsable de la aparición de residuos en los tejidos comestibles y que está bajo la influencia de la cantidad de fármaco que se absorbe; a mayor absorción, mayor cantidad de medicamento disponible para distribuir y mayor cantidad de residuos que se puede generar por acumulación en tejidos (Papich, 2009). Así mismo, la especie y las diferencias fisiológicas propias de cada una pueden alterar los procesos de absorción, distribución, metabolismo y eliminación y de esta manera afectar significativamente la cantidad de medicamento incorporado al organismo y los patrones de distribución del mismo (Papich, 2009; Boothe, 2012).

Es importante enfatizar que todas estas son situaciones válidas en la práctica, es decir, no son simples consideraciones teóricas de un tema. Existen gran cantidad de estudios que respaldan la preocupación que existe por los residuos en tejidos comestibles y por la influencia de los diferentes medicamentos sobre esta presentación de residuos. Por ejemplo, Lifschitz y colaboradores evaluaron la farmacocinética de cuatro formulaciones genéricas de ivermectina en terneros al administrarlos por vía subcutánea en el que encontraron grandes diferencias farmacocinéticas entre las cuatro formulaciones (Lifschitz, 2004). En otro estudio se estudió directamente el efecto de la formulación en la farmacocinética y la eficacia de la doramectina; en el que se observó variabilidad en cuanto a la eficacia y duración del efecto de la doramectina con distintos de vehículos oleosos (Smiths, 1993), mientras que Nouws, Rappalini y Smulders estudiaron cinco diferentes formulaciones de oxitetraciclina, todas de larga acción y lograron demostrar perfiles farmacocinéticos y patrones de residuos en las carcasas muy variados entre los productos estudiados y que ellos atribuyen a las diferencias en la formulación (Nouws, 1990). Se demostró en otro estudio que la vía de administración tiene un efecto importante sobre la posibilidad de residuos, al estudiar la aplicación de una ivermectina en vehículo oleoso por vía intramuscular y por vía subcutánea, obteniendo vidas medias de eliminación y persistencia plasmática más elevadas para el grupo que recibió la ivermectina subcutánea (Lifschitz, 1999). Aparte de esto, los vehículos empleados pueden jugar un papel importante en la farmacocinética de un producto genérico; por ejemplo, un estudio demostrará como de dos vehículos de amplio uso en medicina uno presentaban impacto positivo (aumento en la absorción) mientras que el otro más bien disminuía la absorción oral de ciertos fármacos (Tije, 2003); resultados encontrados también por Yüksel et al. (2003), utilizando otros medicamentos y otros excipientes y por Cornaire et al (2004). Un estudio comparativo entre el uso de sorbitol y sucrosa como excipientes en un modelo con ranitidina y metoprolol demostró que el sorbitol, a pesar de ser un azúcar al igual que la sucrosa, disminuía considerablemente la biodisponibilidad de ambos medicamentos cuando se utilizó como vehículo de estos fármacos (Chen, 2007). Otro grupo demostró como ciertos excipientes tienen la capacidad de inhibir la actividad del citocromo P450 (uno de los principales involucrados en el metabolismo de fármacos y tóxicos en el organismo) (Xiuhua, 2008) y esto potencialmente puede llevar a problemas de toxicidad o acumulación en los tejidos de fármaco sin metabolizar; este efecto se demostró también en ensayos realizados utilizando ciclodextrinas (vehículo empleado por ser tanto hidrofóbico como hidrofílico) (Ishikawa, 2005). Además de los vehículos, la forma química del principio activo puede alterar también la farmacocinética de un producto; en otro estudio conducido por Nouws et al., en bovinos utilizando una sal de cloranfenicol y la base de cloranfenicol se demostró que la base tiene mayor absorción por vía intramuscular y mayor persistencia en el organismo que la sal de este antibiótico; además, la sal empleada (succinato) causó daño tisular extenso en el punto de inyección (Nouws, 1986). Otro factor que se debe considerar es la dosis recomendada del medicamento. Por ejemplo, TerHune y Upson estudiaron la farmacocinética y depleción tisular de residuos al utilizar una preparación de larga acción de oxitetraciclina al doble de la dosis normal. Aún 42 días después de la administración de esta dosis experimental se encontraron niveles elevados de residuos en los tejidos, especialmente en riñón, cuando el periodo de retiro con la dosis normal es de 28 días (es decir, con la dosis normal ya para el día 28 no se detectan residuos en niveles perjudiciales para la salud humana) (TerHune y Upson, 1989).

Por tanto y para concluir, es importante considerar que un producto farmacéutico es único, pues cambios en la formulación o variaciones en los métodos de elaboración pueden llevar a alteraciones en la farmacocinética del producto; incluso de una especie a otra es difícil predecir el comportamiento de un agente farmacéutico. Si bien es cierto hay

valores teóricos descritos para los diversos parámetros farmacocinéticos, la mayoría son aproximaciones o basados en productos pioneros o en estudios en humanos y no necesariamente van a reflejar la realidad de todos los productos actuales. La absorción en particular (aunque también la distribución y el metabolismo) pueden influenciarse por factores de la formulación, algunas veces de forma impredecible o en una magnitud difícil de estimar, por lo que es menester, cuando se habla de salud pública y seguridad alimentaria, tomar todas las medidas necesarias para garantizar la salvaguarda de la salud pública humana y veterinaria. Por esto, el realizar estudios de comprobación del periodo de retiro es un paso mínimo que se debe solicitar a todo producto veterinario que va a ser utilizado en especies productivas, tal como lo están aplicando autoridades como la FDA, la VICH y la Agencia Europea de Medicinas y como queda implícito en los lineamientos de la OMS.

ASPECTOS NORMATIVOS LEGALES DE CONTEXTO

Se realizó revisión de las directrices y códigos de prácticas, tanto de la Comisión del Codex como de la OIE ya que recientemente han sido modificadas y actualizadas.

El cambio más significativo es la aplicación del Análisis de Riesgos para la Inocuidad de los Alimentos. Son los principios prácticos recogidos en el documento marco (texto adoptado por la Comisión del Codex Alimentarius en 2007) los que deben orientar tanto a la evaluación del riesgo, como la gestión del mismo y su comunicación. Recordemos lo siguiente:

- 1) Forma parte de la primera etapa (**evaluación del riesgo**), la determinación de la Ingestión diaria admisible (ADI) que, como indica el documento CAC/MISC 5-1993 es la estimación que realiza JECFA (Comité de Expertos de Residuos de Medicamentos Veterinarios FAO/OMS) así como el establecer el límite máximo para residuos de medicamentos veterinarios (LMR) como la concentración máxima de residuos resultante del uso de un medicamento veterinario que la Comisión del Codex recomienda que se permita legalmente o se reconozca como admisible en un alimento.
- 2) Forma parte de la **gestión del riesgo** garantizar que cuando se desarrolla y aplica la legislación veterinaria que regula la autorización de los medicamentos veterinarios se “evite la presencia de residuos nocivos en la cadena alimentaria” y se “evite que el uso de medicamentos veterinarios genere riesgos para la salud humana”. El instrumento que habilitan las disposiciones internacionales a este respecto es el establecer el **tiempo de suspensión y tiempo de retención** (periodo que transcurre entre la última administración de un medicamento y la recolección de tejidos comestibles o productos provenientes de un animal tratado, que asegura que el contenido de residuos en los alimentos se ajusta al LMR).

El incluir en la legislación las normas técnicas que permitan establecer dicho tiempo de espera es competencia de las Autoridades responsables del Registro (Directrices de la OIE en materia de legislación veterinaria). La última revisión de estas normas internacionales las adoptó e incorporó la OIE al Código Sanitario para los Animales Terrestres en su sesión de 2012. **Su artículo 3.4.11 indica con claridad que la**

legislación veterinaria deberá prever un marco que regule, entre otros, la determinación de los periodos de suspensión.

Otros documentos que inciden en la idea de que el periodo de suspensión o de retiro se refiere a cada medicamento en particular y no a sustancias activas en general, es el Código de prácticas para reducir al mínimo y contener la resistencia (CAC-RCP 61-2005) en particular el párrafo 28 **“Deben establecerse periodos de suspensión del tratamiento para cada medicamento veterinario antimicrobiano tomando en cuenta lo siguiente:**

- los LMR determinados para el medicamento veterinario antimicrobiano en cuestión;
- la forma farmacéutica;
- la especie animal a la que se aplica el tratamiento;
- el régimen de dosificación y la duración del tratamiento;
- la vía de administración

Respecto al *Código Internacional Recomendado de Prácticas para la Regulación del Uso de Medicamentos Veterinarios* (CAC/RCP 38-1993) indicaba con claridad que para salvaguardar la salud pública eran necesaria disposiciones sobre:

- Determinación de la ingestión diaria admisible y del nivel máximo de residuos según los define el Codex
- Determinación para cada fórmula galénica, del tiempo de retención apropiado, mediante un estudio de la cinética de los residuos hallados en la carne, la leche, el pescado, los huevos y la miel.

Estos principios generales siguen siendo válidos aunque la Comisión del Codex en su 32º programa de sesiones (ALINORM 32 (CAC 2009) acordara revocar las *Directrices para el establecimiento de un programa reglamentario para el control de residuos de medicamentos veterinarios en los alimentos* (CAC/GL 16-1993) y al *Código de prácticas para la regulación del uso de medicamentos veterinarios* (CAC/RCP 38-1993) al aprobar nuevas Directrices a propuesta del CCRVDF que sustituyen a las anteriores: CAC-GL 71-2009 ***Directrices para el diseño y la implementación de programas reglamentarios nacionales de aseguramiento de inocuidad alimentaria relacionados con el uso de medicamentos veterinarios en los animales destinados a la producción de alimentos.***

En sus párrafos 21 a 29 perfila los criterios generales y establece que las condiciones para obtener la aprobación de un medicamento veterinario debe especificarse en la regulación nacional así como las medidas de gestión de los riesgos entre las que se encuentran imponer restricciones sobre las formulaciones, los criterios de uso, vías de administración, indicaciones de uso y el tiempo de suspensión/de retiro.

No deben confundirse conceptos: tanto IDA como LMR forman parte de la Evaluación del Riesgo; se establecen por organismos internacionales (Codex) para las sustancias activas y tienen dos claras utilidades:

- de una parte, el LMR sirve como valor de referencia para las autoridades de control (determinar cuando están presentes en los alimentos residuos de medicamentos en cantidades superiores al valor seguro).
- de otra parte, el LMR sirve como valor de referencia para las autoridades responsables de la autorización y registro de los medicamentos veterinarios para establecer el tiempo de espera, específico para cada medicamento.

Tanto la Comisión del Codex como la OIE en el proceso de toma de decisiones y recomendaciones normativas a los gobiernos inciden en la necesidad de seguir el proceso científico de Análisis de Riesgos.

Es esencial que el desarrollo de la legislación veterinaria relativa al registro de medicamentos veterinarios garantice que no existen riesgos inaceptables para los consumidores de alimentos obtenidos en los animales tratados. En ese proceso:

- Los fabricantes son responsables de aportar la información necesaria (estudios de eliminación de los residuos fundamentalmente) que permita establecer el tiempo de espera para el medicamento.
- Las autoridades que conceden la autorización e inscriben en el registro un medicamento veterinario, deben evaluar de acuerdo con el conocimiento científico actual si el tiempo de espera que propone el fabricante para un medicamento veterinario garantiza que los residuos que puedan generarse en el alimento está por debajo del valor seguro (LMR).

La Organización de las Naciones Unidas para la Agricultura y la Alimentación (FAO) y la Organización Mundial de la Salud (OMS) han tomado la iniciativa en la promoción del análisis de riesgos relativos a la seguridad de los alimentos. En 1991, la Conferencia FAO/OMS sobre normas alimentarias, sustancias químicas en los alimentos y comercio alimentario recomendó que la Comisión del Codex Alimentarius (CAC) incorporara los principios de la evaluación de riesgos en su proceso de toma de decisiones. El decimonoveno y vigésimo períodos de sesiones de la CAC, en 1991 y 1993, ratificaron la recomendación de la Conferencia de basar sus normas y decisiones sobre la inocuidad de los alimentos en la evaluación de riesgos y alentaron a los Comités del Codex competentes a que armonizaran sus metodologías de establecimiento de normas.

También la FAO y la OMS, a petición de la CAC, han convocado varias consultas de expertos para ofrecer asesoramiento al Codex y a los países miembros sobre planteamientos prácticos para la aplicación del análisis de riesgos a las cuestiones relacionadas con las normas alimentarias.

Entre ellas se han incluido reuniones de expertos sobre evaluación de riesgos (1995), gestión de riesgos (1997) y comunicación de riesgos (1998). Las consultas iniciales se centraron en el paradigma general del análisis de riesgos, y dieron lugar a una serie de definiciones y principios amplios para la evaluación, la gestión y la comunicación de riesgo.

La CAC adoptó en 2003 los principios prácticos para el análisis de riesgos y su aplicación en el marco del Codex Alimentarius, elaborado por el Comité del Codex sobre Principios Generales (CCGP). La CAC pidió a los comités competentes del Codex que elaboraran principios y orientaciones específicos sobre el análisis de riesgos en sus respectivas esferas.

En este contexto, el CCGP ha iniciado sus actividades de elaboración de principios generales de análisis de riesgos como orientación para los gobiernos nacionales. Varios organismos subsidiarios de la Comisión han ofrecido orientación específica sobre el análisis de riesgos o están procediendo a ello, sobre todo por lo que se refiere a los aditivos alimentarios y los contaminantes (químicos), la higiene de los alimentos (contaminantes microbianos), residuos de plaguicidas, residuos de medicamentos veterinarios y biotecnología.

Es necesario el estudio de eliminación de residuos para establecer el periodo de retiro (tiempo de supresión) del producto a registrar, señalado así por organismos internacionales rectores en la materia, como la Organización Mundial de Sanidad Animal (OIE), la Comisión del Codex Alimentarius, la administración de Drogas y Alimentos de Estados Unidos (FDA por sus siglas en inglés), la Agencia Europea de Medicamentos (EMA por sus siglas en inglés).

En resumen, es importante establecer en la legislación las disposiciones normativas necesarias para establecer –para cada medicamento veterinario específico- el tiempo de espera o de retiro. Situación que se regula en el Reglamento Técnico Centroamericano RTCA 65.05.51:08 Medicamentos Veterinarios y Productos Afines. Requisitos de Registro Sanitario y Control; el cual se basó en las directrices de los organismos internacionales citados en este documento, de manera de que los países miembros de la Unión Aduanera Centroamericana puedan cumplir con un mínimo de la reglamentación internacional existente y les permita proteger la salud animal, la salud pública y la salud ambiental, sin exponer a su vez las exportaciones de productos y subproductos de origen animal.

En cuanto a la aplicación de las directrices del Codex específicamente, relacionadas a este tema, la Procuraduría General de la República en su Dictamen 140 del 31/7/97 señala que la aplicación de dichas directrices está contemplada en las leyes 7474 y 7475, que son convenios internacionales. “Por esto, si las normas internacionales otorgan carácter vinculante al Codex Alimentarius, podrán ser aplicadas a los productores nacionales directamente, o bien mediante la promulgación de un Decreto Ejecutivo..... “concluye que no es necesario promulgar reglamentos ejecutivos con el fin de aplicar las reglas del Codex Alimentarius”.

DOCUMENTOS CONSULTADOS

1.- Directrices para el diseño y la implementación de programas nacionales reglamentarios de aseguramiento de inocuidad alimentaria relacionados con el uso de medicamentos veterinarios en los animales destinados a la producción de alimentos (CAC/GL 71-2009)

- 2.- Análisis de riesgo relativos a la inocuidad de los alimentos: Guía para las autoridades nacionales de inocuidad de los alimentos. Estudio FAO Alimentación y Nutrición # 87 (Organización Mundial de la Salud-FAO, 2007)
- 3.- OIE. 2012. Código Sanitario para los Animales Terrestres de la OIE. Capítulo 3.4. Legislación Veterinaria.
- 4.- Carmona, Gonzalo y Vindas, Sergio. (S. F.) Programa de Transferencia Tecnológica Dos Pinos-Almacén Agroveterinario Dos Pinos-Corporación Ganadera (Corfoga). Uso racional de medicamentos veterinarios en ganado bovino.
- 5.- Código de prácticas para reducir al mínimo y contener la resistencia a los antimicrobianos (CAC /RCP 61-2005)
- 6.-Reglamento Técnico Centroamericano. Anexo 1 de la resolución No 257-2010 (COMIECO-LIX). Medicamentos veterinarios y productos afines. Requisitos de registro sanitario y control. RTCA 65.05.51.08
- 7.-Guías Armonizadas VICH <http://www.vichsec.org/>
- 8.-Guías Europeas: Pharmaceuticals European Commission; European Medicines Agency http://ec.europa.eu/health/index_en.htm
- 9.- Guía de Estados Unidos: Farmacológicos
<http://www.fda.gov/AnimalVeterinary/GuidanceComplianceEnforcement/GuidanceforIndustry/default.htm>
- 10.- International Conference on Harmonization
<http://www.fda.gov/AnimalVeterinary/GuidanceComplianceEnforcement/GuidanceforIndustry/default.htm>
- 11.- Organization for Economic Cooperation and Development
<http://www.ich.org/404-not-found.html>
- 12.- Pharmaceutical Inspection Cooperation and Development
<http://www.oecd.org/chemicalsafety/testing/oecdseriesonprinciplesofgoodlaboratorypracticeandcompliancemonitoring.htm>
- 13.- OIE: Representación Regional para las Américas <http://www.rr-americas.oie.int/index.htm>
- 14.- Codex Alimentarius <http://www.codexalimentarius.org/members-observers/en/>
- 15.- Código de buenas prácticas de manufactura de medicamentos veterinarios.

16.- Serie de informes técnicos de la OMS 823 Comité de expertos de la OMS en especificaciones para las preparaciones farmacéuticas. Informe 32. Organización Mundial de la salud. Ginebra, Suiza.

17.- Guía Armonizada VICH GL48, 2011: [Guidelines for the validation of analytical methods used in residue depletion studies](#)

18.- OMS, 2007a. Guía para requisitos de registro para establecer la intercambiabilidad de productos farmacéuticos de múltiples fuentes (genéricos).

19.- Papich, M y J. Riviere, 2009. Veterinary Pharmacology and Therapeutics. Blackwell Publishing. Ames, Iowa, Estados Unidos. Sección 1, capítulos 2 y 3.

20.- OMS, 2007b. Aseguramiento de la Calidad en Farmacéuticos: un Compendio de Guías y Materiales Relacionados, volúmenes 1 y 2, segunda edición.

21.- Libro Azul, OMS, 2011: Autorizaciones de Mercadeo de Productos Farmacéuticos con referencia especial a Productos de Múltiples Fuentes (genéricos): Un manual para autoridades reguladoras de medicamentos nacionales (NMRAs), segunda edición.

22.- Federal Drug Administration (FDA), 2006. Guías para la industria: guía de bioequivalencia, sección VI Consideraciones de seguridad alimentaria humana.

23.- Hynes, M.D.. 2008. Pharmaceutical Pre-Approval Inspections: A Guide to Regulatory Success, 2nd Edition. Informa Healthcare, London, UK. Capítulos 3 y 7.

24.- Lifschitz, A., et al. 2004. Pharmacokinetic evaluation of four ivermectin generic formulations in calves. Journal of Veterinary Parasitology. Volume 119, Issues 2-3. Pp. 247-257.

25.- Smiths, S.R., et al. 1993. Effect of formulation on the pharmacokinetics and efficacy of doramectin. Journal of Veterinary Parasitology Volume 49, Issue 1. Pp. 17-26.

26.- Lifschitz, A., et al. 1999. Ivermectin disposition kinetics after subcutaneous and intramuscular administration of an oil-based formulation in cattle. Journal of Veterinary Parasitology. Volume 86, Issue 3. Pp. 203-215.

27.- Tije, A., et al., 2003. Pharmacologic effects of Formulation Vehicles: Implications for Cancer Chemotherapy. Clinical Pharmacokinetics, Volume 42, number 7. Pp. 665-685.

28.- Xiuhua, R., et al. 2008. Pharmaceutical excipients inhibit cytochrome P450 activity in cell free systems and after systemic administration. European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics, Volume 70, Issue 1. Pp. 279-288.

29.- Yüksel, N., et al. 2003. Enhanced bioavailability of piroxicam using Gelucire 44/14 and Labrasol: in vitro and in vivo evaluation. European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics, Volume 56, Issue 3. Pp. 453-459.

30.- Chen, M.L., et al. 2007. A modern view of excipient effects on bioequivalence: case study of sorbitol. Pharmaceutical Research, Volume 24, Issue 1. Pp. 73-80.

- 31.- Cornaire, G., et al. 2004. Impact of excipients on the absorption of P-glycoprotein substrates in vitro and in vivo. *International Journal of Pharmaceutics*, Volume 278, Issue 1. Pp. 119-131.
- 32.- Ishikawa, M., H. Yoshii y T. Furuta. 2005. Interactions of modified cyclodextrins with cytochrome P-450. *Bioscience, Biotechnology and Biochemistry*, Volume 69, Number 1. Pp. 246-248.
- 33.- Nouws, J.F.M., et al. 1986. Pharmacokinetics, residue and irritation aspects of chloramphenicol sodium succinate and a chloramphenicol base formulation following intramuscular administration to ruminants. *Veterinary Quarterly*, Volume 8, Issue 3. Pp. 224-232.
- 34.- Nouws, J.F.M., A. Smulders y M. Rappalini. 1990. A comparative study on irritation and residue aspects of five oxytetracycline formulations administered intramuscularly to calves, pig and sheep. *Veterinary Quarterly*, Volume 12, Issue 3. Pp. 129-138.
- 35.- TerHune, T. y D.W. Upson. 1989. Oxytetracycline pharmacokinetics, residue depletion, and toxicity after administration of a long-acting preparation at double the label dosage. *Journal of the American Veterinary Medical Association*, Volume 194, Issue 7. Pp. 911-917.
- 36.- Boothe, D.M. 2012. *Small Animal Clinical Pharmacology and Therapeutics*, Second Edition. Elsevier-Saunders, St. Louis, Missouri, USA. Sección 1, Capítulo 2.