

Avaluació del risc de la presència de residus de cloramfenicol en concentracions inferiors al MRPL en els aliments

11 d'octubre de 2013

Sumari

1	Introducció.....	3
2	Context	3
3	Efectos adversos sobre la salut	4
4	Cloramfenicol detectat en baixes concentracions en productes d'origen animal	5
5	Avaluació del risc	7
6	Bibliografia	8



1 Introducció

El cloramfenicol és un antibiòtic d'ampli espectre, el qual és predominantment actiu contra les principals bacteries patògenes gram negatives dels animals d'abastament. Aquest antibiòtic està prohibit des de 1945 en la Unió Europea com a medicament veterinari en els animals destinats al consum humà. En canvi, el cloramfenicol s'utilitza en medicina humana de forma restringida per al tractament d'algunes infeccions, com el tifus, o d'algunes infeccions del sistema nerviós central i de l'aparell respiratori. També s'usa per via oftàlmica per combatre infeccions oculars. Per a aquesta via, les dades epidemiològiques indiquen que s'absorbeix molt poc i no causa efectes adversos greus.

En els animals, el cloramfenicol és ràpidament absorbit per via oral o parenteral i es distribueix per tots els òrgans i teixits. Es secreta a la llet i als ous. Hi ha diferències entre espècies en el perfil dels metabòlits que es troben en els teixits, excepte per al múscul. La principal via d'excreció es el ronyó.

2 Context

El Reglament (CE) núm. 470/2009 del Parlament Europeu y del Consell, de 6 de maig de 2009, pel qual s'estableixen procediments comunitaris per a la fixació dels límits màxims de residus de les substàncies farmacològicament actives en els aliments d'origen animal, inclou el cloramfenicol en la llista de substàncies farmacològicament actives que estan prohibides administrar-les a animals de producció (quadre 2 de l'annex del Reglament (UE) núm.37/2010).

La Decisió 2002/657/CE de la Comissió, per la qual s'aplica la Directiva 96/23/CE del Consell pel que fa al funcionament dels mètodes analítics i la interpretació dels resultats, fixa un límit mínim de funcionament exigít (MRPL) per a algunes substàncies prohibides del quadre 2 de l'annex del Reglament (UE) núm. 37/2010.

L' MRPL es defineix com el contingut mínim d'una substància (analít) en una mostra que ha de ser detectada i confirmada pel mètode analític. Serveix per harmonitzar el funcionament dels mètodes analítics aplicables a les substàncies prohibides en tota la Unió Europea. Per al cloramfenicol s'ha establert un MPRL de 0,3µg/kg en carn, ou, llet, orina i productes de l'aqüicultura.

Aquesta Decisió estableix que un resultat s'ha de considerar no conforme si se supera el límit de decisió (CCa) del mètode de confirmació per a la substància prohibida (analít). El límit de decisió és la concentració més baixa a partir de la qual un mètode pot detectar de manera inequívoca la presència de l'analít amb una certesa estadística de 1- α .

La Decisió de la Comissió 2005/34/CE, d'11 de gener de 2005, per la qual s'estableixen normes harmonitzades per a les proves de detecció de determinats residus en productes d'origen animal importats de tercers països, fixa que quan els resultats de les anàlisis siguin iguals o superiors als MPRL establerts en la Decisió 2002/657/CE la partida en qüestió es considerarà no conforme amb la legislació comunitària. En el cas que els resultats de les anàlisis en els productes siguin inferiors als MPRL establerts en la Decisió 2002/657/CE no s'ha de prohibir l'entrada dels productes en la cadena alimentària. Per aquest últim cas, es preveu que l'autoritat competent porti un registre i n'informi a la Comissió Europea, perquè adopti les mesures pertinents en cas de recurrència.

3 Efectes adversos sobre la salut i valor de seguretat

El cloramfenicol va ser avaluat pel Comitè Mixt FAO/OMS d'Experts en Additius Alimentaris (JEFCA) en 1968, 1987, 1994 i 2004. En l'avaluació de 2004, el Comitè va concloure que no era apropiat establir una IDA per a aquest antibiòtic, a causa dels seus efectes genotòxics, embriotòxics, fetotòxics, carcinògens i de depressió sobre la medul·la òssia.

Estudis epidemiològics en humans suggereixen que el tractament amb cloramfenicol per via oral o parenteral a dosis terapèutiques està associat amb l'anèmia aplàstica, la qual és sovint mortal. Aquest efecte advers no s'ha pogut observar en tractaments oftàlmics. No ha estat possible quantificar l'exposició sistèmica com a resultat d'un ús oftàlmic. Tampoc no s'ha pogut fixar una dosi límit o una relació dosi-resposta o NOAEL (Non Observed Adverse Effect Level) per a l'anèmia aplàstica.

L'Agència Internacional d'Investigació sobre el Càncer (IARC) en 1990 va avaluar el cloramfenicol com a substància probablement carcinògena per als humans (grup 2A).

L'Agència Europea del Medicament (EMA) va avaluar el cloramfenicol el 1996. D'acord amb l'avaluació, aquesta substància augmenta la mortalitat fetal en rates i conills, fins i tot a la dosi més baixa de les proves. També és mutagènica en proves *in vitro* i, amb resultats contradictoris, en proves *in vivo*. A més, tres metabòlits han demostrat en tests *in vitro* tenir capacitat mutagènica. És probable que sigui cancerígena tot i que els estudis de carcinogenicitat es van considerar inadequats per arribar a una conclusió. Estudis epidemiològics històrics sobre tractaments en humans amb cloramfenicol associen aquest fàrmac amb la inducció de discràxies sanguínies, particularment l'anèmia aplàstica. Dades més recents indiquen que el tractament oftàlmic amb cloramfenicol no indueix l'anèmia aplàstica, no obstant això, no s'ha pogut determinar l'exposició sistèmica com a resultat

d'aquest ús. Conseqüentment, encara que la incidència total d'anèmia aplàstica associada al cloramfenicol en humans és molt baixa, no s'ha establert un nivell o llindar (NOAEL) per sota del qual no es produeixi aquest efecte advers.

L'EMEA va concloure que no es podia estimar una ingesta diària admissible (IDA) per al cloramfenicol a causa de:

- una manca d'identificació de la concentració de cloramfenicol que causa l'anèmia aplàstica en humans
- la seva genotoxicitat demostrada en tests in vitro i en algun in vivo
- la manca d'estudis adequats de carcinogenicitat
- la manca d'un nivell d'efectes no observats (NOEL) per als efectes fetotòxics
- la falta d'estudis adequats de toxicitat reproductiva

A conseqüència d'aquesta avaluació, la Comissió Europea va incorporar el cloramfenicol en la llista de substàncies prohibides.

A partir d'un episodi de contaminació de gambes per cloramfenicol que va succeir als Països Baixos en 2001, l'Institut Nacional de Salut Pública i Medi Ambient dels Països Baixos (RIVM) va avaluar el cloramfenicol i va establir un valor de seguretat d'1 a 5µg/kg de pes corporal i dia, que correspon a una estimació d'un excés de risc de càncer d'un cas suplementari de càncer per milió de persones exposades.

4 Cloramfenicol detectat en baixes concentracions en productes d'origen animal

Arran de la detecció el 2004 d'una partida de formatges que contenien cloramfenicol, l'Agència Francesa de Seguretat dels Aliments en va avaluar el risc¹ per a la salut. Les concentracions de cloramfenicol detectades en els formatges van ser de 0,12 a 0,15µg/kg. La investigació va descartar una utilització fraudulenta del cloramfenicol en les vaques lleteres. L'origen de la contaminació es va relacionar amb el procés de producció dels llevats utilitzats

¹ Avis de l'Agence française de sécurité sanitaire des aliments relatif à une demande d'appui scientifique et technique pour procéder à une évaluation des risques liés à la présence de chloramphénicol dans de lots de fromages. AFSSA-Saisine n° 2004-SA-0279

en la fabricació dels formatges. Les autoritats franceses van concloure que l'exposició en grans consumidors de formatge era dos mil vegades inferior al valor de seguretat establert per l'Institut Nacional de Salut Pública i Medi Ambient dels Països Baixos (RIVM).

Com a conseqüència de la detecció de casos a frontera de diferents productes (mel, gelea reial, carn i vísceres, embotits, carn de pollastre i conill, productes de la pesca, formatges i llet en pols) amb baixes concentracions de cloramfenicol, el Comitè Mixt FAO/OMS d'Experts en Additius Alimentaris (JECFA) va avaluar la presència natural del cloramfenicol en els aliments el 2004. Encara que en alguns casos els resultats dels controls van indicar clarament un ús intencionat, malgrat que la majoria de països del món n'havien prohibit l'ús, es va argumentar que nivells molts baixos podien ser deguts a una contaminació ambiental.

En l'avaluació el JECFA conclou que el cloramfenicol és sintetitzat pel microorganisme *Streptomyces venezuelae* i per altres actinomicets en quantitats detectables en el sòl.

A més, indica que no es pot descartar la possibilitat que el cloramfenicol, produït per microorganismes del sòl, pugui contaminar els aliments d'origen animal, tot i que aquesta hipòtesi no està confirmada per dades experimentals.

L'Institut de Seguretat Alimentària dels Països Baixos (RIKILT), adscrit al RIVM, va estudiar la presència natural del cloramfenicol² el 2013. El cloramfenicol es pot detectar en blat de moro i en blat a partir del cloramfenicol sintetitzat en el sòl en condicions experimentals. També van demostrar que es podia detectar en plantes de les pastures de Mongòlia, així com en mostres d'herba dels Estats Units i mostres de palla de diferents parts d'Europa. En un assaig en què simulava un pinso contaminat administrat a vedells, amb una dosi oral de cloramfenicol corresponent a 3µg/kg de pinso, es va detectar el cloramfenicol en l'orina a concentracions superiors a l'MPRL. La concentració en orina disminueix per sota del MPRL a partir del primer dia de supressió de l'administració.

L'estudi de RIKILT conclou que hi ha evidència d'una presència natural de cloramfenicol en cultius i pinsos.

L'estudi recomana que es prengui mostra de la palla i pinso quan es facin controls de cloramfenicol en animals, però si això no és possible, perquè la mostra s'agafa en un escorxador, recomana prudència en la interpretació dels resultats.

² LC-MS residue analysis of antibiotics. What selectivity is adequate? . Bjorn J. A. Berendsen. PhD Thesis, Wageningen University, June 2013. RIKILT.

5 Avaluació del risc

D'acord amb la Decisió 2002/657/CE, es fixa un límit mínim de funcionament exigít (MRPL) per al cloramfenicol de $0,3\mu\text{g}/\text{kg}$ en carn, pel qual tots els laboratoris europeus han de posar a punt tècniques que puguin detectar i confirmar almenys aquesta concentració.

A més s'estableix que els productes europeus que superin el límit de decisió del mètode de confirmació (CCa) no són conformes. Actualment, molts laboratoris d'arreu d'Europa han posat a punt mètodes de confirmació amb un límit de decisió de fins $0,06\mu\text{g}/\text{kg}$, cinc vegades més baix que el MRPL de $0,3\mu\text{g}/\text{kg}$.

Per avaluar l'exposició en la població adulta, considerem un escenari d'un individu mitjà de 60kg de pes corporal que consumeix diàriament una ració de 300g carn amb un contingut de cloramfenicol entre un CCa de $0,06\mu\text{g}/\text{kg}$ i un MRPL de $0,3\mu\text{g}/\text{kg}$.

El consum d'una ració de carn amb aquesta quantitat de residus suposa una ingesta diària entre $0,018\mu\text{g}$ i $0,09\mu\text{g}$ de cloramfenicol ($0,3\text{Kg}$ de carn \times $0,06\mu\text{g}/\text{kg}$ i $0,3\text{Kg}$ de carn \times $0,3\mu\text{g}/\text{kg}$). Això equival a una ingesta de cloramfenicol entre $0,0003\mu\text{g}/\text{kg}$ i $0,0015\mu\text{g}/\text{kg}$ de pes corporal i dia en un individu de 60 kg de pes corporal ($0,018\mu\text{g}/60\text{kg}$ i $0,09\mu\text{g}/60\text{kg}$).

Aquesta ingesta és entre 3.300 i 666 vegades inferior al límit baix del nivell de seguretat establert pel RIVM ($1\mu\text{g}/\text{kg}$ de pes corporal i dia), que correspon a una estimació d'un excés de risc de càncer aproximadament d'un cas suplementari de càncer per tres mil milions i sis-cents milions de persones exposades, i és entre 16.666 i 3.333 vegades inferior al límit superior del nivell de seguretat establert pel RIVM ($5\mu\text{g}/\text{kg}$ de pes corporal i dia), que correspon a una estimació d'un excés de risc de càncer aproximadament d'un cas suplementari de càncer per setze mil milions i tres mil milions de persones exposades.



7 Bibliografia

Evaluation of certain veterinary drug residues in food (Sixty-second report of the Joint FAO/WHO Expert Committee on Food Additives). WHO Technical Report Series, No. 925, 2004. [2004,TRS 925-JECFA 62]

http://whqlibdoc.who.int/trs/WHO_TRS_925.pdf

Evaluation of certain veterinary drug residues in food (Forty-second report of the Joint FAO/WHO Expert Committee on Food Additives). WHO Technical Report Series, No. 851, 1995. [1994,TRS 851-JECFA 42]

http://whqlibdoc.who.int/trs/WHO_TRS_851.pdf

European Agency for the Evaluation of Medicinal Products. Veterinary Medicines Evaluation Unit. Committee For Veterinary Medicinal Products. Chloramphenicol. *Summary Report*.

<http://www.emea.europa.eu/pdfs/vet/mrls/chloramphenicol.pdf>

IARC Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans. Volume 50 (1990) Pharmaceutical Drugs.

<http://monographs.iarc.fr/ENG/Monographs/vol50/index.php>

LC-MS residue analysis of antibiotics. What selectivity is adequate?. Bjorn J.A. Berendsen. PhD Thesis, Wageningen University.

<http://library.wur.nl/WebQuery/wda/2030851>

Avis de l'Agence française de sécurité sanitaire des aliments relatif à une évaluation des risques liés à la présence de chloramphénicol dans de lots de fromages. Afssa-Saisine n°2004-SA-0279, juillet 2004.

<http://www.anses.fr/sites/default/files/documents/RCCP2004sa0279.pdf>

Barcelona, 11d'octubre de 2013