

comisión del codex alimentarius



ORGANIZACIÓN DE LAS NACIONES
UNIDAS PARA LA AGRICULTURA
Y LA ALIMENTACIÓN

ORGANIZACIÓN
MUNDIAL
DE LA SALUD



OFICINA CONJUNTA: Viale delle Terme di Caracalla 00100 ROMA Tel: 39 06 57051 www.codexalimentarius.net Email: codex@fao.org Facsimile: 39 06 5705 4593

Tema 9 del programa

CX/RVDF 04/15/7-Add. 1
Septiembre de 2004

PROGRAMA CONJUNTO FAO/OMS SOBRE NORMAS ALIMENTARIAS

COMITÉ DEL CODEX SOBRE RESIDUOS DE MEDICAMENTOS VETERINARIOS EN LOS ALIMENTOS

Décima quinta reunión

Washington, DC (área metropolitana), Estados Unidos de América, del 26 al 29 de octubre de 2004

ANTEPROYECTO DE REVISIÓN DE LA PARTE II “EXAMEN GENERAL DE LOS MÉTODOS DE ANÁLISIS PARA EL CONTROL DE RESIDUOS” DE DIRECTRICES DEL CODEX PARA EL ESTABLECIMIENTO DE UN PROGRAMA REGLAMENTARIO PARA EL CONTROL DE RESIDUOS DE MEDICAMENTOS VETERINARIOS EN LOS ALIMENTOS

Observaciones presentadas por Argentina, la Comunidad Europea, los Estados Unidos de América,
Venezuela y AOAC International

ARGENTINA

Argentina agradece a la Secretaría del Comité la posibilidad de realizar comentarios al presente documento.

Argentina sugiere eliminar la definición y uso del término “especificidad” y hacer referencia solo al término “selectividad” tal como lo define la IUPAC - *International Union of Pure and Applied Chemistry* – (UIQPA en español), y el CCMAS en la Alinorm 04/27/23, párrafo 69.

La definición de la IUPAC es la siguiente: *SELECTIVIDAD (EN ANÁLISIS): Cualitativa: el grado en que otras sustancias interfieren con la determinación de una sustancia de acuerdo con un procedimiento dado.* [IUPAC Compendium of Chemical Technology, 1987]

La Alinorm 04/27/23, párrafo 69, EXAMEN DE LA TERMINOLOGÍA ANALÍTICA PARA USO DEL CODEX EN EL MANUAL DE PROCEDIMIENTO, establece:

Especificidad

69) La delegación de Austria señaló que la definición de “especificidad” era bastante similar a la de “selectividad” y que su uso originaba cierta confusión, especialmente debido a que la definición de “especificidad” establecida en el Codex no incluía las palabras “de comportamiento similar” que eran necesarias en relación con los efectos de incremento y reducción de las sustancias de la matriz. Se informó al Comité sobre algunos enfoques estadísticos de la estimación de la selectividad publicados recientemente, basados en la definición de la UIQPA. Dado que la “selectividad” estaba bien definida por la UIQPA, el Comité convino en suprimir la definición de “especificidad” y en el futuro hacer referencia únicamente a “selectividad”, tal como la define la UIQPA.

COMUNIDAD EUROPEA

La Comunidad Europea aprueba los principios generales del documento que examina la calidad y aplicabilidad de los métodos analíticos a utilizarse en el control de residuos. No obstante, el documento contiene muchas repeticiones y redundancias; por lo tanto, éste podría ser considerablemente condensado sin perder información detallada en el mismo. Por otra parte, el documento sería más fácil de leer si las definiciones explicadas y utilizadas en el documento estuvieran enumeradas en un glosario o en una lista. Se deberían incluir las definiciones para los distintos tipos de métodos (de detección / selección, determinativos, de confirmación, etc.) en una lista tal.

Además, se deberían evitar repeticiones de los temas tratados en el documento CX/RVDF 04/15/7 *Directrices para el Establecimiento de un Programa Reglamentario para el Control de Residuos de Medicamentos Veterinarios en los Alimentos* (véanse en particular los puntos 1, 2, 3, 38 y del 39 al 42) y, en nuestra opinión, las “*Consideraciones para la elaboración de métodos*” no corresponden al ámbito de aplicación de este documento (punto 16).

Los resultados de los debates del *Taller Técnico Mixto FAO/OMS sobre Residuos de Medicamentos Veterinarios sin IDA / LMR* (celebrado en Bangkok, del 24 al 26 de agosto de 2004) deberían ser examinados antes de volver a redactar los puntos 6 y 38.

La Comunidad Europea aprueba el principio de la validación intralaboratorio (realizada por un laboratorio individual) (puntos 15 y 43).

Punto 4 y 8: Estamos de acuerdo en que los métodos de análisis utilizados en los programas reglamentarios de control deberían ser aptos para el propósito en cuestión. El propósito de las partes individuales de los programas reglamentarios difiere, en particular, con respecto al tipo y a las características de la información en la que éstos se concentran. Los requisitos para los métodos de análisis dependerán, por lo tanto, del tipo de programa reglamentario en los que se emplean (p. ej., *Programas de verificación de sistemas* o *Programas de verificación dirigidos al riesgo*, véase la página 7 del documento CX/RVDF 04/15/7).

Punto 5 y 42: No descartamos por completo el uso de métodos para detección / selección que no proporcionen información sobre la estructura química de los residuos, tales como los “*ensayos en placa*” que relacionan los patrones de inhibición del crecimiento bacteriano con antimicrobianos específicos. No obstante, aquí el método determina el resultado así como también cómo se está comunicando (p. ej., “*se observa inhibición del crecimiento*”). Por lo tanto, estos métodos tienen que ser descritos a fondo, estar en común acuerdo sobre ellos e implementarlos exactamente tal como están documentados, a fin de producir resultados aceptables y comparables en general. También pueden ser utilizados por sí solos, pero los procedimientos deberían permitir la refutación de resultados “positivos” del ensayo al invertir el peso de la prueba.

Punto 11: Si se deben aceptar métodos históricos en particular, se deberían definir mejor los criterios. No se entiende claramente qué es lo que se requiere si “*el rendimiento o funcionamiento del método ha sido demostrado por medio de su uso exitoso en varios laboratorios con el paso del tiempo*”.

Punto 27: A pesar de que el “*AOAC Performance Tested Program™*” (*Programa de funcionamiento evaluado AOAC*) puede ser un procedimiento fiable para validar pruebas de detección / selección, una norma internacional debería evitar la dependencia exclusiva en programas de un proveedor individual. Consideramos que sería más apropiado si el funcionamiento / rendimiento requerido de un método de detección / selección (p. ej., el máximo porcentaje de resultados falsos) pudiera ser definido.

Se requiere información más detallada para proporcionar orientación que permitirá a los laboratorios identificar claramente lo que el Codex Alimentarius considera aceptable. Se debería indicar, por ejemplo, cuál es la *sensibilidad requerida* (punto 20), qué grupo de datos son necesarios para hacer una declaración sobre la sensibilidad (punto 20 y 26), cuál sería un *nivel adecuado de interés* (punto 24 y 31) y cuál sería un *nivel adecuado de funcionamiento* (punto 22).

ESTADOS UNIDOS DE AMÉRICA

Estados Unidos agradece a Canadá la preparación del documento. El propósito de nuestras observaciones es ayudar a acelerar el avance del documento de manera que éste pueda ser incorporado en una actualización del Volumen 3 del Codex Alimentarius cuando los otros componentes principales estén disponibles.

Observaciones específicas

Párrafo 1. Estados Unidos sugiere que en el renglón 2 se inserte el texto “importantes para el control de residuos o control reglamentario” a fin de asegurar que los exámenes de los métodos se concentren en pruebas de un marcador específico o en series de metabolitos en vez de en métodos para residuos que puede que sean desconocidos o para los que no existan pruebas.

Párrafo 3. Es bien conocido que muchos laboratorios dedicados al control de residuos pueden crear sus propios procedimientos y no simplemente elegir de una lista de métodos disponibles. Por lo tanto, sugerimos insertar “y/o crear” después de “los programas para el control de residuos deben identificar y seleccionar” en los renglones 6 y 7.

Párrafo 4. Recomendamos que en los párrafos 30 y 31 se inserte una referencia a las definiciones de límite de detección y límite de cuantificación.

Párrafo 6. Hay otras razones además de las correspondientes a la toxicología para no establecer una IDA o recomendar unos LMR. Sugerimos que después de “toxicología” en el renglón 3, se inserte el texto “u otros factores pertinentes”.

Párrafo 28. A pesar de ser informativos y descriptivos acerca de concentraciones específicas para efectos de fortificación, se debería considerar el proporcionar un grupo de límites sin ser tan específicos, como por ejemplo, del 30 % al 250 % del LMR, dando de esta manera un poco de flexibilidad a los laboratorios. En segundo lugar, hay un poco de ambigüedad respecto a las curvas estándares de la matriz. Señalamos que éste no es un enfoque generalmente aceptado aprobado por la FDA-CVM.

Párrafo 29. En el renglón 2, se debe cambiar “calidad” a la “cantidad” del analito a ser determinada.

Párrafo 31. Se hace una referencia a la Tabla 1, pero esta tabla no se incluye en el documento.

Finalmente, Estados Unidos sugiere que podría ser apropiado tener una sección sobre fuentes de normas de referencia. El saber cómo y dónde obtener los textos de normas es importante para todos los laboratorios reglamentarios de control.

Consideramos que todas las observaciones que presentamos no constituyen asuntos muy importantes y, por lo tanto, aprobamos el avance del documento.

VENEZUELA

Al respecto le participo que Venezuela tiene las siguientes observaciones:

- a) En el apartado N°. 2 **debe eliminarse la frase: “Residuo cero”** y colocarse **“Residuos no detectables”**.
- b) En el apartado N°. 2, **debe eliminarse del texto: “...a las otras aplicaciones de los métodos de residuo para los residuos de medicamentos veterinarios y sustancias afines en los alimentos”** y **colocar “...a los métodos de detección de residuos y sustancias afines”**.

AOAC INTERNATIONAL

Sección 4. Traemos a la atención del Comité que parece haber un límite de cuantificación natural como lo indican Thompson y Lowthian J. AOAC Intl. (1997) **80**, 676-679, de aproximadamente 8 ppb (ug/kg). No es posible lograr un acuerdo entre laboratorios por debajo de esta concentración a menos que una cantidad exorbitante de esfuerzo sea prestada al análisis como es el caso de las dioxinas. Los precios comerciales para el análisis de dioxinas que satisface los requerimientos de la Agencia de Protección Ambiental (*Environmental Protection Agency, EPA*) de EE.UU. y los requerimientos de la UE se encuentran alrededor de los \$1000 por muestra y tienen un tiempo de respuesta de dos semanas. Este objetivo económico ha existido por más de 10 años y hay muy pocas esperanzas de que las “capacidades de detección analíticas” evolucionarán para abarcar concentraciones específicas menores. Tal como lo declara el documento proyecto respecto a los requisitos inferiores al límite natural, “el límite de cuantificación y la linealidad de la respuesta a lo largo de un rango analítico extenso se convierten en las consideraciones primordiales”.

Para trabajar en este orden, sin embargo, se requiere superar la tendencia natural de los químicos analíticos de residuos de censurar sus resultados por debajo del límite de cuantificación (LOQ) y el límite de detección (LD) al reportar valores “menores que el límite de cuantificación [o que el límite de detección]” o al asignar valores fraccionales arbitrarios que sean menores que el límite de cuantificación o que el límite de detección para los valores bajos. El trabajo de residuos en este orden debe ser acompañado por instrucciones para reportar señales analíticas transformadas a concentraciones como se leen de la curva de calibración, positivas, negativas, o cero, y permitir el uso de la ley de cálculo de promedios para proporcionar una estimación razonablemente buena del valor real.

Sección 6. Para aquellos métodos “donde la detección y la confirmación de la presencia de la sustancia como un residuo constituyen la cuestión más importante” la capacidad del laboratorio de proporcionar información fiable puede ser verificada solamente mediante la presentación de datos de funcionamiento / rendimiento adjuntos que demuestren la competencia en el examen de los materiales de prueba de identidad desconocida y la existencia de un programa de garantía de calidad continuo. Tales programas son caros y hay muy pocas pruebas que demuestren que las autoridades reglamentarias tienen presupuestos capaces de respaldar dichos requerimientos. La emisión de licencias, el control de la distribución y la realización de auditorías podrían ser medios más económicos y efectivos, que los métodos analíticos que se aplican cerca de sus límites de detección y de cuantificación, para controlar los residuos de medicamentos veterinarios en los alimentos.

Secciones 8 a 15. Estas secciones están dirigidas a justificar el uso de métodos validados en una menor medida pero no están acompañadas por análisis económicos para demostrar que estos métodos son de hecho más económicos. Todos los métodos en el orden de los LMRMV tienen una variabilidad típica aproximada de un 20 % a un 30 % entre distintos laboratorios (interlaboratorio). Éstos requieren la adquisición y el mantenimiento de instrumentos de precisión caros, cuyo costo se encuentra en el orden de 10^5 – 10^6 dólares, y que son manejados por científicos y técnicos cuyos salarios se encuentran en las categorías más elevadas. El costo de los otros equipos, suministros y reactivos es cada vez mayor. La UE ha preparado una metodología para la operación de un programa para el control de micotoxinas que requiere equipo menos caro que el de los medicamentos veterinarios. Un informe de los costos y los resultados de este programa podría proporcionar las bases para la justificación del programa sobre medicamentos veterinarios o podría sugerir el aplicar herramientas de auditorías para “asegurar un suministro inocuo y saludable de alimentos”. Puede que los precios de la química analítica se estén quedando fuera del alcance del mercado de la imposición reglamentaria. Durante los últimos años se han publicado varios artículos en *The Analyst*, patrocinados por el gobierno del Reino Unido, que ha creado metodologías para el análisis económico de las herramientas de la química analítica.

Secciones 16 a 38. Las consideraciones respecto a la creación y la fiabilidad de los métodos deberían estar acompañadas por las consideraciones de los costos, así como también por la necesidad de los programas de control de residuos. Los químicos analíticos conocen muy bien los requerimientos para la elaboración de métodos y el funcionamiento / rendimiento analítico pero no han sido conscientes de los factores de tiempo y costo. Los administradores en el área de imposición reglamentaria para el control de residuos deberían ser incluidos ahora para evaluar la eficacia del control analítico. El tiempo que se toma desde la recolección de la muestra hasta el informe de los resultados, nunca ha sido incluido anteriormente como un factor en la evaluación del funcionamiento de un método.

Secciones 39 a 42. Se recomiendan los métodos de detección /selección debido a su potencial de eliminar rápidamente la necesidad de evaluar muchas muestras negativas. Tales métodos operan necesariamente en un orden de alta variabilidad y tienen una tendencia a proporcionar muchos resultados positivos falsos así como resultados negativos falsos. Su uso debería ser acompañado por una evaluación vinculada a la inocuidad del medicamento. ¿Cuál es la posibilidad del daño que sería causado mediante el informe inadvertido de un resultado negativo falso?

Secciones 43 a 49. Ésta es una excelente declaración de principios. Debería ser complementada con consideraciones económicas (costo) y administrativas.