



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.

ANTEPROYECTO DE DIRECTRICES SOBRE LAS CARACTERÍSTICAS FUNCIONALES PARA EL ANÁLISIS DE RESIDUOS MÚLTIPLES (APÉNDICE PARA LA CAC/GL 71-2009) (N01-2011).

(Informe del Grupo de trabajo electrónico sobre los métodos de análisis de residuos múltiples del CCRVDF).

Se invita a que los gobiernos y organizaciones internacionales interesados, envíen comentarios respecto el anteproyecto sobre las Características funcionales para el análisis de residuos múltiples (*consulte el Anexo I*) y lo envíen **antes del 30 de junio de 2013**, a la: US Codex Office, Food Safety and Inspection Service, US Department of Agriculture, Room 4861 South Building, 14 Independence Ave., S.W., Washington, D.C. 20250-3700 USA Correo electrónico: 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 (Telefax: 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.

Introducción

1. Durante el 20º período de sesiones del Comité del Codex sobre residuos de medicamentos veterinarios en los alimentos (CCRVDF) realizado en San Juan, Puerto Rico (del 7 al 11 de mayo de 2012), el Comité acordó establecer un grupo de trabajo electrónico. El propósito de este grupo es:

- Revisar el anteproyecto sobre los criterios funcionales para métodos analíticos de residuos múltiples, que fuera presentado durante el 20º periodo de sesiones, para su inclusión como un Apéndice a las *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)*; y
- desarrollar un protocolo de validación genérico para los métodos de residuos múltiples.

Informe del Grupo de trabajo electrónico

2. El Grupo de trabajo electrónico (GTe) trabajó primeramente a través de correo electrónico; los comentarios y el intercambio de documentos fue facilitado por un foro electrónico establecido por el Reino Unido. Este documento refleja las aportaciones y puntos de vista de los países siguientes: Australia, Brasil, Canadá, Francia, Alemania, Los Países Bajos, Suiza, el Reino Unido, Uruguay y Estados Unidos de América.

Debate

3. Desde un principio el GTe acordó que el Apéndice a las CAC/GL 71-2009 debería desarrollarse y simplificarse a partir de los documentos anteriores ya revisados por el CCRVDF. Se consideró que sería muy difícil que en esta etapa se desarrollara un protocolo de validación genérico para los métodos analíticos de residuos múltiples, por lo que sería más apropiado hacer referencia a varias directrices nacionales o regionales que podrían servir para informar a aquellos interesados en validar tales métodos como mejor le sirva para sus propios fines.

Recomendaciones

4. Se invita a que el Comité revise el anteproyecto de Apéndice para las CAC/GL 71-2009, en el Anexo 1 para su modificación y avance, como corresponda.

ANEXO 1

ANTEPROYECTO DE DIRECTRICES SOBRE LAS CARACTERÍSTICAS FUNCIONALES PARA EL ANÁLISIS DE RESIDUOS MÚLTIPLES (APÉNDICE PARA LA CAC/GL 71-2009) (N01-2011).

(en el Trámite 3)

APÉNDICE C: CARACTERÍSTICAS FUNCIONALES PARA LOS MÉTODOS DE RESIDUOS MÚLTIPLES (MRMs) PARA MEDICAMENTOS VETERINARIOS.

	Párrafos
Propósito	1
Ámbito de aplicación	2 - 3
Resumen de los parámetros funcionales a ser caracterizados y definidos por los métodos analíticos de residuos múltiples.	4
Características funcionales para los MRMs	5 - 6
Características funcionales de los MRMs para los análisis de revisión.	7-9
Características funcionales de los MRMs para los análisis cuantitativos	10-13
Características funcionales de los MRMs para los métodos de confirmación.	14-18
Validación de los MRM totalmente caracterizados	19-21
Cuadro 1.	
Glosario de términos	
Abreviaturas	

Propósito

1. El propósito de este Apéndice es describir las características y/o los parámetros funcionales que deberá tener un método de residuos múltiples, para alcanzar una confianza internacional aceptable en éste, de tal forma que arroje resultados apropiados para la evaluación de los residuos de medicamentos veterinarios, ya sea para programas nacionales o el comercio internacional. Sus usos pudieran incluir: Revisión, cuantificación o confirmación, cada uno de los cuales tendrán requisitos funcionales distintos.

Ámbito de aplicación

2. Se aplica a los métodos de residuos múltiples (MRMs) usados para analizar todos los residuos de medicamentos y sustancias veterinarias que pudieran utilizarse como medicamentos veterinarios. Lo anterior incluye ciertos plaguicidas que tienen usos veterinarios y que pudieran estar presentes como residuos en los productos alimenticios. La Directriz sobre la validación de los métodos de residuos múltiples para el uso no veterinario de los plaguicidas está contenida en las CAC/GL 40-1993: *Directrices sobre buenas prácticas de laboratorio en el análisis de residuos de plaguicidas*.

3. Para los efectos de este Apéndice, un MRM es considerado como aquél método de análisis cuyo ámbito de aplicación incluye tres o más analitos en la misma clase o en más de una clase de medicamentos veterinarios. Estos MRMs pueden usarse al revisar muestras para detectar la posible presencia de medicamentos veterinarios o en análisis cuantitativos o de confirmación. Esta directriz cubre estas tres situaciones, descritas en el párrafo anterior. Debe señalarse que un MRM validado, puede incluir algunos analitos para los que ya se han validado totalmente sus características de funcionalidad cuantitativa, así como otros analitos para los que no se dispone criterios de precisión y/o recuperación para los análisis cuantitativos o para los que no se dispone de los datos requeridos para la confirmación del residuo. No obstante, aquellos analitos deben estar claramente definidos en el método y no deben usarse para estos propósitos hasta que hayan sido validados y/o se haya demostrado que son adecuados para los requerimientos (1).

Resumen de los parámetros funcionales a ser caracterizados y definidos por los métodos analíticos de residuos múltiples.

4. Se necesitan medir los parámetros característicos (2) para cada analito y para cada matriz a ser estudiada: -

(a) Selectividad

- (i) Sin interferencias: Todos los analitos objetivo se han detectado cromatográficamente.
- (ii) Efectos de la matriz: Caracterizados y controlados por el método, en caso de que hubiera alguno.
- (iii) Se han determinado los parámetros de respuesta del detector ya sea cualitativa, cuantitativa y/o de confirmación (Capacidad de detección ($CC\beta$) y para los análisis de revisión, para cubrir los valores límite o el umbral)

(b) Calibración

- (i) Sensibilidad
- (ii) Rango de calibración
- (iii) Función de la calibración
- (iv) Límite de detección (LOD) y Límite de cuantificación (LOQ), y/o Límite de adopción de decisiones ($CC\alpha$) y Capacidad de detección ($CC\beta$).

(c) Fiabilidad de los resultados

- (i) Recuperación
- (ii) Exactitud (veracidad, sesgo).
- (iii) Precisión y medida de incertidumbre.
- (iv) Prueba de robustez (rugosidad), incluye la identificación de los puntos de control crítico y los posibles puntos de parada o detención.

(d) Estabilidad de los analitos.

- (i) Estabilidad en los extractos de la muestra y en las soluciones normales.
- (ii) Estabilidad durante el procesamiento y análisis de la muestra.
- (iii) Estabilidad durante el almacenamiento congelado y las condiciones cíclicas de congelación-descongelación.

(e) Estudios de residuos no añadidos (si no se dispusiera de los materiales adecuados).

- (i) Verificar que los residuos no añadidos sean extraídos con tanta efectividad como los analitos fortificados.
- (ii) Verificar la funcionalidad de cualesquiera de los pasos incluidos en el método para liberar sustancias químicas ligadas a los residuos, donde así se necesite (3).
- (iii) Verificar la consistencia de la recuperación y la precisión.

Características funcionales para los MRMs

5. Debe entenderse que las características funcionales listadas en el párrafo 4, deben ser definidas y medidas para cada analito individual, listado en el ámbito de aplicación del método de residuos múltiples totalmente optimizado. Esto se logra mejor luego de que se ha determinado que el desarrollo y/o modificación del método ha sido finalizado y que el método analítico no estará sujeto a ningún cambio o modificación adicional. A este respecto, los conceptos involucrados son muy parecidos a aquellos para determinar las características funcionales de un analito en un método de análisis de un solo analito como se explica en las CAC/GL 71-2009, párrafos 160 al 181. Para evitar repeticiones, en este Apéndice sólo se señalarán aquellas diferencias a considerar para un analito individual.

6. Es de esperarse que el requisito para que los MRMs detecten con éxito los residuos de una gran variedad de medicamentos veterinarios distintos en una matriz alimenticia compleja, de como resultado un incremento en el riesgo de interferencia, causado por otro material contenido en la matriz de la muestra, al compararlos con métodos de analitos individuales. Si se requiere que el MRM analice diferentes matrices o una matriz de especies distintas, el riesgo se incrementa aún más. Al considerar la funcionalidad de los

MRMs, y de acuerdo con lo anteriormente dicho, se necesita dar un énfasis particular a las características funcionales relativas a la capacidad de detección y selectividad,

Características funcionales de los MRMs para los análisis de revisión.

7. Normalmente los análisis de revisión para los MRMs son de naturaleza cuantitativa y a menudo cubren un rango de analitos, especies y matrices, con el objetivo de diferenciar las muestras que no contienen residuos detectables ("negativas/conformes") de aquellas que pudieran contener residuos ("positivas/presuntas positivas/sospechosas positivas") arriba del umbral o del valor límite.

8. Los métodos de revisión para medicamentos veterinarios aprobados deben demostrar una tasa de selectividad del 95% con una confianza de 95% y una tasa de sensibilidad de 90%, con un límite de confianza de 95%. Para efectos de regulación, estos métodos de revisión pueden tolerar un número pequeño de resultados "falsos positivos", y como en cualquier muestra de revisión "positiva/presunta positiva/sospechosa positiva", deberían realizarse otros análisis para contar con una confirmación adicional, y/o análisis cuantitativos para verificar la presencia de un residuo "sospechoso". Para todos los otros medicamentos veterinarios que NO están aprobados a usarse, este apéndice puede usarse para adoptar decisiones sobre el criterio de funcionamiento que pudiera necesitar desarrollarse.

9. Los criterios para identificar el umbral o los valores límite para los métodos de revisión se encuentran en las CAC/GL 71-2009 (párrafo163), así como en los documentos de las directrices sobre la validación del método de revisión para medicamentos veterinarios de la UE, CRL (4).

Características funcionales de los MRMs para los análisis cuantitativos

10. El requisito para recuperar un rango de residuos de medicamentos veterinarios diferentes en una sola extracción, incrementa la posibilidad de comprometer la selectividad de los MRMs, si se compara con los métodos de un analito individual. Es posible que la necesidad de usar una extracción menos selectiva y procedimientos de limpieza den como resultado que el extracto final tenga una mayor cantidad de material co-extraído de la matriz. La naturaleza y cantidades de tal material co-extraído puede variar notablemente, dependiendo de la historia de la muestra individual. Por ello es necesario tener mucho cuidado al establecer el criterio para la precisión y veracidad de los MRMs, de tal manera que se asegure que la cuantificación no se verá afectada por la interferencia de otros compuestos presentes en la matriz de la muestra. Se recomienda que los métodos utilizados para respaldar a los LMRs del Codex cumplan con los valores normalizados especificados para la veracidad y precisión enumerados en la Tabla 1 de las CAC/GL 71-2009. Para asegurar que los efectos de las distintas muestras sean tomados en cuenta cuando se evalúa la funcionalidad contra estos criterios, se recomienda que la determinación de éstos parámetros se base en las mediciones de un mínimo de seis fuentes distintas del material muestra testigo. Deberá usarse la precisión intermedia para la recuperación de los analitos fortalecidos en estas muestras distintas, para la comparación de los criterios en la Tabla 1 de las CAC/GL 71-2009, en lugar de la precisión de la repetibilidad.

11. Sin embargo, cuando no se disponga de una guía para proporcionar una concentración objetivo para un analito específico, pudiera considerarse un valor basado en la evaluación del riesgo a la salud pública y no basarse en la detección de los límites de la instrumentación analítica disponible. Se sugiere adoptar de manera temporal un valor provisional de 10 µg/kg, siempre y cuando exista una confianza razonable de que no causará implicaciones toxicológicas importantes, mientras que se busca un consejo más formal.

12. En los métodos analíticos para los residuos de medicamentos veterinarios en los alimentos, se está haciendo cada vez más común, basarse en la determinación cuantitativa con base en la curva normal, preparada sumando la de la norma al material conocido y representativa de la matriz testigo antes de la extracción del analito, en un rango de concentraciones apropiado al nivel de la concentración objetivo. El uso de dicho método para la calibración, en el que la curva normal se ajusta a la matriz (ajuste matricial), incorpora en sí mismo, una corrección de recuperación en los resultados analíticos obtenidos, pero pudiera introducir un nuevo sesgo relacionado con el comportamiento de la matriz objetivo particular, usada en la construcción de la curva normal. Se recomienda que la veracidad de los métodos empleados en la calibración de del ajuste matricial de las curvas sea determinado usando un mínimo de seis fuentes distintas de material objetivo para cada matriz con respecto a los cuáles el método ha sido validado.

13. En 1999, durante la consulta en Miskolc (5) se reconoció que pudieran aplicarse enfoques alternativos a la validación del método y en su revisión incluyeron los términos: Límite de adopción de decisiones (CC α) y Capacidad de detección (CC β). Estos dos parámetros incorporan la medición de la incertidumbre.

Características funcionales de los MRMs para los métodos de confirmación.

14. Los pasos necesarios para lograr una identificación positiva, recaen en la valoración del juicio experto del analista, y debe prestarse una atención especial a la selección del método que reduciría el efecto de la interferencia de los analitos. Finalmente, el analista tiene la responsabilidad de tomar las decisiones, proporcionar datos de apoyo e interpretar los resultados de acuerdo a los principios científicos y a su juicio cualificado (6).

15. Los requisitos de rendimiento del método para los métodos de confirmación basados en la cromatografía de gases / espectrometría de masas con baja resolución (CG-EM) y la cromatografía líquida / espectrometría de masas (CL-EM) listadas en la Tabla 2 de las CAC/GL 71-2009 han sido ampliadas para incluir situaciones en donde la intensidad iónica relativa pudiera ser menor al 10%. Bajo estas condiciones, es aceptable contar con un 50% de intensidad iónica relativa entre la norma y la muestra (7).

16. El cuadro 1 en este Apéndice lista el número de puntos de identificación (PSI) ganados por una combinación de técnicas analíticas y proporciona criterios necesarios y suficientes para el análisis de confirmación. Típicamente y para cumplir con un criterio de funcionamiento para los métodos regulatorios, se requiere de un mínimo de cuatro puntos de identificación. Por ello, la combinación de un ion precursor y dos iones producto proporcionarán los cuatro PSI requeridos, cuando se usan los instrumentos EM/EM de baja resolución en un método de confirmación.

17. Independientemente de cuál sea la resolución del espectrómetro de masas, al menos debe medirse la tasa de un ion, para así eliminar la posibilidad de que surjan fragmentos de la misma masa de los compuestos isobáricos que presentan una estructura similar. Al usar espectrómetros de masa para su detección, también deberán determinarse los tiempos de retención, o mejor aún los tiempos de retención relativos, para evitar la posibilidad de identificaciones falsas.

18. Los espectrómetros de masa de alta resolución del tipo no magnético se están haciendo más asequibles en precio y se están usando más comúnmente. Si se usa este equipo, se sugiere que la confirmación de un compuesto, se base en la precisión de la masa más elevada y en el poder de resolución del espectrómetro de masas.

Validación de los MRM totalmente caracterizados

19. La determinación de los parámetros en el párrafo 4, para todos los analitos y las matrices listadas en el ámbito de aplicación de un MRM permitirán que se haga una evaluación objetiva de que el método analítico es adecuado para los requerimientos, y puede ser usado en un programa regulatorio de control. En lo que respecta a los métodos de revisión, aquellos analitos para los que se ha logrado la medición de sus parámetros de funcionamiento en combinación con los experimentos de validación en los que el $\geq 90\%$ de las mediciones tomadas para cada combinación de analito/ matriz / concentración de interés pudiera ser considerado aceptable para incluirlo en el método.

20. El párrafo 189 de las CAC/GL 71-2009 recomienda el uso de material biológico acumulado, en la caracterización y validación de los métodos analíticos, donde sea posible, pero el costo de generar tal acumulación de material para la validación de cada analito en un MRM, pudiera ser prohibitivo. No obstante, donde es económicamente factible y posible de administrar distintos medicamentos veterinarios a un animal productor de alimento, pudiera generarse el material acumulado, para algunos analitos seleccionados con gran cuidado y que sean representativos de las clases de medicamentos y/o grupos basados en su prevalencia de uso y potencial para provocar que los residuos excedan los LMRs establecidos. La concentración objetivo incurrida deberá ser muy cercana al LMR o a una concentración esperada.

21. Pueden usarse protocolos alternos en la validación de MRMs, adaptados como sea necesario para cada circunstancia individual. Por ejemplo y para contar con tan solo una guía, la Comunidad de laboratorios de referencia de la UE (CRL, por sus siglas en inglés) ha publicado una orientación (4) sobre la revisión del método de validación para los medicamentos veterinarios y un documento de SANCO (SANCO 12495/2011) describe un método de validación y procedimientos de control de calidad para el análisis de residuos de plaguicidas en los alimentos y en los piensos (8). La FSIS de EE.UU. y el CFIA (9) de Canadá han publicado documentos parecidos (10).

Cuadro 1: Ejemplos del número de puntos de identificación (Psl) ganados por una variedad de técnicas y combinaciones de éstas (n= a una integral).

Técnica	Fuente de identificación	Número de puntos de identificación (Psl)
CG-EM (IE o CI)	n iones característicos	n
CG-EM (IE +CI)	2 (EI) + 2 (CI)	4
CG-IEEM o CG-EMIOQ (2 derivados)	2 (Derivado A) + 2 (Derivado B)	4
CL-EM	n iones característicos	n
CG-EM/EM	1 ion precursor + 2 iones producto	4
CL-EM/EM	1 ion precursor + 2 iones producto	4
CG-EM/EM	2 iones precursores, cada uno con 1 ion producto	5
CL-EM/EM	2 iones precursores, cada uno con 1 ion producto	5
CL-MS/EM/EM	1 precursor, 1 ion producto y 2 iones productos de 2 ^a generación	5.5
EMIE	n	2n
CG-EM y CL-EM	2 + 2	4
CG-EM y EMIE	2 + 1	4
CL-EMAR/EM y CG-EMIE/EM	1 ion precursor + 2 iones producto	6

GLOSARIO DE TÉRMINOS

Este glosario sólo incluye términos que no están definidos en "Las directrices sobre terminología analítica" CAC/GL 72-2009.

Conformes o resultado negativo	Un resultado que indica que el analito no está presente en o arriba de la concentración calibrada más baja. (También consulte el Límite de detección en CAC/GL 72-2009).
Método confirmatorio	Un método que proporciona información completa o complementaria que permite la identificación del analito con un grado de certeza aceptable en la concentración de interés.
Límite de adopción de decisiones (CCα)	Límite en el que puede decidirse que la concentración del analito presente en una muestra, realmente sobrepasa el límite con una probabilidad de error α (falso positivo).
Capacidad de detección (CCβ)	Concentración veraz más baja del analito que pudiera detectarse, identificarse y cuantificarse en una muestra, con una probabilidad de error de β -(falso negativo).
Residuo acumulado	Residuos de un analito en una matriz, surgidos a través de la ruta por la que la indicación de concentraciones pudieran esperarse normalmente, debido a un tratamiento o dosificación acorde al uso previsto, en contraposición a los residuos de muestras enriquecidas en el laboratorio.
Matriz	Material o componente muestreado para estudios analíticos, excluyendo al analito.
Matriz en blanco	Material muestra que no contiene una concentración detectable de los analitos de interés.
Método	Serie de procedimientos, desde el recibo de una muestra para su análisis y a todo lo largo de la producción del resultado fina.

Método de residuos múltiples (MRM)	Método que es adecuado para la identificación y cuantificación de un rango de analitos, usado normalmente en distintas matrices y que incluyen tres o más analitos en la misma clase o más de una clase de medicamentos veterinarios en su alcance.
Presunto positivo o Resultado sospechoso	Resultado que sugiere la presencia del analito con una concentración en o arriba de la concentración calibrada más baja.
Resultado positivo	Resultado que indica la confirmación de la presencia del analito en o arriba de la concentración calibrada más baja.
Método cuantitativo	Método capaz de producir resultados expresados como valores numéricos en unidades apropiadas, con una exactitud y precisión adecuadas para el propósito establecido. El grado de precisión y veracidad debe cumplir con los criterios especificados en la Tabla 1 de las CAC/GL 71-2009.
Preparación de la muestra	El procedimiento usado, de así requerirse, para convertir la muestra de laboratorio en una muestra analítica, eliminando aquellas partes que no serán incluidas en el análisis.
Procesamiento de la muestra	El/os procedimiento(s) (por ej., cortar, triturar, mezclar) usado(s) para dar a la muestra analítica una homogeneidad aceptable con respecto a la distribución del analito antes de extraer la porción analítica.
Método de revisión	Método usado para detectar la presencia de un analito o clase de analito en o arriba de la concentración mínima de interés.

ABREVIATURAS

IQ	Ionización química
EMIQ	Espectrometría de masas con ionización química
IE	Ionización de electrones
EMIE	Espectrometría de masas con ionización de electrones
CG	Cromatografía de gases
CG-EM	Cromatografía de gases con espectrometría de masas
CG-EM/EM	Cromatografía líquida y espectrometría de masas en tándem
EMAR	Espectrometría de masa de alta resolución
PI	Punto de identificación
CL-EM	Cromatografía líquida con espectrometría de masas
CL-EM/EM	Cromatografía líquida y espectrometría de masas en tándem
EMBR	Espectrometría de masa de baja resolución
LMR	Límite máximo de residuo
MRM	Método de residuos múltiples
EM	Espectrometría de masas

REFERENCIAS

1. Vocabulario internacional de metrología: Conceptos básicos y generales y términos asociados, 3ra. edición, 2008, versión con algunas correcciones, JCGM 200:2012(E/F). Disponible en: http://www.bipm.org/utils/common/documents/jcgm/JCGM_200_2012.pdf
2. Fajgelj, A & Ambrus, A. Principios y prácticas de un método de validación, Real sociedad de química, 2000
3. Glosario de términos Apéndice del 35º periodo de sesiones de la Comisión del Codex Alimentarius, Programa Conjunto FAO/OMS sobre Normas Alimentarias, Roma Italia, del 2 al 7 de julio de 2012. <http://www.codexalimentarius.net/vetdrugs/data/reference/glossary.html>
4. Directrices sobre la validación del método de revisión para medicamentos veterinarios de la UE LCR. http://ec.europa.eu/food/food/chemicalsafety/residues/Guideline_Validation_Screening_en.pdf
5. Directrices armonizadas de la UIQPA para la validación interna de los métodos de análisis CAC/GL 49-2003 [Pure Applied Chemistry 74 (5), 835-855 (2002)]
6. Bethem, R., Boison, J. O., Gale, J., Heller, D., Lehotay, S., Loo, J., Musser, J., Price, P., & Stein, S. Establecimiento de la idoneidad de los métodos de espectrometría de masas (Establishing the Fitness for Purpose of mass spectrometric methods). J.Amer. Society for Mass Spectrometry 14 (5), 528-541(2003).
7. Milman, B.L. Identificación de compuestos. Trends in Analytical Chemistry 24 (6), 493-508 (2005).
8. Método de validación y procedimientos de control de calidad para el análisis de residuos de plaguicidas en los alimentos y en los piensos SANCO 12495/2011.
9. Tipo I: Validaciones de los métodos químicos (Type I Validations of Chemistry Methods). FSIS Laboratory-wide SOP LW-0050.00
10. Validación de los métodos de prueba de CVDR, CVDR-S-0027.08 (2011/06)

Anexo 2**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 impriman el documento completo, sino solo aquellas secciones del texto en los que se proponen cambios y/o modificaciones.