COMISIÓN DEL CODEX ALIMENTARIUS

Organización de las Naciones Unidas para la Agricultura y la Alimentación

Organización Mundial de la Salud

Viale delle Terme di Caracalla, 00153 Roma, Italia - Tel: (+39) 06 57051 - Fax: (+39) 06 5705 4593 - E-mail: codex@fao.org - www.codexalimentarius.net

CX 4/40.2 **CL 2010/24-PR**

A: Puntos de contacto del Codex
Organizaciones internacionales interesadas

DE: Secretaría, Comisión del Codex Alimentarius
Programa Conjunto FAO/OMS sobre Normas Alimentarias
FAO, 00153 Roma, (Italia)

ASUNTO: **Petición de observaciones sobre el proyecto de calculador de la OCDE y proyecto de guía de usuario**

FECHA LÍMITE: **8 de agosto de 2010**

OBSERVACIONES:

A:

Da. Barbara MADDEN
Minor Use Officer,
Registration Division,
Office of Pesticide Programs,
United States Environmental Protection Agency
7505p 1200 Pennsylwania Ave, Nw
Washington, Dc 20460
Tel: 703 305 6463
Fax: 703 605 0781
Correo electrónico:
madden.barbara@epa.gov

Copias a:

1. Da. Sylvie PORET
Principal administrator
OECD Secretariat
Environment Directorate
2 Rue André Pascal
75016 Paris
(Francia)
Tel: 33 1 45 24 89 45
Fax: 33 144 30 63 99
Correo electrónico: Sylvie.Poret@oecd.org

2. Secretaría

Comisión del Codex Alimentarius
Programa Conjunto FAO/OMS sobre Normas Alimentarias – FAO
Viale delle Terme di Caracalla
00153 Roma, (Italia)
Fax: +39 (06) 5705 4593
Correo electrónico: codex@fao.org

La 42ª reunión del Comité del Codex sobre Residuos de Plaguicidas debatió el método de cálculo para la estimación de límites máximos para residuos de plaguicidas que se está desarrollando a través de la OCDE. Para los detalles del debate véase ALINORM 10/33/24, párrs. 134-138. En dicha reunión el Comité decidió distribuir el proyecto de calculador de LMR de la OCDE a fin de recopilar observaciones.

Se observa que para someter a prueba el calculador se debe utilizar el archivo en Excel que se adjunta por separado al correo electrónico y no el que figura en esta circular.

De acuerdo con la decisión del Comité, se invita a los Gobiernos y organizaciones internacionales interesadas a someter a prueba el proyecto de calculador y remitir cualquier información, tanto sobre el proyecto de calculador como sobre el proyecto de guía de usuario, así como los resultados de cualquier prueba que efectúen, a las direcciones anteriores, **antes del 8 de agosto de 2010** preferiblemente por correo electrónico.

Reinicializar

Compuesto	
Cultivo	
Región / País	
BPA	

Residuos (mg/kg)	

Compuesto

Cultivo

Región / País

BPA

Número total de datos (n)	0
Porcentaje de datos censurados	-
Número de datos no censurados	-
Residuo más bajo (LR)	-
Residuo más alto (HR)	-
Residuo mediano (STMR)	-
Media	-
Desviación estándar (SD)	-
Factor de corrección del censurado (CF)	-

Estimación del LMR propuesto

-

No redondeado	-
Redondeado de acuerdo con la clase siguiente de LMR	-

Sistema de redondeo desde el 16 de marzo de 2010

Clases de LMR (valores numéricos)

Estimación del LMR ≥	LMR propuesto
0,000001	0,01
0,011	0,02
0,021	0,03
0,031	0,04
0,041	0,05
0,051	0,06
0,061	0,07
0,071	0,08
0,081	0,09
0,091	0,1
0,105	0,15
0,155	0,2
0,21	0,3
0,31	0,4
0,41	0,5
0,51	0,6
0,61	0,7
0,71	0,8
0,81	0,9
0,91	1
1,05	1,5
1,55	2
2,1	3
3,1	4
4,1	5
5,1	6
6,1	7
7,1	8
8,1	9
9,1	10
10,5	15
15,5	20
21	30
31	40
41	50
51	60
61	70
71	80
81	90
91	100
105	150
155	200
210	300
310	400
410	500
510	600
610	700
710	800
810	900
910	1000
1050	1500
1550	2000
2100	3000
3100	4000
4100	5000
5100	6000
6100	7000
7100	8000
8100	9000
9100	10000

PROYECTO DE GUÍA DE USUARIO DEL CALCULADOR DE LMR DE LA OCDE, Versión DEL 30 DE MARZO DE 2010

EL PROYECTO DE CALCULADOR DE LMR DE LA OCDE

Para la estimación de LMR/tolerancia de los conjuntos de datos obtenidos en ensayos de campo supervisados hay actualmente en uso en todo el mundo dos procedimientos de cálculo estadísticos: el método de la UE y el método de NAFTA. El método de la UE está en uso en Europa y en otros lugares una serie de años. El método de NAFTA, desarrollado por un grupo de expertos norteamericanos, ha aparecido recientemente y por tanto no se ha utilizado tanto como el método de la UE. Ambos métodos se han sometido a una evaluación crítica (véanse las referencias a continuación) y algunos comentadores han puesto de relieve defectos patentes en ambas metodologías.

Con el fin de abordar esas críticas y armonizar el cálculo de LMR en toda la OCDE, el Grupo de Expertos en Residuos Químicos (GERQ) de la OCDE (durante su reunión en Washington en 2008) encargó a un grupo de expertos formado por autoridades supervisoras y especialistas de la industria que propusieran un nuevo procedimiento de cálculo de LMR. Los principios de referencia de ese procedimiento son:

- el procedimiento debe ser una implementación práctica de buenos métodos estadísticos;
- debe ser fácil de usar sin que el usuario necesite tener amplios conocimientos estadísticos;
- debe hacer una propuesta clara e inequívoca de LMR para la mayoría de conjuntos de datos de residuos obtenidos en ensayos de campo; y,
- debe armonizar al máximo posible los procedimientos de la UE y NAFTA.

De acuerdo con estos principios de referencia, el Grupo de cálculo de LMR GERQ de la OCDE está actualmente trabajando en el desarrollo y la implementación de una metodología robusta que parece obtener resultados satisfactorios para un número considerable de conjuntos de datos reales de residuos que se han sometido a prueba hasta ahora. La última versión de este procedimiento se distribuye conjuntamente con este documento.

El objetivo estadístico del calculador de LMR de la OCDE, al igual que de metodologías anteriores, es obtener una propuesta de LMR del orden del percentil 95 de la distribución subyacente de residuos (que abreviamos como p95), que es moderada en el sentido de que será mucho más propensa a tener errores sobrestimando el p95 que subestimándolo en la mayoría de conjuntos de datos.

La presente distribución del calculador y la guía de usuario tienen como fin conseguir información del WGP, RSG, RCEG y el Grupo especial asesor de política técnica sobre el calculador de LMR, y no debe distribuirse más ni considerarse el resultado final del proyecto.

CÓMO UTILIZAR LA HOJA DE CÁLCULO DEL PROYECTO DE CALCULADOR DE LMR

Para calcular un LMR el usuario introduce los datos en la columna azul más a la izquierda de la hoja denominada "introducción-resultado" bajo "residuos (mg/kg)". Los datos censurados (valores de residuos inferiores al límite de cuantificación o LOQ) se introducen indicando el valor del LOQ (por ejemplo, 0,01) junto con el asterisco en la columna adyacente. El orden de introducción de los datos no influye en el resultado. Para pruebas de residuos con muestras de campo replicadas se utiliza el promedio o la media de los valores replicados para la prueba correspondiente en el calculador. Seguidamente la hoja efectúa automáticamente todos los cómputos y muestra todos los resultados pertinentes en la misma página. Sobre la columna para datos de residuos hay cuatro celdillas con campos para textos para documentar el conjunto de datos.

Para regresar a una hoja de cálculo en blanco el usuario tiene que pulsar "reinicializar".

MENSAJES EXPLICATIVOS QUE MUESTRA EL CALCULADOR

Si el conjunto de datos está formado por menos de tres valores, al pie de la hoja de cálculo aparece el mensaje "no es posible calcular el LMR (conjunto de datos demasiado pequeño)". Se han elegido 3 valores porque es el requisito mínimo común entre los países de la OCDE. En teoría se puede calcular un LMR con sólo dos valores pero el grado de inseguridad de la propuesta sería sumamente alto. Con un sólo valor de residuos es imposible calcular una estimación de la desviación estándar del conjunto de datos, lo cual es necesario en el procedimiento de cálculo.

Si el conjunto de datos está formado por menos de ocho valores de residuos, aparece un mensaje de aviso delante del número de mediciones de residuos que señala el alto grado de inseguridad en torno al cálculo de toda cantidad estadística con conjuntos pequeños de datos. Para un conjunto de datos con ocho valores de residuos, el porcentaje de error estimado, es decir, la probabilidad de que el LMR sea inferior al percentil 95 de la distribución de residuos, es de aproximadamente el 25 %.

Por la misma razón aparece también un mensaje de aviso si se ha censurado más del 50% del conjunto de datos (residuos por debajo del límite de cuantificación o LOQ[1]). Pese a que los métodos elegidos para el cálculo de LMR son muy robustos a la presencia de residuos no detectados, hay grandes dudas en cuanto a conjuntos de datos de residuos en que la mayoría de los valores de residuos son LOQ.

CÓMO FUNCIONA EL PROYECTO DE CALCULADOR DE LMR DE LA OCDE

Los resultados del cómputo se muestran en un marco a la derecha de los datos introducidos. Los primeros campos ofrecen información general sobre el conjunto de datos, incluidos valores de los residuos más altos (HR) y los residuos medianos obtenidos en ensayos supervisados (STMR). Obsérvese el alcance de los valores de residuos comparando el residuo más bajo con el HR; cuanto mayor es ese alcance, mayor variabilidad presentan los datos. Esa variabilidad se toma en consideración al computar el LMR.

El algoritmo para el cómputo del LMR es muy simple. El máximo de tres resultados calculados se presenta como el LMR propuesto por el calculador:

1. se calculan los valores de la media y de la desviación estándar del conjunto de datos; el valor de la "media + 4* la desviación estándar" se evalúa como la propuesta de base;

2. se calcula también el valor de "3*media" para proporcionar un "mínimo" para el cálculo; ello para garantizar que el coeficiente de varianza de muestreo (CV = desviación estándar / media) utilizado en el cálculo sea al menos 0,5 (recientemente se ha añadido un factor de corrección porque se ha observado que en conjuntos de datos censurados la media de un conjunto de datos es sobrestimada; el factor de corrección (CF) es igual a 1 – ⅔*de fracción de datos censurados en el conjunto de datos[2]);

3. El valor del HR se utiliza también como "mínimo" para garantizar que el LMR propuesto sea siempre mayor o igual al residuo más alto.

Por tanto el LMR propuesto será determinado mediante la fórmula:

Máximo (media + 4*desviación estándar, 3*media*CF, HR).

Por último, una observación sobre conjuntos de datos que han sido completamente censurados o casi completamente censurados: para conjuntos de datos completamente censurados, el procedimiento elegido dará lugar a un LMR igual al límite de cuantificación (LOQ) más alto presente en el conjunto de datos. Para conjuntos pequeños de datos (menos de veinte LOQ), la propuesta debería apoyarse también con alguna prueba experimental de que para ese uso en particular no se esperan residuos, porque estadísticamente puede haber todavía una posibilidad de obtener un valor de residuos superior a los LOQ más altos. Para conjuntos de datos formados principalmente por un solo LOQ pero con unas pocas mediciones a ese nivel del LOQ, el procedimiento anterior (después del redondeo) dará automáticamente un LMR más alto que el nivel del LOQ. En el caso de conjuntos de datos casi completamente censurados pero con varios niveles de LOQ es más complicado y deben considerarse caso por caso.

REDONDEO

A fin de facilitar el uso de LMR en las normas, como último paso del cálculo los LMR propuestos se redondean. Para números entre 1 y 10, los redondeamos en un solo dígito, para números del 10 al 100 los redondeamos a unidades de 10; para 100 a 1 000 a unidades de 100 y así sucesivamente. Los valores intermedios de 0,15, 1,5, 15, etc., se introdujeron para evitar la duplicación de LMR en el redondeo (excepto para el orden más bajo de magnitud considerado por el calculador en que ello no sea práctico). Por ejemplo: 0,12 se redondea a 0,15, 0,16 se redondea a 0,2; y 12 se redondea a 15 en lugar de a 20. La posibilidad de redondear a la baja existe si un nivel de LMR en particular se excede en una pequeña cantidad.

---

[1] No se ha hecho ninguna distinción entre el nivel de cuantificación (LOQ) y el nivel de detección (LOD). En el cálculo deberá introducirse el LOQ para todas las mediciones de residuos no cuantificadas.

[2] Esta es nuestra modificación más reciente del procedimiento de cálculo y todavía está en evaluación; como tal, está especialmente sujeta a posibles cambios.

Para ser más exactos, las posibilidades de redondeo son (en mg/kg)[3]:

0,01		0,02	0,03	0,04	0,05	0,06	0,07	0,08	0,09
0,1	0,15	0,2	0,3	0,4	0,5	0,6	0,7	0,8	0,9
1	1,5	2	3	4	5	6	7	8	9
10	15	20	30	40	50	60	70	80	90
100	150	200	300	400	500	600	700	800	900
1 000	...								

Los LMR deben mostrarse sin ceros a la derecha del dígito izquierdo más importante, a fin de evitar dar la impresión de tener más precisión de la que existe en realidad. Por ejemplo, un LMR debe aparecer como 2 mg/kg pero no como 2,0 mg/kg; 0,1 mg/kg es posible pero 0,10 mg/kg no.

Se efectuará redondeo a la baja si el LMR propuesto no excede la posibilidad de redondeo del LMR más bajo en más de un 10% de la diferencia entre las posibilidades de redondeo de LMR más bajo y siguientes. En consecuencia, el redondeo a la baja se efectuará si el dígito más a la derecha del dígito más importante que se va a mantener es cero (0). La excepción se encuentra entre 1 y 2. Algunos ejemplos de puntos discriminatorios:

Clase LMR	**10% de diferencia**	**Punto discriminatorio**
0,01	0,001	0,011
0,02	0,001	0,021
0,03	0,001	0,031
...	...	....
0,09	0,001	0,091
0,1	0,005	0,105
0,15	0,05	0,155
0,2	0,01	0,21
0,3	0,01	0,31
...	...	...
0,9	0,01	0,91
1	0,05	1,05
1,5	0,05	1,55
2	0,1	2,1
3	0,1	3,1

[3] La posibilidad de redondeo más pequeña de 0,01 mg/kg se fijó a partir de las reacciones obtenidas de una serie de autoridades normativas que rellenaron el cuestionario de política distribuido el año pasado a través de comités pertinentes de la OCDE y la JMPR.

Ejemplos de redondeo:

Propuesta no redondeada:	0,0108 mg/kg	→	Propuesta redondeada: LMR:	0,01 mg/kg
Propuesta no redondeada:	0,0112 mg/kg	→	Propuesta redondeada: LMR:	0,02 mg/kg
Propuesta no redondeada:	1,04 mg/kg	→	Propuesta redondeada: LMR:	1 mg/kg
Propuesta no redondeada:	1,12 mg/kg	→	Propuesta redondeada: LMR:	1,5 mg/kg
Propuesta no redondeada:	1,53 mg/kg	→	Propuesta redondeada: LMR:	1,5 mg/kg
Propuesta no redondeada:	1,58 mg/kg	→	Propuesta redondeada: LMR:	2 mg/kg
Propuesta no redondeada:	2,07 mg/kg	→	Propuesta redondeada: LMR:	2 mg/kg
Propuesta no redondeada:	2,12 mg /kg	→	Propuesta redondeada: LMR:	3 mg/kg
Propuesta no redondeada:	21,0 mg/kg	→	Propuesta redondeada LMR:	20 mg/kg

DEBATE ESTADÍSTICO

El grupo del calculador eligió el procedimiento descrito porque es muy robusto y fácil de usar, y en nuestras amplias simulaciones ha demostrado superar a métodos más sofisticados para los conjuntos de datos de los tamaños que normalmente se dispone para el cálculo de LMR en todo el mundo (véanse los cálculos a continuación). La eficacia del procedimiento fue sometida a prueba tanto en conjuntos de datos artificiales como reales. Asimismo, los LMR propuestos se compararon con LMR históricos de EFSA, la JMPR y NAFTA.

Se eligió el método de base "media + 4*SD" por su independencia de suposiciones4 distribucionales, su robustez con respecto a la presencia de datos censurados (LOQ) y su eficacia en conjuntos pequeños de datos en comparación con los métodos distribucionales. Para ayudar a corregir posibles subestimaciones de la desviación estándar en conjuntos muy pequeños de datos, se estableció un requisito de un CV mínimo de 0,5 que dio lugar al método "mínimo" de "3*media."5. El requisito de que el LMR propuesto debe ser mayor o igual al residuo más alto se introdujo a partir de reacciones obtenidas mediante la distribución de más de un año de un cuestionario en varios comités de la JMPR y la OCDE, que contenía cuestiones de política necesarias para completar el diseño del calculador de LMR.

Los tres requisitos (el método de base "media + 4*SD" y los requisitos de un CV de 0,5 y que el LMR debe ser mayor o igual al HR) más el factor de corrección para la censura se expresan de forma compacta en la fórmula:

Máximo (media + 4*desviación estándar, 3*media*CF, HR).

EFICACIA EN DATOS ARTIFICIALES

Se sometió a prueba con 100 000 conjuntos de datos sometidos a muestreo en distribución lognormal con el CV = 1,06. Se consideró que esa distribución representa un peor caso razonable para datos reales de un ensayo de campo, que significa que se espera que la eficacia sea mejor que lo que se expone a continuación en la mayoría de conjuntos de datos.

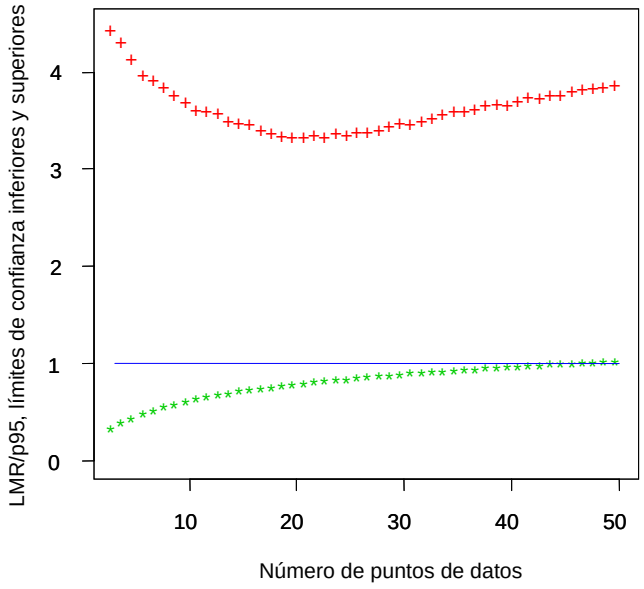
[4] Si bien este método no depende de ninguna suposición distribucional, un teorema clásico denominado los estados de desigualdad de Chebishev señala que para cualquier muestra que sea suficientemente grande extraída de cualquier distribución con media y varianza finitas, el método "media + 4*SD" proporcionará una estimación de un percentil superior al percentil 93. Para la distribución lognormal, proporcionará estimaciones superiores al percentil 99 para muestras que sean suficientemente grandes.

[5] Si el CV = 0,5, entonces "SD = 0,5*media" y entonces tenemos que "media + 4*SD" = "media + 2*media" = "3*media."

[6] Para la distribución normal subyacente, la media fue 1 y la desviación estándar $\ln(2)^{1/2} \sim 0{,}83$.

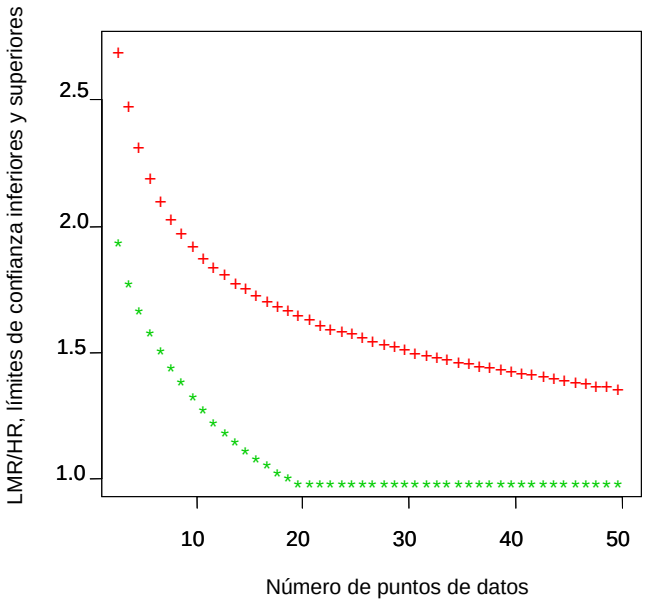
Se calculó un LMR propuesto para cada uno de los conjuntos de datos generados a partir de la distribución lognormal. Para el conjunto más pequeño de datos que examinamos (con al menos 3 puntos de datos), la mayoría de LMR propuestos calculados (95%) se encontraba entre 0,37*p95 y 4,5*p95 (Fig. 1), mientras la proporción LMR-sobre-HR variaba entre 2,0 y 2,7 (Fig. 2). A estos intervalos los denominamos los márgenes probables del 95% del cálculo, porque en el 95% de las veces los resultados están dentro de estos márgenes. El porcentaje de fracaso, es decir, la posibilidad de obtener un LMR por debajo del p95, fue de un 42,2% para 3 puntos de datos (Fig. 3). Esa posibilidad se redujo aproximadamente un 25% en 8 puntos de datos, y en 29 puntos de datos se obtuvo el nivel de 5%.

Figura 1. Los alcances probables del 95% para la proporción LMR-sobre-p95 dependen del número de puntos de datos



Las marcas en rojo y verde muestran los límites superiores e inferiores, respectivamente. La línea azul representa la igualdad de la proporción.

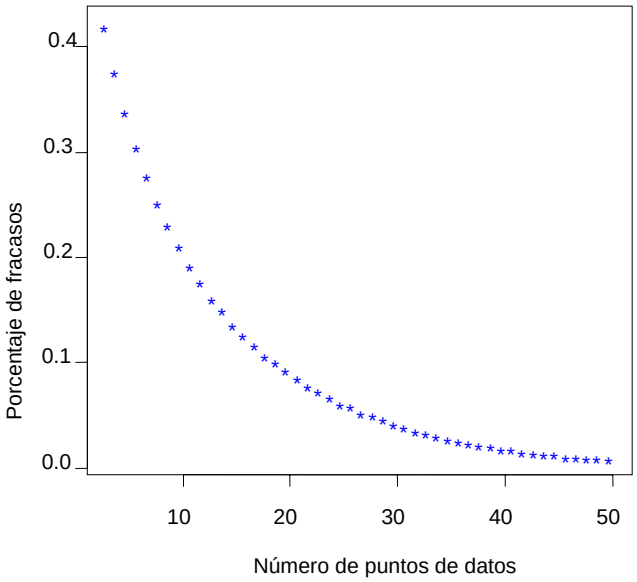
Figura 2. Alcances probables del 95% de la proporción LMR-sobre-HR dependiendo del número de puntos de datos.



Los signos en rojo y en verde muestran los límites superiores e inferiores, respectivamente

Figura 3. "Porcentaje de fracasos"

Es decir, una fracción de conjuntos de datos para la que el LMR propuesto es inferior al p95, versus el número de puntos de datos.



Por tanto, incluso para esta suposición en el peor caso razonable y en conjuntos de datos extremadamente pequeños, se espera que la propuesta esté aproximadamente entre la mitad y cuatro veces el percentil 95. Incluso para los conjuntos de datos extremadamente pequeños, hay mayores probabilidades de que el LMR propuesto sea superior al percentil 95 en lugar de inferior al mismo (casi el 60% de confianza).

EFICACIA CON RESPECTO A DATOS REALES (SUBMUESTRAS DE CONJUNTOS GRANDES DE DATOS)

Se dedicaron muchos esfuerzos y tiempo a comparar la eficacia de las distintas opciones de cálculo examinadas en el transcurso de este proyecto con respecto a conjuntos de datos reales. En esta guía solamente indicaremos los resultados del método propuesto.

Para un conjunto de datos reales se desconocen tanto la distribución subyacente como cualquiera de sus percentiles. A fin de evaluar la eficacia con respecto a conjuntos de datos reales de cualquier metodología en consideración, seleccionamos conjuntos de datos reales que se comportan bien, de ellos extrajimos múltiples subconjuntos de distintos tamaños y calculamos propuestas de LMR para todos esos subconjuntos.7 El HR del conjunto grande de datos se espera que esté en el margen de los percentiles más altos de la distribución subyacente (normalmente por encima del percentil 95 para un conjunto de datos de más de 20 valores de residuos); de modo que pueda tomarse como un punto de referencia como se ha hecho en la Figura 4.

Tal como se puede ver en esa figura, para subconjuntos de 16 y 20 puntos, la mayoría de LMR propuestos es superior al HR del conjunto de datos completo. Para conjuntos de datos de 4 y 8 puntos, la mayoría de LMR propuestos se encuentra entre 0,5 y 2,5 del HR del conjunto de datos matriz. Incluso en estos subconjuntos pequeños, el LMR propuesto es superior al HR del conjunto de datos matriz con mucha más frecuencia que inferior.

Otra forma de evaluar la eficacia del calculador (y también su robustez) se muestra en la Figura 5. Se muestra la proporción del LMR propuesto para el subconjunto sobre el conjunto de datos completo. Para todos los tamaños de conjuntos de datos, hay un máximo claro en torno a 1, que significa una concordancia perfecta. Para conjuntos de datos muy pequeños, las proporciones máximas se nivelan produciendo valores entre 0,5 y 1,5.

[7] Tomamos muestras sin sustitución, por tanto es similar a por propios esfuerzos pero no idéntico.

Figura 4. Proporción del LMR propuesto para cada subconjunto y el HR del conjunto completo.

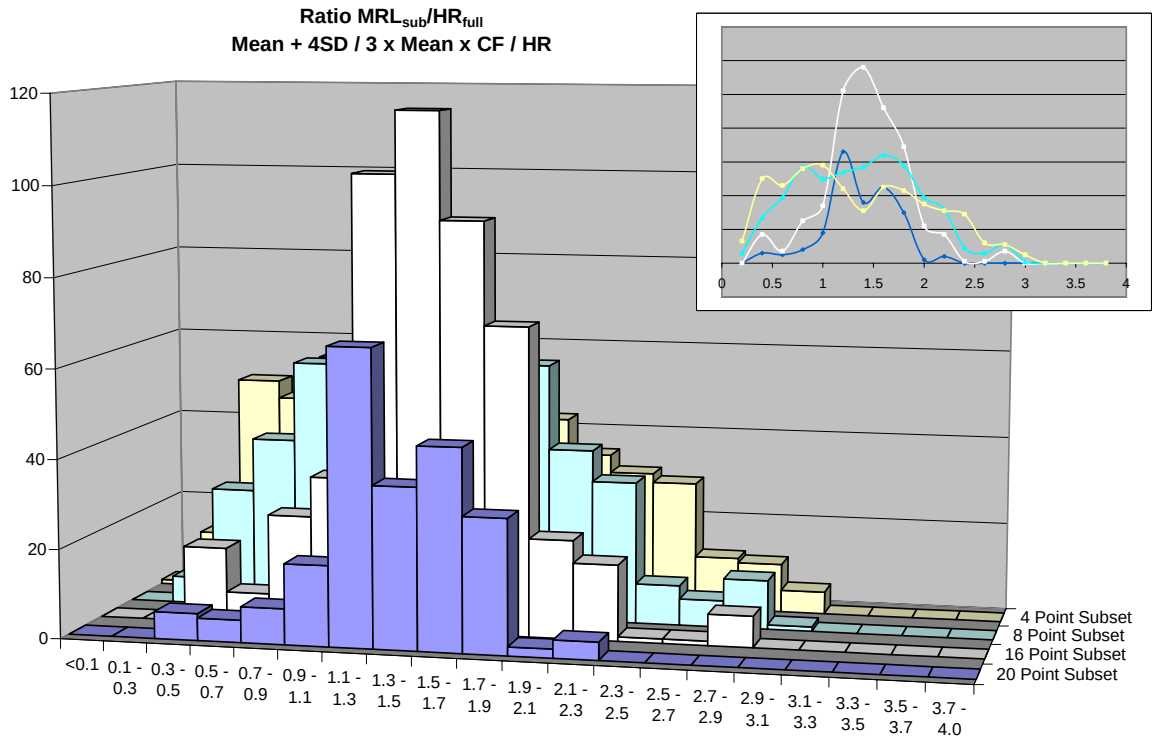


Figura 5. Porcentaje del LMR propuesto para el subconjunto y el LMR propuesto para el conjunto completo.

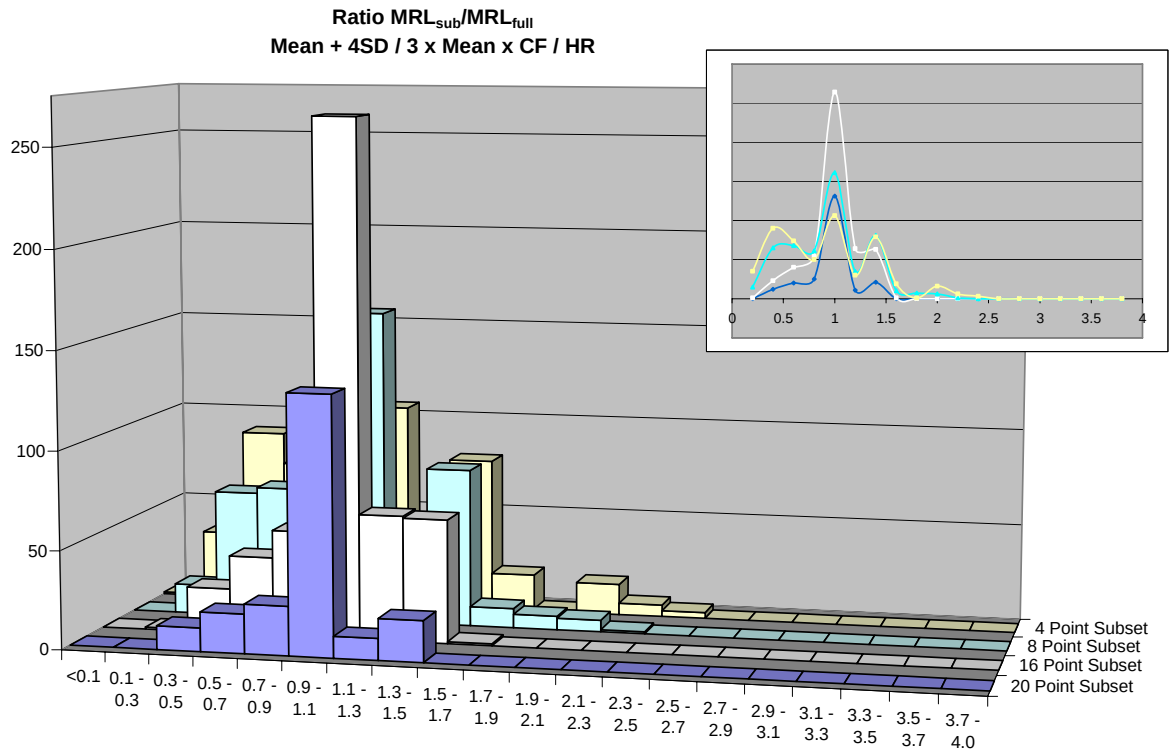
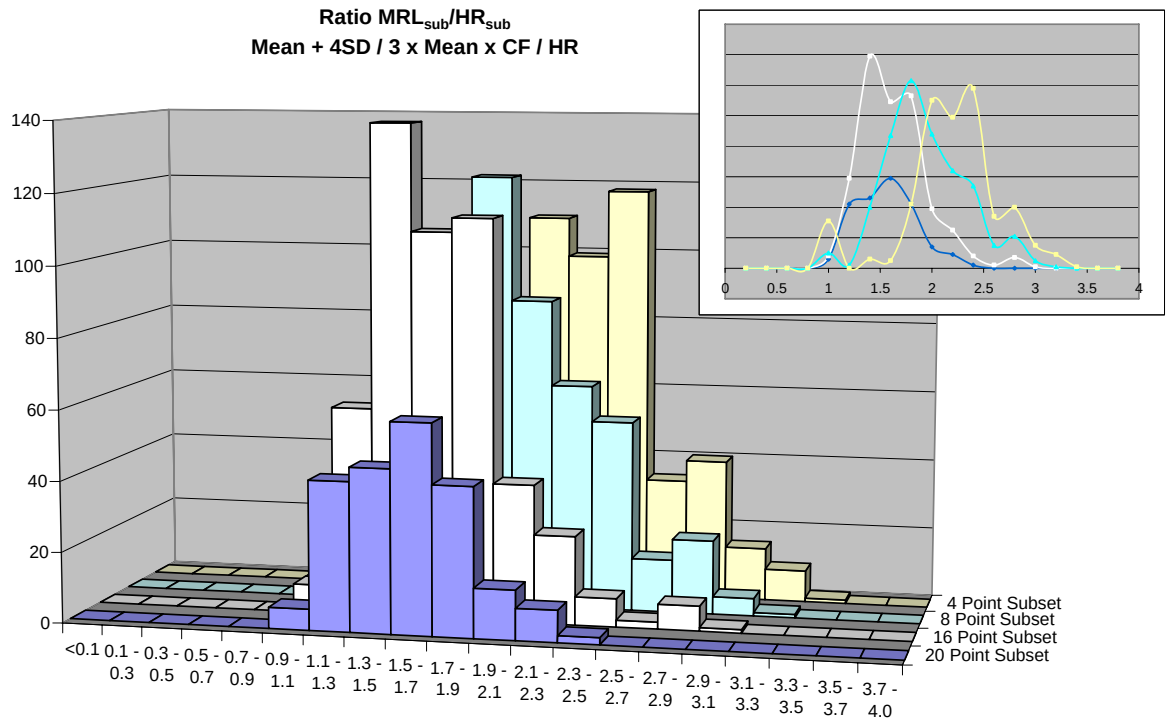


Figura 6. Proporción del LMR propuesto de un subconjunto con respecto a su HR.



Por último en la Figura 6 se muestra la proporción del LMR propuesto de un subconjunto con respecto a su HR para ilustrar que para conjuntos de datos muy pequeños puede ser incluso superior a 3.

COMPARACIÓN CON CONJUNTOS DE DATOS HISTÓRICOS

El método propuesto – máximo (media + 4*desviación estándar, 3*media*CF, HR) – se sometió a prueba utilizando datos reales de residuos que habían sido evaluados recientemente por expertos de EFSA o la JMPR y utilizados por esos expertos para derivar LMR. Los datos de residuos evaluados por EFSA fueron tomados de "Opiniones razonadas sobre LMR" publicado por EFSA entre noviembre de 2008 y febrero de 2010 (ref. 5). Los datos de residuos evaluados por la JMPR fueron tomados del informe de la JMPR de 2008 (ref. 6). A continuación se indican algunas de las características de las dos colecciones de datos de residuos:

Cuadro 1. Características de las colecciones de datos de residuos de EFSA y la JMPR.

	EFSA	JMPR
Número total de conjuntos de datos	215	201
Número de sustancias activas diferentes	47	15
Número de productos diferentes	Aprox. 70	Aprox. 80
Número de conjuntos de datos con $n \leq 4$	52	17
Número de conjuntos de datos con $4 < n \leq 8$	110	79
Número de conjuntos de datos con $8 < n \leq 16$	44	62
Número de conjuntos de datos con $n > 16$	9	43
Número de conjuntos de datos sin ningún valor censurado	148	120
Número de conjuntos de datos totalmente censurados	14	15

En caso de conjuntos de datos reales en que las distribuciones subyacentes se desconocen, es difícil apreciar si los LMR propuestos por el calculador son apropiados o no. Por tanto la eficacia del calculador se caracterizó mediante cálculos estadísticos sobre:

- la proporción entre el LMR redondeado y el HR;
- la proporción entre el LMR redondeado y el LMR sin redondear;
- la proporción entre el LMR redondeado y el LMR de la UE propuesto por EFSA o la JMPR; y,
- la proporción entre el LMR redondeado y el LMR derivado utilizando el calculador de NAFTA (observación: al utilizar el calculador de NAFTA los datos censurados no se sustituyeron por estimaciones máximas probables).

Para cada una de estas proporciones se determinó el mínimo, el máximo y la media en todos los conjuntos de datos de EFSA y de la JMPR. Además se calculó también la media agrupando los conjuntos de datos según tamaño y porcentaje de datos censurados (véase el cuadro 2 y el cuadro 3).

Cuadro 2. Pruebas con el calculador de LMR propuesto utilizando datos de residuos de EFSA.

Conjuntos de datos de EFSA	LMR redondeados / LMR no redondeados	LMR redondeado / HR	LMR redondeado /LMR EFSA	LMR redondeado / LMR calc. NAFTA
Mín. (total)	0,95	1,00	0,40	0,43
Máx. (total)	4,16	10,31	2,00	2,67
Media (total)	1,19	2,05	1,12	1,11
Media ($n \leq 4$)	1,30	2,54	1,08	1,16
Media ($4 < n \leq 8$)	1,19	2,03	1,12	1,09
Media ($8 < n \leq 16$)	1,12	1,68	1,21	1,08
Media ($n > 16$)	1,07	1,35	0,92	1,08
Media (0% censurado)	1,11	2,03	1,16	1,12
Media (100% censurado)	1,03	1,03	0,91	1,00

Cuadro 3. Pruebas con el calculador de LMR propuesto utilizando datos de residuos de la JMPR.

Conjuntos de datos JMPR	LMR redondeados / LMR no redondeados	LMR redondeado / HR	LMR redondeado / LMR JMPR	LMR redondeado / LMR calc. NAFTA
Mín. (total)	0,96	1,00	0,40	0,50
Máx. (total)	1,82	3,13	3,00	3,00
Media (total)	1,10	1,79	1,05	1,16
Media ($n \leq 4$)	1,09	2,35	1,28	1,37
Media ($4 < n \leq 8$)	1,08	1,96	1,08	1,12
Media ($8 < n \leq 16$)	1,10	1,63	1,00	1,12
Media ($n > 16$)	1,15	1,49	0,97	1,22
Media (0% censurado)	1,09	1,95	1,05	1,16
Media (100% censurado)	1,00	1,00	1,04	1,00

Por término medio el procedimiento de redondeo tiende a aumentar los LMR en un 10%—20%. Con algunos conjuntos de datos de EFSA se observó un aumento de más de 3 veces debido al redondeo. Ello se debe a que el LOQ de estos conjuntos de datos era de 0,00097 mg/kg y los LMR no redondeados eran muy inferiores a la clase más baja de LMR de 0,01 mg/kg.

La proporción media entre el LMR redondeado y el HR fue 2,1 y 1.8 para los conjuntos de datos de EFSA y la JMPR, respectivamente. Esa proporción tiende a reducirse cuando aumenta el tamaño del conjunto de datos. En algunos de los conjuntos de datos de EFSA que fueron analizados con un LOQ de 0,00097 mg/kg y que no contenían datos superiores al LOQ se observó una proporción de más de 10 veces.

Por término medio las estimaciones de LMR ofrecidas por el proyecto de calculador excedían los LMR propuestos por expertos de EFSA y la JMPR en un 12% y 5%, respectivamente. No obstante, en algunos conjuntos de datos individuales se observaron desviaciones más grandes. La proporción entre las estimaciones de LMR elaborados por el proyecto de calculador y los LMR propuestos por expertos varía entre 0,40 y 2,0 para los conjuntos de datos de EFSA y entre 0,40 y 3,0 para los conjuntos de datos de la JMPR.

Por término medio las estimaciones de LMR elaboradas por el proyecto de calculador tienden también a exceder las de LMR elaboradas por el calculador de NAFTA. El exceso medio es del 11% para los conjuntos de datos de EFSA y del 16% para los conjuntos de datos de la JMPR. Nuevamente se observan desviaciones más grandes en algunos conjuntos de datos individuales. La proporción entre las estimaciones de LMR que da el proyecto de calculador y de LMR elaboradas por el calculador de NAFTA oscila entre 0,43 y 2,7 en los conjuntos de datos de EFSA y entre 0,50 y 3,0 en los conjuntos de datos de la JMPR.

Las gráficas siguientes permiten comparar los LMR que da el proyecto de calculador (eje Y) con los LMR propuestos por expertos de EFSA o la JMPR, así como los LMR elaborados por el calculador de NAFTA (eje X). Ambos ejes están representados utilizando una escala logarítmica. Los puntos en la línea azul corresponden a bases de datos para las que el proyecto de calculador da una estimación de LMR que es igual al LMR propuesto por expertos o que da el calculador de NAFTA. Los puntos encima de la línea (abajo) corresponden a conjuntos de datos para los que el proyecto de calculador da una estimación de LMR que es más alta (más baja) que el LMR propuesto por expertos o que da el calculador de NAFTA.

Figura 7. Comparación entre los LMR que da el proyecto de calculador y los LMR propuestos por expertos de EFSA

(Conjuntos de datos de EFSA).

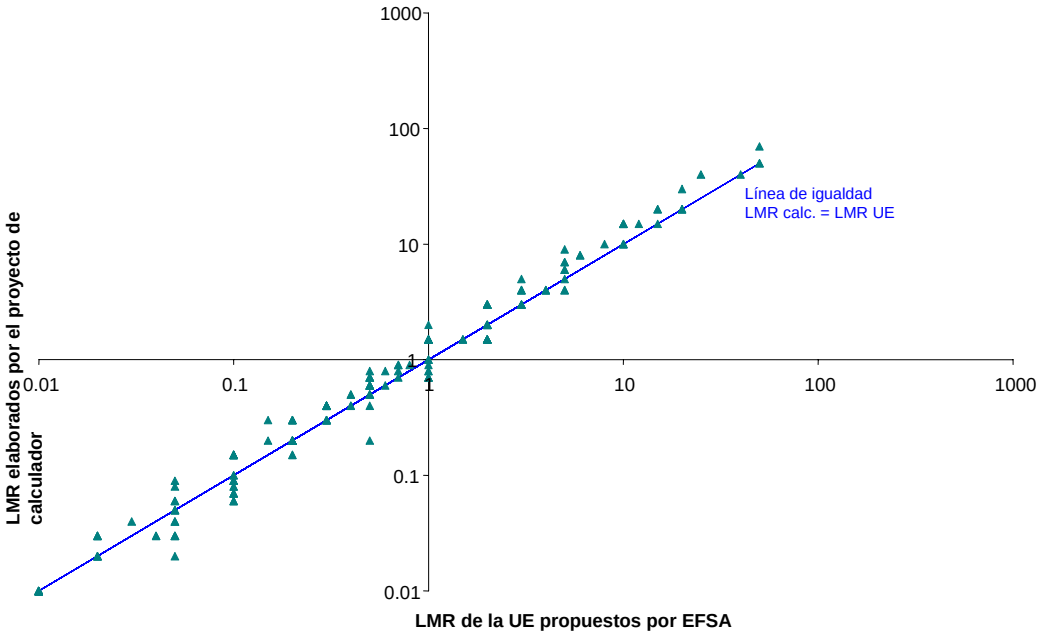


Figura 8. Comparación entre los LMR que da el proyecto de calculador y los LMR elaborados por los expertos de la JMPR

(Conjuntos de datos de la JMPR).

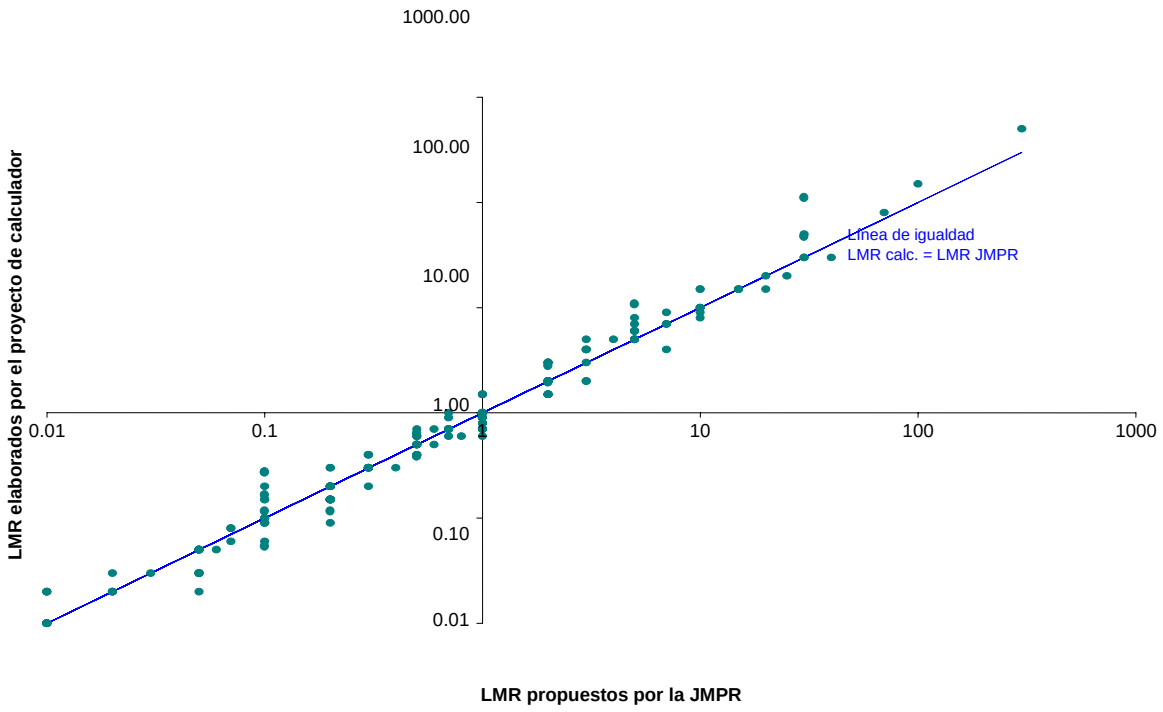
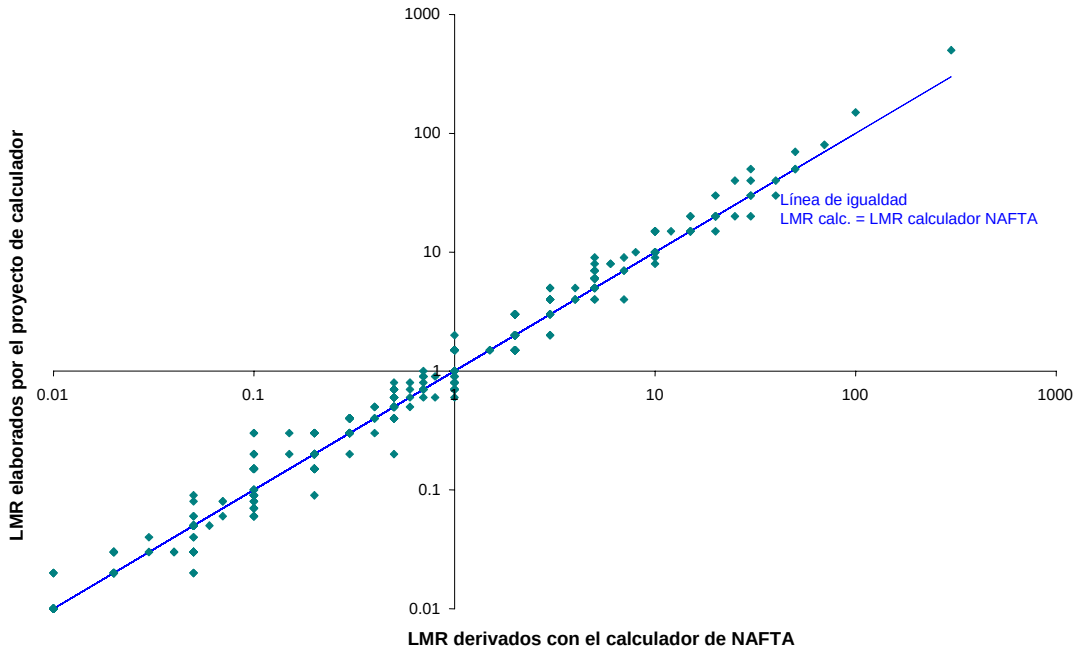


Figura 9. Comparación entre los LMR elaborados por el proyecto de calculador y los LMR elaborados por el calculador de NAFTA

(Conjuntos de datos combinados de EFSA y la JMPR).



MÉTODOS ALTERNATIVOS

La metodología recomendada se sometió a prueba en comparación con un número de métodos alternativos. A continuación se indican solamente los métodos competidores más pertinentes. Se incorporará más información en el documento blanco estadístico que será elaborado y distribuido por el grupo a su debido tiempo (fecha límite actual: julio de 2010).

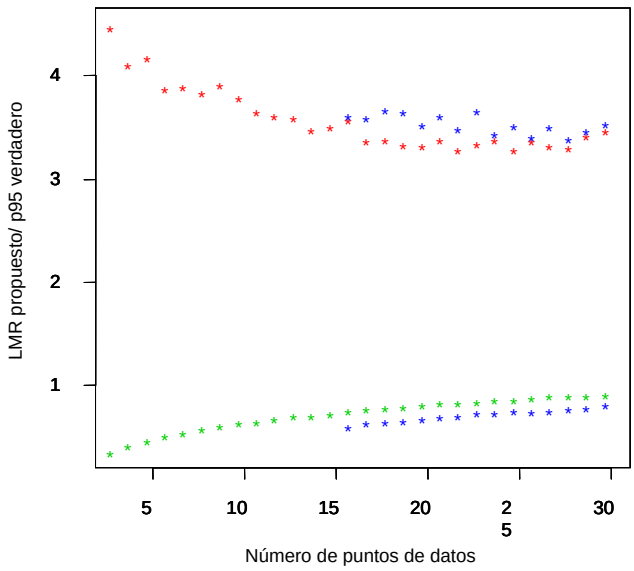
COMPARACIÓN CON MÉTODOS DISTRIBUCIONALES

El diseño original del calculador estaba basado en las expectativas de que en conjuntos grandes de datos los enfoques distribucionales (adaptación a la distribución normal, lognormal y de Weibull) serían más exactos que los enfoques no distribucionales. No obstante, el grupo del calculador ha comprobado que el método "media + 4*SD" supera a los enfoques distribucionales, no sólo en conjuntos pequeños de datos, sino también en conjuntos de datos de hasta 20 ó 30 puntos.

Para comparar la eficacia del método propuesto con el método distribucional utilizado anteriormente, se sometieron a muestreo 10 000 conjuntos de datos en las distribuciones lognormal, normal y de Weibull con un CV = 1,0 en cada tamaño de conjunto de datos desde 3 a 30.[8] En cada distribución y cada número de puntos de datos se calculó el alcance[9] probable del 95% de la proporción del LMR calculado con respecto al p95 verdadero. Los valores negativos sometidos a muestreo en la distribución normal fueron sustituidos por 0,001.

Las figuras 9—11 demuestran que por lo general el método propuesto supera a los métodos distribucionales en conjuntos de datos de tamaños de 16 a 30 (en conjuntos más pequeños de datos no se aplicó el método distribucional). En efecto, en conjuntos de datos en distribución lognormal y de Weibull (Fig. 9 y 11, respectivamente), el margen probable fue más estrecho, y tanto los límites superiores como inferiores de la proporción LMR-sobre-p95 estaban más cerca a 1,0 en comparación con el método distribucional, es decir el percentil 95 de la distribución de residuos se calculó con más exactitud. En conjuntos de datos en distribución normal el método distribucional dio lugar al LMR-sobre-p95 más cerca a 1,0 y alcance probable más cercano (Fig. 10). Por otra parte, la eficacia del método propuesto fue más moderada; en conjuntos de datos de 16 puntos y más el alcance probable entero fue superior al percentil 95. Por el contrario el método distribucional subestimó el percentil 95 en la distribución normal subyacente incluso en conjuntos de datos de tamaño mediano.

Figura 9. Conjuntos de datos en lognormal: alcance probable del 95 % para la proporción LMR-sobre-p95 dependiendo del número de puntos de datos.

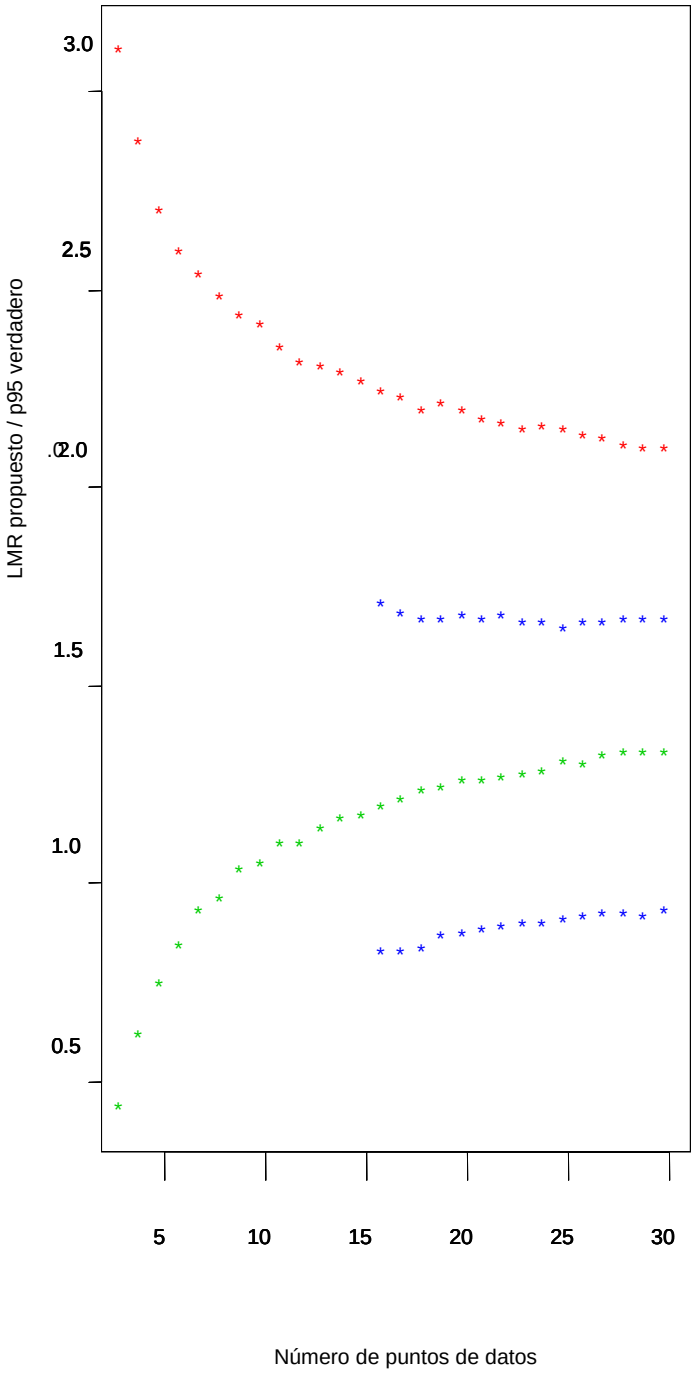


Las marcas rojas y verdes muestran los límites superiores e inferiores, respectivamente calculados por el método propuesto. Las marcas azules muestran los valores calculados por el método distribucional.

[8] Se examinaron la distribución lognormal con la media de logs = 1,0 y SD de logs = 0,83, distribución normal con la media = 1,0 y SD = 1.0 y distribución de Weibull con el parámetro de forma = 1,0 y parámetro de escala = 1,0.

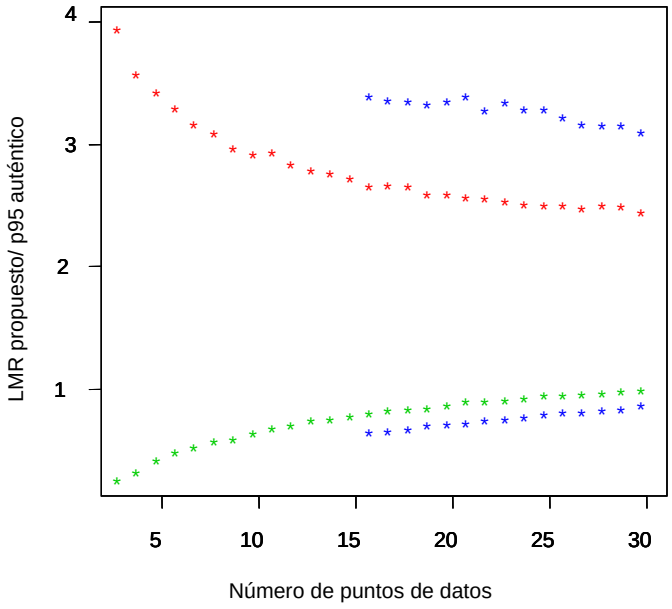
[9] El intervalo entre el valor más bajo de 2,5% y el valor más alto de 97,5% de la proporción calculada de todos los conjuntos de datos.

Figura 10. Conjuntos de datos en normal: alcance probable de 95 % para la proporción LMR-sobre-p95 dependiendo del número de puntos de datos.



Las marcas rojas y verdes muestran los límites superiores e inferiores, respectivamente calculados por el método propuesto. Las marcas azules muestran los valores calculados por el método distribucional.

Figura 11. Conjunto de datos en Weibull: alcance probable del 95 % para la proporción LMR-sobre-p95 dependiendo del número de puntos de datos.



Las marcas rojas y verdes muestran los límites superiores e inferiores, respectivamente calculados por el método propuesto. Las marcas azules muestran los valores calculados por el método distribucional.

COMPARACIÓN CON LAS VERSIONES MODIFICADAS DEL PROCEDIMIENTO PROPUESTO

Como alternativa para introducir un método "mínimo" para reducir las subestimaciones del percentil 95 en conjuntos de datos muy pequeños, se investigaron otros procedimientos. En la mayoría de estos procedimientos el número de desviaciones estándar utilizadas en el cálculo se adaptó según el tamaño del conjunto de datos.

Por el método "media + k*SD" creemos que k es un factor entero que depende del número de puntos de datos n, por tanto tenemos k = k(n). Si el valor de la "media + k(n)*SD" es inferior al residuo más alto (HR), entonces se toma el HR como LMR propuesto. Por tanto el LMR propuesto es

Máximo (media + k(n) * SD, HR).

Se propusieron varios criterios para calcular los factores k, es decir la dependencia funcional de k en el número de puntos de datos n. A continuación sólo señalamos los resultados en uno de ellos; los demás criterios dieron resultados similares.

Como criterios establecidos como objetivo tomamos que los LMR propuestos sean 1) superiores al p95, en línea con las recomendaciones de la UE y NAFTA, y 2) más bajos que F*p95 (F es un factor entero) con un alto nivel de confianza q. El nivel de confianza por defecto se fijó en q = 95 %, en línea con las recomendaciones de la UE y NAFTA. No obstante, en pequeños conjuntos de datos, la satisfacción simultánea de los requisitos 1) y 2) resulta imposible. En tales casos el nivel de confianza se redujo como una función del tamaño del conjunto de datos. El factor F se fijó en 4 para dar a) estimaciones de LMR no demasiado altas y b) niveles de confianza razonables para conjuntos pequeños de datos.

Para derivar las dependencias k(n) y q(n), se sometieron a muestreo 100 000 conjuntos de datos artificiales en distribución lognormal con el CV de 1,0. En cada conjunto de datos en cada clase de tamaño de datos se calculó una propuesta de LMR. Se aceptó un valor k para un número dado de puntos de datos si los límites de confianza superiores e inferiores eran inferiores a 4*p95 y superiores a 1,0*p95, respectivamente (requisitos 1) y 2)). Cuando fue necesario, el nivel de confianza q se redujo del 95 %.

Los valores de k calculados variaban desde 9 para 3 puntos de datos a 4 para 39 ó más puntos de datos (Fig. 12). En el peor de los casos (3 puntos de datos) el nivel de confianza era del 60 %, pero en 22 puntos de datos se alcanzó el nivel del 95 % (Fig. 13). En el peor de los casos (3 puntos de datos) la mayoría de los LMR propuestos calculados (95 %) estaban entre 0,4*p95 y 9,0*p95 (Fig. 14), mientras la proporción LMR/HR variaba entre 1,9 y 5,1 (Fig. 15). Por otra parte, si las propuestas de LMR se examinaran según niveles de confianza calculados, estarían, por la definición del procedimiento, dentro de los límites superiores e inferiores en todos los tamaños de conjuntos de datos (Fig. 14, marcas azules). El porcentaje de fracaso, es decir la posibilidad de obtener un LMR inferior al p95, fue de un máximo de 19,1 % para n = 3 puntos de datos (Fig. 16), y se reducía rápidamente a un nivel de un 2%—3% con un incremento de n.

Figura 12. Valores k calculados dependiendo del número de puntos de datos.

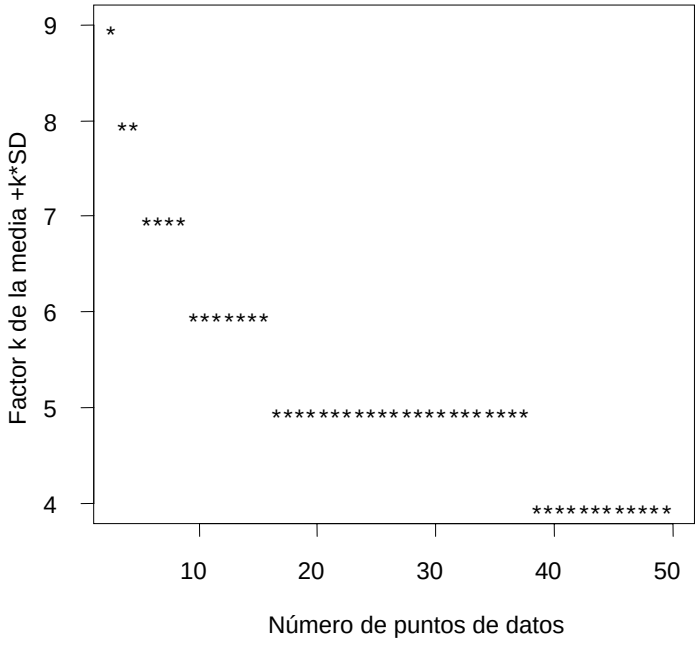


Figura 13. Niveles de confianza calculados dependiendo del número de puntos de datos.

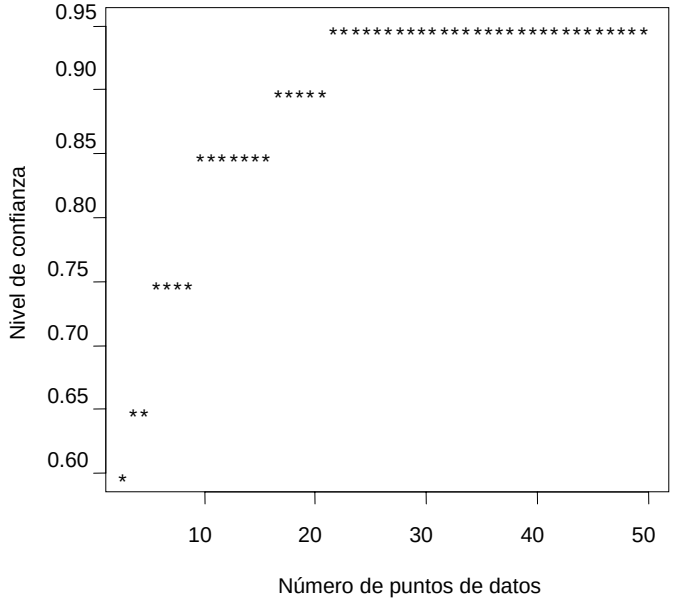
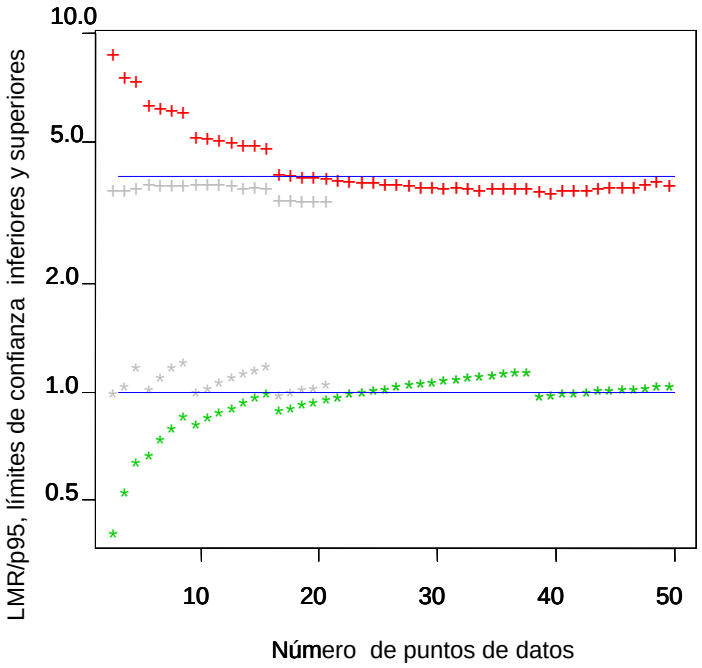
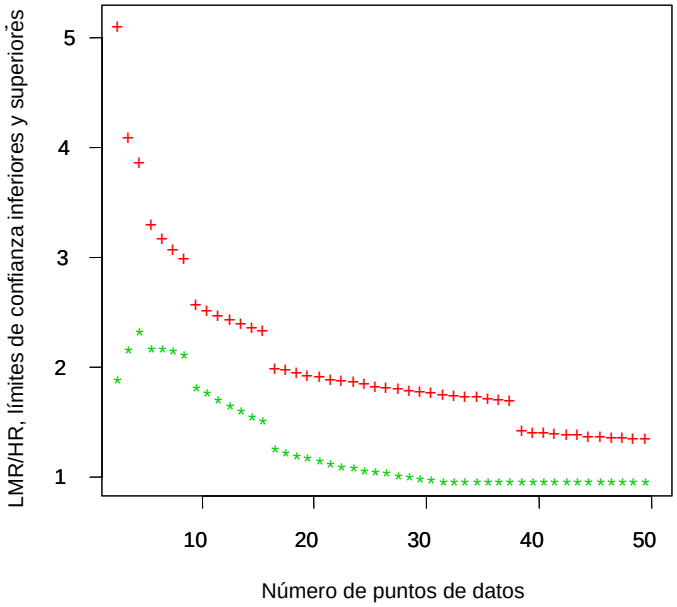


Figura 14. Alcances probables del 95% para la proporción LMR-sobre-p95 dependiendo del número de puntos de datos.



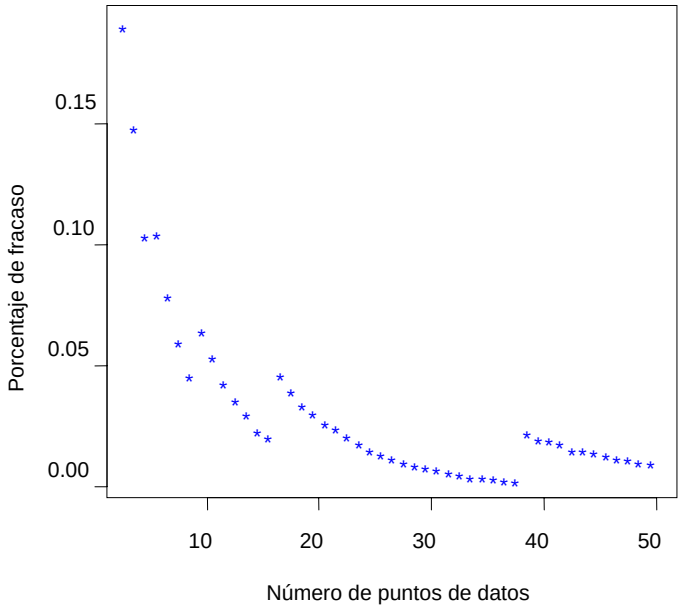
Las marcas rojas y verdes muestran los límites superiores e inferiores, respectivamente. Las marcas azules muestran valores calculados utilizando 1*p95 y 4*p95 como límites inferiores y superiores para LMR propuestos.

Figura 15. Alcance probable del 95% para la proporción de LMR-sobre-HR.



Las marcas rojas y verdes muestran los límites superiores e inferiores, respectivamente.

Figura 16. "Porcentaje de fracaso", es decir la fracción de conjuntos de datos para los que el LMR propuesto es inferior al p95, versus el número de puntos de datos.



El método "media + k*SD" fue sometido a prueba utilizando datos reales de residuos de evaluaciones de EFSA y la JMPR. Los resultados de la prueba se resumen en el cuadro 4 y el cuadro 5.

Cuadro 4. Pruebas con el método "media + k*SD" utilizando datos de residuos de EFSA.

Conjuntos de datos de EFSA	LMR redondeado / LMR no redondeado	LMR redondeado / HR	LMR redondeado / LMR EFSA	LMR redondeado / LMR calc. NAFTA
Mín. (total)	0,91	1,00	0,40	0,67
Máx. (total)	10,31	10,31	3,00	3,75
Media (total)	1,19	2,86	1,59	1,53
Media ($n \leq 4$)	1,33	3,45	1,51	1,55
Media ($4 < n \leq 8$)	1,16	2,94	1,65	1,59
Media ($8 < n \leq 16$)	1,12	2,26	1,63	1,42
Media ($n > 16$)	1,06	1,43	0,97	1,14
Media (0% censurado)	1,12	2,94	1,68	1,58
Media (100% censurado)	1,03	1,03	0,91	1,00

Cuadro 5. Pruebas con el método "media + k*SD" utilizando datos de residuos de la JMPR.

Conjuntos de datos de la JMPR	LMR redondeados / LMR no redondeados	LMR redondeados / HR	LMR redondeados / LMR JMPR	LMR redondeados / LMR calc. NAFTA
Mín. (total)	0,95	1,00	0,50	0,63
Máx. (total)	1,42	5,00	5,00	2,86
Media (total)	1,09	2,37	1,38	1,47
Media ($n \leq 4$)	1,08	3,12	1,74	1,70
Media ($4 < n \leq 8$)	1,09	2,82	1,56	1,56
Media ($8 < n \leq 16$)	1,07	2,08	1,26	1,41
Media ($n > 16$)	1,12	1,65	1,06	1,32
Media (0% censurado)	1,09	2,62	1,41	1,51
Media (100% censurado)	1,00	1,00	1,04	1,00

Por término medio el procedimiento de redondeo tiende a incrementar los LMR en aproximadamente 10%—20%. En algunos conjuntos de datos de EFSA se observó un incremento de más de 10 veces debido al redondeo. Esto se debe a que en estos conjuntos de datos el LOQ era de 0,00097 mg/kg y los LMR no redondeados eran muy inferiores a la clase de LMR más baja de 0,01 mg/kg.

La proporción media entre el LMR redondeado y el HR fue de 2,9 y 2,4 para las recopilaciones de conjuntos datos de EFSA y la JMPR, respectivamente. Esa proporción tiende a reducirse cuando el tamaño del conjunto de datos aumenta. En algunos de los conjuntos de datos de EFSA que fueron analizados con un LOQ de 0,00097 mg/kg y que no contenían ningún dato superior al LOQ se observó una proporción de más de 10 veces.

Por término medio las estimaciones de LMR elaboradas por el proyecto de calculador excedían los LMR propuestos por expertos de EFSA y la JMPR en un 59% y 39%, respectivamente. No obstante, en algunos conjuntos de datos individuales se observaron desviaciones mayores. La proporción entre las estimaciones de LMR elaboradas por el proyecto de calculador y los LMR propuestos por expertos varía entre 0,40 y 3,0 en los conjuntos de datos de EFSA y entre 0,50 y 5,0 en los conjuntos de datos de la JMPR.

Por término medio las estimaciones de LMR elaboradas por el proyecto de calculador también tendían a exceder los LMR elaborados por el calculador de NAFTA. La diferencia por término medio es del 53% en el caso de los conjuntos de datos de EFSA y del 47% en los conjuntos de datos de la JMPR. De nuevo, las mayores desviaciones se observan en algunos conjuntos de datos individuales. La proporción entre las estimaciones de LMR elaboradas por el proyecto de calculador y de LMR elaboradas por el calculador de NAFTA oscilan entre 0,67 y 3,8 en los conjuntos de datos de EFSA y entre 0,63 y 2,9 en los conjuntos de datos de la JMPR.

Los gráficos siguientes nos permiten comparar los LMR elaborados por el método "media + k*SD" (eje Y) con los LMR propuestos por los expertos de EFSA o de la JMPR, así como con los LMR elaborados por el calculador de NAFTA (eje X). La mayoría de los puntos se encuentra sobre la línea azul, lo cual indica que el método "media + k*SD" sometido a prueba da lugar a LMR que son más altos que los LMR propuestos recientemente por los expertos de EFSA y la JMPR y más altos que los LMR elaborados por el calculador de NAFTA.

Figura 17. Comparación entre LMR elaborados por el método "media + k*SD" y los LMR propuestos por expertos de EFSA

(Conjuntos de datos de EFSA).

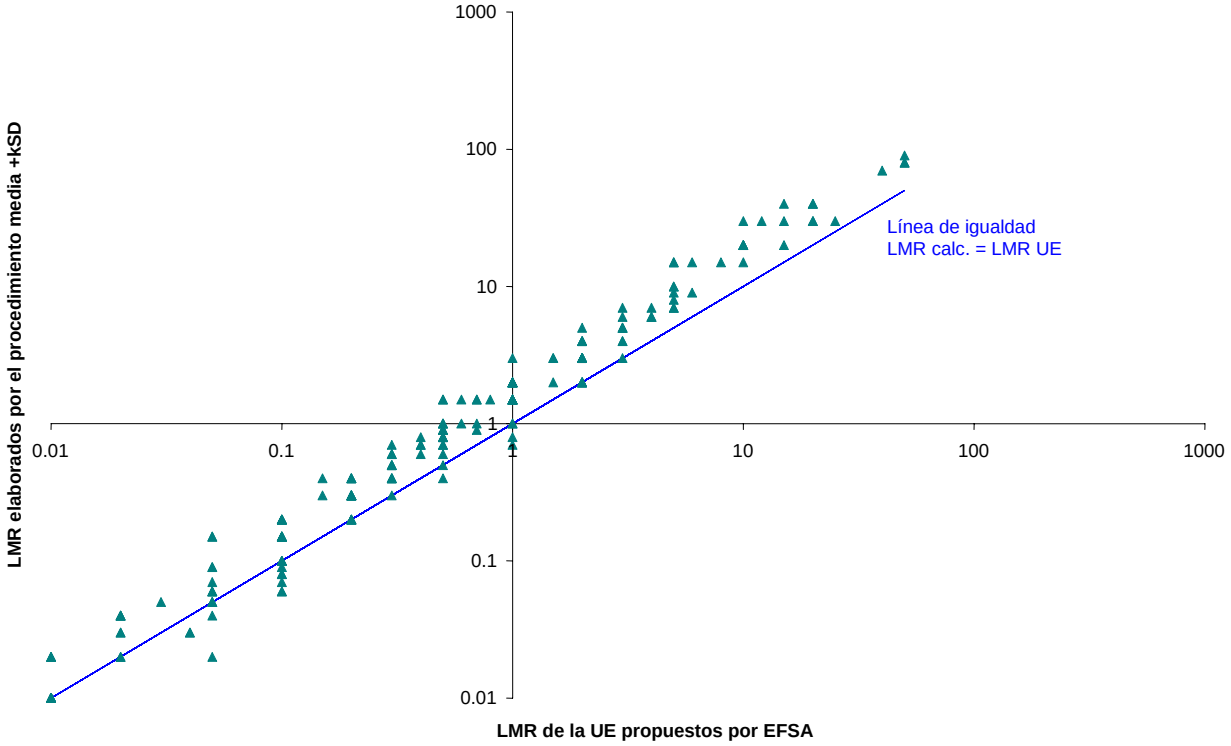


Figura 18. Comparación entre los LMR elaborados por el método "media + k*SD" y los LMR propuestos por expertos de la JMPR

(Conjuntos de datos de la JMPR).

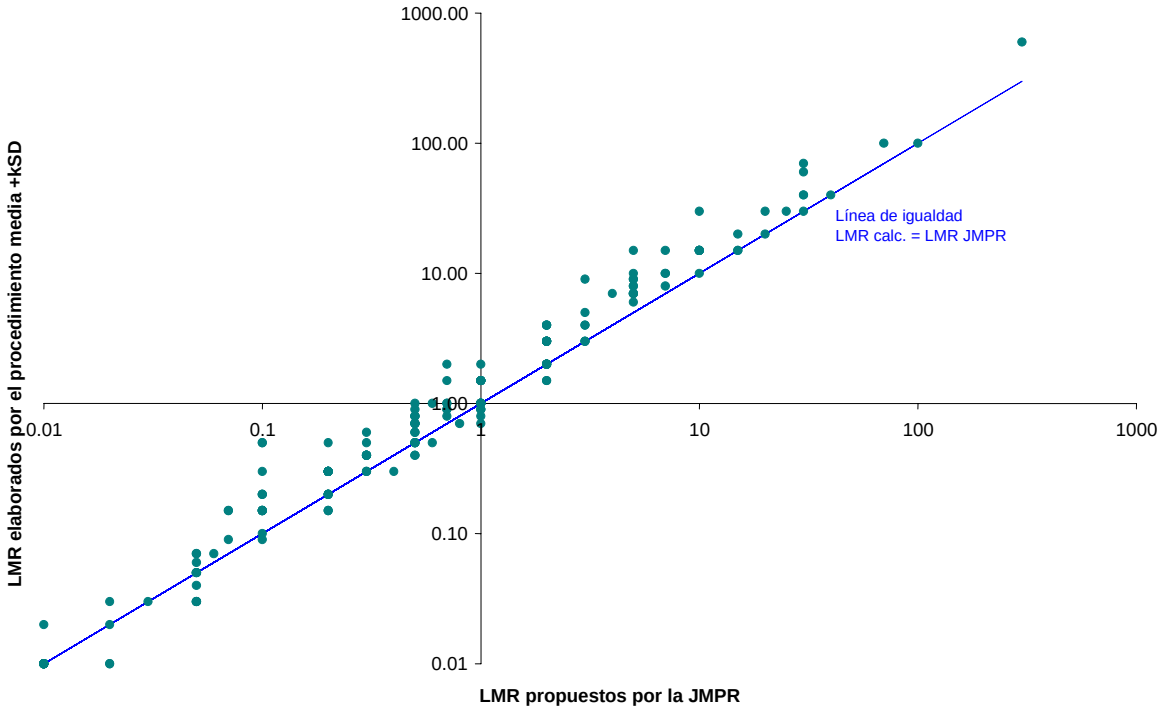
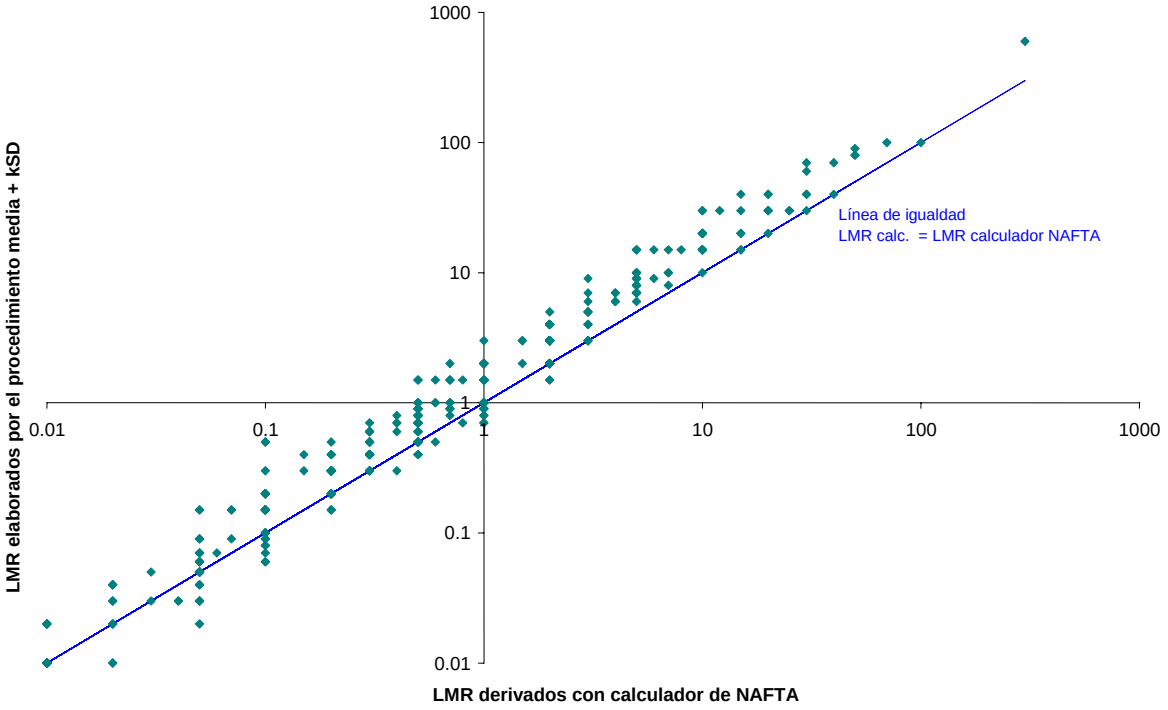


Figura 19. Comparación entre los LMR elaborados por el método "media + k*SD" y los LMR elaborados por el calculador de NAFTA (conjuntos de datos combinados de EFSA y la JMPR).



En general, este método es más moderado, no sólo más que el propuesto por el grupo de cálculo de LMR sino más que cualquier otro procedimiento de cálculo de LMR que se haya utilizado alguna vez. Naturalmente la selección de los criterios establecidos como meta para todo calculador de LMR es una decisión de política que corresponde a los gestores de riesgos.

CONCLUSIONES

Todos los procedimientos que figuran en esta sección son buenos científicamente y están basados en procedimientos estadísticos bien establecidos. Difieren en cuanto a su grado de moderación y su eficacia con conjuntos pequeños de datos.

Las expectativas eran que el método de base propuesto, "media + 4*SD", fuera más robusto y superara a los métodos distribucionales en los conjuntos muy pequeños de datos. De hecho un método similar a este se había introducido ya como parte del calculador de NAFTA. Pero fue una agradable sorpresa averiguar que supera también, o al menos su eficacia es similar, a los métodos distribucionales en conjuntos medianos de datos de 20 a 30 puntos.

Nuestros intentos por reducir la subestimación del percentil 95 en conjuntos muy pequeños de datos haciendo que el número de desviaciones estándar dependa del tamaño del conjunto de datos, dan lugar a métodos mucho más moderados y al aumento de las sobreestimaciones. La adición de un método mínimo fue una decisión pragmática originada en dicha experimentación y está orientada a corregir las subestimaciones peores sin aumentar las sobreestimaciones.

En relación con las sobreestimaciones, el grupo debatió muchas veces la cuestión de posibles "valores atípicos". Se decidió que es muy difícil determinar incluso si un determinado valor alto debería denominarse un valor atípico en conjuntos pequeños de datos, puesto que no hay suficiente información sobre ellos para determinar la "tendencia" del conjunto de datos. En conjuntos más grandes de datos, que han demostrado seguir claramente determinada distribución (normal, lognormal, de Weibull, etc.), puede realizarse una prueba de valores atípicos apropiada para esa distribución; ejemplo, la prueba de Dixon en los residuos directamente para la distribución normal, o en los logaritmos de los residuos para la distribución lognormal. Esto puede poner de relieve determinadas mediciones de residuos que merece la pena investigar más. Pero el grupo no recomienda ignorar estos puntos de datos solamente en base a los resultados de prueba estadísticos.

REFERENCIAS

Maximum Residue Levels: Fact or Fiction? Kieran Hyder et al. Human and Ecological Risk Assessment, 9(3):721-740, 2003.

Statistical Basis of the NAFTA Method for Calculating Pesticide Maximum Residue Limits from Field Trial Data. Available from the EPA website.

Review of the EU, NAFTA and CODEX Procedures for MRLs Calculation. José Domingo Salazar. European Crop Protection Association, 2007.

Comparing Two Methodologies for Setting MRLs from Field Trial Data. DSI Consulting Pty Ltd, 2000.

Estos 69 documentos pueden descargarse en el sitio Web de EFSA: http://www.efsa.europa.eu/en/scdocs.htm buscando bajo la Unidad "PRAPeR" y el tipo de documento "opinión razonada".