



PROGRAMA CONJUNTO FAO/OMS SOBRE NORMAS ALIMENTARIAS COMITÉ DEL CODEX SOBRE RESIDUOS DE PLAGUICIDAS

51.ª reunión

Región Administrativa Especial de Macao (República Popular China), 8-13 de abril de 2019

CUESTIONES DE INTERÉS PLANTEADAS POR LA FAO Y LA OMS ADEMÁS DE LAS ACTIVIDADES DE LA JMPR DE 2018

(Preparado por la FAO y la OMS)

GRUPO DE TRABAJO DEL JECFA/JMPR SOBRE LA REVISIÓN DEL DOCUMENTO DE ORIENTACIÓN PARA LA DEFINICIÓN DE RESIDUO

CUESTIONES PARA INFORMACIÓN

Varias cuestiones

1. Un Grupo de trabajo del JECFA/JMPR organizado consecutivamente con el taller de la FAO/OMS/OCDE formuló las siguientes recomendaciones para armonizar la metodología utilizada para plaguicidas y medicamentos veterinarios y:
 - Para los compuestos de uso dual, el Grupo de trabajo recomienda que se continúe utilizando el enfoque más perfeccionado sobre la base de los datos presentados por los patrocinadores para determinar los residuos pertinentes de riesgo toxicológico. Pese a que este enfoque es utilizado rutinariamente por las Reuniones Conjuntas FAO/OMS sobre Residuos de Plaguicidas (JMPR), el Comité Mixto FAO/OMS de Expertos en Aditivos Alimentarios (JECFA) ha utilizado este enfoque solo cuando tales datos estaban disponibles. En los casos en que no se dispone de datos toxicológicos pertinentes en el expediente de los medicamentos veterinarios, se anima al patrocinador a acceder a tales datos (es decir, comprar u obtener derecho de referencia del patrocinador del expediente del plaguicida). Se observó que el informe o la monografía de la JMPR suelen ser insuficientes para la evaluación del JECFA, ya que solo proporciona un resumen de los datos (no los datos globales en sí). A falta de los datos necesarios para un residuo más refinado de interés, el JECFA continuará utilizando el método del total de residuos radiactivos (TRR) que está menos perfeccionado y es más conservador que el enfoque de la JMPR.
 - Con respecto a la identificación y evaluación de metabolitos de los productos de origen animal: tal como se describe en VICH¹ GL46², un umbral para la identificación de metabolitos que suscitan preocupación podría ser:
 - $\geq 100 \mu\text{g/kg}$ $Q \geq 10\%$ del TRR, en la muestra recogida en el primer momento de toma de la muestra.

El Grupo de trabajo recomienda que la JMPR siga un criterio similar para la identificación de metabolitos que suscitan preocupación en productos de origen animal, en paralelo con los actuales métodos de la JMPR para derivar los umbrales de identificación de los metabolitos. Se reiteró que el JECFA y la JMPR esperan que la mayor parte del total de residuos sea identificada estructuralmente. Si eso no es factible, se espera que el patrocinador ofrezca una explicación científica. El grupo de trabajo recomienda que un enfoque del “total de residuos” (por ejemplo, TRR) se añada a las directrices de la OCDE³ para contemplar los casos en que los datos son insuficientes para poder evaluar cada metabolito.

- El Grupo de trabajo recomienda que para la evaluación de residuos ligados, los métodos de extracción analítica utilizados para demostrar que el residuo está verdaderamente “ligado”, sean comparados entre la JMPR y el JECFA. Pese a que no es necesario especificar el protocolo de

¹ Cooperación Internacional sobre Armonización de los Requisitos Técnicos para el Registro de Medicamentos Veterinarios (VICH)

² Estudios para evaluar el metabolismo y la cinética de residuos de medicamentos veterinarios en los animales productores de alimentos: estudio del metabolismo para determinar la cantidad e identificar la naturaleza de los residuos VICH GL46 (MRK) - febrero de 2011 - implementado en febrero de 2012 -

<https://vichsec.org/component/attachments/attachments/312.html?task=download>

³ Organización para la Cooperación y el Desarrollo Económicos

extracción exacto (porque dependerá de la naturaleza del compuesto y la matriz), deben realizarse algunos procedimientos de extracción general (por ejemplo, ácidos, bases, digestión enzimática, etc.).

- El Grupo de trabajo confirma que las definiciones de residuo del residuo marcador, tanto en el JECFA como en la JMPR, deben incluir las instrucciones necesarias para el análisis (por ejemplo, la hidrólisis de los conjugados).
- El Grupo de trabajo reafirma también la conclusión anterior del JECFA de que debe considerarse la información, si se dispone de ella, sobre el efecto del procesado de los alimentos en los residuos. También se observó que para las sustancias de uso dual, el JECFA debía tener en cuenta cualquier dato de las monografías de la JMPR sobre los efectos del procesado de alimentos en los residuos.
- El Grupo de trabajo recomienda a las Secretarías de la OMS/JECFA que los criterios para la evaluación de metabolitos de los documentos de orientación para quienes preparan las monografías sean actualizados. En particular, el Comité debe someter a consideración la incorporación del concepto de umbral de preocupación toxicológica (UPT) como parte de la evaluación del metabolito.
- El Grupo de trabajo recomienda que el JECFA y la JMPR examinen qué podría ser un valor o nivel mínimo (en un % o como µg/kg) de un metabolito con toxicidad similar o menor toxicidad que el compuesto original, por debajo del cual no se espera que ese metabolito contribuya significativamente a la evaluación de la exposición.

CUESTIONES PARA ACCIÓN

Armonización de los límites máximos de residuos (LMR) de la CARNE DE MAMÍFEROS

2. Esta cuestión debe leerse junto con el tema 7 g) del programa.
3. El Grupo de trabajo observó que el CCPR y el Comité del Codex sobre Residuos de Medicamentos Veterinarios en los Alimentos (CCRVDF) debían armonizar sus definiciones de “músculo” y “grasa”. El Grupo de trabajo recomienda que la Secretaría de la JMPR plantee esta cuestión en la CCPR51 (es decir, que el CCPR considere adoptar las definiciones del CCRVDF) y, por lo tanto, hizo la recomendación siguiente:
 - Se recomienda que la JMPR/CCPR armonice sus definiciones de productos cárnicos con el JECFA/CCRVDF y considere como una cuestión rutinaria el establecimiento de LMR por separado para el músculo (tejido magro) y grasa, tanto para mamíferos como aves.

Definiciones propuestas para utilizar por el CCPR y el CCRVDF:

Tejido	Definición	Parte del producto a la que se aplica el LMR:
CCPR Y CCRVDF		
Grasa ¹	El tejido adiposo que se puede recortar de una canal o cortes de una canal. Puede incluir grasa subcutánea, omental o perirrenal. No incluye grasa intersticial o intramuscular de la canal o grasa de leche	El producto entero. Para los compuestos liposolubles se analiza la grasa y los LMR se aplican a la grasa. Para los compuestos en que la grasa que se puede recortar es insuficiente para proporcionar una muestra de ensayo adecuada, se analiza la totalidad del producto (músculo y grasa sin hueso) y el LMR se aplica a la totalidad del producto (por ejemplo, carne de conejo).
Carne: ¹	La parte comestible de cualquier mamífero.	
Músculo ¹	El músculo es el tejido esquelético de una canal o cortes de esos tejidos procedentes de una canal que contienen grasa intersticial e intramuscular. El tejido muscular también podrá incluir hueso, tejido conectivo y tendones, así como nervios y nódulos linfáticos en porciones naturales. No incluye despojos comestibles o grasa que se pueda recortar	El producto entero sin huesos.

¹ Glosario de términos y definiciones (para residuos de medicamentos veterinarios en los alimentos) (CXM 5-1993)

Para abordar el contenido variable de grasa intersticial en el músculo se propone modificar la anotación “grasa”

de los LMR. Una redacción apropiada podría ser: “con fines de vigilancia y reglamentación, se analizará el músculo (incluida la grasa intersticial e intramuscular) y el resultado se comparará con la suma del [LMR para el músculo \times (1-fracción de grasa)] + [LMR \times fracción de grasa], basada en una determinación de la fracción de grasa presente en el músculo”.

Por ejemplo, si en una muestra de músculo que contiene un 20% de grasa se encuentran residuos de un plaguicida con LMR de 1 mg/kg para los músculos y 10 mg/kg para la grasa, el resultado deberá compararse con un LMR calculado = $[1 \times (1-0,2)] + [10 \times 0,2] = 2,8$ mg/kg.

4. En el apéndice para información se ofrece información general técnica como corroboración de esta recomendación.

APÉNDICE
(Para información)

Armonización de los límites máximos de residuos (LMR) de la CARNE DE MAMÍFEROS

Introducción

El Comité Mixto FAO/OMS de Expertos en Aditivos Alimentarios (JECFA - medicamentos veterinarios) y las Reuniones Conjuntas FAO/OMS sobre Residuos de Plaguicidas (JMPR) siguen convenciones y políticas diferentes con respecto a los tejidos para los que se recomiendan LMR para los productos del ganado. Además, las definiciones del producto aplicadas por el Comité del Codex sobre Residuos de Plaguicidas (CCPR) y el Comité del Codex sobre Residuos de Medicamentos Veterinarios en los Alimentos (CCRVDF) difieren también ligeramente.

En la siguiente tabla se resumen las definiciones utilizadas por el CCPR y el CCRVDF.

Tejido	Definición	Parte del producto a que se aplica el LMR:
CCRVDF		
Grasa ¹	El tejido adiposo que se puede recortar de una canal o cortes de una canal. Puede incluir grasa subcutánea, omental o perirrenal. No incluye grasa intersticial o intramuscular de la canal o grasa de leche.	El producto entero. Para los compuestos liposolubles se analiza la grasa y los LMR se aplican a la grasa. Para los compuestos en que la grasa que se puede recortar es insuficiente para proporcionar una muestra de ensayo adecuada, se analiza la totalidad del producto (músculo y grasa sin hueso) y el LMR se aplica a la totalidad del producto (por ejemplo, carne de conejo).
Carne: ¹	La parte comestible de cualquier mamífero.	
Músculo ¹	El músculo es el tejido esquelético de una canal o cortes de esos tejidos procedentes de una canal que contienen grasa intersticial e intramuscular. El tejido muscular también podrá incluir hueso, tejido conectivo y tendones, así como nervios y nódulos linfáticos en porciones naturales. No incluye despojos comestibles o grasa que se pueda recortar.	El producto entero sin huesos.
CCPR		
Carne (de mamíferos distintos de los mamíferos marinos)	Las carnes son los tejidos musculares, incluidos los tejidos adiposos adherentes, tales como la grasa intramuscular y subcutánea de canales de animales, o de sus partes, preparados para la distribución al por mayor o al detalle en estado "fresco". Los cortes que se ofrecen al consumidor pueden incluir huesos, tejidos conjuntivos y tendones, así como nervios y nódulos linfáticos.	El producto entero (sin huesos). Para los plaguicidas liposolubles se analiza una parte de la grasa adherente y los LMR se aplican a la grasa. Para los productos en que la grasa adherente es insuficiente para proporcionar una muestra adecuada, se analiza la totalidad del producto (sin hueso) y el LMR se aplica a la totalidad del producto (por ejemplo, carne de conejo).
Grasas de mamíferos (excepto las grasas de mamíferos marinos)	Las grasas de mamíferos, con exclusión de las grasas lácteas, se derivan de los tejidos grasos de los animales (no procesados).	El producto entero
Carne de aves	Las carnes de aves son los tejidos musculares, incluyendo la grasa adherida y piel de las canales de aves tal como se preparan para la distribución mayorista o minorista	El producto entero (sin huesos): para los plaguicidas liposolubles se analiza una parte de la grasa adherente y los LMR se aplican a la grasa de aves.
Grasas de aves	Las grasas de aves se derivan de los tejidos adiposos de las aves.	El producto entero

¹ Glosario de términos y definiciones (para residuos de medicamentos veterinarios en los alimentos)

(CXM 5-1993)

Las definiciones de músculo (CCRVDF) y carne (CCPR) son esencialmente equivalentes.

Las definiciones de grasa (CCRVDF) y grasa (CCPR) también son esencialmente equivalentes.

Por el término carne se entienden normalmente todos los tejidos comestibles tal como los define el CCRVDF y normalmente en la legislación relativa al procesado del ganado para el consumo humano, mientras que en la JMPR/CCPR se entiende el músculo.

Existen diferentes prácticas por parte de los reguladores de plaguicidas en el plano internacional con definiciones en algunos países que utilizan el término carne (por ejemplo, Australia, EE. UU.), mientras que otros utilizan el término músculo (por ejemplo, el Japón).

Es conveniente que los dos comités armonicen sus definiciones y políticas para el establecimiento de LMR para la carne, el músculo y la grasa con el fin de poder utilizar mejor los LMR del Codex.

La práctica del JECFA y la JMPR en la recomendación de LMR para los productos de músculo (=carne) y grasa también difiere.

Cuando los datos lo permiten, el JECFA suele recomendar LMR para el músculo y para la grasa.

La práctica de la JMPR ha evolucionado y, en la actualidad, la JMPR recomienda LMR para la carne de mamíferos y aves, así como para la grasa de mamíferos y aves. Además, la JMPR sigue la convención del CCPR para residuos de plaguicidas liposolubles en la carne de mamíferos y carne de aves, expresando los LMR sobre una base de grasa que se puede recortar (mamíferos) o adherente (aves). Los LMR de la carne de mamíferos para plaguicidas liposolubles se indican con la anotación (grasa) y no se establece ningún LMR aparte para la carne de mamíferos (=músculo). La anotación está pensada como instrucción para el analista, que es el tejido adiposo el que debe analizarse. El resultado es que la JMPR puede recomendar dos LMR, uno para la carne de mamíferos (grasa) y otro para las grasas de mamíferos, y los dos se refieren a la grasa y ningún LMR para el músculo.

Recomendaciones de LMR de la JMPR para plaguicidas liposolubles y otros plaguicidas en la carne de mamíferos

Naturaleza del plaguicida	Recomendación de LMR para carne	Se aplica a	La recomendación del LMR de grasa se aplica a
No liposoluble	Ninguna anotación	carne (=músculo)	grasa
Liposoluble	Anotación grasa	grasa	grasa

En cambio, para la carne de aves los LMR de compuestos liposolubles se aplican a todo el producto y no se basan en el contenido de grasa.

Un problema para las autoridades reguladoras que realizan el control es que el producto que se comercializa no contiene necesariamente grasa adherente/que se puede recortar. En estas circunstancias no está claro qué debe hacer la autoridad reguladora sobre la detección de residuos, ya que la interpretación de los resultados varía en función del contenido de grasa. Por consiguiente, se propone que debe considerarse una modificación sobre el uso actual de la anotación "grasa" para los compuestos liposolubles (véanse las recomendaciones y el anexo).

Anexo

Una posible consideración a la hora de aplicar las definiciones del CCPR y el CCRVDF de carne y músculo es el contenido de grasa del músculo magro (es decir, excluyendo la grasa que se puede recortar pero incluyendo la grasa veteada e intersticial). El contenido de grasa de la carne/músculo puede repercutir en los residuos. El problema es más importante para la carne/el tejido muscular que se comercializa. Muchos cortes primarios, como el bistec, no contienen grandes cantidades de grasa que se pueda recortar. De hecho, en algunos casos, la grasa que se puede recortar ha sido eliminada durante la fase de procesado de los productos que se comercializan. El resto de tejido muscular no es necesariamente 100% músculo magro. De hecho, para el ganado, los músculos pueden contener depósitos importantes de veteado y grasa intersticial. Por ejemplo, en el caso extremo del músculo derivado del ganado criado para aumentar el veteado, como el ganado Wagyu, el contenido de grasa del músculo puede exceder el 40%⁴.

El ganado lechero se utiliza normalmente en los estudios sobre transferencia de residuos de plaguicidas utilizados por la JMPR para estimar LMR. El músculo de esos animales contiene generalmente bajos niveles de veteado y grasa intersticial. Del mismo modo, los animales de estudios sobre medicamentos veterinarios utilizados por el JECFA para estimar LMR generalmente no son alimentados con dietas de alto contenido de energía necesaria para producir altas tasas de veteado y aumento de grasa intersticial. Las razas empleadas son generalmente las razas europeas que no producen altos niveles de veteado. En estos animales el contenido de grasa del músculo magro es normalmente <6%⁵.

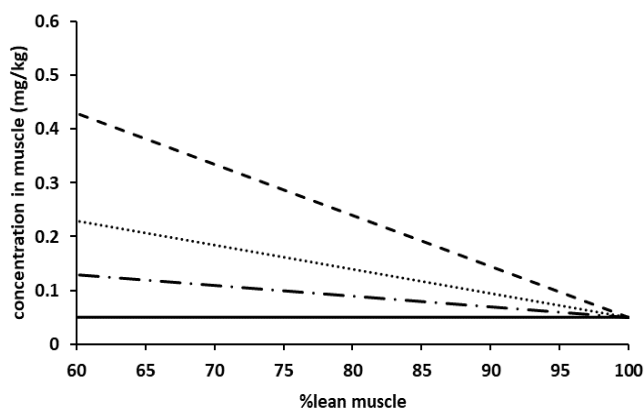
Sin embargo, en bovinos criados para altos grados de veteado (p. ej. la carne Wagyu) y/o alimentados con dietas de alto contenido de energía, el contenido de grasa del músculo (veteada e intersticial) puede superar el 40%. Asimismo, el contenido de grasa del músculo magro difiere entre las especies.

El criterio de aplicar un LMR muscular estimado sobre la base de ensayos en animales con <6% de grasa intersticial al músculo que contiene importante grasa veteada y grasa intersticial podría conllevar que los productos producidos con arreglo a buenas prácticas agrícolas en el uso de plaguicidas o buenas prácticas en el uso de medicamentos veterinarios, sean evaluados como no conformes, debido a los residuos más altos extraídos del componente de grasa intersticial adicional del músculo.

A continuación, se presentan dos criterios para ilustrar la magnitud de las diferencias en residuos en el músculo con contenidos de grasa diferentes.

Criterio 1 supone una proporción constante de las concentraciones en la grasa corporal y el músculo magro.

La figura 1 muestra los posibles residuos de plaguicidas liposolubles con LMR de 0,05 mg/kg para músculo magro (100% músculo) con cantidades variables de grasa veteada/intersticial (hasta un 40% de grasa = 60% de músculo magro) cuando la proporción de residuos en la grasa corporal en relación con el músculo magro varía entre 1 y 20. Para un plaguicida muy liposoluble, dependiendo de los residuos del contenido de grasa veteada/intersticial en todo el corte de carne, puede ser de 5x el nivel en el músculo magro. El gráfico representa un límite superior de las posibles diferencias que puedan encontrarse.



Concentración en músculo (mg/kg)

% de músculo magro

⁴ Por ejemplo, Ueda Y, Watanabe A, Higuchi M, Shingu H, Kushibiki S, Shinoda M (2007) Effects of intramuscular fat deposition on the beef traits of Japanese Black steers (Wagyu). *Animal Sci J* 78:189-194.

⁵ Savell JW, Cross HR, Smith GC (1986) Percentage Ether Extractable Fat and Moisture Content of Beef Longissimus Muscle as Related to USDA Marbling Score. *J Food Sci* 51:838-839. % de grasa como una función del veteado: moderadamente abundante = 10,42, ligeramente abundante = 8,56, moderado = 7,34, modesto = 5,97, pequeño = 4,99, ligero = 3,43, trazas = 2,48 y prácticamente carente = 1,77

Figura 1: concentración pronosticada en el músculo que contiene cantidades variables de grasa veteada/intersticial para compuestos con diferentes proporciones de residuos en los componentes de grasa y músculo magro utilizando el criterio 1. Proporción de residuos en la grasa del músculo magro en un animal estándar = 1—; proporción = 5 - -; proporción 10; proporción 20 -----. Un animal estándar es representativo de los que se utilizan normalmente en los ensayos de residuos.

Criterio 2 explica el aumento de grasa corporal a medida que aumenta el contenido de grasa veteada/intersticial de la carne

Como la acumulación de grasa generalmente se produce primero en el tejido adiposo visceral, seguido del tejido adiposo subcutáneo y, por último, en el tejido adiposo intramuscular (veteado/intersticial), el análisis simplista que se presenta en la Figura 1 exagera el problema. El aumento del contenido de grasa veteada/intersticial de la carne está asociado con un aumento mucho mayor en el contenido total de grasa corporal. En los animales expuestos a la misma cantidad de un compuesto pero con cantidades diferentes de grasa corporal, habrá una mayor dilución de los residuos en la grasa de los animales más gordos en comparación con los animales más magros.

Gotoh et al (2009)⁶ informaron de la composición corporal del ganado Holstein-frisio de 24 a 26 meses de edad y el ganado negro japonés. Se supone que la composición del ganado Holstein-frisio de 24 meses de edad es más cercana a la del ganado utilizado en ensayos de residuos de medicamentos veterinarios.

La tabla siguiente proporciona un ejemplo de cálculo del criterio 2.

Composición de la canal caliente	Holstein - frisio	cantidad de tejido (mg) ^A	Negro japonés	concentración ajustada ^B (mg/kg)
músculo (kg)	243	12,15	238	0,05105
grasa (kg)	81	81	208	0,389423
hueso (kg)	51		53	
fracción de grasa corporal en canal	0,216		0,417	
proporción (conc. grasa/conc. músculo)	20		proporción ajustada	7,62

^A supone concentración de 1 mg/kg de grasa y 1/proporción en los músculos

^B concentración en los tejidos (mg/kg) si se suponen las mismas cantidades de grasa y músculo que en Holstein-frisio pero distribuidas en volúmenes de tejidos diferentes.

La proporción calculada (concentración en grasa/concentración en músculo) en el ganado negro japonés de 26 meses es 7,62, en comparación con una proporción de 20 utilizada para el animal estándar en el criterio 1.

Para el criterio 2, si los residuos en el músculo magro son 0,05 mg/kg, los residuos en la grasa corporal serán $0,05 \times \text{relación ajustada} = 0,05 \times 7,62 = 0,381$ mg/kg.

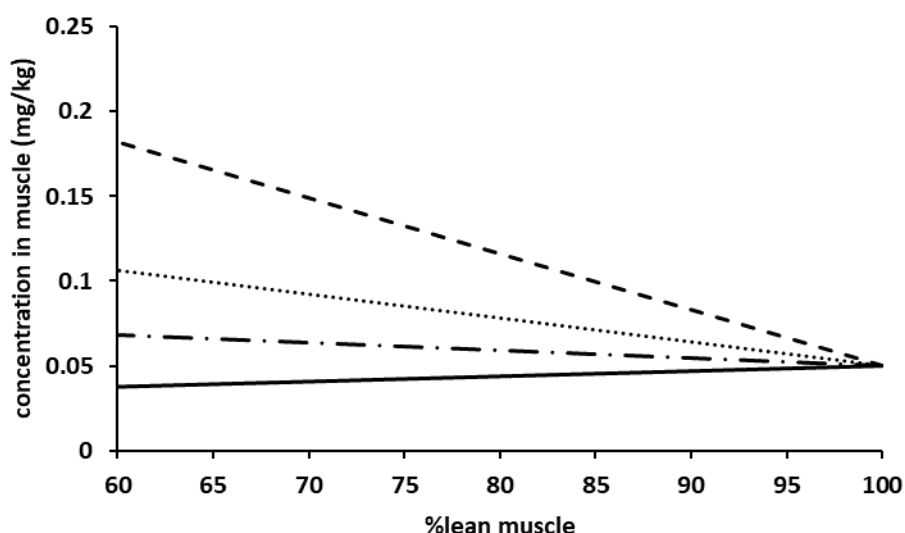
Los residuos en la carne que contiene el 40% de grasa veteada/intersticial y un 60% de músculo magro se calculan que son $0,4 \times 0,381 + 0,6 \times 0,05 = 0,182$ mg/kg.

Los residuos en la carne que contiene el 6% de grasa veteada/intersticial y un 94% de músculo magro se calculan que son $0,06 \times 0,381 + 0,94 \times 0,05 = 0,06986$ mg/kg.

Los residuos en la carne con 40% de grasa veteada/intersticial se espera que sean $2,6 \times (0,182 \text{ mg/kg} / 0,06986 \text{ mg/kg})$ mayores que los residuos en la carne que contiene 6% de grasa veteada/intersticial.

Cálculos similares a los anteriores, aplicando el criterio 2, permiten estimar las concentraciones de residuos en el músculo según las mismas circunstancias aplicadas en el criterio 1 (véase la figura 2).

⁶ Gotoh T et al. (2009) Differences in muscle and fat accretion in Japanese Black and European cattle. Meat Sci 82:300-308



Concentración en músculo (mg/kg)

% de músculo magro

Figura 2: Concentración pronosticada en el músculo que contiene cantidades variables de grasa veteada/intersticial para compuestos con diferentes proporciones de residuos en los componentes de grasa y músculo magro utilizando el criterio 2. Proporción de residuos en la grasa del músculo magro en un animal estándar = 1 —; proporción = 5 - -; proporción 10 - - - -; proporción 20 ----.

Ejemplos de medicamentos veterinarios/plaguicidas pertinentes

La siguiente tabla muestra la proporción de los LMR en la grasa en relación con el músculo para una gama de medicamentos veterinarios liposolubles evaluados por el JECFA y para los que se recomendaron LMR tanto para la grasa como para el músculo. De estos datos se desprende que hay un número importante de medicamentos veterinarios y plaguicidas que son liposolubles y sobre los que se espera que los residuos en la carne con grasa veteada/intersticial extensiva sean hasta 4,8x más altos que en los músculos de los animales utilizados en los ensayos de residuos.

Medicamento veterinario	LMR grasa (mg/kg)	LMR músculo (mg/kg)	proporción grasa/músculo (animales estándar)
Fluazurón	7	0,2	35
Doramectina	0,15	0,01	15
Ivermectina	0,4	0,03	13
Ciflutrin	0,2	0,02	10
Cihalotrin	0,4	0,02	20
Cipermetrin	1	0,05	20
Deltametrin	0,5	0,03	17
Derquantel	7	0,3	23
Monepantel	13	0,5	26
Moxidectina	0,5	0,02	25

Animales estándar = los que se utilizan en los ensayos de residuos

El problema identificado puede causar problemas comerciales para los reguladores y también para los productores y granjeros.

El posible problema mencionado anteriormente no se producirá si para la reglamentación (y supervisión), independientemente de la liposolubilidad de un plaguicida, cuando se somete a prueba el músculo, el resultado comparado con un valor es el compuesto de los LMR para músculo magro y el LMR para la grasa.

Esta propuesta podría aplicarse efectivamente añadiendo una nota en relación con los LMR para la carne (músculo magro) en todos los casos donde se establecen LMR para el músculo y la grasa. La redacción propuesta de una nota adecuada podría ser: "con fines de vigilancia y reglamentación, se analizará el

músculo (incluida la grasa intersticial e intramuscular) y el resultado se comparará con la suma del [LMR para el músculo \times (1-fracción de grasa)] + [LMR \times fracción de grasa], basada en la determinación de la fracción de grasa presente en el músculo”.