

COMISIÓN DEL CODEX ALIMENTARIUS



Organización de las Naciones
Unidas para la Alimentación
y la Agricultura



Organización
Mundial de la Salud

S

Viale delle Terme di Caracalla, 00153 Roma, Italia - Tel: (+39) 06 57051 - Correo electrónico: codex@fao.org - www.codexalimentarius.org

Tema 7 del programa

CX/RVDF 24/27/7-Add.1

Octubre de 2024

PROGRAMA CONJUNTO FAO/OMS SOBRE NORMAS ALIMENTARIAS

COMITÉ DEL CODEX SOBRE RESIDUOS DE MEDICAMENTOS VETERINARIOS EN LOS ALIMENTOS

Vigésima séptima reunión
21-25 de octubre de 2024

Omaha (Nebraska, Estados Unidos de América)

EXTRAPOLACIÓN DE LMR DE MEDICAMENTOS VETERINARIOS EN LOS ALIMENTOS

Observaciones en respuesta a la carta circular CL 2024/67-RVDF

Observaciones de Brasil, Canadá, Chile, Emiratos Árabes Unidos, Filipinas, Guatemala, Irán (República Islámica del), Kenya, Marruecos, Perú, Reino Unido y Senegal

Antecedentes

1. En el presente documento se recopilan las observaciones recibidas a través del Sistema de comentarios en línea (OCS) del Codex en respuesta a la carta circular CL 2024/67-RVDF¹ enviada en julio de 2024. En el OCS las observaciones se compilan en el siguiente orden: en primer lugar, figuran las observaciones generales, en segundo, las observaciones sobre secciones específicas.

Notas explicativas sobre el anexo

2. Las observaciones que se han formulado a través del OCS se adjuntan en un anexo y se presentan organizadas en un cuadro.

¹ <https://www.fao.org/fao-who-codexalimentarius/resources/circular-letters/es/>
<https://www.fao.org/fao-who-codexalimentarius/committees/committee/related-circular-letters/es/?committee=CCRVDF>

ANEXO**OBSERVACIONES GENERALES**

OBSERVACIÓN	MIEMBRO/OBSERVADOR
Guatemala está de acuerdo.	Guatemala
Perú desea se realice un estudio más amplio para extrapolar los LMR en las diferentes especies productoras de leche, dado que la composición no es la misma. Perú desea expresar que se haga un estudio para extrapolar los LMR en los tejidos de despojos comestibles, del hígado y el riñón, teniendo en cuenta la información disponible sobre la distribución de los compuestos en los tejidos de despojos comestibles. Perú desea se realice un estudio más amplio para extrapolar los LMR en las diferentes especies productoras de leche, dado que la composición no es la misma Perú desea se realice un estudio más amplio para extrapolar los LMR en las diferentes especies productoras de leche, dado que la composición no es la misma	Perú
En general, Filipinas está de acuerdo con las cuatro recomendaciones formuladas por el GTE. En la sección siguiente se ofrecen más detalles sobre ello.	Filipinas
Emiratos Árabes Unidos agradece el trabajo realizado por el JECFA y el CCRVDF y desea indicar que los datos solicitados no están disponibles actualmente. Emiratos Árabes Unidos proporcionará los datos solicitados cuando estén disponibles.	Emiratos Árabes Unidos

OBSERVACIONES ESPECÍFICAS**RECOMENDACIÓN 1: Extrapolación de LMR para el lufenurón, el benzoato de emamectina y el diflubenzurón a los peces de aleta**

OBSERVACIÓN	MIEMBRO/OBSERVADOR
<p>Brasil está de acuerdo con la modificación del criterio 2b del enfoque.</p> <p><u>Con respecto al lufenurón:</u> Brasil apoya la extrapolación del LMR de 1350 µg/kg establecido para el lufenurón en el filete de salmón y trucha al filete de los peces de aleta. El LMR representa un valor inocuo y consideramos que los períodos de suspensión para cualquier medicamento veterinario utilizado en los peces tendrán en cuenta las condiciones locales en las que se va a utilizar la sustancia.</p> <p>Sin embargo, Brasil desea destacar que es probable que estos LMR sean demasiado conservadores para los peces de zonas tropicales, lo que supondría unos períodos de suspensión muy largos. Sin embargo, hasta que dispongamos de datos para que el JECFA realice una evaluación del riesgo completa, es mejor tener estos LMR extrapolados que no tener ninguno.</p> <p><u>Con respecto al benzoato de emamectina:</u> Brasil apoya la extrapolación del LMR de 100 µg/kg establecido para el benzoato de emamectina en el músculo y filete de salmón y trucha a los peces de aleta.</p> <p>El LMR representa un valor inocuo y consideramos que los períodos de suspensión para cualquier medicamento veterinario utilizado en los peces tendrán en cuenta las condiciones locales en las que se va a utilizar la sustancia.</p> <p><u>Respecto al diflubenzurón:</u> Brasil está de acuerdo en que no se apoye la extrapolación del LMR establecido para el diflubenzurón en el músculo del salmón a otros peces de aleta. El motivo no es únicamente que el LMR se ha establecido para una sola especie, la relación músculo-tejido (M:T) no es 1 y el LMR no se basa en el límite de cuantificación (LC) del método analítico, sino también porque existe preocupación por uno de los metabolitos, la para-cloroanilina, que es genotóxica. No sabemos cómo se comportará exactamente este metabolito en las especies extrapoladas ni si se formará durante la cocción del pescado.</p>	Brasil
<ul style="list-style-type: none"> • Canadá apoya la enmienda propuesta del criterio 2b del enfoque para la extrapolación de los límites máximos de residuos de medicamentos veterinarios a una o más especies. • Teniendo en cuenta la enmienda propuesta del criterio 2b que aborda los principios activos que contienen una mezcla de compuestos homólogos, Canadá apoya la extrapolación de los LMR para el lufenurón y el benzoato de emamectina a los peces de aleta. • Canadá apoya la recomendación de no extrapolar a los peces de aleta el LMR establecido para el diflubenzurón en el músculo del salmón, ya que no se cumplen los criterios necesarios para la extrapolación. 	Canadá
<ul style="list-style-type: none"> • <u>Lufenurón:</u> se está de acuerdo en la propuesta de extrapolación del LMR en el filete de salmón y trucha al filete de todos los peces de aleta, ya que se cumplen con los criterios. • <u>Benzoato de emamectina:</u> Se agradece la propuesta de añadir una redacción complementaria y modificar así, al criterio 2b. Si se acepta esta modificación, estamos de acuerdo con la extrapolación del LMR del filete y el músculo de salmón y trucha al filete y el músculo de todos los peces de aleta. • <u>Diflubenzurón:</u> Se está de acuerdo que, para este medicamento no se cumplen los criterios de extrapolación 	Chile

OBSERVACIÓN	MIEMBRO/OBSERVADOR
<ol style="list-style-type: none"> 1. La enmienda del criterio 2b es un ajuste lógico para permitir la extrapolación de los LMR entre especies, especialmente cuando el residuo marcador en la especie de referencia (por ejemplo, salmón o trucha) es el compuesto precursor o es idéntico al total de residuos de interés toxicológico. Este cambio agiliza el proceso de establecimiento de LMR para otras especies en condiciones similares de uso del medicamento. 2. La inclusión de casos en los que el principio activo es una combinación de compuestos homólogos resulta especialmente práctica. A menudo, los medicamentos veterinarios no son compuestos puros sino mezclas, por lo que considerar un componente principal homólogo como residuo marcador amplía el ámbito de aplicación. De este modo, se evita la duplicación innecesaria de estudios en especies diferentes y simplifica las decisiones a la hora de regular. 3. La extrapolación del LMR de 1350 µg/kg de lufenurón en el filete de salmón y trucha a otras especies de peces de aleta parece razonable, siempre que no existan diferencias significativas en el metabolismo o los patrones de residuos entre las diferentes especies de peces de aleta. 4. El lufenurón se utiliza para el control de los ectoparásitos en acuicultura, y si los estudios demuestran que los patrones de metabolismo y depósito de residuos son similares en los distintos peces de aleta, este enfoque contribuirá a la armonización de las normativas y promoverá la eficacia en los procesos de aprobación de medicamentos. 5. Sin embargo, es necesario velar cuidadosamente para que se apliquen los mismos márgenes de seguridad para los consumidores, sobre todo si las especies difieren en su fisiología o entorno, lo que podría afectar a las tasas de absorción o eliminación del medicamento. 6. Como la enmienda del criterio 2b (mencionada anteriormente) permite la extrapolación de los LMR cuando los residuos marcadores o la preocupación toxicológica son similares entre las diferentes especies, esto vendría a respaldar el argumento a favor del benzoato de emamectina. 7. Dado que el perfil metabólico y el depósito de residuos del benzoato de emamectina en el músculo/filete del salmón y la trucha están bien caracterizados, y si se prevé que su farmacocinética sea similar en todos los peces de aleta, parece razonable ampliar el LMR a otras especies. De este modo, se contribuiría a estandarizar los límites de residuos y a que los procesos reguladores fueran más eficientes sin comprometer la inocuidad. 8. Cualquier especie atípica que difiera significativamente en contenido de grasa, tasa de crecimiento, u otros factores fisiológicos que afecten al metabolismo del medicamento requerirían un estudio más exhaustivo antes de ampliar este LMR. 9. El diflubenzurón, un regulador del crecimiento de los insectos, muestra una importante variabilidad en la forma en que se metaboliza en las especies de peces de aleta, con posibles diferencias en los niveles de residuos y en los perfiles de residuos marcadores. A diferencia del benzoato de emamectina, el diflubenzurón se podría acumular o eliminar de forma diferente según la especie de pez, lo que hace más difícil aplicar un enfoque único para todos ellos. Por lo tanto, estamos de acuerdo en que no se apoye la extrapolación del LMR establecido para el diflubenzurón en el músculo del salmón. 10. En el caso del diflubenzurón puede ser necesario realizar una evaluación específica para cada especie. Es fundamental que la decisión de hacer o no extensivos los LMR a otras especies se fundamente en datos rigurosos que muestren perfiles comparables de residuos e 	<p>Irán (República Islámica del)</p>

OBSERVACIÓN	MIEMBRO/OBSERVADOR
<p>inocuidad entre las distintas especies.</p> <p>11. Si los residuos de interés toxicológico difieren entre especies o son más difíciles de cuantificar de forma consistente en los músculos de otras especies, el perfil de inocuidad para los seres humanos que consumen esas especies puede variar. Esto podría justificar la necesidad de realizar estudios más específicos antes de ampliar el LMR a otros peces de aleta.</p>	
<p>Kenya agradece el trabajo del GTE (UE y Costa Rica). Kenya está de acuerdo con la recomendación sobre la extrapolación de los LMR para los tres compuestos a los peces de aleta, salvo el diflubenzurón en el músculo del salmón.</p>	Kenya
<p>1.1 Marruecos apoya la modificación del criterio 2b del enfoque para la extrapolación de límites máximos de residuos de medicamentos veterinarios a una o más especies, tal como propone el grupo de trabajo.</p> <p>1.2 Marruecos apoya la extrapolación del LMR de 1350 µg/kg para el lufenurón a los peces de aleta.</p> <p>1.3 Teniendo en cuenta la propuesta de modificación del criterio 2b, Marruecos apoya la extrapolación del LMR de 100 µg/kg para el benzoato de emamectina a los peces de aleta.</p> <p>Siguiendo las recomendaciones del GTE, Marruecos no apoya la extrapolación del LMR establecido para el diflubenzurón en el músculo del salmón.</p>	Marruecos
<p>Filipinas está de acuerdo en que no se cumplen los criterios de extrapolación para el diflubenzurón, principalmente debido a cuestiones relativas a la relación entre el marcador y el residuo total y la base del LMR, y apoya la decisión de no recomendar la extrapolación del LMR para el diflubenzurón a los peces de aleta.</p> <p>Aunque no se cumple estrictamente el criterio 2b de las reglas de extrapolación, la enmienda propuesta para permitir la extrapolación en el caso de compuestos homólogos es razonable. Por lo tanto, Filipinas apoya plenamente la recomendación de extrapolar el LMR para el benzoato de emamectina a los peces de aleta con la enmienda propuesta.</p> <p>Filipinas está de acuerdo en que se cumplen los criterios de extrapolación y apoya la recomendación de extrapolar el LMR para el lufenurón a los peces de aleta.</p> <p><u>Cambio propuesto:</u> <i>“En los casos en que el principio activo consista en una combinación de compuestos homólogos, se puede considerar que el residuo marcador es un homólogo principal del principio activo, suponiendo que represente un componente significativo de la mezcla”.</i></p> <p>Esta enmienda permitiría extrapolar los LMR incluso cuando el residuo marcador represente únicamente una parte significativa del principio activo. Filipinas propone el texto redactado tal como se indica para que la frase sea más directa y fácil de entender, con una explicación clara de cuándo un homólogo puede considerarse el residuo marcador. Esta propuesta de cambio es válida siempre que se incluya este criterio.</p>	Filipinas
<p>Senegal está a favor del LMR de 1350 µg/kg establecido para el lufenurón y apoya su extrapolación a los peces de aleta.</p>	Senegal
<p>Se puede apoyar la posición del GTE para las tres sustancias.</p>	Reino Unido

RECOMENDACIÓN 2: Elaboración de un posible enfoque para la extrapolación de LMR a los camélidos

OBSERVACIÓN	MIEMBRO/OBSERVADOR
<p>Brasil apoya la recomendación de desarrollar un enfoque específico para extrapolar los LMR a los camélidos. Los criterios indicados son lógicos y científicamente sólidos, ya que garantizan la coherencia entre los tejidos, utilizan el compuesto precursor como residuo marcador y requieren que haya LMR establecidos en múltiples especies. Este enfoque también permite la inclusión de la leche en el proceso de extrapolación, velando por que se tengan en cuenta todos los productos alimentarios pertinentes derivados de los camélidos. Brasil cree que este enfoque prudente y minucioso garantizará la inocuidad y fiabilidad de la extrapolación de los LMR a los camélidos. Sin embargo, nos preguntamos si el enfoque es excesivamente riguroso, pues podría hacer que se excluyera a casi todos los compuestos de la posibilidad de extrapolación.</p>	<p>Brasil</p>
<p>Canadá no se opone a los criterios propuestos para la extrapolación de los LMR a los camélidos.</p>	<p>Canadá</p>
<p>Chile está de acuerdo en las propuestas de criterios adicionales que realizó el GTe, para evaluar la extrapolación de LMR en los tejidos y la leche de camélidos.</p>	<p>Chile</p>
<ol style="list-style-type: none"> 1. La recomendación de desarrollar un enfoque distinto para extrapolar los límites máximos de residuos (LMR) a los camélidos refleja la fisiología única de estos animales y la necesidad de contar con directrices adaptadas. Los camélidos (como camellos, alpacas y llamas) tienen características metabólicas y fisiológicas propias que difieren significativamente del ganado que se estudia más habitualmente, como el vacuno o el ovino. Sus sistemas digestivos únicos y sus mecanismos de retención de agua pueden afectar al modo en que los medicamentos veterinarios se metabolizan y se eliminan de su organismo. Teniendo en cuenta estas diferencias, extrapolar los LMR basándose únicamente en datos de otras especies no siempre resulta adecuado. El establecimiento de reglas separadas permite realizar una evaluación de la inocuidad más específica para cada especie. 2. Al limitar la extrapolación a los mismos tejidos (por ejemplo, de músculo a músculo, de grasa a grasa), se puede controlar la variabilidad en la distribución del medicamento entre los distintos tejidos. Por ejemplo, la forma en que un medicamento se acumula en el tejido muscular puede diferir de la forma en que lo hace en la grasa o el hígado, por lo que al realizar la comparación entre tipos de tejidos idénticos contribuye a mantener la integridad de la evaluación de inocuidad. Este criterio vela por que los LMR se establezcan para los mismos tejidos pertinentes para el consumidor, lo que disminuye la posible confusión o la aplicación errónea de límites entre diferentes tejidos comestibles. Por lo tanto, estamos de acuerdo con este punto. 3. Utilizar el compuesto precursor como residuo marcador simplifica el análisis, ya que suele ser la forma mejor comprendida de la sustancia tanto en términos farmacocinéticos como toxicológicos. También proporciona una medida más clara para garantizar la inocuidad de los alimentos. Por lo tanto, estamos de acuerdo con este criterio. 4. Permitir que se traten los compuestos homólogos (en los que el residuo marcador es un componente principal) como el compuesto precursor es un enfoque práctico, especialmente cuando se trata de medicamentos veterinarios que pueden ser mezclas de compuestos similares. Esta flexibilidad ayuda a evitar obstáculos innecesarios a la hora de establecer los LMR al tiempo que se mantiene una norma científicamente válida. 5. Incluso con estas directrices, se debe estudiar en profundidad el metabolismo y los patrones de distribución únicos de los medicamentos en los camélidos. Es posible que sea necesario seguir investigando para validar la aplicabilidad de los LMR para determinados medicamentos. 6. En general, como los camélidos están menos estudiados en comparación con el ganado tradicional, es posible que haya menos especies de 	<p>Irán (República Islámica del)</p>

OBSERVACIÓN	MIEMBRO/OBSERVADOR
<p>referencia con datos comparables. Esto pone de relieve la necesidad de realizar estudios específicos para que los LMR extrapolados sean precisos e inocuos.</p> <p>7. Si se han establecido LMR idénticos para al menos una especie rumiante (como el ganado vacuno) y una especie de mamífero no rumiante (como los cerdos), y si el JECFA utilizó una relación del M de 1 en todos los tejidos, esto sugiere que el metabolismo y la distribución del medicamento entre estas especies son coherentes. Parece razonable realizar la extrapolación a los camélidos basándose en estos datos, ya que supone que el manejo metabólico en los camélidos es similar.</p> <p>8. Las especies aviares añaden más solidez a los criterios de extrapolación. Si se observan LMR y relaciones del M idénticas entre diferentes especies de ruminantes, mamíferos no ruminantes y aves, esto sugiere que la farmacocinética del medicamento es, de forma general, consistente en una amplia gama de tipos de animales. Esta coherencia aumenta la confianza en la extrapolación a los camélidos, ya que indica que toda una serie de especies presentan patrones de residuos similares.</p> <p>9. Gracias a la inclusión de múltiples grupos de especies, la extrapolación no se basa únicamente en las similitudes entre los propios mamíferos, sino que también tiene en cuenta una variabilidad entre especies más amplia, lo que hace que la extrapolación sea científicamente más defendible.</p> <p>10. La relación del M en la leche de ruminantes y no ruminantes es 1, por lo que es viable extrapolar un LMR para la leche de camélidos. Esto implica que el residuo marcador refleja los residuos totales en la leche de forma predecible entre especies. Dado que los camélidos, al igual que los ruminantes, producen leche, esta extensión es lógica, siempre que su metabolismo lácteo se comporte de forma similar.</p> <p>11. A pesar de ello, seguiría siendo importante comprobar que la farmacocinética del medicamento en la leche de camélidos se ajusta a la de otros ruminantes. Cualquier diferencia significativa en la composición o producción de la leche podría afectar a la idoneidad de esta extrapolación.</p> <p>12. Aunque incluir varias especies refuerza los argumentos a favor de la extrapolación, aún puede haber aspectos fisiológicos específicos exclusivos de los camélidos que no estén presentes en las especies de referencia. En el caso de determinados medicamentos, esto podría dar lugar a desviaciones en los niveles de residuos que podrían requerir una validación adicional.</p> <p>13. Cabe concluir que el enfoque de utilizar los LMR establecidos para múltiples especies con relaciones idénticas del M y ampliarlo a los camélidos es una forma racional y eficiente de establecer los LMR, ya que equilibra la necesidad de inocuidad con la cuestión práctica de evitar estudios redundantes. Sin embargo, es fundamental mantener la prudencia en relación con los factores específicos de la especie en los camélidos que podrían afectar al metabolismo del medicamento.</p> <p>14. La propuesta de modificar el criterio 2b del enfoque de extrapolación recalca que el residuo marcador en la especie de referencia debería ser solamente el compuesto precursor o reflejar el total de residuos de interés toxicológico. Esto asegura una base coherente para comparar los límites de residuos entre especies.</p>	
<p>Kenya agradece el trabajo del GTE (Unión Europea y Costa Rica). Kenya está de acuerdo con la recomendación de desarrollar un posible enfoque para la extrapolación de los LMR a los camélidos basado en los criterios indicados.</p>	<p>Kenya</p>
<p>Marruecos apoya los criterios de extrapolación de los LMR a los camélidos que propone el grupo de trabajo electrónico.</p>	<p>Marruecos</p>

OBSERVACIÓN	MIEMBRO/OBSERVADOR
<p>Filipinas apoya de forma general los dos criterios propuestos para permitir la extrapolación de los LMR a los camélidos. Estos criterios se basan en pruebas científicas de las similitudes metabólicas entre especies. El enfoque propuesto asegura que se demuestre que el metabolismo entre especies es el mismo, al exigir que los LMR sean idénticos en al menos una especie rumiante y otra no rumiante (o incluso en una especie aviar). Este rigor científico proporciona confianza en la inocuidad y exactitud de los LMR para los camélidos. Por otra parte, los criterios solo permiten que se realice la extrapolación cuando exista suficiente similitud metabólica entre las especies. Por ejemplo, el requisito de contar con LMR idénticos en varias especies (como, rumiantes y no rumiantes) y relaciones de marcador a tejido (M) coherentes garantiza que los medicamentos se procesen de forma similar en los camélidos. Esto proporciona confianza en la inocuidad de los LMR extrapolados para la salud pública, protegiendo tanto a los consumidores como a los animales.</p>	<p>Filipinas</p>
<p>Se observa que no se dispone de información sobre la farmacocinética de los medicamentos en los camélidos y la similitud (o no) con otras especies. Del mismo modo, tampoco se cuenta con información sobre las diferencias en la composición de la leche de camélidos en comparación con la de rumiantes, lo que podría influir en la eliminación de los residuos, sobre todo en el caso de las sustancias lipofílicas. Además, no se dispone de información sobre la validez de los métodos analíticos utilizados en otras especies para los tejidos de camélidos que permitan realizar un seguimiento de los residuos, por lo que tal vez sería necesario desarrollar nuevos métodos. En principio, el Reino Unido desearía disponer de más datos que permitieran realizar extrapolaciones a los camélidos para eliminar incertidumbres. No obstante, no es nuestra intención oponernos al avance de la norma al siguiente trámite.</p>	<p>Reino Unido</p>

RECOMENDACIÓN 3: Oportunidades para mejorar el potencial de extrapolación de los criterios actuales entre la leche de diferentes especies, con especial atención a la deltametrina y la ivermectina.

OBSERVACIÓN	MIEMBRO/OBSERVADOR
<p>Brasil reconoce que la deltametrina y la ivermectina podrían ser candidatas para la extrapolación de los LMR si se modifica el criterio 2b para permitir el uso de compuestos homólogos como residuos marcadores. Sin embargo, existen otros factores que impiden la extrapolación de estos compuestos a la leche de otros rumiantes:</p> <p>Deltametrina:</p> <ul style="list-style-type: none"> • <u>Variabilidad de la composición de la leche:</u> Las diferencias significativas en el contenido de grasa de la leche entre especies introducen incertidumbre en los niveles de residuos. • <u>Relación entre el marcador y el residuo total:</u> La relación M:T no es 1, por lo que no cumplen los criterios para una extrapolación segura. • <u>Coherencia reglamentaria:</u> Los LMR del Codex existentes para la deltametrina como plaguicida podrían dar lugar a incoherencias. • <u>Metabolismo y niveles de residuos:</u> A pesar de los bajos niveles de residuos y de una reducida toxicidad, persiste cierto grado de incertidumbre sobre la distribución de los residuos entre las especies. <p>Ivermectina:</p> <ul style="list-style-type: none"> • <u>Período de suspensión prolongado:</u> La extrapolación requeriría descartar cantidades significativas de leche en especies con mayor contenido de grasa láctea. • <u>Variabilidad del contenido de grasa:</u> Las variaciones en el contenido de grasa de la leche afectan a la concentración de residuos, lo que genera incertidumbre. • <u>Variabilidad de la relación entre el marcador y el residuo total:</u> Las diferencias en las relaciones M:T entre especies suscitan aún más incertidumbre. <p>Debido a estos factores, Brasil apoya la conclusión del GTE de que en estos momentos no es conveniente extrapolar el LMR para la deltametrina e ivermectina de la leche de vacuno a la leche de otros rumiantes.</p>	<p>Brasil</p>
<p>Como se ha explicado anteriormente, Canadá apoya la enmienda propuesta del criterio 2b del enfoque para la extrapolación de los límites máximos de residuos de medicamentos veterinarios a una o más especies.</p>	<p>Canadá</p>
<ol style="list-style-type: none"> 1. Dado que la ivermectina es un antiparasitario ampliamente utilizado, es fundamental mantener un residuo marcador consistente (el compuesto precursor) para lograr una extrapolación precisa entre especies. La condición adicional de que el principio activo se utilice en las mismas condiciones (es decir, por las mismas vías de administración y en dosis similares) hace que la extrapolación sea aún más fiable. 2. La decisión de no recomendar la extrapolación del LMR para la deltametrina de la leche de vaca a la de otros rumiantes refleja un enfoque prudente. La deltametrina es un piretroide sintético, y las diferencias de metabolismo entre el ganado vacuno y otros rumiantes (por ejemplo, ovejas, cabras) podrían dar lugar a diferentes niveles de residuos en la leche. 3. La deltametrina puede metabolizarse de forma diferente debido a factores específicos de cada especie, como la composición de la leche, el 	<p>Irán (República Islámica del)</p>

OBSERVACIÓN	MIEMBRO/OBSERVADOR
<p>contenido de grasa o las tasas metabólicas. Estas diferencias podrían dar lugar a la presencia de residuos variables en la leche, justificando así la necesidad de LMR específicos para cada especie hasta que se disponga de más datos.</p> <p>4. Del mismo modo, la decisión de no extrapolar el LMR para la ivermectina de la leche de vacuno a otros rumiantes sugiere que los perfiles de residuos en la leche pueden variar entre especies. La ivermectina, un medicamento antiparasitario, puede tener una farmacocinética diferente en los distintos rumiantes, lo que repercute en la forma en que el medicamento se excreta en la leche.</p> <p>5. El metabolismo de la ivermectina podría variar debido a factores como el contenido de grasa en la leche o las diferencias en la distribución del medicamento entre las especies de rumiantes. Sin datos consistentes entre especies, resulta prudente no generalizar el LMR para la leche.</p> <p>6. Aparte de la enmienda propuesta del criterio 2b (recomendación 3.1), no se proponen otras mejoras significativas de los criterios de extrapolación entre especies lecheras. Esto sugiere que el marco actual se considera en gran medida adecuado, pero que podría mejorarse en el caso de algunos medicamentos específicos (como la ivermectina).</p> <p>7. La conclusión más importante aquí es que, aunque no se cambia el enfoque general para extrapolar los LMR entre la leche de diferentes especies, se proponen mejoras específicas para determinados medicamentos (como la ivermectina). Estas mejoras subrayan la importancia de que los residuos de los marcadores y las condiciones de uso de los medicamentos sean coherentes para que la extrapolación sea inocua y precisa.</p> <p>8. Las recomendaciones propuestas ofrecen un enfoque cuidadoso y específico para cada medicamento con el fin de mejorar los criterios de extrapolación de los LMR. Aunque hay margen para perfeccionar las reglas para la ivermectina, la deltametrina sigue siendo un caso en el que probablemente se necesiten más datos antes de que se pueda respaldar una extrapolación más amplia.</p>	
<p>Kenya agradece el trabajo del GTE (Unión Europea y Costa Rica). Kenya está de acuerdo con la mejora del potencial de extrapolación de los criterios entre la leche de diferentes especies. Kenya apoya la recomendación de no mejorar los criterios para extrapolar los LMR de deltametrina e ivermectina entre la leche de diferentes especies.</p>	Kenya
<p>Marruecos apoya la mejora de los criterios actuales para la extrapolación de LMR entre la leche de diferentes especies, tal y como propone el grupo de trabajo, y toma nota de los avances realizados en los estudios de extrapolación de los LMR para la deltametrina (sin recomendación por el momento) y la ivermectina (sin recomendación).</p>	Marruecos
<p>Filipinas está de acuerdo en que la incertidumbre actual sobre el contenido de grasa y sólidos de la leche, las diferencias metabólicas, las relaciones del M, los requisitos prácticos para desechar la leche y los LMR existentes hacen que no sea adecuado en este momento realizar la extrapolación de los LMR de deltametrina e ivermectina en ganado vacuno a otras especies de rumiantes. Se necesitan más investigaciones y una posible modificación de los criterios para garantizar la inocuidad de los consumidores y la coherencia reglamentaria antes de que pueda considerarse la posibilidad de realizar estas extrapolaciones.</p> <p>Este enfoque garantiza que tanto la salud pública como los factores económicos se equilibren cuidadosamente, evitando cambios reglamentarios prematuros que podrían tener consecuencias no deseadas.</p>	Filipinas

OBSERVACIÓN	MIEMBRO/OBSERVADOR
El Reino Unido está de acuerdo con la recomendación del GTE de no extrapolar estos LMR.	Reino Unido

RECOMENDACIÓN 4: Elaboración de un posible enfoque para la extrapolación de LMR a los despojos comestibles distintos del hígado y el riñón

OBSERVACIÓN	MIEMBRO/OBSERVADOR
<p>4.1.1 <u>Necesidad de seguir trabajando</u>: Brasil apoya la petición del CCRVDF para que se proporcione más orientación y que el GTE continúe trabajando para que la extrapolación de los LMR a los tejidos de despojos no estándar sea sólida desde el punto de vista científico y mantenga la inocuidad de los consumidores.</p> <p>4.1.2 <u>Orientación para futuras tareas del GTE</u>: Incluye la recopilación de datos adicionales sobre niveles de residuos, estudios de metabolismo y patrones de consumo. Brasil señala que la 26.ª reunión del CCRVDF recomendó a los países miembros que enviaran datos de consumo a las bases de datos de la FAO y la OMS, algo que no se ha realizado. Es necesario debatir sobre cómo mejorar la claridad de los informes del CCRVDF y si se debería hacer un llamamiento formal para la presentación de datos, y a quién debe dirigirse (al JECFA o al grupo de trabajo).</p> <p>4.2 <u>Extrapolación de LMR “innecesarios” o “no especificados”</u>: Brasil cree que las sustancias clasificadas como “innecesarias” o “no especificadas” en tejidos estándar se pueden extrapolar a tejidos de despojos no estándar sin más consideraciones. Sin embargo, es importante aclarar la diferencia entre estos términos para garantizar la coherencia reglamentaria.</p> <p>4.3 <u>Orientación adicional</u>: Brasil es partidario de que el GTE prosiga su labor, teniendo en cuenta las diversas incertidumbres y limitaciones sobre las que se ha debatido. Es imprescindible que el CCRVDF proporcione más orientación para que la extrapolación de los LMR a los tejidos de despojos no estándar se base en datos científicos sólidos y se mantenga la inocuidad de los consumidores.</p>	Brasil
<p>Canadá apoya la propuesta presentada por Estados Unidos de evaluar una cantidad seleccionada de compuestos para determinar la validez y viabilidad de un enfoque para la extrapolación de los LMR a tejidos de despojos no estándar.</p>	Canadá
<ol style="list-style-type: none"> 1. A la hora de establecer LMR para medicamentos veterinarios la atención se centra tradicionalmente en el hígado y el riñón debido a su papel en el metabolismo y la excreción de sustancias. Estos órganos suelen tener niveles de residuos más elevados debido a su función biológica en el filtrado y procesamiento de los medicamentos. Sin embargo, también se consumen otros tejidos de despojos comestibles – como el corazón, los pulmones y los intestinos– que pueden necesitar una atención específica en cuanto a los límites de residuos. 2. Los distintos tejidos pueden presentar tasas variables de acumulación residuos de medicamentos veterinarios en función de su actividad metabólica, contenido de grasa e irrigación sanguínea. Esta variabilidad dificulta la generalización de los LMR a todos los tejidos de despojos para lo que no se cuenta con datos específicos sobre la distribución de los residuos. 3. El CCRVDF podría aportar información sobre si los diferentes tejidos de despojos deberían agruparse en función de sus características metabólicas (por ejemplo, corazón, pulmones) o si cada uno debería contar con sus propios estudios de residuos. 4. Es posible que no sea tan habitual consumir los tejidos de despojos, aparte del hígado y el riñón, como la carne de músculo o los órganos más comunes. Sin embargo, en algunas regiones o culturas, el consumo de otros despojos es superior, lo que podría afectar a la exposición humana a los residuos. 5. Sería de gran ayuda contar con la aportación del CCRVDF sobre los patrones regionales de consumo, con el fin de determinar si los tejidos de despojos merecen el mismo nivel de escrutinio que el hígado y el riñón. 6. Puede que no existan datos suficientes sobre los niveles de residuos en los tejidos de despojos comestibles que no sean el hígado y el riñón. Para evaluar si la extrapolación es viable, podría ser necesario realizar más estudios sobre residuos. Es de vital importancia contar con 	Irán (República Islámica del)

OBSERVACIÓN	MIEMBRO/OBSERVADOR
<p>información del CCRVDF sobre si es necesario, o si ya existen datos suficientes para algunos medicamentos.</p> <p>7. Sin datos sólidos, existe el riesgo de establecer LMR para estos tejidos basados en suposiciones que pueden no ser válidas para todos los tipos de tejidos. El CCRVDF podría ayudar a definir a qué medicamentos y tejidos de despojos se debería dar prioridad a la hora de continuar investigando.</p> <p>8. Si el CCRVDF decide que se debe seguir trabajando, sería necesario que el grupo de trabajo de expertos (GTE) contase con una orientación clara sobre cómo abordar esta tarea. Las principales áreas en las que se podría centrar el GTE serían las siguientes:</p> <p>a. <u>Farmacocinética específica de los tejidos</u>: Estudiar cómo se distribuyen y acumulan los medicamentos veterinarios en los diferentes tejidos de los despojos, si es posible, creando un marco basado en la función y las características de los tejidos.</p> <p>b. <u>Priorización basada en el riesgo</u>: Identificar qué tejidos de despojos son los que más se consumen o presentan más posibilidades para la acumulación de residuos, y centrar los estudios en consecuencia.</p> <p>c. <u>Criterios de extrapolación</u>: Desarrollar criterios para determinar cuándo está justificada la extrapolación del hígado y el riñón a otros tejidos de despojos, como en el caso de que los niveles de residuos en el hígado y el riñón sean similares a los de otros tejidos de despojos.</p> <p>9. El GTE necesitaría instrucciones claras del CCRVDF sobre cómo priorizar los tejidos y los medicamentos veterinarios, así como sobre las metodologías para realizar estudios de residuos en una gama más amplia de tejidos de despojos.</p> <p>10. En las sustancias cuyo LMR está clasificado como “innecesario” o “no especificado” en tejidos estándar (como músculo, hígado o riñón), esta calificación indica generalmente que los niveles de residuos de la sustancia son insignificantes o no plantean preocupación toxicológica según los datos de los tejidos estándar. Sin embargo, los tejidos de despojos no estándar pueden metabolizar o acumular sustancias de forma diferente.</p> <p>11. Por ejemplo, los órganos muy irrigados, como el corazón, pueden tener una exposición al medicamento diferente en comparación con el músculo o el riñón. Así pues, asumir que una sustancia clasificada como “innecesaria” en el músculo o el hígado tampoco tiene residuos en otros tejidos de despojos podría ser arriesgado sin contar con datos que respalden un comportamiento farmacocinético similar en esos tejidos.</p> <p>12. Los tejidos de despojos no estándar pueden tener distintos niveles de actividad metabólica, lo que puede influir en cómo se procesan o acumulan los residuos en ellos. Tradicionalmente, se centra la atención en el hígado y el riñón porque son metabólicamente activos, pero otros tejidos como los pulmones o el bazo pueden tener perfiles de residuos diferentes.</p> <p>13. Algunos tejidos de despojos (por ejemplo, los intestinos) pueden contener más grasa, lo que puede influir en la acumulación de sustancias lipofílicas (como algunos medicamentos veterinarios). Esto podría significar que, aunque el medicamento no sea preocupante en los tejidos estándar, podría acumularse en niveles más altos en los tejidos grasos de los despojos.</p> <p>14. Aunque una sustancia esté clasificada como “innecesaria” o “no especificada” en los tejidos estándar, hay que tener en cuenta el consumo relativo en los tejidos de despojos no estándar. En determinadas regiones o culturas, el consumo de despojos es más habitual, lo que podría dar lugar a una mayor exposición a los residuos de estos tejidos.</p>	

OBSERVACIÓN	MIEMBRO/OBSERVADOR
<p>15. El hecho de que una sustancia no se acumule en los tejidos estándar no significa que ocurra lo mismo para todos los despojos. Por lo tanto, extrapolar esta clasificación sin tenerlo en cuenta podría hacer que se pasaran por alto los riesgos potenciales de residuos en poblaciones que consumen una cantidad significativa de despojos.</p>	
<p>16. Si los estudios de residuos muestran que un medicamento o sustancia se comporta de forma similar en una amplia gama de tejidos (estándar y no estándar), se podría llevar a cabo la extrapolación de la clasificación de los LMR sin más investigaciones. Sin embargo, a falta de tales datos, aplicar la misma clasificación sin más consideraciones puede no ser científicamente justificable.</p>	
<p>17. Mientras que las sustancias cuyo LMR se ha clasificado como “innecesario” o “no especificado” en tejidos estándar podrían presentar un riesgo bajo de residuos, aplicar automáticamente esta clasificación a los tejidos de despojos no estándar sin mayor consideración podría pasar por alto factores importantes, como las diferentes características de los tejidos, la actividad metabólica o los patrones de consumo regionales. Sería prudente evaluar las posibilidades para la acumulación de residuos en estos tejidos mediante estudios científicos o estableciendo criterios específicos sobre cuándo podría ser admisible tal extrapolación.</p>	
<p>18. Los términos “innecesario” y “no especificado” son utilizados por las autoridades de reglamentación, como el (CCRVDF), para clasificar las sustancias en función de su riesgo de residuos para los consumidores. Aunque ambas clasificaciones indican que los residuos de la sustancia no suponen un problema de inocuidad para los consumidores, existen sutiles diferencias en su significado e implicaciones. El término “innecesario” se utiliza cuando no es necesario establecer un límite máximo de residuos (LMR) para un medicamento veterinario porque no se espera que los residuos supongan un riesgo para la salud humana, incluso cuando no existe una determinación formal de LMR.</p>	
<p>19. Esta clasificación suele utilizarse cuando los estudios y los datos sugieren que los residuos del medicamento en los tejidos comestibles, en condiciones de uso aprobadas, son indetectables, insignificantes o están sistemáticamente por debajo de los umbrales de preocupación toxicológica. En consecuencia, el establecimiento de un LMR se considera innecesario porque no se prevé que vaya a existir una exposición a niveles que puedan afectar a la inocuidad del consumidor. Por ejemplo, podría recibir esta clasificación un medicamento utilizado en el ganado que se descompone rápidamente o se excreta de forma eficaz sin dejar residuos significativos en los tejidos. Esto supone que, basándose en los patrones de uso actuales, aunque haya presencia de residuos, estos son demasiado bajos para que sea necesario establecer límites reglamentarios.</p>	
<p>20. “No especificado” se refiere a situaciones en las que los datos disponibles sobre la sustancia indican que no es necesario establecer un LMR numérico. Esta clasificación se utiliza porque los niveles de residuos son sistemáticamente bajos o porque las evaluaciones toxicológicas han concluido que los residuos no presentan ningún riesgo para los consumidores.</p>	
<p>21. A diferencia de “innecesario”, que podría suponer que un LMR es irrelevante debido a la naturaleza de la sustancia o a que carece de acumulación de residuos, “no especificado” sugiere que, una vez realizada una evaluación toxicológica exhaustiva, se determinó que no es necesario fijar un LMR específico. Esto podría ocurrir si se demuestra que existe un amplio margen de seguridad, o los residuos del medicamento son tan mínimos en todas las especies y tejidos que no hay necesidad de establecer una regulación numérica.</p>	
<p>22. “Innecesario” se refiere principalmente a la ausencia de una acumulación significativa de residuos o de riesgo, lo que sugiere que no es necesario establecer un límite porque no existen residuos o son insignificantes.</p>	

OBSERVACIÓN	MIEMBRO/OBSERVADOR
<p>23. “No especificado” se refiere más a la evaluación toxicológica de los residuos. Implica que aunque haya presencia de residuos, son tan bajos que no plantean problemas de inocuidad para el consumidor y, por lo tanto, no es necesario establecer una restricción numérica.</p>	
<p>Kenya agradece el trabajo del GTE (Unión Europea y Costa Rica). Kenya está de acuerdo con la recomendación de desarrollar un posible enfoque para la extrapolación de los LMR a tejidos de despojos comestibles distintos del hígado y el riñón.</p> <p>Sobre la cuestión 4.1.1. Sí, porque hay otros tejidos comestibles (pulmones, agallas, bazo, grasa abdominal, etc.) que se consumen en volúmenes significativos en algunas partes del mundo dependiendo de la cultura. Además, el CX/RVDF 18/24/8 (Documento de debate sobre tejidos de despojos comestibles) recomendó la necesidad de elaborar LMR en tejidos de importancia internacional (hígado y corazón).</p> <p>Sobre la cuestión 4.1.2. Realizar estudios sobre LMR en otros tejidos comestibles.</p> <p>Sobre la cuestión 4.2 ¿Cuál es la diferencia entre “innecesario” y “no especificado”?</p> <p>Innecesario: se ha determinado que existe una acumulación mínima de residuos en los tejidos que no justifica la necesidad de realizar estudios de LMR.</p> <p>No especificado: se ha determinado que existe una acumulación de residuos en los tejidos, pero no se han fijado LMR.</p>	<p>Kenya</p>
<p>Filipinas apoya que se permita que el GTE continúe trabajando para proporcionar directrices detalladas sobre los tipos de datos aceptables para la extrapolación de LMR y, si es posible, cree una jerarquía de fuentes de datos preferidas (por ejemplo, especies de laboratorio frente a compuestos relacionados).</p> <p>Filipinas está de acuerdo en que aclarar la distinción entre “innecesario” y “no especificado” y estandarizar su uso entre sustancias y tejidos reforzaría aún más este enfoque. Esto ayudaría a alinear las expectativas y las prácticas de todos los organismos reguladores.</p> <p>Según lo observado en informes anteriores, el JECFA utiliza “innecesario” en las siguientes situaciones:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. El medicamento se metaboliza y elimina rápidamente del organismo del animal, sin dejar residuos significativos en los tejidos comestibles. 2. Se ha evaluado el medicamento y se ha determinado que es inocuo para el consumo humano en cualquier nivel de residuos. <p>Al término “no especificado” se recurre para establecer especies de referencia para los LMR de medicamentos veterinarios utilizados de forma generalizada en diversos animales destinados a la producción de alimentos.</p> <p>Filipinas propone que se adopte formalmente el uso que se ha observado hace el JECFA de “innecesario” y “no especificado”.</p> <p>En el caso de las sustancias clasificadas como “innecesarias” o “no especificadas” en los tejidos estándar, la propuesta de extrapolar la misma clasificación a los tejidos de despojos no estándar es lógica y está respaldada por las evaluaciones del riesgo existentes. Dado que ya se ha determinado que estas sustancias no suponen un riesgo significativo en la dieta, la ampliación de esta clasificación a otros tejidos de despojos reduce la carga reglamentaria innecesaria sin comprometer la inocuidad del consumidor.</p> <p>El enfoque propuesto para extrapolar los LMR a tejidos de despojos no estándar está bien fundamentado. El uso de datos de especies afines, compuestos relacionados y datos fisicoquímicos para respaldar la extrapolación de LMR cuando no se dispone de datos directos sobre residuos es un enfoque razonable y basado en pruebas. Dada la imposibilidad de reunir datos de residuos para todos los tejidos de despojos no estándar, el uso de datos de tejidos o sustancias análogos proporciona una forma científicamente sólida de estimar los LMR. Este enfoque reconoce la complejidad</p>	<p>Filipinas</p>

OBSERVACIÓN	MIEMBRO/OBSERVADOR
de la distribución de residuos y hace uso de todos los recursos disponibles. Filipinas desea proponer las siguientes ampliaciones de carácter menor: <u>Trabajo adicional propuesto</u> : La existencia de un marco claro que defina qué tipos de datos alternativos son aceptables y qué peso tiene cada tipo en el proceso de decisión podría reforzar este enfoque. Además, deberían incorporarse al proceso actualizaciones periódicas a medida que se disponga de nuevos datos.	
Por el momento no hay más observaciones.	Reino Unido