

comisión del codex alimentarius



ORGANIZACIÓN DE LAS NACIONES
UNIDAS PARA LA AGRICULTURA
Y LA ALIMENTACIÓN

ORGANIZACIÓN
MUNDIAL
DE LA SALUD



S

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

Tema 11 (a) del Programa

CX/RVDF 03/10 – Ad. 1
Febrero de 2003

PROGRAMA CONJUNTO FAO/OMS SOBRE NORMAS ALIMENTARIAS

COMITÉ DEL CODEX SOBRE RESIDUOS DE MEDICAMENTOS VETERINARIOS EN LOS ALIMENTOS

Decimocuarta Sesión

Arlington, VA. 4 - 7 de marzo de 2003

EXAMEN DE CRITERIOS BASADOS EN EL RENDIMIENTO PARA EVALUAR MÉTODOS DE ANÁLISIS PARA RESIDUOS DE MEDICAMENTOS VETERINARIOS EN LOS ALIMENTOS

COMENTARIOS

Se recibieron comentarios de los Estados Unidos y la Comunidad Europea

ESTADOS UNIDOS

Comentarios generales:

Los Estados Unidos reconocen los problemas de recursos que genera la contratación de los servicios de varios laboratorios a los fines de validar métodos regulatorios. Nos preguntamos si resultarían inferiores los recursos necesarios para iniciar y mantener sistemas de control de calidad para un programa eficaz de validación a cargo de un único laboratorio con materiales de referencia adecuados. Este documento deberá contener una propuesta de programa de control de calidad que validará un método en el entorno adecuado de laboratorio.

Con frecuencia se solicita a los laboratorios que efectúen pruebas para determinar la existencia de residuos en matrices para lo cual no se cuenta con ningún método adecuado. Es necesario contar con un proceso que garantice la adecuada validación de los métodos conforme a una norma aceptable para la comunidad internacional. No obstante ello, este documento parece fijar una norma extremadamente rigurosa y probablemente inalcanzable para la validación de un método en relación con los recursos con que cuentan algunos países. La validación de métodos conforme a normas internacionales tiene el doble propósito de facilitar el comercio y garantizar la salud pública de los consumidores de los países miembros al permitirles a éstos últimos controlar la existencia de residuos de medicamentos veterinarios en alimentos de origen animal. El nivel de validación que se propone en este documento genera problemas. Específicamente, los recursos que se necesitan para satisfacer los requisitos del proceso de validación podrían generar una disminución del número de métodos que pueden ser utilizados, en especial en aquellos países en vías de desarrollo que cuentan con recursos limitados.

- Los Estados Unidos desean destacar que, en tanto el documento aborda debidamente los conceptos de los criterios basados en resultados para los métodos de análisis de residuos de medicamentos veterinarios, es conveniente considerar en forma más adecuada la necesidad de validación de métodos analíticos en los países en vías de desarrollo. Llamamos la atención, por ejemplo, hacia los extensos comentarios del capítulo 6 sobre construcción de capacidades del *Informe de Evaluación del Codex Alimentarius y otro Trabajo de FAO/OMS sobre Normas Alimentarias*. El informe establece que “la tarea de facilitar el comercio es vista como la función de mayor utilidad de las normas del Codex en los países con bajos ingresos”. Una parte de dicha necesidad está representada por el medio para obtener métodos adecuadamente validados que respalden las oportunidades comerciales de dichos países. Deben

considerarse las necesidades de validación de estos Países Miembros, en particular cuando no se cuente con todos los recursos recomendados, en el ámbito local o regional. Destacamos también el punto 3(a) del programa (CX/RVDF 03/2) con particular mención a los comentarios de CCASIA indicando que el CCRVDF (y otros Comités del Codex) deberían considerar en forma urgente la solución de los problemas de cambios abruptos en técnicas analíticas así como cambios en los límites de detección.

Comentarios específicos:

Párrafo 6 – Existe una divergencia entre “La admisibilidad de los resultados obtenidos utilizando los métodos validados de un único laboratorio puede ser demostrada a través de la calibración utilizando materiales de referencia, el cotejo con otros métodos con resultados bien definidos o la participación sistemática en pruebas de capacidad.” y el Párrafo 6.ii - “Los métodos validados de un único laboratorio *deben* cumplir los siguientes criterios: “...mediante calibración utilizando materiales de referencia y cotejo de resultados con los obtenidos mediante la utilización de otros métodos.” Para muchas matrices no existen programas de rendimiento de métodos, ni tampoco se cuenta con mucho material de referencia respecto de residuos de medicamentos veterinarios en productos de origen animal. Dada la gran cantidad de medicamentos que pueden utilizarse en la medicina veterinaria y el elevado número de matrices, se fija una norma que difícilmente pueda ser satisfecha en el caso de algunas combinaciones analito/matriz. Además, existe una disponibilidad limitada de métodos validados de múltiples laboratorios respecto de muchas clases de medicamentos.

Párrafo 6.i. – Se solicita aclaración respecto del requisito “Ningún método inter-laboratorio validado resulta *adecuado*.” Se trata de una afirmación muy amplia y puede interpretarse en el sentido de permitir al usuario rechazar el uso de un método validado invocando cualquier razón, aún trivial. La posibilidad de que no exista ningún método disponible podría constituir una razón para que se desarrolle una metodología adicional, pero qué determinación se utiliza para llegar a la conclusión de que un método no es adecuado y no que dicho método no se encuentra disponible.

Párrafo 11 – Resulta necesario brindar una definición de recuperación comparada con la eficacia (párrafo 13) y exactitud (Párrafo 9) de la extracción.

Párrafos 13, 17, 21.i. y 23.ix. – Este documento define la especificidad y la selectividad como un mismo parámetro, en tanto el documento AOAC/FAO/IAEA/IUPAC del cual surge este listado de criterios define la *especificidad* como “la medida en que un método brinda respuestas a partir del sistema de detección que pueden ser consideradas características exclusivas del analito”, en tanto que *selectividad* es la “medida del grado por el que es posible distinguir el analito de los demás componentes de la muestra, ya sea por separación (por ejemplo, cromatografía) o por la respuesta relativa del sistema de detección.” Esta dicotomía debe ser objeto de consideración.

Párrafo 18 – Esto exige que siempre se cuente con información cuantitativa. Para el caso de sustancias no aprobadas como el cloramfenicol, resulta adecuado el uso de una prueba de tamizado (screening) correctamente caracterizada seguida de su confirmación. En tanto el límite de la confirmación resulte conocido por el método de confirmación, no es necesario contar con información cuantitativa definitiva.

Párrafo 21 – Existen muchas pruebas de tamizado disponibles en el mercado. Lo que se necesita es una orientación para poner en práctica una prueba de tamizado que haya superado exitosamente el proceso de validación por terceros, tal como el programa AOAC-RI, dentro de un esquema de pruebas de laboratorio.

Párrafo 21.i. – Si bien el uso de seis fuentes diferentes de tejido constituye una buena idea, puede representar un impedimento para la capacidad de validación de métodos de los laboratorios en países en vías de desarrollo. Este requisito se menciona en varios sectores del documento.

Párrafo 21.vi. – Además, la respuesta a la prueba de tamizado para cada analito aprobado en la misma clase de medicamento deberá ser sujeta a monitoreo según el correspondiente MRL (límite máximo de residuos).

Párrafo 23.i. – Para métodos validados en un único laboratorio, debe fijarse como requisito el cotejo con muestras auténticas, ya que la determinación de recuperación del tejido de control fortificado del analito no brinda información suficiente.

Párrafo 23.iii. – Debe aclararse el propósito y uso del blanco en la curva de calibración y qué se hace con la información obtenida. No resulta apropiado utilizar, para estadísticas de calibración, el valor obtenido de un

patrón nivel “cero”. Asimismo, muchos métodos utilizan una curva patrón de cuatro puntos. El uso de un patrón inferior no parece afectar negativamente el rendimiento de estos métodos.

Párrafo 23.iv. – Dependiendo de cuándo y cómo se crea una curva patrón de tejido, puede o no corregir la recuperación. Existen métodos en los que el patrón se incorpora antes de la extracción (lo cual corrige la recuperación), y aquellos en los que el patrón se incorpora al extracto final (que no corregirá la recuperación). El uso de una curva patrón preparada en una matriz debe efectuarse conjuntamente con el análisis del lote de muestras almacenadas de control de calidad, a los fines de poder evaluar la recuperación del método. Esto es de particular importancia cuando no se cuenta con materiales de referencia estandarizados ni con residuos incurridos para probar el rendimiento del método.

Párrafo 23.v. – Debe aclararse la expresión “(generalmente considerados como un 1%).” Parece ser una norma demasiado rigurosa.

Párrafo 23.vi. y vii. – El Límite de Detección (LOD) y el Límite de Cuantificación representan parámetros variables que dependen de las condiciones bajo las cuales fueron obtenidos, y pueden estimarse mediante la utilización de múltiples ecuaciones. En muchos casos, el LOD no puede calcularse desde la intersección en “y” de la curva patrón. El rango útil de la curva patrón se extiende entre las concentraciones evaluadas y no es infrecuente que la intersección en “y” sea negativa, impidiendo calcular el LOD sobre este parámetro. Por lo tanto, se recomienda que la concentración mínima para un método validado se limite al patrón de calibración más bajo a fin de evaluar adecuadamente el rango de las concentraciones críticas.

Párrafo 23.viii. – En el caso de la prueba del método en un único laboratorio, debe fijarse como requisito la ejecución del método por más de un analista independiente. Asimismo, dado que la precisión tiene componentes inter-laboratorio e intra-laboratorio, es necesario que el componente intra-laboratorio (repetibilidad) sea presentado como uno de los parámetros del método a los fines del cotejo. Estamos de acuerdo en que el componente inter-laboratorio del método solo puede ser determinado a partir de múltiples pruebas de laboratorio.

Párrafo 23.x. – Si bien el uso del enfoque Youden para determinar los puntos de control críticos del método analítico es satisfactorio y ampliamente utilizado, hay casos en que no resulta ser el mejor enfoque. Uno de los requisitos de esta prueba es que los factores sean independientes entre sí. Este no siempre es el caso y, en consecuencia, debe permitirse utilizar otros enfoques válidos para la evaluación de los puntos de control críticos. Asimismo, una vez completada la prueba de rugosidad, deben incorporarse las variaciones de medición en el procedimiento operativo estándar del método (SOP).

Párrafo 25.i. – Solo se indican las directrices EU de confirmación. Existen otros criterios disponibles que también deberían ser considerados.

COMUNIDAD EUROPEA

La Comunidad Europea respalda la tentativa del CCRVDF de armonizar los criterios basados en el rendimiento de cara a los métodos que habrán de emplearse para el control de residuos y de definir pautas con vistas a la validación por un único laboratorio. En consecuencia, la CE coincide en que las *"Directrices para el Establecimiento de un Programa Reglamentario para el Control de Residuos de Medicamentos Veterinarios en los Alimentos"* y, en particular, la *"Parte II: Consideraciones generales sobre los métodos de análisis para el control de residuos"* deben revisarse a fin de introducir los citados conceptos. No obstante, la CE estima que conviene mostrarse prudente al considerar el concepto que subyace en el proyecto relativo a las *"Directrices del Codex sobre Buenas Prácticas en el Análisis de Residuos de Plaguicidas"*, dado que este proyecto engloba, en gran parte, aspectos ya incluidos en la ISO-17025 (por ejemplo, los equipos de laboratorio) y se inspira en las Buenas Prácticas de Laboratorio (BPL) de la OCDE. Con todo, las BPL se centran más en la trazabilidad de los resultados de estudios referentes a sustancias específicas que en la exactitud de los resultados de análisis obtenidos en laboratorios de rutina. En este contexto, conviene prestar especial atención a la obtención de tasas de recuperación aceptables.

La CE entiende que ha de exigirse a los laboratorios que participan en programas de análisis de residuos con fines normativos que establezcan sistemas de garantía de la calidad con arreglo a normas internacionales, tales como la ISO-17025. Éste es también un factor clave en el procedimiento de evaluación por un único laboratorio.

En su 13ª reunión, el CCRVDF acordó que los trabajos sobre el rendimiento de los métodos de análisis que se efectuasen con posterioridad se basarían en los trabajos en curso en la UE, la AOAC y la IUPAC (ALINORM 01/31, apdo. 100). La CE desea poner de relieve que la situación en Europa ha evolucionado considerablemente con la adopción de la *Decisión 2002/657/CE de la Comisión, por la que se aplica la Directiva 96/23/CE del Consejo en cuanto al funcionamiento de los métodos analíticos y la interpretación de los resultados*. Este texto, que abarca todos los aspectos considerados en el documento CX/RVDF 03/10, puede consultarse en la siguiente dirección: http://europa.eu.int/comm/food/fs/sfp/fcr/labanalysis_en.html. Asimismo, está publicado en el *Diario Oficial de las Comunidades Europeas* L 221 de 17.8.2002, págs. 8 a 36.