

**PROGRAMA CONJUNTO FAO/OMS SOBRE NORMAS ALIMENTARIAS****COMITÉ DEL CODEX SOBRE RESIDUOS DE MEDICAMENTOS****VETERINARIOS EN LOS ALIMENTOS****Vigésima reunión***San Juan, Puerto Rico, del 7 al 11 de mayo de 2012***DOCUMENTO DE DEBATE SOBRE LA EXTRAPOLACIÓN DE LMRs PARA ESPECIES Y TEJIDOS ADICIONALES**

Informe del Grupo de Trabajo electrónico (GTe) del CCRVDF sobre la Extrapolación de LMRs para medicamentos veterinarios para especies y tejidos adicionales, preparado por Canadá con la ayuda de Argentina, Australia, Brasil, la Unión Europea, Alemania, Irlanda, Japón, México, los Países Bajos, Nueva Zelanda, Noruega, Sudáfrica, Suiza, Tailandia, el Reino Unido, los Estados Unidos de América, la Secretaría del JECFA y el IFAH.

Antecedentes:

1. Durante la 19ª reunión del CCRVDF (Burlington, Estados Unidos de América, 2010), El Comité acordó considerar el desarrollo de una política de análisis de riesgos para la extrapolación de LMRs para especies y tejidos adicionales. A este respecto, el Comité acordó establecer un grupo de trabajo electrónico, encabezado por Canadá, que trabajaría sólo en inglés, y que estaría abierto a todos los miembros del Codex y organizaciones en calidad de observadores, que tendría las siguientes tareas:

(i) organizar y resumir todos los documentos y directrices nacionales y regionales disponibles y las publicaciones pertinentes a la extrapolación de los LMRs;

(ii) preparar una lista de sustancias con LMRs existentes en una variedad de matrices de especies/alimentos para las que la extrapolación se considera necesaria, y formular una propuesta para determinar prioridades;

(iii) preparar recomendaciones para el CCRVDF para solicitar al JECFA que examine si el documento EHC 240 ofrece suficiente orientación para que el JECFA elabore un marco científico para la extrapolación de LMRs entre especies y tejidos, o si se necesitan consideraciones científicas adicionales; y

(iv) proponer una posible política de análisis de riesgos del CCRVDF al considerar la extrapolación de los LMR.

2. El Comité señaló la existencia de principios básicos de extrapolación para LMRs que están incluidos en la monografía EHC 240, así como los más de 10 años de experiencia por parte de la Unión Europea en relación a la extrapolación de LMRs.

Problemas:

3. La ausencia de LMRs para medicamentos veterinarios en algunas especies o tejidos de animales productores de alimentos, crea retos para la protección apropiada de la salud humana, con respecto a los niveles inseguros de los residuos de medicamentos veterinarios que probablemente podrían encontrarse en los productos alimenticios derivados de estos animales. La falta de LMRs dificulta el control de los residuos de medicamentos veterinarios en los productos alimenticios derivados de estos animales dentro de marco nacional de los programas de monitoreo y vigilancia.

4. La ausencia de LMRs aceptados internacionalmente, en ciertas especies y/o tejidos particulares, pudiera llevar a la aplicación de una cero tolerancia u omisión arbitraria en el comercio internacional de tales especies y/o tejidos. En general, tal práctica es injustificada en el campo de la inocuidad alimentaria, especialmente donde se ha finalizado una evaluación toxicológica completa y se han establecido LMRs en una o más especies.

5. Varias autoridades competentes y la industria farmacéutica veterinaria han identificado estos retos, en muchas de las sesiones durante las reuniones del CCRVDF. La principal razón para no poder establecer LMRs en algunas especies, es la falta de grupos de datos completos de residuos para éstas, que está asociado básicamente con un rendimiento financiero insuficiente, o la evidente falta de protección para tales inversiones.

6. Para abordar estos problemas, una opción bien podría ser la extrapolación de los LMRs de las especies para las que ya se ha evaluado el paquete completo de datos de residuos. Por otro lado, también podría considerarse un nuevo enfoque basado en el concepto del análisis de riesgos que, asocia tanto la evaluación como la gestión de riesgos.

Temas a considerar y debatir:

Tarea I: organizar y resumir todos los documentos y directrices nacionales y regionales disponibles y las publicaciones pertinentes a la extrapolación de los LMRs:

7. Se solicitó que los miembros del GTe sobre la extrapolación de LMRs presentaran las directrices actuales sobre la extrapolación de LMR que disponen dentro de su jurisdicción. Con base en la información recibida, se cuenta con la directrices sobre la extrapolación de LMRs siguientes:

- a. Unión Europea (UE): La UE cuenta con directrices muy completas en cuestión de la extrapolación de LMRs. Estas incluyen: (1) Nota explicativa sobre el enfoque del análisis de riesgos para los residuos de medicamentos veterinarios en productos alimenticios de origen animal, EMEA/CVMP/187/00, (2) Requisitos sobre la inocuidad y datos de residuo para los medicamentos veterinarios destinados a un uso menor o a usarse en especies de importancia secundaria, EMEA/CVMP/SWP/66781/2005, (3) Nota relativa a las directrices CVMP sobre los requisitos para los medicamentos veterinarios destinados a un uso secundario o a usarse en especies de importancia secundaria, y (4) Guía técnica: Extrapolación de datos de especies de importancia principal, a especies de importancia secundaria en lo relativo a la evaluación de aditivos para la nutrición animal, EFSA 2008 (*The EFSA Journal*, 803: 1-5). Estas directrices proporcionan información sobre la extrapolación de LMRs entre los mismos tipos de alimentos / matrices, por ej., típicamente de una especie mayor a una menor. Generalmente, tales extrapolaciones están restringidas a especies relacionadas. Sin embargo, cuando se dispone de LMRs en más de un animal de importancia principal productor de alimentos, es posible extrapolarlo a todos los animales productores de alimentos. La extrapolación de LMRs requiere la presencia del residuo marcador en las especies para las que se está haciendo la extrapolación, además de que el método analítico disponible sea aplicable a esta especie. Recientemente, la UE también aprobó el reglamento (CR No 470/2009) que apoya la extrapolación de LMRs entre tejidos. Sin embargo, todavía no se disponen de las directrices científicas respecto a tal extrapolación. Es importante señalar que esta regulación enfatiza tomar en cuenta qué tan adecuados son los factores de inocuidad inherentes al establecimiento de los LMRs de manera que no comprometa la disponibilidad del medicamento y con ello el bienestar animal.
- b. JECFA - FAO/OMS EHC 240. El Capítulo 8.5 de las directrices de la FAO/OMS da flexibilidad para extrapolar LMRs de una o más especies a especies fisiológicamente relacionadas, siempre y cuando: el perfil metabólico sea comparable, el residuo marcador esté presente en la especie para la que se está considerando la extensión, se disponga de un método analítico y se ha aprobado su uso. No se describen criterios en detalle, y las directrices recomiendan considerar a la extrapolación con base en caso por caso.
- c. EE.UU.A. Se han publicado reglamentos (Título 21 Sección 514.1 del Código Federal de Regulaciones) que permiten que el Centro de medicina veterinaria tenga la facilidad de extrapolar tolerancias de EE.UU.A. donde se considera científicamente apropiado, de una especie de importancia principal a una especie de importancia secundaria. Estas regulaciones han sido eliminadas. Aún

cuando no se cuenta con una directriz científica detallada, la extrapolación de tolerancias se considera sólo caso por caso.

- d. Canadá: No cuenta con una política establecida en relación a la extrapolación de LMRs de una especie animal a otra. Sin embargo, existe una política para la extrapolación en miel, con el propósito de la gestión de riesgos, que es llamada política de "Nivel de residuo funcional" (NRF). Estas tolerancias (NRF), aún cuando no son normas oficiales, están derivadas con base en un enfoque de análisis de riesgos, y orienta el nivel de cumplimiento y vigilancia de acuerdo al nivel de riesgo a la salud asociado con la presencia de ciertos residuos de medicamentos veterinarios en la miel. Los NRF se derivan usando el valor más conservador del LMR establecido en tejidos (por ej., LMR del músculo) en los animales productores de alimentos, aplicando un factor adicional (generalmente de 10) para tomar en cuenta la incertidumbre, y ajustándolo para los valores de consumo del alimento. Este enfoque, aunque debatible científicamente (especialmente respecto a la cinética y persistencia del residuo en la miel), ha proporcionado una forma práctica para manejar los riesgos del residuo del medicamento, sin comprometer la seguridad humana.
- e. Otras directrices para sustancias químicas o plaguicidas: Varias autoridades científicas y regulatorias han explorado los problemas de la extrapolación de los límites de tolerancia en otros compuestos químicos (tales como los plaguicidas) entre especies de ganado vacuno. La OECD ha considerado que los resultados de los estudios de residuos químicos en el ganado vacuno, pudiera ser extrapolada a otras especies de mamíferos, mientras que los resultados de las gallinas ponedoras pudieran ser extrapolados a otras especies de aves (OECD, 2007). La JMPR ha debatido un problema similar respecto a la extrapolación de datos de residuo de cultivos de importancia principal a los de importancia secundaria.

Tarea II: preparar una lista de sustancias con LMRs existentes en una variedad de matrices de especies/ alimentos para las que la extrapolación se considera necesaria, y formular una propuesta para determinar prioridades.

Esta sección ha sido dividida en dos partes, de acuerdo a los comentarios recibidos:

IIa. Extrapolación de LMRs entre especies.

8. La lista de sustancias que fueron propuestas, por los miembros del GTe, como prioritarias para la extrapolación de LMRs entre especies están detalladas en el Apéndice Ia.
9. La priorización de los compuestos para la extrapolación de LMRs entre especies podría basarse en los criterios siguientes: Los medicamentos propuestos para la extrapolación de LMR deberían cumplir algunos o todos los criterios siguientes:
 - Son compuestos para los que el JECFA ya ha establecido un LMR en una o más especies;
 - Son compuestos de uso frecuente en los animales que producen alimentos, o son usados en productos de animales que producen alimentos comercializados internacionalmente;
 - Son compuestos para los que un país miembro ha solicitado específicamente la extrapolación ante el CCRVDF;
 - Si es necesario el uso del compuesto en una especie, que no cuenta con un LMR para, mejorar el bienestar animal o para minimizar el desarrollo de la resistencia a un organismo infeccioso.
10. Tome en cuenta que algunos de los compuestos en el Apéndice Ia no cuentan con LMRs establecidos por el JECFA en ninguna especie (amoxicilina, clopidol, lasalocid, oxibendazol, salinomicina). Los problemas asociados con la extrapolación de los LMRs para tales compuestos se debaten en más detalle en la Sección IIIc, Punto 6.

IIb. Extrapolación de LMRs entre tejidos de la misma especie

11. La lista de sustancias que fueron propuestas, por los miembros del GTe, como prioritarias para la extrapolación de LMRs entre tejidos de la misma especie están detalladas en el Apéndice Ib.
12. Los miembros proporcionaron las justificaciones respecto a la necesidad de la extrapolación de LMRs entre tejidos, siguientes: algunos métodos analíticos (especialmente los métodos de residuos múltiples) han sido desarrollados sólo para un tejido o matriz (por ej., riñón o hígado), y si no se han establecido LMRs en

este tejido, puede presentar un reto para el programa nacional de vigilancia de residuos. En la actualidad hay menos acuerdos respecto a la validez científica de extrapolar LMRs de un tejido a otro. Esto es particularmente difícil para aquellos compuestos cuyo residuo marcador constituye una pequeña proporción del total del residuo, o la tasa entre el residuo marcador/residuo total (RM/RT) varía grandemente entre distintos tejidos. El GTe sugiere que el CCRVDF se acerque al JECFA para debatir los mecanismos científicamente válidos para los que pueden extrapolarse LMRs entre tejidos de la misma especie.

Tarea III: preparar recomendaciones para el CCRVDF para solicitar al JECFA que examine si la monografía EHC 240 ofrece suficiente orientación para que el JECFA elabore un marco científico para la extrapolación de LMRs entre especies y tejidos, o si se necesitan consideraciones científicas adicionales:

Esta sección se ha dividido en tres partes:

IIIa. Posibilidades actuales para la extrapolación de LMRs entre especies dentro de las directrices del JECFA (EHC, 240) y la UE.

13. Las directrices actuales del JECFA (EHC, 240) proporcionan flexibilidad para la extrapolación de LMRs para el mismo tejido entre especies relacionadas (Tabla 1) siempre y cuando se cumpla con las condiciones siguientes:

- Se dispone de un grupo completo de datos para la especie original/de importancia principal,
- El perfil metabólico es comparable,
- El residuo marcador está presente en las especies para las que se está extrapolando el LMR, y podría ser vigilado por un método analítico validado,
- Su uso está aprobado en la especie para la que se va a extrapolar el LMR.

14. Las directrices de la UE (EMA, 2006) para la extrapolación de LMRs son parecidas a las del JECFA, aún cuando existen diferencias en la cobertura de la extrapolación en la especie (consulte la Tabla 1).

Tabla 1. Comparación entre la EHC 240 y las directrices de la UE respecto a la posible extrapolación de LMRs entre especies.

Extrapolación de LMRs: Directrices de la UE.		Extrapolación de LMRs: EHC 240.	
<i>LMRs existentes basados en un paquete completo de datos:</i>	<i>Extrapolación a:</i>	<i>LMRs existentes basados en un paquete completo de datos:</i>	<i>Extrapolación a:</i>
Rumiantes de importancia principal (carne)	Todos los rumiantes (carne)	Rumiantes (músculo, hígado, riñón, grasa).	Todos los rumiantes
Leche de rumiantes de importancia principal	Leche de todos los rumiantes	-	-
Mamíferos monogástricos de importancia principal	Todos los mamíferos monogástricos	Mamíferos no rumiantes (músculo, hígado, riñón, grasa).	Todos los mamíferos no rumiantes
Pollo / gallina y huevos	Aves y huevos	Pollo / gallina y huevos	Aves y huevos
Salmónidos	Todos los pescados	-	-
Ya sea un rumiante o un mamífero monogástrico de importancia principal	Caballos	-	-
Si los LMRs son idénticos en ganado vacuno (u ovejas), cerdos y pollos / gallinas	Todos los animales productores de alimentos (excepto los peces)	-	-

IIIb. Posibilidades actuales para la extrapolación de LMRs entre tejidos o clases de medicamentos dentro de las directrices del JECFA (EHC, 240) y la UE.

15. Ni la EHC 240 ni las directrices de la UE especifican si puede realizarse una extrapolación de una matriz de alimento (por ej., hígado) a otra (por ej., riñón); o si la extrapolación de LMRs podría realizarse para distintas moléculas dentro de la (misma) clase de compuestos relacionados.

IIIc. Comentarios de parte del GT respecto a los enfoques específicos para la extrapolación de LMRs.

1. Extrapolación de LMRs entre los mismos tipos de alimentos / matrices y especies fisiológicamente relacionadas:

16. Actualmente, es posible realizar este tipo de extrapolación dentro de la EHC 240 para un cierto número de especies relacionadas fisiológicamente (caso por caso). Este enfoque también es ampliamente usado por la UE (Tabla 1). No es muy probable que las extrapolaciones de los LMRs entre especies fisiológicamente relacionadas comprometan la inocuidad de los alimentos, dado a que las agencias regulatorias usan valores conservadores tanto del consumo de alimentos, como de la ingesta diaria admitida. También existen datos empíricos importantes para apoyar esta práctica. De los 44 compuestos para los que el JECFA ha establecido LMRs en más de una especie, 32 de los 44 tienen el mismo LMR para las mismas matrices de tejido en todas las especies. Otros 6 de los 44 compuestos tienen el mismo LMR en todas las matrices entre especies, excepto en una (vea los Apéndices 2a y 2b).

17. Sin embargo, la directriz no define específicamente cómo deben cumplirse los criterios de extrapolación de LMRs entre distintas especies. Por ejemplo, no se especifica un "perfil metabólico comparable entre especies" para un medicamento dado y pudiera ser definido de muchas formas:

- Enfoque 1: La tasa del residuo total del metabolito para cada metabolito importante debe ubicarse entre un porcentaje establecido durante un plazo de tiempo dado, para ambas especies;
- Enfoque 2: El espectro de los metabolitos producidos por cada especie, debe ser similar, aún cuando las cantidades relativas de tales metabolitos pudieran diferir.

18. Hay que tomar en cuenta que tales enfoques para verificar "un perfil metabólico comparable entre especies" necesitará ser cualificado y posiblemente cuantificado, para los metabolitos del medicamento tanto en las especies originales como en las extrapoladas. En la mayoría de los casos no se dispone de estos datos, pero si estuvieran disponibles para ambas especies, entonces podrían establecerse los LMRs usando procedimientos normales (por lo que no sería necesaria la extrapolación de los LMRs).

19. Podría buscarse una mayor orientación (actualización) por parte del JECFA respecto a los criterios o suposiciones a usarse para con las extrapolaciones entre distintas especies, los datos mínimos requeridos para apoyar tal extrapolación, y también podría necesitarse la extrapolación de especies adicionales (sin relación).

- El CCRVDF podría solicitar al JECFA la elaboración de los criterios descritos en la EHC 240 (tales como una definición precisa de "metabólicamente comparable").
- Deberían solicitarse comentarios por parte del JECFA respecto a las diferencias entre las directrices de la EHC 240 y las de la UE, en cuanto al alcance de la extrapolación de LMRs entre especies.
 - La EHC 240 no permite la extrapolación de LMRs del músculo de salmónidos hacia otras especies, pero las directrices de la UE si lo permiten. La extrapolación de LMRs entre los pescados y otras especies de acuicultura es extremadamente importante para los miembros del GT. El JECFA debería considerar la extrapolación de LMRs entre distintas especies de pescados. Si no se dispone de los datos necesarios para apoyar la extrapolación de los LMRs, entonces ¿qué otros trabajos podrían requerirse?
 - A diferencia de las directrices de la UE, la EHC 240 no especifica si los LMRs pueden ser extrapolados para todas las especies productoras de alimentos, cuando ya se han establecido LMRs parecidos en tres "clases" distintas de especies de importancia principal (rumiantes, cerdos y pollos / gallinas). Sería benéfico que el JECFA clarificara si es posible usar tal enfoque.
- Tal vez el JECFA también quisiera considerar los datos de metabolismo y farmacocinética de los animales que no están destinados a la alimentación (tales como animales de laboratorio o humanos) además de los datos proporcionados para las especies de importancia primaria productoras de alimentos. Lo anterior, podría proporcionar más evidencia de la ruta común del metabolismo en todos los mamíferos para un compuesto dado, y podría usarse para justificar la extrapolación de los LMRs para ese compuesto a todas las especies de mamíferos. El JECFA también pudiera considerar el uso de modelos metabólicos *in vitro* para ciertos compuestos.

- La extrapolación de LMRs debería basarse en los principios sobre la evaluación de riesgos. Debe considerarse detenidamente si, el riesgo asociado con la incertidumbre de la extrapolación de los LMRs a una nueva especie, podría ser adecuadamente abordado por la posibilidad de una exposición menor de residuos en los tejidos de las especies extrapoladas. (por ej., los tejidos de especies de importancia secundaria se consumen con menos frecuencia y en menor cantidad), así como la idoneidad de los factores de seguridad inherentes al establecimiento de los LMRs.

2. Extrapolación entre distintos tipos de alimentos / matrices de la misma especie:

20. Existe un incremento de la demanda y del interés de tales extrapolaciones (por ej., a menudo solo existen métodos de residuos múltiples para un sólo tipo de tejido), pero hay muy poca experiencia en este campo. Este tipo de extrapolación podría requerir de enfoques más sofisticados basados en modelos farmacocinéticos y correlaciones validadas de las tasas del residuo marcador: residuo total (RM/RT) entre tejidos. Tales modelos todavía no han sido validados, y pudieran necesitar ser específicos para cada medicamento. Si un enfoque para la extrapolación entre tejidos es científicamente válido y posible, tal enfoque debería también ser útil para la extrapolación de LMRs para sustancias usadas bajo el sistema de cascada (por ej., uso de una etiqueta adicional en una sustancia para animales lactantes, gestión de riesgo de los residuos en tejidos de productos específicos para los que no se ha establecido un LMR).

21. Sin embargo, los miembros del GTe han expresado una gran cantidad de preocupaciones con respecto a la extrapolación entre tejidos.

- La extrapolación de LMRs de un tejido con un residuo marcador con una concentración baja (como lo sería el músculo) a un tejido con una concentración más alta y que se reduce con lentitud (como lo serían el hígado o el riñón) pudieran resultar en un período de desistimiento prohibitivamente largo antes de que los residuos en los tejidos con una reducción más lenta alcancen el LMR extrapolado.
- A diferencia de la historia en la extrapolación de LMRs entre especies, pocos de los medicamentos evaluados por el JECFA tienen el mismo LMR para todos los tejidos. De las más de 90 sustancias para las que el JECFA ha establecido LMRs en tejidos múltiples, sólo ocho (colistina, eritromicina, nicarbazin, penicilina G, sulfadimidina, tiabendazol, triclorfón y tilosina) cuentan con el mismo LMR en músculo, hígado, riñón y grasa / piel. Algunos compuestos tienen el mismo LMR en tejidos múltiples, mas sin embargo no existe una correlación aparente entre los LMRs en varios tipos de tejidos.
- Es posible que distintos escenarios de evaluación de la exposición pudieran predecir que la extrapolación entre LMRs de tejidos pudiera producir sólo diferencias triviales en la exposición del residuo del medicamento al compararlos con enfoques tradicionales. Sin embargo, tales evaluaciones de exposición deben ser cuantificadas.

22. Y hasta que se hayan abordado estas preocupaciones, es necesario que haya más debate y experiencia. Para ayudar a proporcionar los datos necesarios sobre los que se basen cualesquiera de las extrapolaciones futuras entre tejidos (o para demostrar su invalidez), los patrocinadores y las agencias regulatorias podrían promover el establecimiento de LMRs en todos los tejidos comestibles más importantes, al presentar / revisar los paquetes de datos de residuos de medicamentos. El GT desea recomendar que el JECFA evalúe la posibilidad de realizar tales extrapolaciones entre tejidos distintos.

3. Extrapolación de los LMRs entre compuestos terapéuticos / químicos estrechamente relacionados o miembros de la misma clase de compuestos (grupos de LMRs).

23. En el pasado se han realizado tales extrapolaciones, como en el caso de las penicilinas, tetraciclinas y sulfonamidas naturales (grupos de LMRs). No obstante, esto sólo es apropiado si existe un mecanismo común de preocupación toxicológica / microbiana para todos los compuestos de esa clase, además de que todos los compuestos tienen una toxicidad comparable. Además, no existe un enfoque científico general sobre el criterio necesario para realizar dichas extrapolaciones. Podría necesitarse desarrollar enfoques más sofisticados (por ej., enfoques de predicción usando estudios de la relación estructura - actividad de los compuestos o herramientas *in silico* para predecir propiedades ADME) para usarlas rutinariamente. El CCRVDF tal vez quisiera solicitar más orientación al JECFA sobre este respecto.

4. Extrapolación de LMRs de especies terrestres a pescados:

El JECFA nunca ha realizado tal extrapolación, sin embargo pudiera ser posible en el escenario siguiente:

- Si el compuesto original es el marcador residuo.
- Si se han establecido LMRs similares para el músculo de más de una especie terrestre.

24. En tales casos, podría extrapolarse el valor del LMR más conservador del músculo de una especie terrestre al músculo de un salmónido, y por ende a todos los demás pescados. Los estudios disponibles que comparan el metabolismo de los medicamentos veterinarios en salmónidos y otras especies animales son bastante raros. Sin embargo, es posible que el metabolismo en los peces sea más lento que en los animales de sangre caliente, el compuesto original es el residuo marcador más común identificado en el pescado. Como resultado, es posible que la tasa RM/TM sea más elevada en el pescado (el compuesto original será el residuo del medicamento), y también es posible que el valor del LMR extrapolado del músculo de un animal de sangre caliente a un pescado sea conservador. No obstante, tal enfoque pudiera ser extra conservador, y provocar períodos de suspensión innecesariamente largos para los medicamentos en la acuicultura. El CCRVDF tal vez desearía preguntar al JECFA acerca de la posibilidad de extrapolar LMRs de especies terrestres a pescados.

5. Extrapolación de LMRs para la miel:

25. Actualmente no se cuenta con un criterio bien definido para la extrapolación de LMRs en miel, debido a la complejidad de la cinética del residuo del medicamento en la miel, así como a las diferencias en las modalidades de los tratamientos. Se debería solicitar del consejo del GT del CCRVDF sobre la miel, para la posibilidad de extrapolar LMRs de alimentos provenientes de otras especies a la miel. Un enfoque que podría ser considerado para ello, es usar el valor más conservador del LMR establecido en tejidos (por ej., LMR del músculo) de animales productores de alimentos, aplicándosele un factor apropiado para tomar en cuenta la incertidumbre (tasa RM/RT), posiblemente tenga un desgaste de residuo inconsecuente, más que el de la degradación en la miel, etc.) en extrapolación a la miel, y ajustar los valores para el consumo de alimento, que aseguren que la exposición en general de residuos de todas las fuentes se encuentra dentro del valor de la IDA.

26. El trabajo del GTe del CCRVDF sobre la miel también es importante para los aspectos del trabajo sobre la extrapolación de LMRs para medicamentos veterinarios en la miel. Los coordinadores de ambos grupos han comentado acerca del posible empalme de sus trabajos y han acordado que ambos grupos debieran abordar el tema en sus documentos respectivos, y que están preparando para la 20a reunión. Se le pide al Comité que considere cuál será el foro más apropiado para continuar el debate sobre la extrapolación de los LMRs en la miel.

6. Aprobación de LMRs que no son del Codex contra la extrapolación de LMRs

27. Cuando el Codex no cuenta con una norma, los miembros del Codex pueden reconocer mutuamente LMRs adoptados por otros cuerpos reconocidos. Muchos países en desarrollo han establecido responsablemente LMRs para medicamentos veterinarios en especies que el JECFA no ha evaluado. Siempre que los LMRs estén basados en normas y prácticas equivalentes (pero no necesariamente idénticas) a aquellas aplicadas por el JECFA, el CCRVDF debería considerar si estos LMRs pudieran ser adoptados para tales especies, en un principio temporal, pendiente de una evaluación más completa e independiente, si fuera necesario. La adopción de tales LMRs derivados que no son del Codex pudiera aliviar la necesidad para la extrapolación de LMRs entre especies, de muchas sustancias. Sin embargo, debieran de tomarse en cuenta las diferencias en las condiciones medio ambientales (tales como la temperatura y el clima) o los patrones de uso del medicamento entre distintas jurisdicciones, así como los factores de consumo diferentes usados en el cálculo del LMRs. Tales diferencias podrían ocasionar que los LMRs de una especie en particular, son apropiados para la jurisdicción original, pero no para otra jurisdicción. El CCRVDF debería tomar en consideración si los compuestos que no cuentan con un LMRs derivado del JECFA, en cualquier especie, son elegibles para extrapolar su LMRs hacia otra especie. Si fuera elegible ¿Cuál es la prioridad que debería darse a estos compuestos?

28. Muchos miembros declararon que los compuestos que no cuentan con LMRs establecidos por el JECFA, debieran ser elegibles para la extrapolación con base en LMRs regionales o nacionales, pero son de una prioridad más baja que los compuestos para los que el JECFA ha establecido un LMR para al menos una especie. Un país miembro considera que dichos compuestos no son elegibles para la extrapolación de LMR. Su justificación fue que tanto el establecimiento de una IDA como la evaluación de la exposición por parte del JECFA son condiciones esenciales para la evaluación de la inocuidad alimentaria. Los miembros también señalaron que debería considerarse la adopción de LMRs establecidos por otras agencias regulatorias, para resolver la urgencia en casos de intercambios comerciales, y no precisamente como una alternativa a la extrapolación sino como un LMR temporal. Los LMRs deberían permanecer como temporales hasta que sean evaluados por el JECFA. El GTe considera que existe una gran variedad de opiniones al respecto de la extrapolación de LMRs no establecidos por el JECFA, por lo que se necesitará seguir debatiendo este asunto. No obstante, tales debates no deben retrasar la implementación de otros aspectos de la extrapolación de los LMRs.

Tarea IV: Proponer una posible política de análisis de riesgos del CCRVDF al considerar la extrapolación de los LMRs:

Ámbito de aplicación

29. Es científicamente posible la extrapolación de LMRs de especies para las que ya se cuenta con la evaluación de un paquete completo de datos de residuos para otras especies. Debería considerarse un nuevo enfoque basado en el concepto del análisis de riesgos (incorporando tanto la evaluación, como la gestión de riesgos) para la extrapolación de una especie a otra. Este enfoque debería reconocer que es necesaria la extrapolación de LMRs debido a la falta de datos sobre el metabolismo o el agotamiento del residuo en algunas especies. Sin embargo, una evaluación de riesgos detallada pudiera determinar que los LMRs extrapolados, si se derivan de datos iniciales adecuados, no representan un riesgo adicional a la salud pública. La extrapolación de LMRs de un tejido a otro en la misma especie pudiera ofrecer más retos científicos. El objetivo de esta política es la de proporcionar una orientación al (CCRVDF y) JECFA, cuando está considerando la extrapolación de LMRs para residuos de medicamentos veterinarios.

Aspectos Generales

- En general se dispone de paquetes de datos exhaustivos de medicamentos veterinarios para al menos una (o más) especies de animales que son criados en gran escala (por ej., las especies "de importancia principal").
- Generalmente se requiere de la extrapolación de LMRs, para las especies que son criadas en pequeña escala, y para las que no se dispone de procedimientos normales para contar con paquetes de datos completos para que el JECFA establezca los LMRs.
- Al considerar la extrapolación de LMRs entre especies, se debería centrar la atención en los criterios que son más probables de tener una menor variación. Evitando o minimizando la ponderación de factores, que probablemente tengan una mayor variación, *asegurar*á que la inocuidad de los alimentos no se vea comprometida.
- La precaución es un elemento inherente al análisis de riesgos. En el proceso del análisis de riesgos deberán considerarse con *claridad* las fuentes y el grado de la incertidumbre y variabilidad. Cuando exista suficiente evidencia científica que permita que el JECFA prosiga con la extrapolación de LMRs, las suposiciones usadas en el análisis de riesgos deberían reflejar el grado de incertidumbre y las características de los posibles peligros.
- La extrapolación de LMRs debería basarse en los principios sobre la evaluación de riesgos. Debe considerarse detenidamente si el riesgo asociado con la incertidumbre de la extrapolación de los LMRs a una nueva especie, podría ser adecuadamente abordado por la posibilidad de una exposición menor de residuos en los tejidos de las especies extrapoladas. (por ej., los tejidos de especies de importancia secundaria se consumen con menos frecuencia y en menor cantidad), así como la idoneidad de los factores de seguridad inherentes al establecimiento de los LMRs.
- Al extrapolar LMRs, deberían considerarse datos relevantes provenientes de distintas partes del mundo y deberían incluir consideraciones de distintos patrones de consumo, sin embargo lo anterior, no debería impedir la extrapolación de los LMRs.

- El CCRVDF debería hacer pública la lista de medicamentos, especies y tejidos prioritarios para extrapolación y mantenerla actualizada por prioridad.

Política de análisis de riesgos

1. Para poder extrapolar los LMRs el JECFA debería tomar en consideración que el residuo marcador en los tejidos objetivo de la nueva especie (extrapolada) está presente en concentraciones lo suficientemente elevadas como para que sean monitoreados por el método analítico disponible. Esto significa que se necesita de datos restringidos de farmacocinética y/o el agotamiento del residuo, para especies en las que no se pueden extrapolar LMRs.
2. Debería existir suficiente información para determinar que es muy poco probable que un (o varios) metabolito(s) particular(es), y que representa(n) una preocupación toxicológica, pueda(n) presentarse en las especies para las que se están extrapolando los LMRs. En ausencia de datos sobre el metabolismo de especies específicas, podría considerarse información acerca de las reacciones metabólicas teóricas del medicamento (y/o la clase de medicamento del que es miembro el compuesto original).
3. EL JECFA tomará en cuenta que las especies productoras de alimentos que están fisiológicamente relacionadas (rumiante a rumiante, monogástrico a monogástrico), generalmente muestran patrones similares de metabolismo y de residuos. Por ello se justifica la extrapolación entre LMRs de matrices de tejido relacionadas de especies similares (por ej., hígado de ganado vacuno a hígado de oveja). Si se sabe que el perfil metabólico de un compuesto particular es distinto entre tales especies, se debería buscar información respecto a la tasa RM/RT. Tales tasas pueden usarse para hacer modificaciones apropiadas para los LMRs extrapolados.
4. Donde se han establecido LMRs idénticos o ligeramente distintos para las matrices del mismo tejido, en tres clases distintas de animales (por ej., ruminantes, monogástricos y aves) basados en paquetes completos y separados de datos de residuos, estos LMRs pudieran ser extrapolados para todos los animales productores de alimentos (excepto para los pescados y la miel).
5. El JECFA pudiera considerar que aquellos medicamentos en los que el compuesto original es el residuo marcador, son buenos candidatos para la extrapolación de LMRs.
6. También son buenos candidatos para establecer LMRs grupales aquellas sustancias que no se metabolizan o cuando ésta es muy limitada (por ej., sulfonamidas, penicilinas y tetraciclinas), o para aquellos metabolitos que tienen un actividad farmacológica / toxicológica muy baja o inexistente, comparada con el compuesto original. Sin embargo, esto podría necesitar tomar en consideración que la toxicidad / y actividad antimicrobiana de los químicos de esa clase sean comparables.
7. El JECFA debería tomar en cuenta otras formas alternas para extrapolar LMRs en la miel, ya que es probable que no sea posible realizar una extrapolación de LMRs de los tejidos a la miel. Por ejemplo, esto podría abordarse usando el LMR más conservador, y aplicando un factor de corrección apropiado para considerar la incertidumbre (por ej., falta de datos sobre la tasa RM/TM, disminución / degradación del residuo en la miel comparado con los tejidos animales, etc.) y tomando en cuenta las diferencias en los factores de consumo de miel y de tejido para los que se están extrapolando tales LMRs. *(Nota: Los miembros del GTe plantearon algunos problemas respecto a la extrapolación de LMRs en la miel, y que deberían ser debatidos durante la próxima reunión del CCRVDF en colaboración con el GT sobre miel).*
8. El JECFA debería considerar formas alternas para extrapolar LMRs hacia los pescados. Es posible que el metabolismo en los peces sea más lento que en los animales de sangre caliente, el compuesto original es el residuo marcador más común identificado en el pescado. Como resultado, es posible que la tasa RM/TM sea más elevada en el pescado (el compuesto original será el residuo del medicamento), y también es posible que el valor del LMR extrapolado del músculo de un animal de sangre caliente a un pescado, sea conservador. *(Nota: Algunos miembros del GTe expresaron su preocupación respecto a que este enfoque pudiera llevar a LMRs demasiado conservadores en los pescados por lo que esto necesita debatirse aún más durante la reunión del CCRVDF).*

Referencias

- Comité del Codex sobre Residuos de Medicamentos Veterinarios en Alimentos (2000).** Documento de debate sobre requisitos de datos para el establecimiento de LMRs de medicamentos veterinarios para especies de importancia secundaria. 12a Reunión, Tema 13 del programa, CX/RVDF 00/14, preparado por la Secretaría conjunta de la FAO para el JECFA.
- Comité del Codex sobre Residuos de Medicamentos Veterinarios en Alimentos (2000).** Documento de debate sobre requisitos de datos para el establecimiento de LMRs de medicamentos veterinarios para especies de importancia secundaria. 12a Reunión, Tema 13 de la agenda, CX/RVDF 00/14-Add. 1, preparado por Nueva Zelanda.
- Comisión Europea (2009)** Reglamento No. 470/2009 (CE) del Parlamento Europeo y del Consejo del 6 de mayo de 2009. <http://eur-lex.europa.eu/LexUriServ/LexUriServ.do?uri=OJ:L:2009:152:0011:0022:en:PDF>
- Autoridad Europea de Seguridad Alimentaria (2008)** Directriz técnica: Extrapolación de datos de especies de importancia primaria a especies de importancia secundaria en relación a la evaluación del uso de aditivos en la nutrición animal. <http://www.efsa.europa.eu/en/efsajournal/doc/803.pdf>
- Agencia Europea de Medicamentos (2000)** EMEA/CVMP/187/00-FINAL. Nota para la Directriz sobre el enfoque del análisis de riesgos para los residuos de medicamentos veterinarios en alimentos de origen animal. http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2009/10/WC500004534.pdf
- Agencia Europea de Medicamentos (2005)** Nota respecto a las directrices de RMV sobre los requisitos de datos para medicamentos veterinarios destinados a un uso secundario o para especies de importancia secundaria. http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2009/10/WC500004278.pdf
- Agencia Europea de Medicamentos (2006)** EMEA/CVMP/SWP/66781/2005 Nota respecto a inocuidad y los requisitos de datos para medicamentos veterinarios destinados a un uso secundario o para especies de importancia secundaria. http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2009/10/WC500004581.pdf
- FAO/OMS (2009)** Principios y métodos de evaluación de riesgos de productos químicos en los alimentos. Criterios de salubridad ambiental 240 http://whqlibdoc.who.int/ehc/WHO_EHC_240_1_eng_front.pdf
- Health Canada (2005).** Límites de residuos funcionales (LRF) para los medicamentos antimicrobianos en la miel. http://www.hc-sc.gc.ca/dhp-mps/vet/legislation/pol/cfia-acia_amr-ram_intro-eng.php
- Health Canada (2005).** *Joint Health Canada*/Agencia canadiense de inspección de alimentos - Política sobre límites administrativos / residuos máximos y niveles de residuos funcionales para medicamentos veterinarios en productos alimenticios. Junio 2005 http://www.hc-sc.gc.ca/dhp-mps/vet/legislation/pol/cfia-acia_amr-ram_pol-eng.php
- Organización para la Cooperación y Desarrollo Económicos (OCDE) (2007)** Directrices de la OCDE para el ensayo de productos químicos. El metabolismo en el ganado vacuno (#503) http://www.oecd-ilibrary.org/environment/test-no-503-metabolism-in-livestock_9789264061873-en
- Organización para la Cooperación y Desarrollo Económicos (OCDE) (2007)** Directrices de la OCDE para el ensayo de productos químicos. Residuos en el ganado vacuno (#505) http://www.oecd-ilibrary.org/environment/test-no-505-residues-in-livestock_9789264061903-en
- Estados Unidos de América (2005)** Código de regulaciones federales -- Título 21: Alimentos y medicamentos, Parte 514: Solicitudes de nuevos medicamentos veterinarios, sub-parte 514.1 http://edocket.access.gpo.gov/cfr_2005/aprqr/pdf/21cfr514.1.pdf

Apéndice 1a. Sustancias propuestas por los miembros del GTe como prioritarias para extrapolar LMRs entre especies:

Medicamento	Extrapolación del (JECFA)	Extrapolación a**:	Solicitada por	Aprobada en:
Abamectina	Ganado	Todos los rumiantes Caballos	NZ	
Albendazol	Ganado vacuno Oveja	Cabra	Tailandia	
Amoxicilina*	Tejidos de ganado vacuno	Tejidos de oveja Tejidos de cerdo	EE.UU.	Nota: evaluado por la 75a del JECFA
Avilamicina	Pollo / gallina Pavo	Todas las aves	Tailandia	
Ceftiofur	Ganado vacuno Cerdos	Todos los mamíferos	NZ	
Cortetracyclina	Ganado vacuno Oveja Cerdo Aves	Cabra	Tailandia	
Clenbuterol	Ganado vacuno Caballo	especies, tejidos / matrices distintas		
Clopidol*		Perdiz, conejos		
Closantel	Ganado vacuno Oveja	Cabra	Tailandia	
Colistina	Pollo / gallina Pavo	Todas las aves	Tailandia	
Cialotrina	Ganado vacuno Oveja Cerdo	Cabra	Tailandia	
Cipermetrina	Ganado vacuno Oveja	Todos los mamíferos	NZ	
Deltametrina	Ganado vacuno Oveja	Todos los rumiantes	NZ	
Doramectina	Ganado vacuno	Todos los mamíferos	NZ	
Eprinomectina	Ganado vacuno	Venado	NZ	
Fenbendazole	Varios rumiantes	Oveja Venado	NZ	
Ivermectina	Ganado (hígado, grasa, leche) Oveja Cerdo	Bisonte, venado, alce, caballo		
Lasalocid*		faisán, oveja, conejo, pavo		
Levamisol	Ganado vacuno Oveja Cerdo Aves	Todos los mamíferos	NZ	
Lincomicina	Pollo / gallina	Todas las aves	Tailandia	
Monesina	Ganado vacuno Oveja Cabra Pollo / gallina Pavo Faisán	faisán, oveja, conejo, pavo		

Medicamento	Extrapolación del (JECFA)	Extrapolación a**:	Solicitada por	Aprobada en:
Moxidectina	Ganado vacuno Oveja Venado	Bisonte, venado, alce, caballo		
Narasina	Ganado vacuno Cerdo, pollo / gallina	faisán, oveja, conejo, pavo		
Oxibendazole*		Oveja		
Oxitetraciclina	Varias especies	Especies, tejidos / matrices distintas		
Ractopamine	Ganado vacuno Cerdo	Especies, tejidos / matrices distintas		
Salinomycin*		faisán, oveja, conejo, pavo		
Espectinomycin	Pollo / gallina	Todas las aves	Tailandia	
Espiramicina	Pollo / gallina	Todas las aves	Tailandia	
Estreptomycin	Varias especies	Especies, tejidos / matrices distintas		
Sulfonamidas (excepto el sulfatiazol)	Ganado vacuno Oveja Cerdo Aves	¿Todos los mamíferos?		
Tetraciclina	Varias especies	Especies, tejidos / matrices distintas		
Tilmicosina	Pollo / gallina Pavo	Conejo Todas las especies de aves	?? Tailandia	
Triclabendazol	Ganado vacuno Oveja	Cabra	Tailandia EE.UU.	
Tilosina	Ganado vacuno Cerdo Pollo / gallina	Todas las especies productoras de alimentos	NZ	
Zilpaterol*		Especies, tejidos / matrices distintas		

* Señala que se dispone de un LMR para estos compuestos, no establecido por el JECFA.

** Los LMRs no deberían extrapolarse a especies para los que el compuesto no está aprobado. Por ello, los países que solicitan la extrapolación de LMRs a otra especie, deberían de proporcionar evidencia de que el compuesto sí está aprobado en esta especie.

Apéndice 1b. Sustancias propuestas por los miembros del GTe como prioritarias para extrapolar LMRs a tejidos de la misma especie:

Medicamento	Extrapolación de:	Extrapolación a:	Solicitada por:	Aprobada en:
Ivermectina	Ganado (hígado, grasa, leche)	Músculo de ganado vacuno		

Apéndice 2a: Lista de sustancias evaluadas por el JECFA con el mismo LMRs para los mismos tejidos en varias especies

Compuesto (residuo marcador)	Especies para los que los LMRs son iguales	Tejidos (aplicables a todas las especies listadas)	LMRs (µg/kg)
Albendazole 2-amino benzimidazol	Ganado vacuno Oveja	Músculo Hígado Riñón Grasa Leche	100 5000 5000 100 100
Avilamicina Ácido dicloroisoeveminico -- IDA	Cerdo Conejo Pollo / gallina Pavo	Músculo Hígado Riñón Grasa / piel	200 300 200 200
Ceftiofur (desfuroylceftiofur)	Ganado vacuno Cerdo	Músculo Hígado Riñón Grasa	1000 2000 6000 2000
Clortetraciclina (tetraciclina + clortetraciclina + oxitetraciclina)	Ganado vacuno Oveja Cerdo Aves	Músculo Hígado Riñón Leche Huevos	200 600 1200 100 400
Clenbuterol (clenbuterol)	Ganado vacuno Caballo	Músculo Hígado Riñón Grasa	0.2 0.6 0.6 0.2
Colistina (alias polimixin) (colistina A + B)	Ganado vacuno Oveja Cerdos Pollo / gallina Conejo Cabra Pavo	Músculo Hígado Riñón Grasa Leche Huevos	150 150 150 150 150 300
Cipermetrina (residuos totales de cipermitrina)	Ganado vacuno Oveja	Músculo Hígado Riñón Grasa Leche	50 50 50 1000 100
Deltametrina (deltametrina)	Ganado vacuno Oveja Pollo / gallina Salmón (sólo músculo)	Músculo Hígado Riñón Grasa Leche Huevos	30 50 50 500 30 30
Dexametasona (dexametasona)	Ganado vacuno Cerdo Caballo	Músculo Hígado Riñón Leche	1 2 1 0.3
Diclazurilo (diclazurilo)	Oveja Aves Conejo	Músculo Hígado Riñón Grasa	500 3000 2000 1000
Dihidroestreptomicina (estreptomicina + dihidroestreptomicina)	Ganado vacuno Oveja Cerdo Pollo / gallina	Músculo Hígado Riñón Grasa Leche	600 600 1000 600 200

Compuesto (residuo marcador)	Especies para los que los LMRs son iguales	Tejidos (aplicables a todas las especies listadas)	LMRs (µg/kg)
Eritromicina (eritromicina)	Pollo / gallina Pavo	Músculo Hígado Riñón Grasa Huevos	100 100 100 100 50
Febantel (suma de los metabolitos expresados como oxfendazol sulfona)	Ganado vacuno Oveja Cerdo Caballo Cabra	Músculo Hígado Riñón Grasa Leche	100 500 100 100 100
Fenbendazole (suma de los metabolitos expresados como oxfendazol sulfona)	Ganado vacuno Oveja Cerdo Caballo Cabra	Músculo Hígado Riñón Grasa Leche	100 500 100 100 100
Flumequina (flumequina)	Ganado vacuno Oveja Cerdo Pollo / gallina Trucha (sólo músculo) Camarón (sólo músculo)	Músculo Hígado Riñón Grasa	500 500 3000 1000
Gentamicina (gentamicina)	Ganado vacuno Cerdo	Músculo Hígado Riñón Grasa Leche	100 2000 5000 100 200
Levamisol HCl (levamisol HCl)	Ganado vacuno Oveja Cerdo Aves	Músculo Hígado Riñón Grasa	10 100 10 10
Monesina (monesina)	Ganado vacuno Oveja Cabras	Músculo Hígado Riñón Grasa Leche	10 20 10 100 2
Monesina (monesina)	Pollo / gallina Pavo Faisán	Músculo Hígado Riñón Grasa	10 10 10 100
Narasina (narasina A)	Ganado vacuno Cerdo Pollo / gallina	Músculo Hígado Riñón Grasa	15 50 15 50
Neomicina (neomicina)	Ganado vacuno Oveja Cabra Cerdo Pollo / gallina Pavo Pato	Músculo Hígado Riñón Grasa Leche Huevos	500 500 10000 500 1500 500
Oxfendazol (suma de los metabolitos expresados como oxfendazol sulfona)	Ganado vacuno Oveja Cerdo Caballo Cabra	Músculo Hígado Riñón Grasa Leche	100 500 100 100 100

Compuesto (residuo marcador)	Especies para los que los LMRs son iguales	Tejidos (aplicables a todas las especies listadas)	LMRs (µg/kg)
Oxytetraciclina (tetraciclina + clortetraciclina + oxitetraciclina)	Ganado vacuno Oveja Cerdo Aves Pescado (sólo músculo) Langostinos (sólo músculo)	Músculo Hígado Riñón Leche Huevos	200 600 1200 100 400
Penicilina G (penicilina G)	Ganado vacuno Cerdo Pollo / gallina	Músculo Hígado Riñón Leche	50 50 50 4
Foxim (foxim)	Oveja Cabras Cerdos	Músculo Hígado Riñón Grasa	50 50 50 400
Ractopamina (ractopamina)	Ganado vacuno Cerdos	Músculo Hígado Riñón Grasa	10 40 90 10
Sarafloxacin (sarafloxacin)	Pollo / gallina Pavo	Músculo Hígado Riñón Grasa	10 80 80 20
Espectinomicina (espectinomicina)	Ganado vacuno Oveja Cerdo Pollo / gallina	Músculo Hígado Riñón Grasa Leche Huevos	500 2000 5000 2000 200 2000
Estreptomycin (estreptomycin)	Ganado vacuno Oveja Cerdo Pollo / gallina Pavo	Músculo Hígado Riñón Grasa Leche	600 600 1000 600 200
Sulfadimidina (sulfadimidina)	Ganado vacuno Oveja Cerdo Aves	Músculo Hígado Riñón Grasa Leche	100 100 100 100 25
Tetraciclina (tetraciclina + clortetraciclina + oxitetraciclina)	Ganado vacuno Oveja Cerdo Aves	Músculo Hígado Riñón Leche Huevos	200 600 1200 100 400
Tiabendazol (tiabendazol + metabolitos)	Ganado vacuno Oveja Cabra Cerdo	Músculo Hígado Riñón Grasa Leche	100 100 100 100 100
Tilmicosina (tilmicosina)	Ganado vacuno Oveja	Músculo Hígado Riñón Grasa	100 1000 300 100
Tylosin (A, B, C, D) (tylosin A)	Ganado vacuno Cerdo Pollo / gallina	Músculo Hígado Riñón Grasa Leche Huevos	100 100 100 100 300

Apéndice 2b: Lista de sustancias evaluadas por el JECFA con distinto LMR en los mismos tejidos en varias especies

Compuesto (residuo marcador)	Especies para los que los LMRs son distintos	Tejidos	LMRs (µg/kg)
Closantel (closantel)	Ganado vacuno Oveja	Músculo (ganado vacuno) Músculo (oveja) Hígado (ganado vacuno) Hígado (oveja) Riñón (ganado vacuno) Riñón (oveja) Grasa (ganado vacuno) Grasa (oveja)	1000 1500 1000 1500 3000 5000 3000 2000
Cialotrina (cialotrina)	Ganado vacuno Oveja Cerdo	Músculo (ganado vacuno, oveja, cerdo) Hígado (ganado vacuno, cerdo) Hígado (oveja) Riñón (ganado vacuno, oveja, cerdo) Grasa (ganado vacuno, oveja, cerdo) Leche (ganado vacuno)	20 20 50 20 400 30
Danoflaxacina (danoflaxacina)	Ganado vacuno Cerdo Pollo / gallina	Músculo (ganado vacuno, pollo / gallina) Músculo (cerdo) Hígado (ganado vacuno, pollo / gallina) Hígado (cerdo) Riñón (ganado vacuno, pollo / gallina) Riñón (cerdo) Grasa (ganado vacuno, cerdo, pollo / gallina)	200 100 400 50 400 200 100
Doramectina (doramectina)	Ganado vacuno Cerdo	Músculo (ganado vacuno) Músculo (cerdo) Hígado (ganado vacuno, cerdo) Riñón (ganado vacuno, cerdo) Grasa (ganado vacuno, cerdo) Leche (ganado vacuno)	10 5 100 30 150 15
Flubendazol (flubendazol)	Cerdo Aves	Músculo (cerdo) Músculo (aves) Hígado (cerdo) Hígado (aves) Huevos (aves)	10 200 10 500 400
Ivermectina (22, 23-dihydro-avermectin B1a)	Ganado vacuno Oveja Cerdo	Hígado (ganado vacuno) Hígado (oveja, cerdo) Grasa (ganado vacuno) Grasa (oveja, cerdo) Leche (ganado vacuno)	100 15 40 20 10
Lincomicina (lincomicina)	Cerdo Pollo / gallina Ganado vacuno (sólo leche)	Músculo (cerdo, pollo / gallina) Hígado (cerdo, pollo / gallina) Riñón (cerdo) Riñón (pollo / gallina) Grasa (cerdo, pollo / gallina) Leche (ganado vacuno)	200 500 1500 500 100 150
Monesina (monesina)	Ganado vacuno Oveja Cabras Pollo / gallina Pavo Faisán	Músculo (todas las especies) Hígado (rumiantes) Hígado (aves) Riñón (todas las especies) Grasa (todas las especies) Leche (ganado vacuno)	10 20 10 10 100 2
Moxidectina (moxidectina)	Ganado Oveja Venado	Músculo (ganado vacuno, venado) Músculo (oveja) Hígado (ganado vacuno, oveja, venado) Riñón (ganado vacuno, oveja, venado) Grasa (ganado vacuno, oveja, venado)	20 50 100 50 500

Compuesto (residuo marcador)	Especies para los que los LMRs son distintos	Tejidos	LMRs (µg/kg)
Espiramicina (espiramicina + neoespiramicina)	Ganado vacuno Cerdo Pollo / gallina	Músculo (ganado vacuno, cerdo, pollo / gallina) Hígado (ganado vacuno, cerdo, pollo / gallina) Riñón (ganado vacuno, cerdo) Riñón (pollo / gallina) Grasa (ganado vacuno, cerdo, pollo / gallina) Leche (ganado vacuno)	200 600 300 800 300 200
Tilmicosina (tilmicosina)	Ganado vacuno Oveja Cerdo Pollo / gallina Pavo	Músculo (ganado vacuno, oveja, cerdo, pavo) Músculo (pollo / gallina) Hígado (ganado vacuno, oveja) Hígado (cerdo) Hígado (pollo / gallina) Hígado (pavo) Riñón (ganado vacuno, oveja) Riñón (cerdo) Riñón (pollo / gallina) Riñón (pavo) Grasa (ganado vacuno, oveja, cerdo) Grasa (pollo / gallina, pavo)	100 150 1000 1500 2400 1400 300 1000 600 1200 100 250
Triclabendazol (keto-triclabendazol)	Ganado vacuno Oveja	Músculo (ganado vacuno) Músculo (oveja) Hígado (ganado vacuno) Hígado (oveja) Riñón (ganado vacuno) Riñón (oveja) Grasa (ganado vacuno, oveja)	250 200 850 300 400 200 100