

COMISIÓN DEL CODEX ALIMENTARIUS



Organización de las Naciones
Unidas para la Alimentación
y la Agricultura



Organización
Mundial de la Salud

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

Julio 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)

DOCUMENTO DE DEBATE SOBRE

LA EXTRAPOLACIÓN DE LOS LÍMITES MÁXIMOS DE RESIDUOS DE MEDICAMENTOS VETERINARIOS A UNA O MÁS ESPECIES

(Preparado por el grupo de trabajo electrónico presidido por la Unión Europea y copresidido por Costa Rica)

Se ruega a los miembros y observadores del Codex que deseen formular observaciones sobre las recomendaciones 1-4, tal como figuran en el Anexo I, que sigan las indicaciones de la carta circular CL 2024/67-RVDF, disponible en la página web del Codex, apartado de cartas circulares¹, o en el apartado de cartas circulares conexas del CCRVDF².

INTRODUCCIÓN

1. El Comité del Codex sobre Residuos de Medicamentos Veterinarios en los Alimentos, en su 25.ª reunión (CCRVDF25, 2021), acordó una serie de reglas para la extrapolación de límites máximos de residuos (LMR) de medicamentos veterinarios a una o más especies³. La Comisión del Codex Alimentarius, en su 44.º período de sesiones (CAC44, 2021), adoptó⁴ la reglas propuestas por el CCRVDF, en su 25.ª reunión, y las incorporó al Anexo C de los Principios de análisis de riesgos aplicados por el CCRVDF del *Manual de procedimiento, Enfoque para la extrapolación de los límites máximos de residuos de medicamentos veterinarios a una o más especies*⁵.
2. El CCRVDF, en su 26.ª reunión (2023), utilizó estas reglas para extrapolar⁶ los LMR para varias sustancias, que posteriormente adoptó la CAC, en su 46.º período de sesiones (2023)⁷, y se incorporaron al documento CX/MRL 2-2023 – *Límites máximos de residuos (LMR) y recomendaciones sobre la gestión de riesgos (RGR) para residuos de medicamentos veterinarios en los alimentos*⁸.

MANDATO

3. El CCRVDF, en su 26.ª reunión, acordó además establecer un grupo de trabajo electrónico (GTE), presidido por la Unión Europea (UE) y copresidido por Costa Rica, para continuar trabajando en la extrapolación de LMR. Se encomendó al GTE trabajar sobre los temas siguientes:
 - Continuar evaluando la extrapolación de LMR para diferentes combinaciones de compuestos y productos, especialmente para considerar la extrapolación de los LMR para el lufenurón, benzoato de emamectina y diflubenzurón en los peces de aleta.

¹ <https://www.fao.org/fao-who-codexalimentarius/resources/circular-letters/es/>

² <https://www.fao.org/fao-who-codexalimentarius/committees/committee-detail/related-circular-letters/es/?committee=CCRVDF>

³ REP21/RVDF25, párr. 105 y Apéndice III.

⁴ REP21/CAC44, párr. 36 ii), Apéndice II.

⁵ <https://openknowledge.fao.org/items/dfc93e42-67f3-4de9-9dad-b33fb1600b32>

⁶ REP23/RVDF26, párr. 34, Apéndice III.

⁷ REP23/CAC46, párr. 36 iii), Apéndice II.

⁸ <https://www.fao.org/fao-who-codexalimentarius/committees/committee/related-standards/es/?committee=CCRVDF>

- Resumir la información disponible sobre la distribución de compuestos en diferentes tejidos de despojos comestibles con vistas a evaluar la posibilidad de extrapolar los LMR a tejidos de despojos comestibles distintos del hígado y el riñón.
- Estudiar las oportunidades de mejorar el potencial de los criterios actuales para la extrapolación entre especies cuando esté justificado, como entre rumiantes y camellos, así como entre la leche de diferentes especies.

PARTICIPACIÓN Y METODOLOGÍA

4. Se inscribieron para participar en el GTE 30 miembros y dos observadores del Codex. Se adjunta la lista de participantes como Apéndice III.
5. Los Presidentes del GTE distribuyeron el primer mensaje al GTE el 27 de febrero de 2024, en español y en inglés. En un documento introductorio, el Presidente explicaba la forma en que entendía el trabajo a realizar y se indicaban las tareas específicas que se debían llevar a cabo. A continuación, se invitó a los miembros del GTE a participar de dos rondas de observaciones, a las que siguieron de un resumen del trabajo realizado y las conclusiones y recomendaciones, que se presentan a continuación. Los documentos detallados y las observaciones que se distribuyeron en el GTE figuran en el Apéndice II a título informativo.

RESUMEN DEL DEBATE

6. El GTE trabajó en las cuatro tareas siguientes:
 - **Tarea 1.** Extrapolación de LMR para el lufenurón, el benzoato de emamectina y el diflubenzurón en los peces de aleta.
 - **Tarea 2.** Elaboración de un posible enfoque para la extrapolación de LMR a los camélidos.
 - **Tarea 3.** Estudio de las oportunidades para mejorar el potencial de los criterios actuales para la extrapolación entre la leche de diferentes especies, con especial atención a la deltametrina y la ivermectina.
 - **Tarea 4.** Elaboración de un posible enfoque para extrapolar los LMR a los tejidos de despojos comestibles distintos del hígado y el riñón, teniendo en cuenta la información disponible sobre la distribución de los compuestos en los tejidos de despojos comestibles.

Tarea 1. Extrapolación de LMR para el lufenurón, el benzoato de emamectina y el diflubenzurón en los peces de aleta

7. Con el fin de establecer si es correcto extrapolar los LMR para el lufenurón, el benzoato de emamectina y el diflubenzurón, el GTE utilizó como punto de partida las reglas de extrapolación que figuran en el Anexo C de los Principios de análisis de riesgos aplicados por el CCRVDF.

Lufenurón

8. El GTE convino en que se cumplen los criterios de extrapolación para el lufenurón y que se puede recomendar su extrapolación a los peces de aleta.

Benzoato de emamectina

9. El GTE observó que el criterio 2b de las reglas de extrapolación establecidas indica que el residuo marcador en la especie de referencia debería ser solamente el compuesto originario o el mismo que el total de residuos de interés toxicológico.
10. Sin embargo, determinados medicamentos veterinarios, como la emamectina (y la ivermectina), están formados por compuestos homólogos, y el residuo marcador es simplemente uno de los homólogos. En sentido estricto, como el residuo marcador es solo una parte del compuesto precursor, no se cumple el criterio 2b. El GTE convino en que la intención del criterio 2b no era excluir la posibilidad de extrapolación para las sustancias que están formadas por compuestos homólogos, y en que se debería modificar este criterio de modo que contemple la posibilidad de extrapolación en los casos en que el residuo marcador sea un homólogo que constituya una parte importante de la sustancia precursora. Se propone un texto específico (véanse las recomendaciones y conclusiones más adelante).
11. Con la enmienda propuesta al criterio 2b, el GTE acordó que se podría recomendar la extrapolación del LMR para el benzoato de emamectina a los peces de aleta.

Diflubenzurón

12. El GTE acordó que no se cumplían los criterios de extrapolación para el diflubenzurón. Concretamente, se ha establecido el LMR en una sola especie, la relación establecida entre el residuo marcador y los residuos totales (M:T) no es 1 y el LMR no se basa en el LC del método analítico. En consecuencia, no se recomienda la

extrapolación del LMR a los peces de aleta.

Tarea 2. Elaboración de un posible enfoque para la extrapolación de LMR a los camélidos.

13. El GTE consideró que su tarea era elaborar un enfoque para extrapolar los LMR a los camélidos, pero no recomendar extrapolaciones de sustancias específicas en el marco de su trabajo actual. Se podrían realizar recomendaciones de sustancias concretas posteriormente, siempre que se acuerden los criterios para ello y si los países miembros proponen compuestos pertinentes para la extrapolación con el fin de incorporarlos a la Parte V de la Lista de prioridades.
14. El enfoque propuesto para extrapolar los LMR a los camélidos se basa en el enfoque que ya ha aceptado el CCRVDF. Sugiere que se permita la extrapolación a los camélidos cuando, a partir de los LMR existentes establecidos según las evaluaciones del JECFA, existan pruebas claras de que el metabolismo es similar entre las diferentes especies.
15. Las reglas actuales del CCRVDF sobre extrapolación se centran en la extrapolación dentro de grupos de especies afines, ya que es dentro de ellos que el metabolismo será más similar. Las reglas actuales identifican cuatro grupos de especies afines: rumiantes, mamíferos no rumiantes, aves y peces de aleta. En el grupo de mamíferos no rumiantes se identifican tres especies: cerdos, caballos y conejos. Los camellos y otros camélidos no se mencionan explícitamente en las reglas existentes, y no se considera que estén alcanzados por ellas.
16. Al igual que los rumiantes, los camélidos regurgitan, vuelven a masticar y a tragar de nuevos los alimentos. Sin embargo, los camélidos tienen un sistema gastrointestinal diferente del de los rumiantes, ya que su estómago cuenta con tres cavidades mientras que el de los verdaderos rumiantes tiene cuatro. Por ello, los camélidos se clasifican como “pseudorumiantes”.
17. Como los camellos no son ni verdaderos rumiantes ni mamíferos monogástricos, la extrapolación de los LMR de rumiantes o mamíferos monogástricos a los camellos conllevaría un mayor grado de incertidumbre que la extrapolación ya aceptada dentro del grupo de rumiantes o del grupo de mamíferos no rumiantes (es decir, cerdos, caballos y conejos). Sin embargo, si las conclusiones sobre los LMR ya alcanzadas para diferentes grupos de especies (rumiantes, mamíferos no rumiantes y especies aviares) indican que el metabolismo es similar entre grupos, esta prueba de la similitud del metabolismo entre especies proporciona la seguridad necesaria para permitir la extrapolación a los camélidos.
18. El GTE estimó que se puede considerar que se ha demostrado mediante pruebas suficientes que el metabolismo entre especies es similar si: a) se han establecido LMR idénticos en al menos una especie rumiante y una especie de mamífero no rumiante a partir de las recomendaciones del JECFA y la relación M:T utilizada por el JECFA es 1 en todos los tejidos para la especie rumiante y la no rumiante, o b) se han establecido LMR idénticos en al menos una especie rumiante, una especie de mamífero no rumiante y una especie aviar en función de las recomendaciones del JECFA, y el JECFA utilizó la misma relación M:T para cada tipo de tejido en las tres especies.

Tarea 3. Estudio de las oportunidades para mejorar el potencial de los criterios actuales para la extrapolación entre la leche de diferentes especies, con especial atención a la deltametrina y la ivermectina.

19. El CCRVDF, en su 26.ª reunión, consideró la posibilidad de extrapolar los LMR en la leche para la deltametrina y la ivermectina. Previamente se habían establecido LMR en la leche para una sola especie (bovinos) a partir de una evaluación del JECFA realizada para ambas sustancias. De acuerdo con los criterios establecidos, se puede realizar la extrapolación a la leche de otros rumiantes si la relación entre el residuo marcador y los residuos totales es $(M:T) = 1$. Dado que la $M:T \neq 1$ para cualquiera de las dos sustancias, el CCRVDF, en su 26.ª reunión, no aceptó la extrapolación a la leche de otros rumiantes.
20. El CCRVDF, en su 26.ª reunión, concluyó que no se cumplen los criterios para la extrapolación establecidos para la deltametrina y la ivermectina, por lo que el GTE consideró que su tarea consistía en evaluar si podría haber un motivo que justificase esta extrapolación, aunque no se cumplan los criterios establecidos y, a partir de esta experiencia, considerar si se deberían recomendar enmiendas a los criterios de extrapolación establecidos.

Deltametrina

21. Se observó que se habían establecido LMR idénticos en tejidos para una serie de especies (bovino, oveja y pollo/gallina), lo que indicaba que el metabolismo era el mismo en las distintas especies, que los informes del JECFA indicaban que los niveles de residuos en la leche de bovino eran bajos (inferiores al LC de 15 µg/l), que no contribuían significativamente a la ingesta de residuos por parte de los consumidores, que los residuos distintos del compuesto precursor tienen una toxicidad reducida en comparación con la del precursor y que, a partir de los LMR existentes, la exposición dietética total a los residuos de deltametrina resultante del uso de la sustancia en medicamentos veterinarios y plaguicidas representa solo el 68 % de la IDA (del cual el 25 % procede del uso

de plaguicidas, y el 43 % del uso de medicamentos veterinarios). Por lo tanto, se sugirió que se podría contar con un margen de seguridad adecuado que compensaría las incertidumbres sobre la exposición de los consumidores si el LMR de la leche de bovino se extrapolaba a la leche de otros rumiantes.

22. Por el contrario, se reconoció que la composición grasa de la leche de rumiantes varía según las especies y que los residuos de la deltametrina en la leche se distribuyen predominantemente en la grasa láctea. Por otra parte, se observó que la relación entre el residuo marcador y los residuos totales en la leche no es 1 y no se tiene la seguridad de que no varíe entre la leche de rumiantes con un contenido de grasa diferente al de la leche de bovino. Las diferencias en el volumen del líquido lácteo son otro factor que puede influir en la concentración de residuos en la leche de diferentes especies de rumiantes. En conjunto, estos factores generan una incertidumbre considerable con respecto a la proporción de residuos de interés toxicológico que estarán presentes en la leche de diferentes especies de rumiantes.
23. Además, se señaló que ya existe un LMR del Codex aplicable a la deltametrina en la leche de animales distintos de los mamíferos marinos, que se determinó para el uso de plaguicidas (50 µg/kg), y que establecer un LMR diferente extrapolando el LMR existente para la leche de bovino (30 µg/kg) crearía más LMR divergentes del Codex.
24. Además, actualmente el Grupo de trabajo electrónico conjunto del CCPR y el CCRVDF está debatiendo la armonización de los LMR para la deltametrina en la leche, por lo que sería conveniente consultar a este GTE conjunto antes de establecer cualquier LMR adicional para la leche por extrapolación.
25. Teniendo en cuenta todas las consideraciones anteriores, el GTE concluyó que en este momento no es apropiado extrapolar el LMR en leche de bovino a la leche de otros rumiantes.

Ivermectina

26. El LMR existente en la leche de bovino de 10 µg/kg se derivó de la parte no utilizada de la IDA cuando se fijó en 0-1 µg/kg de pc por persona (54.ª reunión del JECFA – TRS 900). Posteriormente, el JECFA modificó la IDA a 0-10 de pc por persona (81.ª reunión del JECFA – TRS 997).
27. Se estima que la exposición de los consumidores a los residuos debido a la ingesta de tejidos y leche equivale solo al 9 % de la IDA actual para la ivermectina.
28. El GTE observó que el JECFA ha indicado que el cumplimiento del LMR existente para la leche de bovino requiere desechar una cantidad importante de leche, ya que se tendrían que descartar hasta 11 ordeños (54.ª reunión del JECFA – TRS 900). La ivermectina es altamente lipofílica, por lo que, para las especies que producen leche con mayor contenido de grasa que la del ganado bovino, se puede considerar que tal vez sea necesario desechar una cantidad aún mayor de leche para lograr cumplir con el LMR.
29. Se observó además que el JECFA ha establecido valores M:T diferentes para los tejidos de bovino y ovino, lo que plantea la posibilidad de que la M:T en la leche también pueda variar entre especies.
30. Dado el alto nivel de descarte de leche necesario para cumplir con el LMR, es poco probable que las empresas desarrollen productos con ivermectina dirigidos específicamente a rumiantes en lactación. Por lo tanto, cualquier uso de la ivermectina en rumiantes productores de leche sería un uso no previsto en la etiqueta. Se manifestó cierta incertidumbre a la hora de alentar este uso no previsto, sobre todo porque únicamente se aseguraría el cumplimiento del LMR extrapolado si las normas nacionales o regionales relativas al uso no autorizado fueran lo suficientemente estrictas como para garantizar el descarte de una cantidad sustancial de leche.
31. Además se observó que, dado que los LMR actuales utilizan una proporción relativamente pequeña de la IDA para la ivermectina, si se revisase el LMR actual para la leche de bovino se podría establecer un valor más práctico para su uso en animales en lactación, que exigiría desechar una menor cantidad de leche. Este valor sería más apropiado para proceder a la extrapolación.
32. El GTE observó que, en debates anteriores sobre la extrapolación del LMR de la ivermectina en la leche, se habían expresado ciertas dudas sobre si la ivermectina B1a podía considerarse igual que el compuesto precursor. El criterio 2b de las reglas de extrapolación establecidas indica que el residuo marcador en la especie de referencia debería ser solamente el compuesto originario o el mismo que el total de residuos de interés toxicológico. Sin embargo, ciertos medicamentos veterinarios, entre ellos, la ivermectina (y la emamectina), están formados por compuestos homólogos, y el residuo marcador es simplemente uno de los homólogos. En sentido estricto, como el residuo marcador es solo una parte del compuesto precursor, no se cumple el criterio 2b.
33. El GTE convino en que la intención del criterio 2b no era excluir la posibilidad de extrapolación para las sustancias que están formadas por compuestos homólogos, y en que se debería modificar este criterio de modo que contemple la posibilidad de extrapolación en los casos en que el residuo marcador sea un homólogo que

constituya una parte importante de la sustancia precursora. Se propone un texto específico (véase más abajo).

34. Teniendo en cuenta la considerable cantidad de leche que sería necesario descartar para garantizar el cumplimiento de un LMR extrapolado para la ivermectina en la leche de rumiantes diferentes del ganado bovino, así como la incertidumbre relacionada con el hecho de que el contenido graso de la leche de distintas especies de rumiantes varía considerablemente y que la relación M:T puede variar en la leche de especies diferentes de rumiantes (como ocurren en sus tejidos), el GTE no recomienda la extrapolación del LMR en la leche de bovinos a la leche de otros rumiantes.

Tarea 4. Elaboración de un posible enfoque para extrapolar los LMR a los tejidos de despojos comestibles distintos del hígado y el riñón, teniendo en cuenta la información disponible sobre la distribución de los compuestos en los tejidos de despojos comestibles.

35. Se manifestaron dudas sobre algunas cuestiones fundamentales relacionadas con este trabajo. En particular, se observó que en todo el mundo ya se consumen de forma habitual tejidos de despojos no estándar, y no parece existir ninguna preocupación generalizada por la inocuidad para los consumidores en relación con la correspondiente exposición a residuos. Se concluyó que esto se debe, en gran medida, a que el planteamiento actual a la hora de establecer los LMR y calcular la exposición dietética se puede considerar basado en el “peor de los casos” y, en consecuencia, no se espera que el nivel de exposición a los residuos producido por las dietas que incluyen despojos no estándar supere el experimentado por los consumidores que ingieren la cesta de alimentos estándar utilizada por el JECFA para estimar la exposición de los consumidores a los residuos.
36. Si los niveles de residuos en los tejidos de despojos no estándar ya se consideran inocuos, ¿cuál es el propósito de establecer LMR en estos tejidos? ¿Se trata simplemente de proporcionar un valor para su uso por parte de las autoridades de control de residuos y facilitar el comercio? En caso afirmativo, si los residuos presentes en los tejidos de despojos no estándar ya se consideran inocuos, ¿debería el CCRVDF realizar un cálculo de la exposición utilizando LMR extrapolados a tejidos de despojos no estándar?
37. Se observó que, en la 26.ª reunión del CCRVDF, al menos un miembro argumentó que el motivo de establecer LMR en otros tejidos de despojos es principalmente la necesidad de facilitar el comercio más que garantizar la inocuidad para los consumidores (puesto que ya se da por sentado que los residuos no representan una preocupación para la seguridad de los consumidores). Por otra parte, en el GTE se sostuvo que el ejercicio actual tiene por objeto establecer la inocuidad de concentraciones **específicas** de residuos en los despojos, para lo que se necesitaría una evaluación de la ingesta dietética.
38. En cuanto a los LMR que se deberían utilizar como punto de partida para la extrapolación, se propuso tomar el LMR más alto, ya que así se reduciría al mínimo la posibilidad de hallar residuos no conformes cuando los medicamentos veterinarios se hayan utilizado de acuerdo con las BPV establecidas. Cuando un cálculo de la ingesta dietética (suponiendo que se requiera) indique que se supera el valor de referencia basado en la salud (normalmente, la ingesta diaria admisible (IDA)), se podría considerar el siguiente valor más alto.
39. Se observó que existen pocos datos sobre la distribución de residuos en los tejidos de despojos no estándar y que se deberían considerar diversos tipos de datos para apoyar la validez de los LMR extrapolados. Entre otros, podrían ser datos de especies no afines (incluidas especies de laboratorio), datos para compuestos afines y datos fisicoquímicos. Además, se indicó que, debido al gran número de posibles tejidos de despojos no estándar, no cabe esperar que algún día se cuente con datos de respaldo para todos los tejidos pertinentes. Sería necesario llegar a un acuerdo sobre el número de tejidos para los que sería necesario contar con datos de respaldo.
40. Se sugirió que, en primera instancia, podría resultar de utilidad seleccionar un pequeño número de sustancias en las que centrarse, lo que haría más manejable la tarea de recopilar datos pertinentes sobre la distribución de residuos. Si dicha tarea da resultado, se la podría ampliar a otras sustancias. Con el tiempo, el CCRVDF iría recopilando información sobre la distribución tisular.
41. Un miembro del GTE presentó un posible enfoque para comprobar si una propuesta de extrapolación a tejidos de despojos no estándar se podría considerar razonable desde el punto de vista de la inocuidad para los consumidores. Este enfoque se centra en determinar: i) una relación M:T adecuada para su uso en la estimación de la posible ingesta alimentaria y ii) posibles valores de consumo para tejidos de despojos no estándar, también para su uso en la estimación de la posible ingesta alimentaria.
42. La relación M:T a utilizar sería la media establecida para los tejidos estándar, a la que se aplicaría un factor de incertidumbre. Este factor de incertidumbre se basaría en la variabilidad de la relación M:T para los tejidos estándar.
43. Se utilizaría una gama de valores de consumo para los tejidos de despojos no estándar, lo que contemplaría la posibilidad de que el consumo de tejidos de despojos no estándar sustituya el consumo de uno, dos, tres o los

cuatro tejidos estándar de la cesta de alimentos de la IDMT.

44. Se distribuyó al GTE un ejemplo del enfoque anterior, sobre la posible extrapolación del LMR de la ivermectina para la grasa de cerdo a los despojos no estándar de cerdo.
45. En el Apéndice II figura el enfoque en detalle.
46. El GTE consideró que, para las sustancias cuyo LMR se clasifica como “innecesario” o “no especificado” en tejidos estándar, habría razones de peso para extrapolar esta misma clasificación a los tejidos de despojos no estándar sin más consideraciones, puesto que el CCRVDF ya ha concluido que los residuos de estas sustancias en la dieta no representan un problema de inocuidad para el consumidor. Sin embargo, no estaba claro el significado de los distintos términos utilizados (es decir, “innecesario” frente a “no especificado”), por lo que sería conveniente aclararlos.

CONCLUSIONES/RECOMENDACIONES

47. Se invita al CCRVDF a considerar las conclusiones y recomendaciones del GTE, que se presentan en el Apéndice I, elaboradas a partir de las observaciones formuladas por los miembros y observadores del Codex en respuesta a la carta circular CL 2024/67-RVDF y de los datos e información que se proporcionan en este documento de trabajo.

APÉNDICE I**RECOMENDACIONES PARA LA FORMULACIÓN DE OBSERVACIONES Y SU EXAMEN POR EL CCRVDF, EN SU 27.^a REUNIÓN, RELATIVAS A LA EXTRAPOLACIÓN DE LMR A UNA O MÁS ESPECIES
(para recabar observaciones)****RECOMENDACIÓN 1: Extrapolación de LMR para el lufenurón, el benzoato de emamectina y el diflubenzurón a los peces de aleta.**

- 1.1 El criterio 2b del enfoque para la extrapolación de límites máximos de residuos de medicamentos veterinarios a una o más especies se debería enmendar como sigue:⁹

2b) El residuo marcador en la especie de referencia es solo el compuesto precursor, o es el mismo que el total de los residuos de interés toxicológico, o el estatus del LMR del Codex en la especie de referencia es "innecesario" y se prevé que el principio activo se utilizará en las mismas condiciones (es decir, por las mismas vías de administración y en dosis similares) en ambas especies.

- i. En los casos en que el principio activo sea una combinación de compuestos homólogos, se puede considerar que el residuo marcador es igual que la sustancia precursora cuando se trate de un homólogo que es un componente principal del principio activo.*

- 1.2 El LMR de 1350 µg/kg establecido para el lufenurón en el filete de salmón y trucha se puede extrapolar a los peces de aleta.
- 1.3 De acuerdo con la Recomendación 1.1, el LMR de 100 µg/kg establecido para el benzoato de emamectina en músculo y filete de salmón y trucha se puede extrapolar a los peces de aleta.
- 1.4 No se apoya la extrapolación del LMR establecido para el diflubenzurón en el músculo del salmón.

⁹ Esta misma recomendación figura entre las formuladas por el GTE sobre las oportunidades para mejorar el potencial de los criterios actuales para la extrapolación entre la leche de diferentes especies, con especial atención a la deltametrina y la ivermectina. Propuesta de recomendación del GTE para la ivermectina.

1. LUFENURÓN		LMR existentes	
		Salmón (µg/kg)	Trucha (µg/kg)
Producto	Filete*	1350	1350
¿Se establecieron los LMR a partir de una evaluación completa realizada por el JECFA?	Sí (85.ª reunión del JECFA, 2017 – OMS TRS 1008 (2018))		
¿Es el residuo marcador el compuesto precursor?	Sí		
¿Cuáles son las M:T?	El informe del JECFA (OMS TRS 1008) establece una M:T de 1,0 en todos los tejidos y en la leche. Por tanto, se considera que la M:T es 1.		
¿Se pueden extrapolar los LMR a los peces de aleta?	En principio, sí, ya que se han establecido LMR idénticos en dos especies a partir de las recomendaciones del JECFA. Cabe señalar que el JECFA indicó que no se podían extrapolar a otras especies de peces. Las razones que impidieron al JECFA extrapolarlos a otras especies de peces fueron las siguientes: • El lufenurón es lipofílico y su concentración es mayor en los tejidos grasos. El contenido de grasa en el pescado depende de la especie y de las condiciones de cría. • La disminución de los residuos depende del tiempo transcurrido tras la administración y del aumento del peso corporal, y ambos factores dependen de la temperatura del agua. • No se facilitaron datos sobre la eliminación en especies distintas de los salmónidos. Estas preocupaciones no tienen por qué impedir que el CCRVDF realice la extrapolación, ya que el LMR representa un valor inocuo. Sin embargo, ponen de relieve que, como en el caso de cualquier medicamento veterinario para uso en peces, es necesario que se hayan establecido períodos de suspensión que tengan en cuenta las condiciones locales en las que se utilizará la sustancia.		
LMR propuestos:	Filete*	1350 µg/kg	

* Músculo y piel en proporciones naturales

2. BENZOATO DE EMAMECTINA		LMR existentes	
		Salmón (µg/kg)	Trucha (µg/kg)
Producto	Músculo	100	100
	Filete*	100	100
¿Se establecieron los LMR a partir de una evaluación completa realizada por el JECFA?	Sí (78.ª reunión del JECFA, 2013 – OMS TRS 988 (2014))		
¿Es el residuo marcador el compuesto precursor?	En sentido estricto, no. El residuo marcador es el benzoato de emamectina B1a, que es el componente principal del compuesto precursor (el benzoato de emamectina está formado por un 90 % de benzoato de emamectina B1a y un 10 % de benzoato de emamectina B1b). El GTE considera que se debería enmendar el criterio 2b de extrapolación para que no excluya la posibilidad de realizar la extrapolación cuando el residuo marcador sea uno de los compuestos homólogos que forman la sustancia precursora.		
¿Cuáles son las M:T?	El informe del JECFA (OMS TRS 988) establece una M:T de 0,9 en el músculo y el filete de salmón.		
¿Se pueden extrapolar los LMR a los peces de aleta?	Si se acepta la modificación propuesta del criterio 2b, se puede recomendar la extrapolación (se han establecido LMR idénticos en dos especies a partir de las recomendaciones del JECFA). Cabe señalar que el JECFA observó lo siguiente: • Los residuos de emamectina B1a disminuyen en el músculo con diferentes semividas en función de la temperatura del agua. • Se recomienda un control estricto de las condiciones de tratamiento, la tasa de ingesta de pienso y un programa de seguimiento de residuos para este compuesto, debido a su amplia gama de semividas terminales señaladas en varios estudios y a la variación en la ingesta de pienso dependiendo de las condiciones de vida locales de los peces. Estas preocupaciones no tienen por qué impedir que el CCRVDF realice la extrapolación, ya que el LMR representa un valor inocuo. Sin embargo, ponen de relieve que, como en el caso de cualquier medicamento veterinario para uso en peces, es necesario que se hayan establecido períodos de suspensión que tengan en cuenta las condiciones locales en las que se utilizará la sustancia.		
LMR propuestos:	Filete*	100 µg/kg	

* Músculo y piel en proporciones naturales

3. DIFLUBENZURÓN		LMR existentes
		Salmón (µg/kg)
Producto	Músculo*	10
¿Se establecieron los LMR a partir de una evaluación completa realizada por el JECFA?	Sí (81.ª reunión del JECFA, 2015 – TRS 997; 88.ª reunión del JECFA, 2019 – OMS TRS 1023)	
¿Es el residuo marcador el compuesto precursor?	Sí	
¿Cuáles son las M:T?	El informe del JECFA (OMS TRS 1023) establece una M:T de 0,9 en el filete de salmón.	
¿Se pueden extrapolar los LMR a los peces de aleta?	No, ya que se ha establecido un LMR en una sola especie, la M:T no es 1 y el LMR no se basa en el LC del método analítico.	
LMR propuestos:	No aplica	

* Músculo y piel en proporciones naturales

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

- 2.1 El CCRVDF había acordado previamente que las reglas actuales que figuran en el Anexo C de los *Principios de análisis de riesgos aplicados por el CCRVDF* del Manual de Procedimiento, *Enfoque para la extrapolación de los límites máximos de residuos de medicamentos veterinarios a una o más especies*, no se aplican a los camélidos. Ahora se recomienda un conjunto separado de reglas, específicamente para la extrapolación a los camélidos:

La extrapolación de los LMR a los camélidos puede admitirse si se cumplen los siguientes criterios:

- 1) La extrapolación debería realizarse únicamente entre los mismos tejidos o productos alimentarios de la especie de referencia y de la especie de interés (por ejemplo, de músculo a músculo, de grasa a grasa, etc.).
- 2) El residuo marcador es el compuesto precursor.
 - a. En los casos en que el principio activo sea una combinación de compuestos homólogos, se puede considerar que el residuo marcador es igual que la sustancia precursora cuando se trate de un homólogo que es un componente principal del principio activo.
- 3) Para los tejidos de la carne, se debería considerar la extrapolación de los LMR de las especies de referencia a los camélidos caso por caso si:
 - a. Se han establecido LMR idénticos en al menos una especie rumiante y una especie de mamífero no rumiante a partir de las recomendaciones del JECFA, y la relación M:T utilizada por el JECFA es 1 en todos los tejidos para la especie rumiante y la no rumiante; o bien
 - b. A partir de las recomendaciones del JECFA, se han establecido LMR idénticos en al menos una especie de rumiante, una de mamífero no rumiante y una especie aviar. El JECFA utilizó la misma relación M:T para cada tipo de tejido en las tres especies.
- 4) Cuando se cumplan las condiciones 2 y 3, se debería considerar también la extrapolación de un LMR para la leche en los casos en que la relación M:T utilizada por el JECFA haya sido 1 en la leche.

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

- 3.1 El criterio 2b del Enfoque para la extrapolación de los límites máximos de residuos de medicamentos veterinarios a una o más especies se debería enmendar como sigue:¹⁰

2b) El residuo marcador en la especie de referencia es solo el compuesto precursor, o es el mismo que el total de los residuos de interés toxicológico, o el estatus del LMR del Codex en la especie de referencia es "innecesario" y se prevé que el principio activo se utilizará en las mismas condiciones (es decir, por las mismas vías de administración y en dosis similares) en ambas especies.

- i. En los casos en que el principio activo sea una combinación de compuestos homólogos, se puede considerar que el residuo marcador es igual que la sustancia precursora cuando se trate de un homólogo que es un componente principal del principio activo.*

- 3.2 Actualmente no se recomienda la extrapolación del LMR de la deltametrina en la leche de bovino a la leche de otros rumiantes.
- 3.3 No se recomienda la extrapolación del LMR de la ivermectina en la leche de bovino a la leche de otros rumiantes.
- 3.4 A excepción de la Recomendación 3.1 anterior, no se han mejorado los criterios actuales para la extrapolación entre la leche de diferentes especies.

¹⁰ La misma recomendación figura entre las formuladas por el GTE para la extrapolación de los LMR de lufenurón, benzoato de emamectina y diflubenzurón a los peces de aleta.

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

4.1 Quedan pendientes algunas cuestiones fundamentales (véanse los párrafos 35-46 del documento CX/RVDF 24/27/7) sobre las que sería útil contar con la aportación del CCRVDF para:

4.1.1 Determinar si es necesario seguir trabajando en este sentido y, en caso afirmativo:

4.1.2 Orientar a cualquier futuro GTE sobre la tarea que se le encomiende.

4.2 En particular, se somete a consideración la siguiente pregunta del párrafo 46 del documento CX/RVDF 24/27/7:

Pregunta	Consideraciones
<i>En el caso de sustancias cuyo LMR se clasifica como “innecesario” o “no especificado” en tejidos estándar, ¿podría extrapolarse la misma clasificación a tejidos de despojos no estándar sin más consideraciones?</i>	En el caso de estas sustancias, el CCRVDF ya ha llegado a la conclusión de que los residuos en la dieta no representan un problema de inocuidad para los consumidores. ¿Cuál es la diferencia entre los términos “innecesario” y “no especificado”?

4.3 A partir de las cuestiones planteadas en los párrafos 35-46 y cualquier otra cuestión que los miembros y observadores del Codex puedan indicar, se invita al CCRVDF a proporcionar más orientación con respecto a la Recomendación 4 para permitir realizar un trabajo adicional en un GTE, si procede.

APÉNDICE II**ESPAÑOL****Apéndice al informe del Grupo de trabajo electrónico sobre la extrapolación de los límites máximos de residuos de medicamentos veterinarios a una o más especies****INTERCAMBIOS EN EL GTE****(a título informativo)**

Primera consulta con el GTE – documentos compartidos el 27 de febrero del 2024

Anexo I: Extrapolación de LMR para el lufenurón, el benzoato de emamectina y el diflubenzurón en los peces de aleta utilizando las reglas de extrapolación establecidas

El CCRVDF, en su 26.ª reunión, encargó a este GTE que siguiera trabajando en la extrapolación de los LMR, lo que incluía considerar la extrapolación de LMR para el lufenurón, el benzoato de emamectina y el diflubenzurón en los peces de aleta. A partir de las reglas de extrapolación acordadas en la 25.ª reunión del CCRVDF (que posteriormente se incorporaron al *Manual de procedimiento*) y, teniendo en cuenta el análisis presentado en el cuadro que figura a continuación, se propone al GTE que recomiende la extrapolación para estas sustancias de la siguiente manera:

- Lufenurón: Extrapolación del LMR actual (1350 µg/kg) en el filete a los peces de aleta
- Benzoato de emamectina: Extrapolación del LMR actual (100 µg/kg) en el músculo y filete a los peces de aleta
- Diflubenzurón: No se recomienda la extrapolación

Anexo II – Elaboración de un posible enfoque para la extrapolación de LMR a los camélidos.

Antecedentes

En la 26.^a reunión del CCRVDF, Jordania, Marruecos, la Organización Árabe de Desarrollo Industrial, Normalización y Minería (AIDMSO) y la Unión Internacional de Ciencia y Tecnología de la Alimentación (IUFoST) presentaron un documento de sesión (CRD10) sobre el tema de la extrapolación de los LMR a los camélidos. Tras un debate sobre esta cuestión en la reunión presencial del GTE sobre extrapolación, el CCRVDF acordó que el GTE debería considerar enfoques para extrapolar los LMR de determinados medicamentos veterinarios a los camélidos.

Introducción

El enfoque propuesto en este documento se basa en el enfoque ya aceptado por el CCRVDF para la extrapolación, es decir, propone que se permita la extrapolación a los camélidos cuando, a partir de los LMR existentes establecidos tras las evaluaciones del JECFA, existan pruebas claras de que el metabolismo entre especies es el mismo.

Las reglas actuales del CCRVDF sobre extrapolación se centran en la extrapolación dentro de grupos de especies afines, ya que es dentro de ellos que el metabolismo será más similar. En las reglas actuales se identifican cuatro grupos de especies afines: rumiantes, mamíferos no rumiantes, aves y peces de aleta. Dentro del grupo de mamíferos no rumiantes, se identifican tres especies: cerdos, caballos y conejos. Los camellos y otros camélidos no se mencionan explícitamente en las reglas existentes, y no se considera que estén alcanzados por ellas.

Al igual que los rumiantes, los camélidos regurgitan, vuelven a masticar y a tragar de nuevos los alimentos. Sin embargo, los camélidos tienen un sistema gastrointestinal diferente del de los rumiantes, ya que su estómago cuenta con tres cavidades mientras que el de los verdaderos rumiantes tiene cuatro. Por ello, los camélidos se clasifican como “pseudorumiantes”.

Como los camellos no son ni verdaderos rumiantes ni mamíferos monogástricos, la extrapolación de los LMR de rumiantes o mamíferos monogástricos a los camellos conllevaría un mayor grado de incertidumbre que la extrapolación ya aceptada dentro del grupo de rumiantes o del grupo de mamíferos no rumiantes (es decir cerdos, caballos y conejos). Sin embargo, si las conclusiones sobre los LMR ya alcanzadas tanto para los rumiantes como para los mamíferos no rumiantes indican que el metabolismo es similar en estos dos grupos, se considera que esta prueba de la similitud del metabolismo entre especies de mamíferos proporciona la seguridad necesaria para permitir la extrapolación a los camélidos.

Enfoque propuesto

- (i) La extrapolación debería realizarse únicamente entre los mismos tejidos o productos alimentarios de la especie de referencia y de la especie de interés (por ejemplo, de músculo a músculo, de grasa a grasa, etc.).
- (ii) Se debería considerar la extrapolación de los LMR de las especies de referencia a los camélidos caso por caso si se han establecido LMR idénticos en al menos una especie rumiante y una especie de mamífero no rumiante (cerdo, caballo o conejo).

Nota explicativa: La existencia de LMR idénticos en rumiantes y mamíferos no rumiantes permite fundamentar la suposición de que el metabolismo no varía significativamente de una especie de mamífero a otra.

- (iii) Cuando se cumpla la condición ii), se debería considerar también la extrapolación de un LMR para la leche en los casos en que la relación M:T en la leche = 1.

Nota explicativa: Dado que la condición ii) ofrece garantías de que existe un metabolismo similar entre mamíferos rumiantes y no rumiantes, no es necesario ofrecer garantías adicionales relativas a los residuos en la leche de camélidos específicamente. En aras de la coherencia con las reglas establecidas sobre la extrapolación de un LMR en la leche de una sola especie rumiante a la leche de otros rumiantes, la relación M:T en la leche debería ser 1.

Extrapolaciones de LMR que se pueden considerar teniendo en cuenta los principios anteriores

Véase el cuadro siguiente

Especies para las que ya existen LMR				LMR establecidos (µg/kg)				
Sustancia	Especie rumiante	Especie no rumiante	Otras especies*	Músculo	Grasa	Hígado	Riñón	Leche (rumiantes)
Amoxicilina	Bovino, ovino	Cerdo	Peces de aleta (músculo)	50	50	50	50	4
	Observación sobre el LMR para la leche: Se puede extrapolar el LMR para la leche, ya que el informe del JECFA (OMS TRS 969) establece una IDA microbiológica e indica que el único residuo microbiológicamente activo es la sustancia precursora. Por lo tanto, se considera que la M:T en la leche (así como en los tejidos) es 1 en todas las especies.							
(Procaína) Bencilpenicilina	Bovino	Cerdo	Pollo/gallina	50	-	50	50	4
	Observación sobre el LMR para la leche: Se puede extrapolar el LMR para la leche, ya que el informe del JECFA (OMS TRS 799) utiliza una M:T de 1 en la leche (así como en los tejidos) de todas las especies.							
Ceftiofur	Bovino	Cerdo	-	1000	2000	2000	6000	100
	Observación sobre el LMR para la leche: Se puede extrapolar el LMR para la leche, ya que el resumen de la evaluación (que se puede consultar haciendo clic en el enlace “Buscar en el JECFA” de la página correspondiente de la Base de datos de medicamentos veterinarios) establece que los LMR se expresan como el residuo marcador, desfuroilceftiofur, que representa todos los residuos activos, y solo son estos los que se utilizan para calcular una exposición diaria teórica. Por tanto, se puede considerar que la M:T es 1 en la leche.							
Clenbuterol	Bovino	Caballo		0,2	0,2	0,6	0,6	0,05
	Observación sobre el LMR para la leche: Se puede extrapolar el LMR para la leche, ya que el resumen de la evaluación (que se puede consultar haciendo clic en el enlace “Buscar en el JECFA” de la página correspondiente de la Base de datos de medicamentos veterinarios) establece que el fármaco precursor es el residuo marcador y representa de 100 % de los residuos en la leche. Por tanto, se puede considerar que la M:T es 1 en la leche.							
Clortetraciclina/ Oxitetraciclina/ Tetraciclina	Bovino, oveja	Cerdo	Aves de corral	200	-	600	1200	100
	Observación sobre el LMR para la leche: Se puede extrapolar el LMR para la leche, ya que el informe del JECFA (OMS TRS 888) utiliza una M:T de 1 en la leche (así como en los tejidos y el huevo).							
Colistina	Bovino, oveja, cabra	Cerdo, conejo	Pollo/gallina, pavo	150	150	150	200	50
	Observación sobre el LMR para la leche: No se puede extrapolar el LMR para la leche, ya que la evaluación del JECFA (WHO TRS 939) utiliza una M:T de 0,8 en la leche. Como la M:T no es 1 en la leche, no se puede extrapolar el LMR para la leche.							
Cialotrina	Bovino, oveja	Cerdo	-	20	400	20	20	30
	Observación sobre el LMR para la leche: Se puede extrapolar el LMR para la leche, ya que el informe del JECFA (WHO TRS 900) utiliza una M:T de 1 en la leche (así como en los tejidos).							
Dexametasona	Bovino	Cerdo, caballo	-	1	-	2	1	0,3
	Observación sobre el LMR para la leche: Se puede extrapolar el LMR para la leche, ya que el informe del JECFA (OMS TRS 851) indica que, aunque la dexametasona experimenta un amplio metabolismo, los metabolitos no mostraron ninguna actividad biológica. En consecuencia, se							

Especies para las que ya existen LMR				LMR establecidos (µg/kg)				
	puede considerar que el residuo marcador (dexametasona) representa el total de residuos de interés toxicológico (es decir, puede considerarse que la M:T es 1).							
Diclazuril	Oveja	Conejo	Aves de corral	500	1000	3000	2000	-
	Observación sobre el LMR para la leche: No hay extrapolación, ya que no existe LMR a partir del cual hacerla							
Dihidroestreptomicina/ Estreptomicina	Bovino, oveja	Cerdo	Pollo/gallina	600	600	600	1000	200
	Observación sobre el LMR para la leche: Se puede extrapolar el LMR para la leche. La evaluación del JECFA (TRS 855) indica que “la relación entre el residuo marcador y el residuo total es incierta, aunque se predijo que hay poco metabolismo de cualquiera de los dos fármacos y la relación puede ser cercana a la unidad”. En el cálculo de la exposición del JECFA se utilizó una relación M:T de 1.							
Febantel/ Fenbendazol/ Oxfendazol	Bovino, oveja, cabra	Cerdo, caballo	-	100	100	500	100	100
	Observación sobre el LMR para la leche: Se puede extrapolar el LMR para la leche. El informe del JECFA (TRS 815) indica que los metabolitos presentes como residuos principales en los tejidos comestibles son el oxfendazol, el fenbendazol y la sulfona de oxfendazol. El residuo marcador se estableció como la suma de estos tres residuos y la exposición del consumidor se calculó utilizando una M:T de 1.							
Flumequina	Bovino, oveja	Cerdo	Pollo/gallina, trucha (músculo)	500	1000	500	3000	-
	Observación sobre el LMR para la leche: No hay extrapolación, ya que no existe LMR a partir del cual hacerla.							
Gentamicina	Bovino	Cerdo	-	100	100	2000	5000	200
	Observación sobre el LMR para la leche: Se puede extrapolar el LMR para la leche, ya que la evaluación del JECFA (TRS 888) utiliza una M:T de 1 en la ingesta del consumidor.							
Levamisol	Bovino, oveja	Cerdo	Aves de corral	10	10	100	10	-
	Observación sobre el LMR para la leche: No hay extrapolación, ya que no existe LMR a partir del cual hacerla.							
Narasina	Bovino	Cerdo	Pollo/gallina	15	50	50	15	-
	Observación sobre el LMR para la leche: No hay extrapolación ya que no existe LMR a partir del cual hacerla.							
Neomicina	Bovino, oveja, cabra	Cerdo	Pollo/gallina, pato, pavo	500	500	500	10000	1500
	Observación sobre el LMR para la leche: Se puede extrapolar el LMR para la leche, ya que la evaluación del JECFA (TRS 918) indica que el fármaco precursor, la neomicina, representa todos los residuos presentes (es decir, puede considerarse que la M:T es 1).							
Foxim	Oveja, cabra	Cerdo	-	50	400	50	50	-
	Observación sobre el LMR para la leche: No hay extrapolación, ya que no existe LMR a partir del cual hacerla.							
Ractopamina	Bovino	Cerdo	-	10	10	40	90	-
	Observación sobre el LMR para la leche: No hay extrapolación, ya que no existe LMR a partir del cual hacerla.							

Especies para las que ya existen LMR				LMR establecidos (µg/kg)				
Espectinomicina	Bovino, oveja	Cerdo	Pollo/gallina	500	2000	2000	5000	200
	Observación sobre el LMR para la leche: Se puede extrapolar el LMR para la leche, ya que el informe del JECFA (OMS TRS 888) indica que el fármaco precursor es el único residuo microbiológicamente activo en la leche, lo que indica que la M:T es 1 en la leche.							
Espiramicina	Bovino	Cerdo	Pollo/gallina	200	300	600	300	200
	Observación sobre el LMR para la leche: Se puede extrapolar el LMR para la leche. El residuo marcador en el ganado bovino es la suma de las concentraciones de espiramicina y neoespiramicina. El informe del JECFA (TRS 879) indica que estos dos residuos representan el 100 % del total de residuos en la leche, es decir, que la M:T en la leche es 1.							
Tiabendazol	Bovino, oveja, cabra	Cerdo	-	100	100	100	100	100
	Observación sobre el LMR para la leche: Se puede extrapolar el LMR para la leche. El residuo marcador es la suma de tiabendazol y 5-hidroxitiabendazol. El informe del JECFA (TRS 832) indica que los residuos totales pueden aproximarse a la suma de tiabendazol y 5-hidroxitiabendazol, que se utiliza como M:T.							
Tilosina	Bovino	Cerdo	Pollo/gallina	100	100	100	100	100
	Observación sobre el LMR para la leche: Se puede extrapolar el LMR para la leche. El informe del JECFA (TRS 954) indica que el residuo marcador es la tilosina A, que representa aproximadamente el 100 % de los residuos microbiológicamente activos (excepto en la miel). Por tanto, se puede considerar que la M:T es 1.							

* La existencia de LMR idénticos en especies distintas de los rumiantes y los mamíferos no rumiantes proporciona una garantía adicional de que el metabolismo es el mismo entre las especies.

Tareas para los miembros del grupo de trabajo electrónico:

1. Formular observaciones sobre el enfoque propuesto anteriormente.
2. Comentar si, en caso de que se pueda aprobar este enfoque, se debería recomendar de manera inmediata realizar las extrapolaciones arriba mencionadas, o si las recomendaciones de extrapolación para sustancias individuales solo deberían tener lugar tras peticiones de los países miembros, en función de la necesidad de estas sustancias para el tratamiento de camélidos.

Anexo III: Estudio de las oportunidades para mejorar el potencial de los criterios actuales para la extrapolación entre la leche de diferentes especies, con especial atención a la deltametrina y la ivermectina.

Antecedentes

El CCRVDF, en su 26.ª reunión, consideró la posibilidad de extrapolar los LMR para la deltametrina y la ivermectina en la leche. Para ambas sustancias, los LMR en la leche se habían establecido previamente en una sola especie (bovino) a partir de una evaluación del JECFA. De acuerdo con los criterios acordados, se puede realizar la extrapolación a la leche de otros rumiantes en estos casos si la relación entre el residuo marcador y los residuos totales (M:T) = 1. Dado que, tanto en el caso de la deltametrina como en el de la ivermectina, la relación M:T $\neq$ 1, no se aceptó la extrapolación a la leche de otros rumiantes.

El CCRVDF encomendó al GTE sobre la extrapolación la tarea de considerar otros enfoques para la extrapolación de los LMR en la leche entre especies.

Dado que las reglas de extrapolación existentes no se acordaron sino hasta la 25.ª reunión del CCRVDF, consideramos que es demasiado pronto para intentar revisar estos criterios de extrapolación por defecto. Proponemos que, en su lugar, en aquellos casos en los que el CCRVDF lo considere conveniente (como en lo que respecta a la deltametrina y la ivermectina), el GTE considere si existen factores particulares que justifiquen la extrapolación a pesar de que no se cumplan los criterios por defecto. Con el tiempo, es posible que la experiencia adquirida a través de estas consideraciones realizadas caso por caso proporcione la base para contar con un conjunto más general de factores a tener en cuenta al examinar las sustancias que no satisfacen del todo los criterios por defecto.

Consideraciones relativas a la deltametrina:

En el período previo a la 26.ª reunión del CCRVDF, el GTE convino en que los criterios de extrapolación no se cumplieran para la leche, porque se había establecido un LMR para la leche en una sola especie rumiante y la M:T $\neq$ 1 (véase [CX/RVDF 23/26/7](#)).

En el caso de la deltametrina, no parece que se haya establecido formalmente una M:T para la leche. El JECFA, en su 52.ª reunión (OMS TRS 893), informó de que la deltametrina precursora representaba entre el 42 y el 55 % del residuo total en la grasa de la leche. El JECFA, en su 60.ª reunión (OMS TRS 918), tampoco proporcionó un valor de M:T para la leche. El JECFA, en su 52.ª reunión, informó asimismo que la mayoría de los residuos de deltametrina se distribuyen predominantemente en la grasa de la leche.

El JECFA, en su 52.ª reunión, informó que los residuos distintos del compuesto precursor tienen una toxicidad reducida en comparación con la de este último.

El JECFA, en su 52.ª reunión, informó de que los residuos en la leche de bovino eran <LC (15 µg/L), por lo que el LMR se estableció en el doble de este nivel. El JECFA no incluyó los residuos en la leche en su cálculo de la ingesta, e indicó que el contenido de residuos en la leche de bovino se considera demasiado bajo para que su aportación a la ingesta alimentaria sea significativa y que, en realidad, se puede ignorar.

El hecho de que se hayan establecido LMR idénticos en tejidos para una serie de especies (bovino, oveja y pollo/gallina) es un importante indicador de que el metabolismo es el mismo en las especies.

Aunque la composición grasa de la leche de diferentes rumiantes podría afectar a la disposición de los residuos, lo que probablemente daría lugar a niveles más elevados de residuos en la leche de especies que producen leche con un alto contenido de grasa, dado que los residuos en la leche de bovino son <LC, cabe esperar que, incluso en la leche con alto contenido de grasa, los residuos contribuyan de forma muy limitada a la ingesta alimentaria total de residuos.

El JECFA, en su 60.ª reunión, informa de que la cantidad total de la IDA constituida por la ingesta de residuos debida al uso de plaguicidas (25 % de la IDA) y de medicamentos veterinarios (43 %) será del 68 %. Este valor deja un margen de seguridad más que adecuado para cubrir la incertidumbre relacionada con la posibilidad de que la leche con alto contenido de grasa pueda contener residuos en un nivel ligeramente superior al observado en la leche de bovino. Por otra parte, ya se han establecido LMR para la deltametrina en bovino (tejidos y leche), oveja (tejidos), pollo/gallina (tejidos y huevos) y salmón (músculo), por lo que la probabilidad de que sea necesario utilizar esta parte

restante de la IDA para establecer LMR en el futuro es extremadamente baja.

Además, como para cualquier fármaco veterinario, se debería establecer un período de suspensión que garantice el cumplimiento del LMR. Si se da a los productos un uso no previsto en la etiqueta, se deberían establecer normas nacionales o regionales con respecto al uso de este tipo para garantizar que el período de suspensión que se aplica contemple un margen de seguridad adecuado. De este modo, aunque en un momento dado el nivel de residuos en la leche de algunos rumiantes distintos del ganado bovino supere ligeramente el observado en la leche de los bovinos, no se superará el LMR y la exposición de los consumidores a estos residuos se mantendrá en un nivel inocuo (es decir, por debajo del LMR).

Propuesta de recomendación del GTE para la deltametrina:

El LMR de 30 µg/kg establecido para la leche de bovino se puede extrapolar a la leche de rumiantes distintos del ganado bovino.

Consideraciones relativas a la ivermectina:

En el período previo a la 26.^a reunión del CCRVDF, el GTE convino en que los criterios de extrapolación no se cumplían para la leche, porque se había establecido un LMR para la leche en una sola especie rumiante y la M:T ≠ 1 (véase [CX/RVDF 23/26/7](#)). Manifestó igualmente cierto grado de incertidumbre con respecto a si puede considerarse que la ivermectina B1a y el compuesto precursor son lo mismo.

En su 54.^a reunión (TRS 900), el JECFA recomendó un LMR temporal de 10 µg/kg para la ivermectina en la leche de bovino. Se facilitó un estudio de residuos en la leche para el que se utilizaron dos razas bovinas. El LMR se derivó de la parte no utilizada de la IDA (21 µg de 60 µg/persona quedaron disponibles para su uso en la recomendación de un LMR en la leche, es decir, aproximadamente el 35 % de la IDA). Una concentración de 10 µg/kg de ivermectina B1a en la leche daría lugar a la ingesta de 15 µg adicionales en el caso de una ingesta diaria de 1,5 kg de leche. El JECFA reconoció que este LMR significaría que habría que desechar la leche de hasta 11 ordeños (cabe observar que este comentario se refería a la vía de administración tópica utilizada en el estudio).

En su 58.^a reunión (TRS 911), el JECFA consideró otro estudio de residuos por administración tópica en bovinos en lactación. Se recogieron muestras de leche a intervalos de aproximadamente 12 horas en los días 1 a 9 posteriores al tratamiento y una sola muestra en la mañana del décimo día. Las concentraciones de ivermectina B1a en la leche alcanzaron un pico al cabo de 3-4 días y disminuyeron durante los últimos 5 días. Todas las muestras de leche recogidas de los animales tratados contenían residuos detectables. Ninguna de las muestras recogidas los días 9 y 10 presentaba concentraciones superiores a 10 µg/kg. A partir de la evaluación de la 58.^a reunión del JECFA, el LMR temporal de la leche pasó a ser un LMR completo.

Las evaluaciones del JECFA establecen un nivel inocuo de residuos en la leche, aunque destacan que solo se alcanzará un nivel de residuos inferior tras el descarte de una cantidad muy considerable de leche.

Desde el punto de vista de la inocuidad, no hay ninguna razón por la que un LMR de 10 µg/kg sea menos inocuo para la leche de rumiantes distintos del ganado bovino en comparación con la leche de bovino. Sin embargo, la ivermectina es altamente lipofílica y, para las especies que producen leche con mayor contenido de grasa que el ganado bovino, tal vez sea necesario desechar una cantidad aún mayor de leche para lograr cumplir con el LMR.

Cabe señalar que el JECFA, en su 88.^a reunión (TRS 1023), informó que actualmente no existen aprobaciones para la aplicación de formulaciones de ivermectina al ganado lechero en lactación, algo que no resulta sorprendente teniendo en cuenta la gran cantidad de leche que es necesario descartar para alcanzar el LMR. En consonancia con esto, parece muy poco probable que las empresas desarrollen productos con ivermectina dirigidos específicamente a rumiantes en lactación que no sean bovinos. En consecuencia, si el Codex acuerda extrapolar el LMR para la ivermectina a la leche de rumiantes que no sean bovinos, es probable que cualquier uso en estas especies sea un uso no previsto en la etiqueta y, en consecuencia, el cumplimiento del LMR solo se garantizará si las normas nacionales o regionales con respecto a este tipo de uso son lo suficientemente estrictas como para garantizar un descarte sustancial de leche.

En relación con la cuestión planteada en el primer párrafo, sobre las dudas existentes en torno a si se puede considerar a la ivermectina B1a como igual al compuesto precursor, la ivermectina está formada por dos compuestos

homólogos, la ivermectina B1a y la ivermectina B1b, en una proporción de 80 a 20. Así pues, aunque la ivermectina no está compuesta exclusivamente por ivermectina B1a, esta última es su componente predominante. Además, el JECFA, en su 54.ª reunión, (TRS 900) informó que, en la leche, la contribución de los residuos de ivermectina B1b a la concentración de residuos totales era insignificante y, por lo general, inferior al LD (1 µg/kg). Por lo tanto, el hecho de que la ivermectina B1a no constituya la totalidad del compuesto precursor no se considera un obstáculo para extrapolar el LMR.

Por último, el JECFA, en su 81.ª reunión (TRS 997), revisó la IDA para la ivermectina: la IDA de 0-1 µg/kg se modificó a 0-10 µg/kg, por lo que, mientras que los LMR en los tejidos y la leche antes representaban aproximadamente el 90 % de la IDA, se puede considerar que con esta revisión integran solo el 9 % de la IDA.

Propuesta de recomendación del GTE para la ivermectina

El LMR actual de 10 µg/kg en la leche supone un valor inocuo para la leche de todos los rumiantes y proporcionaría un punto de referencia inocuo a efectos comerciales. Sin embargo, debido a la gran cantidad de leche que es necesario desechar para alcanzar este LMR, es muy poco probable que la extrapolación consiga animar a las empresas a desarrollar productos con ivermectina específicamente para su uso en rumiantes en lactación. Al reflexionar sobre la posibilidad de la extrapolación, se alienta a los miembros del GTE a considerar si las disposiciones de sus países relativas al uso no previsto en la etiqueta son lo suficientemente estrictas como para garantizar que la cantidad de leche desecheda sería suficiente para garantizar el cumplimiento del LMR extrapolado.

También se podría considerar la posibilidad de recomendar que, en vista de que se aumentó la IDA como resultado de la evaluación del JECFA, en su 81.ª reunión, se pida al JECFA que reconsidere el LMR para la leche de bovino con miras a establecer un LMR que no requiera un descarte sustancial de leche.

Antes de proponer una recomendación general del GTE parecería apropiado examinar las observaciones de los miembros del GTE en relación con lo anterior.

Observaciones recibidas de los miembros del GTE.**Observaciones del Canadá sobre el GTE del CCRVDF – Extrapolación de LMR para medicamentos veterinarios**

El Canadá agradece al Presidente y el Copresidente su labor al frente de este proyecto y el haber brindado al Canadá la oportunidad de participar en el Grupo de trabajo electrónico para la extrapolación de LMR para medicamentos veterinarios.

Véanse nuestras observaciones como sigue.

Anexo I: Extrapolación de LMR para el lufenurón, el benzoato de emamectina y el diflubenzurón en los peces de aleta utilizando las reglas de extrapolación establecidas.

El Canadá desea formular una observación relativa a las sustancias medicamentosas que consisten en una mezcla de compuestos homólogos. De acuerdo con los criterios para extrapolar los LMR que se explican en el documento de debate, es necesario que el residuo marcador sea únicamente el compuesto precursor (con la excepción de los casos en los que un LMR se clasifica como “innecesario”). Sin embargo, en el caso de las sustancias medicamentosas que contienen compuestos homólogos (por ejemplo, benzoato de emamectina), independientemente del homólogo elegido, el residuo marcador no representaría la totalidad del compuesto precursor, lo que impediría que dichas sustancias cumplieran los criterios generales para la extrapolación. Esta cuestión también se planteó en el Anexo III para la extrapolación de la ivermectina en la leche, lo que generó incertidumbre en el GTE. El Canadá propone que se modifiquen los criterios generales de extrapolación para incluir las sustancias medicamentosas que consisten en compuestos homólogos, donde el residuo marcador es el homólogo que representa la mayor proporción de la sustancia precursora.

Anexo II: Elaboración de un posible enfoque para la extrapolación de LMR a los camélidos.

El Canadá no se opone al enfoque propuesto para la extrapolación de LMR a los camélidos. Sin embargo, el Canadá señala que se han publicado muy pocos métodos analíticos de residuos para los residuos de medicamentos veterinarios en camélidos. Por lo tanto, existe la preocupación de que no existan métodos analíticos reglamentarios adecuados para respaldar los LMR propuestos. En particular, los LMR para la dexametasona y el clenbuterol son bastante bajos, y no se debería dar por sentado que los métodos validados en otras especies vayan a tener un rendimiento similar en los camélidos.

Anexo III: Estudio de las oportunidades para mejorar el potencial de los criterios actuales para la extrapolación entre la leche de diferentes especies, con especial atención a la deltametrina y la ivermectina.

No hay observaciones por el momento.

Observaciones de Francia

Francia apoya las propuestas de extrapolación para las especies de peces, la leche de camélidos y la deltametrina en la leche. Observamos que el valor actual del LMR para la ivermectina en la leche de bovino es muy bajo, lo que puede dificultar el establecimiento de un período de suspensión a nivel nacional. A este respecto, Francia agradecería que se estudiara más a fondo esta propuesta y estaría dispuesta a solicitar al JECFA que reconsiderara este LMR en la leche teniendo en cuenta la IDA establecida por el JECFA, en su 81.ª reunión.

Observaciones de Italia sobre WK 3242/2024**CCRVD – Solicitud de observaciones del GTE sobre la extrapolación de los límites máximos de residuos de medicamentos veterinarios a una o más especies****Anexo I**

Al examinar las extrapolaciones contempladas en el Anexo I relativas a los peces de aleta, se observa que los límites máximos de residuos (LMR), propuestos para el lufenurón y el benzoato de emamectina, se ajustan al enfoque para la extrapolación de una o más especies a otra o más especies de los LMR de sustancias farmacológicamente activas, de conformidad con el Reglamento (CE) n.º 470 /2009, por el que se establecen procedimientos comunitarios para la fijación de los límites de residuos de las sustancias farmacológicamente activas en los alimentos de origen animal, así como con arreglo al Reglamento (UE) 2017/880, por el que se establecen normas sobre el uso de un límite máximo de residuos establecido para una sustancia farmacológicamente activa en un producto alimenticio determinado para otro producto alimenticio derivado de la misma especie y de un límite máximo de residuos establecido para una sustancia farmacológicamente activa de una o más especies para otras especies.

En cuanto al diflubenzurón, se hace referencia al Reglamento de Ejecución (UE) 2019/1881 de la Comisión, que modifica el Reglamento (UE) n.º 37/2010 para clasificar la sustancia diflubenzurón en lo que respecta a su límite máximo de residuos. A continuación, se presenta un extracto del informe de evaluación del CVMP de la EMA (EMA/CVMP/115336/2018) que dio lugar a la reclasificación y que indica la orientación que queremos apoyar para la extrapolación de los LMR a los peces de aleta.

“De conformidad con el artículo 5 del Reglamento (CE) n.º 470/2009, el CVMP debe considerar la posibilidad de extrapolar su recomendación sobre límites máximos de residuos en una especie a otras especies destinadas a la producción de alimentos y a otros productos. Sobre la base de la similitud del metabolismo entre el salmón y otros peces de aleta, por lo general un LMR recomendado en salmónidos puede extrapolarse a otros peces de aleta. Sin embargo, en este caso en el que el principal motivo de preocupación es un metabolito, no se recomienda la extrapolación si no existen pruebas de que este metabolito no se forma en ninguna cantidad relevante en ninguna de las especies de que se trate.”

Anexo II

Reconocemos la necesidad de establecer LMR para diversos productos con el fin de facilitar el comercio internacional y proteger la seguridad alimentaria y, por lo tanto, apoyamos la extrapolación de LMR para sustancias farmacológicamente activas a los camélidos según los tres enfoques propuestos. Además, se propone considerar el artículo 115 párrafo 1 letra a) y b) del Reglamento (UE) 2019/6, en referencia a los tiempos de espera para medicamentos utilizados al margen de los términos de la autorización de comercialización en el caso de especies animales productoras de alimentos, del que se reproduce el extracto para mayor comodidad.

“Tiempo de espera para medicamentos utilizados al margen de los términos de la autorización

de comercialización en el caso de especies animales productoras de alimentos

1. A efectos de los artículos 113 y 114, a menos que un medicamento utilizado tenga un tiempo de espera indicado en el resumen de las características del medicamento para la especie animal en cuestión, el veterinario establecerá el tiempo de espera según los criterios siguientes:

a) para la carne y las vísceras de mamíferos, aves de corral y aves de caza de cría productoras de alimentos, el tiempo de espera no será inferior a:

i) el tiempo de espera más largo que figure en el resumen de las características del medicamento para la carne y los despojos, multiplicado por 1,5;

ii) veintiocho días, si el medicamento no está autorizado para animales productores de alimentos;

iii) un día, si el tiempo de espera del medicamento es igual a cero y se utiliza en una familia taxonómica distinta de las especies de destino autorizadas;

b) para la leche procedente de animales que producen leche para consumo humano, el tiempo de espera no será

inferior a:

- i) el tiempo de espera más largo para la leche que figure en el resumen de las características del medicamento para cualquier especie animal, multiplicado por 1,5;
- ii) siete días, si el medicamento no está autorizado para animales que producen leche para consumo humano;
- iii) un día, si el tiempo de espera del medicamento es igual a cero.”

Se deberían hacer las recomendaciones de extrapolación para cada sustancia a petición de los países miembros, en función de la necesidad para el tratamiento de los camélidos.

Actualmente las importaciones de carne y leche de camello están reguladas por las normas de la UE; por lo tanto, en cuanto a cualquier aspecto de los LMR, la Comisión Europea también es responsable en nombre de todos los Estados miembros. Al tratarse, en realidad, de un asunto armonizado a nivel de la UE, no se puede dejar a la elección de cada Estado miembro.

De hecho, la legislación europea establece la lista de países y fábricas autorizados a realizar envíos a la UE y los certificados sanitarios exigidos.

En este caso, la leche de camello puede proceder de los Emiratos Árabes Unidos y la carne de camélido, de una serie de países que figuran en el Reglamento (UE) 2021/404. En los últimos 4 años no se han efectuado importaciones de estos productos a través de los PCF (puestos de control fronterizo) italianos.

En el caso de las importaciones, los envíos se someterían a un seguimiento o, de ser necesario, a verificaciones ante sospechas, de conformidad con las normas pertinentes de la UE. Si se encuentran residuos, se aplicaría el Reglamento (UE) 470/2018.

Anexo III

Concretamente en cuanto a la posibilidad de extrapolar los LMR de la deltametrina e ivermectina entre leche de diferentes especies, se considera que la revisión de los criterios requiere cautela y un análisis específico en profundidad, teniendo en cuenta, por un lado, la posibilidad real de “incentivar” los usos no previstos en la etiqueta, debido a la gran cantidad de leche que se debe desechar y, por otra parte, la posibilidad de que sustancias farmacológicamente activas muy lipofílicas, como las que nos ocupan, puedan estar más presentes como residuos en la leche con mayor contenido graso que la de los bovinos, como en este caso la de los rumiantes distintos de los bovinos, especialmente si no se respetan los tiempos de espera. Por otra parte, una revisión de los LMR en los bovinos sería una solución que cabría considerar.

Observaciones de los Estados Unidos de América sobre los anexos I, II y III del Grupo de trabajo electrónico (GTE) sobre extrapolación

Los Estados Unidos agradecen los esfuerzos de la Unión Europea y Costa Rica relativos al tema de la extrapolación. Ofrecemos para la consideración del GTE las siguientes observaciones sobre los anexos proporcionados al grupo.

Criterios actuales

Los Estados Unidos consideran que podría ser necesario añadir un pequeño texto al actual criterio de extrapolación 2b, que exige que el residuo marcador sea el compuesto precursor. Los Estados Unidos recuerdan que el motivo de este requisito es asegurar que el metabolismo, que puede diferir cualitativamente entre especies, no tenga que producirse para que el residuo marcador esté presente. Como hemos visto ahora con compuestos como la ivermectina y la emamectina, hay casos en los que el residuo marcador es el componente principal del compuesto precursor, pero no es verdaderamente precursor en sentido estricto. Dado que los criterios existentes no permiten que los componentes principales se consideren iguales a los precursores, los compuestos como la ivermectina y la emamectina quedan excluidos de la extrapolación desde el punto de vista del procedimiento, aunque se cumpla la intención original. Por lo tanto, los Estados Unidos proponen que el CCRVDF considere la posibilidad de añadir un inciso al criterio 2b, como sigue:

2b) El residuo marcador en la especie de referencia es solo el compuesto precursor, o es el mismo que el total de los residuos de interés toxicológico, o el estatus del LMR del Codex en la especie de referencia es "innecesario" y se prevé que el principio activo se utilizará en las mismas condiciones (es decir, por las mismas vías de administración y en dosis similares) en ambas especies.

- i. En los casos en que el principio activo sea una combinación de compuestos homólogos, se puede considerar que el residuo marcador es igual que la sustancia precursora cuando se trate de un homólogo que es un componente principal del principio activo.*

Anexo I: Extrapolación de LMR para el lufenurón, el benzoato de emamectina y el diflubenzurón en los peces de aleta***Lufenurón***

Los Estados Unidos están de acuerdo en que se cumplen los criterios para extrapolar los LMR de lufenurón en el filete de salmón y trucha al filete de todos los peces de aleta.

Cabe notar que en el informe de la 85.^a reunión del JECFA se indicó específicamente que el Comité no podría realizar las extrapolaciones a todos los peces de aleta. Antes de extrapolar los LMR existentes, los Estados Unidos sugieren que el CCRVDF confirme con el JECFA que la imposibilidad de extrapolación no se deba a un motivo específico relacionado con la salud de los consumidores.

Benzoato de emamectina

No se cumplen los criterios para extrapolar los LMR de emamectina en el filete y músculo de salmón y trucha al filete y músculo de todos los peces de aleta porque el residuo marcador no es realmente el compuesto precursor. Sin embargo, tal como observaron el Presidente y Copresidente, el residuo marcador es el principal componente del compuesto precursor. Los Estados Unidos sugieren que el CCRVDF añada un inciso a los criterios actuales para que se contemplen compuestos como la emamectina, en los que el residuo marcador es uno de los principales compuestos homólogos que forman el compuesto precursor (véase la observación anterior sobre los criterios actuales). De este modo, el CCRVDF podría extrapolar los LMR de emamectina en el filete y el músculo de salmón y trucha al filete y el músculo de todos los peces de aleta.

Diflubenzurón

Los Estados Unidos están de acuerdo en que no se cumplen los criterios para extrapolar el LMR en el músculo más piel en proporciones naturales de salmón al músculo más piel en proporciones naturales de todos los peces de aleta.

Anexo II: Elaboración de un posible enfoque para la extrapolación de LMR a los camélidos

Criterios de extrapolación propuestos

Los Estados Unidos proponen reforzar los criterios de extrapolación propuestos aplicando algunos de los principios que figuran en los criterios de extrapolación existentes para especies afines y teniendo en cuenta el examen exhaustivo de la información sobre especies de camélidos presentado en la 26.^a reunión del CCRVDF por Jordania, Marruecos, la Organización Árabe para el Desarrollo Industrial, la Normalización y la Minería (AIDSMO) y la Unión Internacional de Ciencia y Tecnología de la Alimentación (IUFoST)¹.

Los criterios de extrapolación establecidos para especies afines exigen que el residuo marcador sea el compuesto precursor. Los Estados Unidos recuerdan que el motivo para contar con este criterio es asegurar que el metabolismo, que puede diferir cualitativamente entre especies, no tenga que producirse para que el residuo marcador esté presente. Dado que en los actuales criterios de extrapolación del CCRVDF no se considera que las especies de camélidos sean afines a otras especies, los Estados Unidos opinan que el hecho de que el residuo marcador sea el compuesto precursor es aún más importante.

Los Estados Unidos recuerdan asimismo que una de las conclusiones sobre los camélidos presentadas en la 26.^a reunión del CCRVDF fue que el metabolismo de los fármacos en los camélidos es notablemente distinto del de otros animales domésticos². Debido a esta diferencia significativa, en opinión de los Estados Unidos, los criterios de extrapolación para los camélidos deberían proporcionar un alto grado de certeza sobre el hecho de que el metabolismo sea similar en múltiples grupos de especies. Para ello, los Estados Unidos sugieren que se exija el establecimiento de LMR idénticos en al menos una especie rumiante, una especie no rumiante y una especie aviar a partir de las recomendaciones del JECFA, y que la relación entre el residuo marcador y los residuos totales (M:T) utilizada por el JECFA sea 1 en todos los tejidos para las tres especies no afines. Si el JECFA recomienda LMR idénticos en tres especies no afines y determina que la relación M:T es 1 en todos los tejidos para esas especies, es razonable concluir que lo mismo sería cierto para las especies de camélidos.

Por lo tanto, basándose en los criterios propuestos por el Presidente y el Copresidente, los Estados Unidos proponen los siguientes criterios para la extrapolación de los LMR existentes a las especies de camélidos.

- 5) La extrapolación debería realizarse únicamente entre los mismos tejidos o productos alimentarios de la especie de referencia y de la especie de interés (por ejemplo, de músculo a músculo, de grasa a grasa, etc.).
- 6) El residuo marcador es el compuesto precursor.
 - a. En los casos en que el principio activo sea una combinación de compuestos homólogos, se puede considerar que el residuo marcador es igual que la sustancia precursora cuando se trate de un homólogo que es un componente principal del principio activo.
- 7) Para los tejidos de la carne, se debería considerar la extrapolación de los LMR de las especies de referencia a los camélidos caso por caso cuando se hayan establecido LMR idénticos en al menos una especie rumiante, una especie no rumiante y una especie aviar a partir de las recomendaciones del JECFA, y la relación M:T utilizada por el JECFA sea 1 en todos los tejidos para todas las especies no afines.
- 8) Cuando se cumplan las condiciones ii) y iii), se debería considerar asimismo la extrapolación de un LMR para la leche en los casos en que la relación M:T utilizada por el JECFA sea 1 en la leche.

Consideración de los compuestos para la extrapolación de LMR a los camélidos

Los Estados Unidos sugieren que el CCRVDF se ocupe primero de establecer criterios de extrapolación para las especies de camélidos. Una vez elaborados y acordados los criterios de extrapolación, los países miembros pueden proponer compuestos para su extrapolación e incorporación a la Parte V de la Lista de prioridades. Este planteamiento permitiría basar la extrapolación de los LMR a las especies de camélidos en las necesidades de los países miembros y sería coherente con la forma en que se elaboraron y aplicaron los actuales criterios de extrapolación para especies afines.

¹ RVDF26/CRD10

² RVDF26/CRD10, párrs. 10 y 11.

Anexo III: Estudio de las oportunidades para mejorar el potencial de los criterios actuales para la extrapolación entre la leche de diferentes especies, con especial atención a la deltametrina y la ivermectina

Deltametrina

En la reunión del Grupo de trabajo presencial sobre la extrapolación de LMR a una o más especies celebrada antes de la 26.ª reunión del CCRVDF, la Secretaría del JECFA confirmó que la relación M:T para la deltametrina en la leche de vaca no es igual a 1³. Por lo tanto, el LMR para la deltametrina en la leche de vaca no cumple los requisitos de procedimiento para la extrapolación, debido a que solo hay un LMR establecido en la leche y la relación M:T en la leche no es 1. Los criterios de extrapolación actuales indican que, en casos como el de la deltametrina, en el que solo se ha establecido un LMR en la leche y la relación M:T no es igual a 1, existe la preocupación de que el contenido de grasa de la leche difiera entre especies afines (es decir, rumiantes). El hecho de que el contenido de grasa de la leche difiera entre rumiantes es un motivo de preocupación aún mayor en el caso de compuestos liposolubles como la deltametrina, ya que el contenido de grasa puede influir en gran medida en la deposición de la deltametrina y de los metabolitos de la deltametrina en la leche. Por lo tanto, dado que el JECFA determinó que la relación M:T en la leche de vaca no es 1 para los residuos de deltametrina, el CCRVDF no cuenta con la certeza de que la relación M:T en la leche no difiera entre rumiantes debido al contenido de grasa variable entre rumiantes y a la liposolubilidad de la deltametrina y sus metabolitos. Además, el JECFA, en su 52.ª reunión, amplió los LMR de los bovinos a las ovejas para los tejidos, pero no hizo lo mismo específicamente para la leche⁴, lo que permite suponer que no es científicamente aconsejable extrapolar el LMR de la leche de vaca a todos los demás rumiantes. Por lo tanto, los Estados Unidos no apoyan la extrapolación por parte del CCRVDF del único LMR en la leche de vaca a la leche de todos los demás rumiantes porque no se cumplen los requisitos de procedimiento y la información científica disponible no permite confiar en que se pueda suponer que la relación M:T en la leche de vaca es la misma para todos los demás rumiantes.

Ivermectina

En cuanto a si el residuo marcador, ivermectina B_{1a}, puede considerarse igual que el compuesto precursor, los Estados Unidos sugieren que el CCRVDF añada un inciso a los criterios actuales para que se contemplen compuestos como la ivermectina, en los que el residuo marcador es uno de los principales compuestos homólogos que forman el compuesto precursor (véase la observación anterior sobre los criterios actuales).

Como se ha comentado anteriormente⁵, sigue sin estar claro si el JECFA determinó que la relación M:T para la ivermectina en la leche de vaca es igual a 1, ya que el informe de la 54.ª reunión del JECFA no menciona una relación M:T. Por lo tanto, el LMR para la ivermectina en la leche de vaca no cumple los requisitos de procedimiento para la extrapolación. De forma similar a lo que ocurre con la deltametrina, dado que la ivermectina es un compuesto liposoluble, el contenido diferencial de grasa entre los rumiantes puede influir en gran medida en la deposición de ivermectina y metabolitos de ivermectina en la leche. Al no haber determinado el JECFA que la relación M:T de la ivermectina en la leche de vaca sea igual a 1, los Estados Unidos no tienen certeza de que se pueda suponer que la relación M:T de la ivermectina en la leche sea la misma entre los rumiantes. La incertidumbre sobre la relación M:T en la leche se ve intensificada por el hecho de que el JECFA ha informado diferentes relaciones M:T en el músculo, el hígado, el riñón y la grasa de bovino y oveja (cuadro 1). Dado que las relaciones M:T entre bovinos y ovejas son diferentes para el músculo, el hígado, el riñón y la grasa, parece probable que la proporción M:T en la leche también difiera entre las especies de rumiantes.

Cuadro 1. Relaciones marcador/total (M:T) para la ivermectina en bovinos y ovejas informadas por el JECFA en sus reuniones 81.ª y 94.ª^{6,7}

Tejido	Bovino M:T	Oveja M:T
Músculo	0,67	0,54

³ RVDF26/CRD03

⁴ Informe de la 52.ª reunión del JECFA, OMS TRS 893

⁵ CX/RVDF 23/26/7

⁶ Informe de la 81.ª reunión del JECFA, OMS TRS 997

⁷ Informe de la 94.ª reunión del JECFA, OMS TRS 1041

Hígado	0,37	0,56
Riñón	0,54	0,08
Grasa	0,18	0,25

Los Estados Unidos creen que en este momento el CCRVDF no cuenta con suficiente información para recomendar la extrapolación del LMR para la ivermectina en la leche de vaca a la leche de todos los demás rumiantes. Los Estados Unidos proponen que el CCRVDF pregunte a la Secretaría del JECFA (como se hizo para la deltametrina en la 26.^a reunión del Comité) si el JECFA ha determinado que la relación M:T para la ivermectina en la leche de vaca es igual a 1.

Con respecto a si el JECFA debería reevaluar el LMR actual de la ivermectina para la leche de vaca, los Estados Unidos opinan que la recomendación de reevaluar un LMR existente en una especie de referencia se debería abordar utilizando los procedimientos para establecer las prioridades de los trabajos (es decir, una propuesta de inclusión en la Lista de prioridades).

Observaciones de los Estados Unidos sobre la extrapolación de LMR a tejidos de despojos distintos del hígado y el riñón

Los Estados Unidos quisieran ofrecer su opinión sobre el modo en que el CCRVDF podría avanzar en el importante trabajo de extrapolar LMR a tejidos de despojos distintos del hígado y el riñón (es decir, otros despojos). En general, los Estados Unidos consideran que la labor de extrapolación a otros despojos consta de dos partes:

- Recopilar información sobre la distribución en los tejidos de los compuestos de medicamentos veterinarios o compuestos afines para concluir razonablemente que los otros tejidos de despojos pueden cumplir con el valor del LMR extrapolado cuando se siguen las buenas prácticas veterinarias (BPV).
- Evaluar la decisión de gestión de riesgos de extrapolar un LMR existente a otros tejidos de despojos desde la perspectiva de la inocuidad para los consumidores

Recopilar información sobre la distribución en los tejidos de los compuestos de medicamentos veterinarios o compuestos afines

El CCRVDF, en su 26.^a reunión (2023), encomendó al GTE la tarea de resumir la información disponible sobre la distribución de compuestos en diferentes tejidos de despojos comestibles con vistas a evaluar la posibilidad de extrapolar LMR a tejidos de despojos comestibles distintos del hígado y el riñón. En retrospectiva, los Estados Unidos se preguntan si el CCRVDF no debería identificar primero dos o tres compuestos en los que centrarse. De este modo, concentraría el esfuerzo en recopilar información sobre la distribución tisular de compuestos específicos (o compuestos afines), en lugar de abordar cualquier compuesto de posible interés. Si el CCRVDF tiene éxito con esos dos o tres compuestos, se podrían asignar otros compuestos adicionales al GTE en sucesivas reuniones del CCRVDF. Así, con el tiempo, el CCRVDF construiría una base de información sobre la distribución tisular de compuestos relevantes para los residuos de medicamentos veterinarios en los alimentos que permitiría considerar más compuestos para la extrapolación a otros despojos.

Evaluar la decisión de gestión de riesgos de extrapolar un LMR existente a otros tejidos de despojos desde la perspectiva de la inocuidad para los consumidores

Los debates anteriores se centraron en la extrapolación de un valor de LMR existente a otros tejidos de despojos comestibles para un compuesto y una especie concretos⁸. Sin embargo, los miembros dudaron en aplicar este enfoque porque los datos de residuos y de consumo para otros tejidos de despojos comestibles son escasos o inexistentes, lo que no permite que el CCRVDF comprenda plenamente el riesgo que supone la decisión de extrapolación.

La relación entre el residuo marcador y los residuos totales en los otros tejidos de despojos (relación M:T) y los datos sobre la cantidad de otros despojos que se consumen permitirían al CCRVDF evaluar el resultado de extrapolar uno de los actuales LMR para los tejidos de la carne (es decir, músculo, hígado, riñón, grasa) a otros tejidos de despojos desde la perspectiva de la inocuidad para el consumidor. Los Estados Unidos proponen un proceso que permitiría al CCRVDF estimar la relación M:T y los valores de consumo para otros despojos, seguido de una evaluación de la gestión de riesgos que considere el consumo alimentario de residuos si uno de los LMR existentes para los tejidos de la carne se extrapola a otros despojos. En este enfoque, el CCRVDF utilizaría las evaluaciones de riesgos existentes del JECFA como herramienta para evaluar la decisión de gestión de riesgos de la extrapolación.

Estimación de la relación entre el residuo marcador y los residuos totales para otros despojos

Debido a que los datos de otros tejidos de despojos comestibles son escasos o inexistentes, no se puede establecer una relación M:T para estos tejidos mediante un enfoque tradicional. Sin embargo, el CCRVDF sí tiene acceso a las relaciones M:T establecidas por el JECFA en los cuatro tejidos de la carne que el JECFA evalúa habitualmente (es decir, músculo, hígado, riñón y grasa (piel/grasa)). A partir de estas relaciones M:T que ya existen, se puede comprender el modo en que varían las relaciones M:T de un compuesto entre los tejidos de la carne de una especie. De este modo, el CCRVDF podría tomar una decisión informada de gestión de riesgos sobre la estimación de una posible relación M:T de un compuesto concreto para otros tejidos de despojos en una cierta especie. Los Estados Unidos proponen el siguiente enfoque para estimar la relación M:T para otros despojos a partir de la evaluación de

⁸ CX/RVDF23/26/7, párr. 18

riesgos actual del JECFA.

1. Para un compuesto y especie específicos (por ejemplo, ivermectina en cerdos) con al menos tres LMR del Codex en tejidos de la carne (es decir, músculo, hígado, riñón y grasa (piel/grasa)) establecidos a partir de los LMR recomendados por el JECFA, obtener las relaciones M:T utilizadas en la evaluación o evaluaciones de riesgos del JECFA que sirvieron de base para los LMR actuales.
2. Determinar la magnitud de la diferencia entre la relación M:T máxima y la relación M:T mínima en los tejidos de la carne utilizadas por el JECFA. Por ejemplo, en la 94.ª reunión del JECFA se determinó que las relaciones M:T para la ivermectina en el músculo, hígado, riñón y grasa de cerdo eran de 0,44, 0,25, 0,50 y 0,20, respectivamente. Así, la diferencia entre el valor M:T más alto y el más bajo para la ivermectina en cerdos es de 2,5 veces ($0,5 \div 0,2 = 2,5$).
3. Utilizar el valor determinado en el punto 2 como factor de incertidumbre para tener en cuenta la incertidumbre ligada a la extrapolación de la información existente sobre la relación M:T de los cuatro tejidos de la carne típicos a otros tejidos de despojos.
4. Estimar una relación M:T en otros tejidos de despojos aplicando el factor de incertidumbre a la media de la relación M:T utilizada por el JECFA en los tejidos típicos de la carne. Se utiliza la media de la relación M:T porque se trata de una medida de la tendencia central de la información conocida sobre la relación M:T. A continuación, se ajusta mediante el factor de incertidumbre, que es una medida de la magnitud conocida en que las relaciones M:T pueden diferir.

$$M:T \text{ otros despojos} = \frac{\text{Media de la M:T utilizada por el JECFA en los tejidos de la carne}}{\text{Factor de incertidumbre}}$$

Utilizando la ivermectina en cerdos como ejemplo, la relación M:T para otros despojos se estimaría en 0,14.

$$M:T \text{ otros despojos} = \frac{(0,44 + 0,25 + 0,50 + 0,2) \div 4}{2,5} = 0,14$$

En los casos en que el JECFA haya utilizado la misma relación M:T para todos los tejidos de la carne, el factor de incertidumbre se calcularía en 1, lo que significa que la relación M:T estimada para otros despojos sería la misma que la utilizada para los demás tejidos de la carne.

Estimación del consumo de despojos

El otro elemento de información que falta y que impide obtener los LMR para otros tejidos de despojos mediante los enfoques tradicionales son los datos de consumo.

En la 26.ª reunión del CCRVDF, la Secretaría del JECFA aconsejó al CCRVDF utilizar el modelo de ingesta diaria máxima teórica (IDMT) como herramienta inicial de gestión de riesgos a la hora de tomar decisiones en la materia relacionadas con residuos de medicamentos veterinarios en los alimentos⁹. El modelo de la IDMT supone de forma conservadora que una persona típica consume 0,5 kg de carne, 0,1 kg de huevos, 1,5 kg de leche y 0,05 kg de miel diariamente durante toda su vida, y que esos 0,5 kg de carne están compuestos por 0,3 kg de músculo, 0,1 kg de hígado, 0,05 kg de riñón y 0,05 kg de grasa (piel con grasa). Estas cantidades de alimentos se han denominado históricamente “cesta de alimentos”.

En el debate previo que se llevó a cabo en el GTE sobre la extrapolación se abordó el concepto de que, si una persona consume otros tejidos de despojos, disminuye el consumo de los demás tejidos de la carne de la cesta de alimentos¹⁰. De hecho, se trata de una suposición razonable, ya que es poco probable que una persona consuma diariamente durante toda su vida los 0,5 kg de carne actuales más una cantidad adicional de otros despojos comestibles.

Sin embargo, dado que no existe una estimación mundial sólida del consumo de otros despojos comestibles¹¹, se desconoce en qué medida disminuiría el consumo de los otros tejidos de la carne de la cesta de alimentos. Para

⁹ REP23/RVDF26, párr. 95

¹⁰ CX/RVDF23/26/7, párr. 19

¹¹ RVDF26/CRD03

sortear este problema, los Estados Unidos proponen que el CCRVDF considere diferentes hipótesis dietéticas en los que otros despojos sustituyan a una, dos, tres o las cuatro carnes de la cesta de alimentos de la IDMT. De este modo se obtienen 15 posibles hipótesis dietéticas para el consumo de carne (cuadro 1).

Cuadro 1. Posibles hipótesis dietéticas para estimar el consumo alimentario de otros despojos

Tejido de carne	Dieta 1	Dieta 2	Dieta 3	Dieta 4	Dieta 5	Dieta 6	Dieta 7	Dieta 8	Dieta 9	Dieta 10	Dieta 11	Dieta 12	Dieta 13	Dieta 14	Dieta 15
Músculo (kg)	0,3	0,3	0,3	0	0,3	0,3	0,3	0	0	0	0,3	0	0	0	0
Hígado (kg)	0,1	0,1	0	0,1	0,1	0	0	0,1	0,1	0	0	0,1	0	0	0
Riñón (kg)	0,05	0	0,05	0,05	0	0,05	0	0,05	0	0,05	0	0	0,05	0	0
Grasa (piel/grasa) (kg)	0	0,05	0,05	0,05	0	0	0,05	0	0,05	0,05	0	0	0	0,05	0
Otros despojos (kg)	0,05	0,05	0,1	0,3	0,1	0,15	0,15	0,35	0,35	0,4	0,2	0,4	0,45	0,45	0,5
Total (kg)	0,5	0,5	0,5	0,5	0,5	0,5	0,5	0,5	0,5	0,5	0,5	0,5	0,5	0,5	0,5

El presupuesto subyacente en este enfoque es que, si una persona consume otros despojos, es razonable suponer que probablemente sustituirá entre uno y cuatro de los otros productos cárnicos de la cesta de alimentos. Al considerar el reemplazo de uno (dietas 1 a 4), dos (dietas 5 a 10), tres (dietas 11 a 14) o cuatro de los productos cárnicos (dieta 15) de la cesta de alimentos, el CCRVDF puede estimar el posible consumo de otros despojos en una gama de valores y, de este modo, estimar un rango del posible consumo de residuos en la dieta, procedente de otros despojos comestibles, aunque no se conozca el valor exacto del consumo de otros despojos.

Evaluación de la decisión de gestión de riesgos

Utilizando el enfoque descrito anteriormente para estimar la relación M:T para otros despojos y las posibles hipótesis de consumo de otros despojos, el CCRVDF puede evaluar la decisión de gestión de riesgos de extrapolar un LMR existente a otros despojos considerando el consumo dietético de residuos mediante el enfoque de la IDMT. La evaluación de la IDMT se llevaría a cabo para las 15 hipótesis dietéticas presentadas en el Cuadro 1 y consistiría en lo siguiente:

- Consumo de residuos asociados con los LMR actuales del Codex, utilizando las relaciones M:T determinadas por el JECFA y los valores de consumo de la cesta de alimentos para músculo, hígado, riñón y grasa (piel/grasa).
- Consumo de residuos asociado a la extrapolación de uno de los LMR vigentes para tejidos cárnicos a otros despojos, utilizando la relación M:T estimada y los valores del consumo estimados para otros despojos (Cuadro 1).
- Consumo de residuos de productos comestibles no cárnicos (es decir, leche, huevos y miel) estimado anteriormente por el JECFA.

Si la IDMT de las 15 hipótesis dietéticas no es superior a la IDA, el CCRVDF podría tomar la decisión de gestión de riesgos de extrapolar un LMR existente a otros tejidos de despojos comestibles. De este modo, la evaluación de la IDMT propuesta puede servir como herramienta de selección inicial para el CCRVDF. Si se supera el valor de la IDA, el CCRVDF puede considerar los siguientes pasos caso por caso. Por ejemplo, el CCRVDF podría solicitar asesoramiento científico específico al JECFA.

Ejercicio piloto

Los Estados Unidos llevaron a cabo un ejercicio piloto para especies terrestres en el que aplicamos el enfoque propuesto a 139 pares únicos de compuestos y especies para los que pudimos encontrar fácilmente las relaciones M:T utilizadas por el JECFA. De estas 139 combinaciones de compuestos y especies que se sometieron a prueba, 93 superaron esta selección inicial para extrapolar uno de los LMR existentes en los tejidos de la carne a otros tejidos de despojos. Por lo tanto, este enfoque de selección inicial daría al CCRVDF la confianza necesaria, desde la perspectiva de la inocuidad para el consumidor, para extrapolar un LMR existente a otros despojos comestibles en

más de la mayoría de los casos de especies terrestres.

Como ejemplo, presentamos los resultados de la evaluación de la extrapolación del LMR de grasa a otros despojos para la ivermectina en cerdos (Cuadro 2). En este caso, el CCRVDF podría seleccionar el LMR de grasa como el más apropiado para someter a prueba la extrapolación a otros tejidos de despojos porque la ivermectina es lipofílica y el LMR más alto es el de la grasa. Sin embargo, la selección de qué LMR extrapolar a otros despojos depende del medicamento veterinario específico y de la información disponible. Como se observa en el Cuadro 2, se estima que el consumo de residuos a partir de la extrapolación del LMR de la grasa a otros despojos oscila entre el 9,54 % (hipótesis dietética 1) y el 32,48 % (hipótesis dietética 15) de la IDA, lo que indica que, para la ivermectina en cerdos, la extrapolación del LMR de la grasa a otros despojos es aceptable desde el punto de vista de la inocuidad para el consumidor.

Cuadro 2. Evaluación de la ingesta diaria máxima teórica a partir de la extrapolación del LMR de la grasa a otros despojos comestibles para la ivermectina en cerdos.

IVERMECTINA				Ingesta diaria máxima teórica (IDMT)					Ingesta diaria admisible (µg/kg pc): 10			
Especie: Cerdo				Definición del residuo: Ivermectina B _{1a}								
			Hipótesis dietética 1		Hipótesis dietética 2		Hipótesis dietética 3		Hipótesis dietética 4		Hipótesis dietética 5	
Tejido	LMR ¹ (µg/kg)	M:T ²	Consumo de tejido (kg)	IDMT (µg)	Consumo de tejido (kg)	IDMT (µg)	Consumo de tejido (kg)	IDMT (µg)	Consumo de tejido (kg)	IDMT (µg)	Consumo de tejido (kg)	IDMT (µg)
Músculo	15	0,44	0,30	10,23	0,30	10,23	0,30	10,23	0,00	0,00	0,30	10,23
Hígado	30	0,25	0,10	12,00	0,10	12,00	0,00	0,00	0,10	12,00	0,10	12,00
Riñón	20	0,50	0,05	2,00	0,00	0,00	0,05	2,00	0,05	2,00	0,00	0,00
Grasa	50	0,20	0,00	0,00	0,05	12,50	0,05	12,50	0,05	12,50	0,00	0,00
Despojos	50	0,14	0,05	17,99	0,05	17,99	0,10	35,97	0,30	107,91	0,10	35,97
Exposición dietética a la carne (µg/día)			42,21		52,71		60,70		134,41		58,20	
Exposición dietética no cárnica (µg/día) ³			15,00		15,00		15,00		15,00		15,00	
Exposición dietética total (µg/día)			57,21		67,71		75,70		149,41		73,20	
Ingesta diaria admisible (µg/día)			600,00		600,00		600,00		600,00		600,00	
Utilización de la ingesta diaria admisible (%)			9,54		11,29		12,62		24,90		12,20	
			Hipótesis dietética 6		Hipótesis dietética 7		Hipótesis dietética 8		Hipótesis dietética 9		Hipótesis dietética 10	
Tejido	LMR ¹ (µg/kg)	M:T ²	Consumo de tejido (kg)	IDMT (µg)	Consumo de tejido (kg)	IDMT (µg)	Consumo de tejido (kg)	IDMT (µg)	Consumo de tejido (kg)	IDMT (µg)	Consumo de tejido (kg)	IDMT (µg)
Músculo	15	0,44	0,30	10,23	0,30	10,23	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
Hígado	30	0,25	0,00	0,00	0,00	0,00	0,10	12,00	0,10	12,00	0,00	0,00
Riñón	20	0,50	0,05	2,00	0,00	0,00	0,05	2,00	0,00	0,00	0,05	2,00
Grasa	50	0,20	0,00	0,00	0,05	12,50	0,00	0,00	0,05	12,50	0,05	12,50
Despojos	50	0,14	0,15	53,96	0,15	53,96	0,35	125,90	0,35	125,90	0,40	143,88
Exposición dietética a la carne (µg/día)			66,18		76,68		139,90		150,40		158,38	
Exposición dietética no cárnica (µg/día) ³			15,00		15,00		15,00		15,00		15,00	
Exposición dietética total (µg/día)			81,18		91,68		154,90		165,40		173,38	
Ingesta diaria admisible (µg/día)			600,00		600,00		600,00		600,00		600,00	
Utilización de la ingesta diaria admisible (%)			13,53		15,28		25,82		27,57		28,90	
			Hipótesis dietética 11		Hipótesis dietética 12		Hipótesis dietética 13		Hipótesis dietética 14		Hipótesis dietética 15	
Tejido	LMR ¹ (µg/kg)	M:T ²	Consumo de tejido (kg)	IDMT (µg)	Consumo de tejido (kg)	IDMT (µg)	Consumo de tejido (kg)	IDMT (µg)	Consumo de tejido (kg)	IDMT (µg)	Consumo de tejido (kg)	IDMT (µg)
Músculo	15	0,44	0,30	10,23	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
Hígado	30	0,25	0,00	0,00	0,10	12,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
Riñón	20	0,50	0,00	0,00	0,00	0,00	0,05	2,00	0,00	0,00	0,00	0,00
Grasa	50	0,20	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,05	12,50	0,00	0,00
Despojos	50	0,14	0,20	71,94	0,40	143,88	0,45	161,87	0,45	161,87	0,50	179,86
Exposición dietética a la carne (µg/día)			82,17		155,88		163,87		174,37		179,86	
Exposición dietética no cárnica (µg/día) ³			15,00		15,00		15,00		15,00		15,00	
Exposición dietética total (µg/día)			97,17		170,88		178,87		189,37		194,86	
Ingesta diaria admisible (µg/día)			600,00		600,00		600,00		600,00		600,00	
Utilización de la ingesta diaria admisible (%)			16,19		28,48		29,81		31,56		32,48	

-
- ¹ Los valores de LMR para músculo, hígado, riñón y grasa se adoptaron previamente a partir de las recomendaciones del JECFA. El valor del LMR para otros despojos se extrapola a partir de la grasa.
- ² Los valores M:T para músculo, hígado, riñón y grasa son los utilizados por el JECFA. El valor M:T para otros despojos se estima utilizando un valor M:T medio de 0,35 y un factor de incertidumbre de 2,5.
- ³ El valor de la exposición para productos no cárnicos en la dieta fue determinado por el JECFA.

Segunda consulta con el GTE – Respuestas a las observaciones del GTE sobre extrapolación – Documento compartido el 28 de junio de 2024

Se recibieron observaciones del Canadá, los EE. UU. e Italia (Canadá no formuló observaciones sobre el Anexo III). A continuación, se ofrece un resumen de las observaciones recibidas sobre cada uno de los anexos, junto con las respuestas del Presidente. Los EE. UU. también presentaron observaciones sobre la extrapolación de LMR a tejidos de despojos distintos del hígado y el riñón. En la última parte de este documento, la UE presenta algunas observaciones sobre este tema.

Anexo I – Extrapolación de LMR para el lufenurón, el benzoato de emamectina y el diflubenzurón en los peces de aleta

Resumen de las observaciones recibidas de	Respuesta del Presidente
Canadá No formula observaciones sobre recomendaciones específicas de LMR, pero propone enmendar los criterios generales de extrapolación para permitir esta última cuando el RM sea un homólogo que constituye la mayor proporción de la sustancia precursora.	Agradecemos la observación. Cabe señalar que EE. UU. formuló una observación similar. La UE apoya la modificación propuesta del criterio pertinente de las reglas de extrapolación.
EE. UU. Para el lufenurón: EE. UU. está de acuerdo en que se cumplen los criterios pertinentes, pero, al observar que el JECFA no pudo realizar la extrapolación a todos los peces de aleta, propone comprobar con el JECFA que ello no se debió a una preocupación específica en torno a la salud de los consumidores.	Agradecemos las observaciones. En relación con el lufenurón y la sugerencia de que el CCRVDF consulte al JECFA para confirmar que no existía una preocupación específica en torno a la salud de los consumidores que impidiera al JECFA extrapolar su recomendación, aprovechamos la oportunidad para poner de relieve que el informe de la 85.ª reunión del JECFA (TRS 1008) explica como sigue su decisión de no realizar la extrapolación: • <i>El lufenurón es lipofílico y su concentración es mayor en los tejidos grasos, y el contenido de grasa en el pescado depende de la especie y de las condiciones de cría.</i> • <i>La disminución de los residuos depende del tiempo transcurrido tras la administración y del aumento del peso corporal, y ambos dependen de la temperatura del agua.</i> • <i>No se facilitaron datos sobre la eliminación en especies distintas de los salmónidos.</i> Se podría afirmar que la combinación de estos puntos constituye una “razón específica en torno a la salud del consumidor”. Estos puntos indican que existe incertidumbre sobre la cantidad (aunque no sobre la naturaleza) de los residuos que presentarán los peces de distintas especies. Sin embargo, como se indica en la propuesta inicial de extrapolación para el lufenurón, estas preocupaciones no tienen por qué impedir la extrapolación, aunque sí ponen de relieve la necesidad de que se hayan establecido períodos de suspensión adecuados. En vista de que el informe del JECFA ya explica la decisión de no extrapolar, nos gustaría pedir a EE. UU. que confirme que considera necesario realizar una nueva consulta al JECFA.
Para el benzoato de emamectina: EE. UU. formula una observación similar a la de Canadá y propone una actualización de la redacción de los criterios de extrapolación.	Agradecemos y apoyamos la enmienda propuesta al criterio pertinente de las reglas de extrapolación.
Para el diflubenzurón: EE. UU. está de acuerdo en que no se cumplen los criterios de extrapolación.	Agradecemos su declaración, que respalda la propuesta inicial.
Italia Italia observa que las recomendaciones están en concordancia con el enfoque de la UE para la extrapolación.	Agradecemos esta información adicional.

Conclusiones generales sobre el Anexo I:

1. Se solicita a los EE. UU. alguna observación adicional sobre la necesidad de consultar al JECFA en relación con la extrapolación propuesta para el lufenurón antes de tomar una decisión sobre si proponer ya la extrapolación.
2. El GTE recomendará la modificación del criterio 2b del Enfoque para la extrapolación de los límites máximos de residuos de medicamentos veterinarios a una o más especies, en consonancia con las observaciones formuladas por el Canadá y los EE. UU. Concretamente, se puede recomendar que se añada el siguiente texto como inciso al criterio:
 - ii. *En los casos en que el principio activo sea una combinación de compuestos homólogos, se puede considerar que el residuo marcador es igual que la sustancia precursora cuando se trate de un homólogo que es un componente principal del principio activo.*

Con el acuerdo sobre la adición de este inciso, se puede recomendar la extrapolación del LMR de 100 µg/kg al filete de peces de aleta para el benzoato de emamectina.

3. El GTE recomendará que no se realice ninguna extrapolación de LMR a los peces de aleta para el diflubenzurón.

Anexo II – Elaboración de un posible enfoque para la extrapolación de LMR a los camélidos

Resumen de las observaciones recibidas de	Respuesta a las observaciones
Canadá Las observaciones apoyan en principio el enfoque propuesto, aunque expresan preocupación por la posibilidad de que no existan métodos analíticos adecuados para el control de los residuos en los tejidos y la leche de los camélidos. Esta preocupación es aún mayor cuando los LMR extrapolados son bajos.	Agradecemos las observaciones. Se debatió sobre la necesidad de métodos analíticos durante la formulación de los criterios aceptados para la extrapolación, y en aquel momento se indicó lo que sigue: • Los métodos analíticos examinados por el JECFA son a menudo métodos presentados por los patrocinadores y optimizados para la medición de un residuo marcador individual. En la práctica, los programas de seguimiento de residuos no utilizan estos métodos debido a que emplean, en su lugar, métodos de residuos múltiples capaces de detectar residuos marcadores de varias sustancias en una sola operación. Así pues, aunque la existencia de un método validado, examinado por el JECFA, demuestra que se puede medir el residuo marcador en determinadas condiciones, no serán estas las condiciones utilizadas a los efectos del seguimiento de residuos. • Si se ha demostrado que se puede medir adecuadamente una sustancia en una especie, es muy poco probable que no se pueda adaptar el método para medir la misma sustancia en una especie afín. • Determinar si los métodos analíticos existentes están adecuadamente validados es una tarea científica, por lo que el proceso de extrapolación quedaría, al menos en parte, en el ámbito de la evaluación de riesgos. Finalmente, el CCRVDF decidió no exigir la disponibilidad de un método analítico desarrollado para la detección de residuos en las especies a las que se está considerando realizar la extrapolación. Aunque se reconoce que, en el caso actual, estamos considerando la extrapolación entre especies que están menos estrechamente relacionadas de lo que se consideró a la hora de elaborar las reglas de extrapolación originales, proponemos que, no obstante, se aplique el mismo principio.
EE. UU. EE. UU. Sugiere tres modificaciones significativas de la propuesta, que se exponen a continuación. En relación con la cuestión de si, en caso de que se pueda acordar un enfoque, el GTE ya debería formular recomendaciones específicas por sustancia al CCRVDF, o si estas recomendaciones solo deberían tener lugar si los países miembros solicitan la extrapolación, EE. UU. considera que el GTE debería centrar sus esfuerzos en establecer los criterios para la extrapolación y que solo se deberían formular recomendaciones específicas para sustancias determinadas cuando haya criterios establecidos y los países miembros hayan propuesto incluir compuestos para su extrapolación en la Parte V de la Lista de prioridades.	Agradecemos las observaciones. Si se aplicaran las propuestas de los EE. UU., se reduciría aún más la incertidumbre asociada a la extrapolación a los camélidos. Sin embargo, nos preguntamos si exigir que se cumplan los tres criterios adicionales para cada sustancia supondría aplicar un enfoque demasiado cauteloso y, por lo tanto, limitaría innecesariamente las oportunidades de extrapolación. Apoyamos la opinión de que solo se debería recomendar la extrapolación de sustancias específicas una vez que se hayan establecido los criterios pertinentes y las sustancias se hayan incluido en la Parte V de la Lista de prioridades.
1. El residuo marcador debería ser el compuesto precursor (como en el caso de la extrapolación entre especies afines).	Como señalan los EE. UU., este es un requisito de los criterios de extrapolación establecidos para especies afines y significa que no tiene que producirse metabolismo para que esté presente el residuo marcador. Estamos de acuerdo en que hay razones de peso para aplicar también este criterio de extrapolación a los camélidos.
2. La relación M:T utilizada por el JECFA es 1 en todos los tejidos para las tres especies no afines (es decir, especies rumiantes, no rumiantes y aviares).	Observamos que en los criterios de extrapolación establecidos para las especies afines, esta es una de las tres justificaciones posibles para concluir que se puede aplicar la M:T establecida para la especie de referencia a la especie de interés. Las otras dos justificaciones posibles son que se hayan establecido LMR idénticos en al menos dos especies o

Resumen de las observaciones recibidas de	Respuesta a las observaciones
	que se hayan establecido LMR diferentes en dos especies pero el JECFA haya utilizado la misma M:T. La combinación de las modificaciones propuestas 1 y 2 equivale a exigir que no se produzca metabolismo alguno del compuesto (o que, cuando se produzca metabolismo, el único metabolito de interés toxicológico/microbiológico sea el precursor). Por lo que podemos establecer basándonos en una revisión de las sustancias para las que existen LMR del Codex, de aquellas sustancias para las que se han establecido LMR en al menos una especie rumiante, una no rumiante y una aviar, y para las que la relación M:T=1 en las especies rumiante y no rumiante, también se da el caso de que la M:T=1 en la especie aviar (las sustancias pertinentes son amoxicilina, bencilpenicilina, tetraciclinas, diclazuril, dihidroestreptomicina/estreptomicina, neomicina y tilosina). Esto parece sugerir que el valor añadido de exigir que se haya demostrado que la M:T sea 1 tanto en la especie aviar como en la especie de mamífero es cuestionable. Por lo tanto, nos gustaría sugerir que se permita la extrapolación si el residuo marcador es el compuesto precursor y la M:T=1 tanto en una especie rumiante como en una no rumiante (sin necesidad de que se haya demostrado que este también es el caso en una especie aviar).
3. Según las recomendaciones del JECFA, deberían existir LMR idénticos en al menos una especie rumiante, una especie no rumiante y una especie aviar.	Añadir el requisito de la existencia de LMR idénticos en una tercera especie no afín (es decir, una especie aviar) proporcionaría un grado de confianza mucho mayor sobre el hecho de que el metabolismo es similar entre las especies. Si se incorpora a los criterios el requisito de contar LMR idénticos en una tercera especie no afín, nos gustaría sugerir que, con esta prueba adicional de que se mantiene el metabolismo, no sea necesario exigir que la relación M:T = 1.
	En general, consideramos que existen razones para aumentar el grado de confianza que genera la propuesta, pero pensamos que sería suficiente exigir uno de los dos requisitos: 1) que el residuo marcador sea la sustancia precursora y M:T = 1 tanto en una especie rumiante como en una especie de mamífero no rumiante (sin el requisito de que también se haya demostrado lo mismo en una especie aviar), O BIEN, 2) que el residuo marcador sea la sustancia precursora y existan LMR idénticos en al menos una especie rumiante, una especie no rumiante y una especie aviar (sin el requisito de M:T=1).
Italia Se apoya el enfoque propuesto. Italia considera que las recomendaciones de extrapolaciones específicas para sustancias determinadas solo se deberían realizar a partir de peticiones de los países miembros, basadas en la necesidad de tratamiento de los camélidos. También se proporciona información sobre los períodos de suspensión que se aplican en la UE cuando los medicamentos veterinarios se utilizan fuera de los términos de la autorización de comercialización. Por último, Italia proporciona información relativa a la importación de carne y leche de camélidos a la UE.	Agradecemos sus observaciones y su apoyo. En cuanto a la observación de que las recomendaciones de extrapolaciones específicas para sustancias determinadas solo se deberían hacer a partir de peticiones de los países miembros, basadas en la necesidad de tratamiento de los camélidos, estamos de acuerdo. Tomamos nota de la información sobre los períodos de suspensión que se aplican en la UE cuando los medicamentos veterinarios se utilizan fuera de los términos de la autorización de comercialización. Aunque esta información puede ser de interés para los países miembros del Codex, dado que el Codex no establece períodos de suspensión, se considera que se ha facilitado únicamente a título informativo. Del mismo modo, se considera que la información relativa a la importación de carne y leche de camélidos a la UE se ha facilitado únicamente a título informativo.

Conclusiones generales sobre el Anexo II:

1. Se expresó preocupación por la posible falta de métodos analíticos para el seguimiento de los residuos en los tejidos y la leche de camélidos. Aunque se plantearon preocupaciones paralelas durante la elaboración de las reglas actuales sobre extrapolación, no se fijó como condición para la extrapolación la existencia de métodos validados. Proponemos seguir el mismo principio en este caso.
2. Se propusieron criterios adicionales para reducir aún más la incertidumbre asociada a la extrapolación. Proponemos modificar estos criterios adicionales, de modo que los criterios de extrapolación sean los que se exponen a continuación:
 - 9) La extrapolación debería realizarse únicamente entre los mismos tejidos o productos alimentarios de la especie de referencia y de la especie de interés (*por ejemplo*, de músculo a músculo, de grasa a grasa, *etc.*).
 - 10) El residuo marcador es el compuesto precursor.
 - a. En los casos en que el principio activo sea una combinación de compuestos homólogos, se puede considerar que el residuo marcador es igual que la sustancia precursora cuando se trate de un homólogo que es un componente principal del principio activo.
 - 11) Para los tejidos de la carne, se debería considerar la extrapolación de los LMR de las especies de referencia a los camélidos caso por caso si:
 - a. Se han establecido LMR idénticos en al menos una especie rumiante y una especie de mamífero no rumiante a partir de las recomendaciones del JECFA, y la relación M:T utilizada por el JECFA es 1 en todos los tejidos para la especie rumiante y la no rumiante; O BIEN
 - b. Se han establecido LMR idénticos en al menos una especie rumiante, una especie de mamífero no rumiante y una especie aviar.
 - 12) Cuando se cumplan las condiciones 2 y 3, se debería considerar asimismo la extrapolación de un LMR para la leche en los casos en que la relación M:T utilizada por el JECFA sea 1 en la leche.
3. El GTE no recomendará extrapolaciones específicas para ninguna sustancia en el marco del trabajo actual. Solo se deberían formular recomendaciones específicas para sustancias determinadas cuando haya criterios establecidos y los países miembros hayan propuesto incluir compuestos para su extrapolación en la Parte V de la Lista de prioridades.

Anexo III – Estudio de las oportunidades para mejorar el potencial de los criterios actuales para la extrapolación entre la leche de diferentes especies, con especial atención a la deltametrina y la ivermectina

Resumen de las observaciones recibidas de	Respuesta a las observaciones
EE. UU. En cuanto a la deltametrina, EE. UU. observa que no se cumplen los criterios establecidos para la extrapolación a la leche, que la deltametrina es una sustancia lipofílica y que la M:T≠1. Por lo tanto, existe la preocupación de que la M:T pueda ser diferente en la leche, según la especie rumiante de la que ella proceda (lo que repercutiría en la exposición de los consumidores a los residuos). EE. UU. señala además que, aunque el JECFA haya ampliado los LMR de tejidos de bovinos a ovinos, no hizo lo mismo con el LMR de leche, lo que sugiere que tal vez no sea aconsejable extrapolarlos a la leche. En general, EE. UU. no apoya la extrapolación del actual LMR para la leche de bovinos a la leche de otras especies de rumiantes.	Agradecemos las observaciones. Estamos de acuerdo en que no se cumplen los criterios establecidos para la extrapolación. De hecho, así lo reconoció el CCRVDF en su 26.ª reunión. Nuestra interpretación del trabajo encomendado a este GTE es que deberíamos considerar si estaría justificado recomendar la extrapolación a pesar de que no se cumplan los criterios establecidos y, en última instancia, deberíamos considerar si es necesario modificar los criterios establecidos. Basándonos en lo anterior, no consideramos que el hecho de que no se cumplan los criterios establecidos sea, por sí solo, un obstáculo para que el GTE recomiende la extrapolación. Reconocemos que la deltametrina es una sustancia lipofílica y que, por lo tanto, la cantidad de residuos presentes en la leche será diferente en función de la especie de la que provenga esta leche (y de su contenido de grasa). Además, reconocemos que, dado que la relación M:T≠1, no podemos descartar la posibilidad de que la M:T esté influida por el contenido de grasa de la leche. En consonancia con las preocupaciones expresadas, observamos que el contenido de grasa de la leche de vaca es relativamente bajo (aproximadamente del 3,5 al 5,5 % según la raza) en comparación con el de la leche de algunos otros rumiantes. La leche de oveja tiene un contenido de grasa especialmente elevado (que a veces se ha informado como >13 %*). El JECFA, en su 52.ª reunión, informa de que, en la leche, la mayoría de los residuos de deltametrina se encontraban en la grasa y que, en un estudio de residuos totales, el nivel máximo de residuos en la leche entera (de vaca) era de 5,7 µg/kg. Esto sugiere que, incluso en leche con un contenido de grasa 5 veces superior al de la leche de vaca, la ingesta de residuos procedentes de la leche ascendería a menos de 45 µg (a partir de 1,5 litros de leche). La ingesta de residuos estimada por el JECFA para la deltametrina fue de 250 µg/persona, lo que corresponde aproximadamente al 42 % de la IDA. Si añadimos otros 45 µg como estimación generosa de la ingesta adicional de residuos que podría asociarse al consumo de 1,5 litros de leche de oveja, la ingesta de residuos de medicamentos veterinarios por el consumidor seguiría siendo menos del 50 % de la IDA. Si se tiene en cuenta además la ingesta de residuos de plaguicidas (que según el JECFA, en su 60.ª reunión, corresponde al 25 % de la IDA), una parte significativa de la IDA queda “sin utilizar”. Por lo tanto, consideramos que las incertidumbres asociadas con el hecho de que el contenido de grasa de la leche varía según las especies de rumiantes y el hecho de que la M:T≠1 se compensan adecuadamente por una combinación de factores: i) se ha demostrado que los residuos en la leche (de vaca) son muy bajos y ii) las estimaciones de la ingesta por los consumidores de residuos de deltametrina procedentes tanto de medicamentos veterinarios como de plaguicidas dejan una parte sustancial de la IDA sin utilizar.
En relación con la ivermectina y la cuestión de si la ivermectina B_{1a} puede considerarse igual al compuesto precursor, EE. UU. se remite a sus observaciones anteriores sobre los compuestos homólogos que componen el compuesto precursor.	Respaldamos la observación y la enmienda propuesta a los criterios de extrapolación, como se informó en lo ya expuesto sobre el Anexo I.

Resumen de las observaciones recibidas de	Respuesta a las observaciones
EE. UU. señala que no se cumplen los criterios establecidos para la extrapolación a la leche y que, al igual que la deltametrina, la ivermectina es liposoluble y no se ha confirmado que la relación M:T sea 1. Se observa además que el JECFA ha establecido valores de M:T diferentes para los tejidos de bovino y ovino, lo que sugiere que la M:T en la leche también puede variar. Se concluye que actualmente no hay información suficiente para recomendar la extrapolación y se propone que se pregunte a la secretaría del JECFA si este último ha determinado que la M:T para la ivermectina en la leche de vaca es 1.	Respaldamos las preocupaciones planteadas. Consideramos que el caso de la ivermectina es diferente del de la deltametrina, ya que, para la ivermectina, el JECFA (TRS 900) ha informado que los residuos están presentes en la leche de vaca en niveles significativos y que, para permitir que los residuos en la leche de vaca se eliminen hasta quedar por debajo del LMR, sería necesario desechar una cantidad significativa de leche.
Con respecto a la sugerencia de que se podría pedir al JECFA que reevalúe el LMR actual de la ivermectina para la leche de vaca, EE. UU. considera que se debería abordar esta cuestión a través de los procedimientos establecidos (es decir, una propuesta para su inclusión en la Lista de prioridades).	Apoyamos la sugerencia.
Italia Italia insiste en la necesidad de actuar con cautela. Expresa su especial preocupación ante la posibilidad de que se vea fomentado el uso fuera de los términos de la autorización de comercialización, algo que podría ocurrir como consecuencia de la necesidad de desechar cantidades significativas de leche, y ante las incertidumbres asociadas con el contenido variable de grasa de la leche de diferentes especies de rumiantes. Italia señala que una revisión de los LMR para los bovinos podría ser una solución adecuada (presumiblemente esto se refiere en particular a la ivermectina).	Agradecemos sus observaciones; tomamos nota de las preocupaciones planteadas. Como señalamos en nuestra respuesta a las observaciones de EE. UU., consideramos que los riesgos asociados con la extrapolación del LMR de la deltametrina en la leche se abordan adecuadamente, mientras que no es así para aquellos asociados con la extrapolación del LMR de la ivermectina en la leche.

*Arrichiello *et al* (2022) Comparison of nutritional value of different ruminant milks in human nutrition [Comparación del valor nutricional de diferentes leches de rumiantes en la alimentación humana]. <https://doi.org/10.3892/ijfn.2022.28>

Conclusiones generales sobre el Anexo II:

1. Se solicita a EE. UU. que considere los argumentos adicionales relativos a la deltametrina e indique si sigue siendo de la opinión de que no se debería recomendar la extrapolación.
2. El GTE no recomendará la extrapolación del LMR de la ivermectina.
3. El GTE señala que, con la revisión de la IDA para la ivermectina por el JECFA en su 81.ª reunión, la exposición de los consumidores a los residuos de ivermectina representa menos del 10 % de la IDA. Por lo tanto, puede haber cabida para una reevaluación del LMR de la leche a fin de reducir la cantidad de leche que sería necesario desechar para lograr el cumplimiento del LMR. Contar con un LMR en la leche revisado para los bovinos puede facilitar la extrapolación a la leche de rumiantes distintos de los bovinos. Sin embargo, una reevaluación del actual LMR para la leche se debería solicitar de acuerdo con los procedimientos establecidos (una propuesta para su inclusión en la Lista de prioridades).

Respuesta a las observaciones de EE. UU. sobre la extrapolación de LMR a tejidos de despojos distintos del hígado y el riñón

La UE desea dar las gracias a los EE. UU. por su propuesta. Su propuesta ofrece una forma de realizar una estimación de la exposición de los consumidores a falta de datos ciertos relativos a otros tejidos de despojos.

La UE también ha estado estudiando la forma de extrapolar LMR a tejidos de despojos distintos del hígado y el riñón (en lo sucesivo, “otros tejidos de despojos”) y, al reflexionar sobre este tema, hemos abordado una serie de cuestiones que, en nuestra opinión, convendría debatir en el grupo.

1. ¿Es necesaria una evaluación de la exposición de los consumidores a los residuos presentes en otros tejidos de despojos?

El Codex lleva varias décadas estableciendo LMR para medicamentos veterinarios y, en ese tiempo, los únicos tejidos de despojos para los que se han establecido LMR son el hígado y el riñón. Sin embargo, en todo el mundo se consumen habitualmente otros tejidos de despojos. En el CCRVDF, algunos Estados miembros han planteado ocasionalmente preocupaciones en relación con la posibilidad de que algunas sustancias específicas produzcan residuos en otros tejidos de despojos concretos. Sin embargo, no tenemos constancia de que el CCRVDF haya expresado una preocupación general por el hecho de que los residuos en otros tejidos de despojos puedan suponer un riesgo para la salud de los consumidores. Se podría argumentar que esto se debe a que los cálculos actuales de la exposición alimentaria se deberían tomar como estimaciones del peor caso de exposición de los consumidores. En consonancia con esto, cabe destacar que, en el debate que tuvo lugar en la 26.^a reunión del CCRVDF, se manifestó que el deseo de establecer LMR para otros tejidos de despojos no se centra en los posibles efectos adversos para la salud, sino más bien en la necesidad de contar con LMR para facilitar el comercio, ya que, al no existir LMR, algunas autoridades de importación pueden adoptar un enfoque de tolerancia cero y rechazar los envíos de otros despojos en los que se hallen dichos residuos.

2. ¿Los LMR extrapolados deberían basarse en los LMR existentes más bajos o más altos?

Un gran número de tejidos entran en la categoría de “otros despojos” y cabe esperar que, en realidad, las concentraciones de residuos varíen de un tejido de otros despojos a otro. Por consiguiente, incluso si se dispusiera de datos específicos para los tejidos, tal vez no siempre sería posible elegir un único valor de LMR que reflejara las concentraciones de residuos en los distintos tejidos. La excepción a lo anterior son las sustancias para las que el Codex ha clasificado el LMR como “innecesario” o “no especificado”, que se abordan en la pregunta 4.

En el caso de las sustancias para las que se han establecido LMR numéricos, es necesario considerar cuál (en su caso) de los LMR existentes se debería utilizar como base para la extrapolación:

- Un enfoque conservador sería seleccionar el LMR existente más bajo para la extrapolación a otros tejidos de despojos. Sin embargo, este enfoque aumentaría al máximo las posibilidades de que se detectaran excesos de residuos en casos en que los medicamentos veterinarios se hayan utilizado de acuerdo con las BPV establecidas.
- La consideración del LMR existente más elevado como base para la extrapolación a otros tejidos de despojos reduciría al mínimo la posibilidad de que se detectaran valores excesivos de residuos.

3. ¿Sería necesario un control basado en datos de los LMR extrapolados propuestos?

Incluso si se selecciona el LMR existente más elevado, siempre existe la posibilidad de que los residuos en uno u otro tejido de despojos superen este nivel. Existe una disponibilidad limitada de datos sobre la distribución de residuos en otros tejidos de despojos. Entonces, ¿qué nivel de datos sería adecuado para apoyar una extrapolación propuesta?

- a. ¿Se deberían exigir algunos datos sobre la distribución en otros tejidos de despojos para permitir la extrapolación?
- b. ¿Serían suficientes los datos relativos a tres tejidos de otros despojos para apoyar una extrapolación general a otros despojos?
- c. ¿Se podrían aceptar los datos de distribución de laboratorio o de otras especies no afines como apoyo a la extrapolación?

4. ¿Existe acuerdo sobre el hecho de que, para las sustancias cuyo LMR está clasificado como “innecesario” o “no especificado” en tejidos estándar, la misma clasificación de LMR se podría extrapolar a otros tejidos de despojos sin más consideraciones?

Para estas sustancias, el Codex ya ha llegado a la conclusión de que los residuos en la dieta no representan un problema para la inocuidad para el consumidor.

Aunque se han realizado algunos avances en la definición de las cuestiones que se deben examinar, es necesario seguir debatiendo para abordarlas.

Otras observaciones recibidas de los miembros del GTE**Observaciones de los Estados Unidos de América ante la segunda solicitud de observaciones del Grupo de trabajo electrónico (GTE) sobre extrapolación**

Los Estados Unidos agradecen la continuidad del debate sobre la extrapolación liderado por el Presidente y el Copresidente. A continuación, figuran nuestras observaciones sobre los temas solicitados.

Anexo I: Extrapolación de LMR para el lufenurón, el benzoato de emamectina y el diflubenzurón en los peces de aleta Lufenurón

Los Estados Unidos agradecen la consideración y la explicación adicional sobre el lufenurón. Estamos de acuerdo en que, según la explicación proporcionada en el informe de la 85.ª reunión del JECFA, la razón por la que el JECFA “no pudo extrapolar el LMR” a otros peces de aleta no tuvo que ver específicamente con la salud del consumidor. Más bien, como señalaron el Presidente y el Copresidente, pareció deberse a la falta de datos sobre residuos para garantizar que se pudiera lograr el cumplimiento de los LMR en el marco de las BPV. Como la capacidad de cumplir con los LMR no es una consideración en los criterios de extrapolación del *Manual de procedimiento*, los Estados Unidos están de acuerdo en que se cumplen los criterios para extrapolar los LMR de lufenurón en el filete de salmón y trucha al filete de todos los peces de aleta y en que no se necesita ninguna otra aclaración por parte del JECFA.

Proyecto de conclusiones generales sobre el Anexo II

Los Estados Unidos están de acuerdo con el proyecto de conclusiones presentado para el Anexo I.

Anexo II: Elaboración de un posible enfoque para la extrapolación de LMR a los camélidos***Proyecto de conclusiones generales sobre el Anexo II***

Los Estados Unidos están de acuerdo con los proyectos de conclusiones presentados como nº 1 y nº 3. Con respecto al proyecto de conclusiones nº 2, los Estados Unidos agradecen al Presidente y al Copresidente la atención dispensada. Los Estados Unidos proponen añadir un texto a los criterios de extrapolación revisados para los camélidos que han aportado el Presidente y el Copresidente.

- 1) La extrapolación debería realizarse únicamente entre los mismos tejidos o productos alimentarios de la especie de referencia y de la especie de interés (por ejemplo, de músculo a músculo, de grasa a grasa, etc.).
- 2) El residuo marcador es el compuesto precursor.
 - a. En los casos en que el principio activo sea una combinación de compuestos homólogos, se puede considerar que el residuo marcador es igual que la sustancia precursora cuando se trate de un homólogo que es un componente principal del principio activo.
- 3) Para los tejidos de la carne, se debería considerar la extrapolación de los LMR de las especies de referencia a los camélidos caso por caso si:
 - a. Se han establecido LMR idénticos en al menos una especie rumiante y una especie de mamífero no rumiante a partir de las recomendaciones del JECFA, y la relación M:T utilizada por el JECFA es 1 en todos los tejidos para la especie rumiante y la no rumiante; O BIEN
 - b. Se han establecido LMR idénticos en al menos una especie rumiante, una especie de mamífero no rumiante y una especie aviar en función de las recomendaciones del JECFA, y el JECFA utilizó la misma relación M:T para cada tipo de tejido en las tres especies.
- 4) Cuando se cumplan las condiciones 2 y 3, se debería considerar asimismo la extrapolación de un LMR para la leche en los casos en que la relación M:T utilizada por el JECFA sea 1 en la leche.

Los Estados Unidos proponen añadir este texto a los criterios de extrapolación porque la existencia de LMR idénticos no significa necesariamente que el metabolismo sea similar entre especies no afines. Añadir el requisito de que la relación M:T sea la misma en cada tipo de tejido proporciona confianza en que el metabolismo es similar entre especies no afines, que es uno de los supuestos fundamentales asociados con la extrapolación entre especies.

Anexo III: Estudio de las oportunidades para mejorar el potencial de los criterios actuales para la extrapolación entre la leche de diferentes especies, con especial atención a la deltametrina y la ivermectina*Proyecto de conclusiones nº 1*

Los Estados Unidos agradecen la información adicional proporcionada por el Presidente y el Copresidente sobre la concentración máxima total de residuos de deltametrina que se ha informado en la leche de vaca y la influencia que podría tener el contenido diferencial de grasa en los residuos en la leche de otros rumiantes. Los Estados Unidos no están seguros de la estimación proporcionada como el peor de los casos porque, aunque considera el contenido diferencial de grasa, no tiene en cuenta la reducción del volumen de líquido lácteo que correspondería a los rumiantes lecheros más pequeños, lo que repercutiría en las concentraciones de residuos y, por tanto, en la exposición alimentaria. No obstante, los Estados Unidos siguen pensando que el LMR para la deltametrina en la leche de vaca no cumple los criterios de extrapolación establecidos en el *Manual de procedimiento*.

Los Estados Unidos también opinan que la extrapolación del LMR para la deltametrina en la leche de vaca (30 µg/kg) a la leche de todos los rumiantes no es necesaria porque existe un LMR del Codex para la deltametrina en la leche de mamíferos distintos de los mamíferos marinos establecido para el uso de plaguicidas (50 µg/kg), que incluiría a los rumiantes. Además, si el CCRVDF extrapolara el LMR actual en la leche de vaca establecido para uso veterinario (30 µg/kg) a todos los demás rumiantes, daría lugar a otros valores de LMR del Codex divergentes, algo que los Estados Unidos consideran que se debería evitar en la medida de lo posible.

Los Estados Unidos señalan que la armonización de los LMR para la deltametrina en la leche se está debatiendo actualmente en el Grupo de trabajo electrónico conjunto entre el CCRVDF y el CCPR, y podría ser prudente esperar el resultado de esos debates antes de que el CCRVDF tome una decisión unilateral que podría afectar a otro Comité del Codex (es decir, el CCPR).

Por estas razones, los Estados Unidos no apoyan la extrapolación del LMR actual en la leche de vaca establecido para uso veterinario (30 µg/kg) a la leche de todos los rumiantes.

Proyecto de conclusiones nº 2

Los Estados Unidos están de acuerdo con el proyecto de conclusiones nº 2.

Proyecto de conclusiones nº 3

Los Estados Unidos están de acuerdo en que la reevaluación del LMR existente para la ivermectina en la leche se debería realizar de acuerdo con los procedimientos establecidos (es decir, mediante una propuesta para su inclusión en la Lista de prioridades).

Los Estados Unidos piden que se aclare la afirmación que reza “Contar con un LMR en la leche revisado para los bovinos puede facilitar la extrapolación a la leche de rumiantes distintos de los bovinos”, antes de que figure en la conclusión del GTE. Los Estados Unidos solicitan esta aclaración porque, aunque el JECFA recomiende un nuevo LMR, la información actual sobre la evaluación de riesgos indica que el LMR para la ivermectina en la leche no cumple los criterios de extrapolación establecidos en el *Manual de procedimiento*. Si se incorpora la reevaluación de la ivermectina a la Lista de prioridades, tal vez el CCRVDF podría pedir al JECFA que considere si se podría ampliar o extrapolar el actual LMR en la leche, o el nuevo que se recomienda, a la leche de todos los rumiantes.

Extrapolación de LMR a tejidos de despojos distintos del hígado y el riñón

Los Estados Unidos aprecian el debate adicional sobre otros despojos facilitado por el Presidente y el Copresidente. Aportamos nuestras reflexiones sobre las preguntas que se han formulado.

¿Es necesaria una evaluación de la exposición de los consumidores a los residuos presentes en otros tejidos de despojos?

Los Estados Unidos opinan que, si se va a extrapolar un LMR existente a otros despojos, es necesaria una evaluación de la ingesta de residuos en la dieta que sea comparable con la realizada para los tejidos de la carne típicos.

Los Estados Unidos están de acuerdo con la afirmación de que las evaluaciones de exposición dietética existentes para los tejidos típicos se pueden aceptar como una estimación de la exposición de los consumidores en el peor de los casos. Sin embargo, es importante señalar que se trata de una hipótesis que supone el peor caso de exposición cuando el producto asociado se utiliza de conformidad con las BPV y las concentraciones de residuos en los tejidos típicos se ajustan a sus LMR. En otras palabras, cuando el medicamento veterinario se utiliza de conformidad con las BPV, y las concentraciones de residuos en los tejidos típicos se ajustan a sus LMR, es razonable concluir que, si una persona consume otros despojos de estos mismos animales, no existe ningún problema de inocuidad. Aunque está relacionado, este principio de exposición a residuos en la dieta es diferente de lo que el CCRVDF pretende hacer, que es determinar un valor de LMR para establecer la inocuidad de otros tejidos de despojos. En otras palabras, el hecho de que las actuales evaluaciones de exposición en la dieta para los tejidos típicos sean las estimaciones del peor de los casos de exposición

de los consumidores no establece necesariamente la inocuidad de una concentración específica de residuos en otro tejido (es decir, el valor de LMR extrapolado). Para establecer la inocuidad de una concentración específica de residuos se necesita algún tipo de evaluación de la ingesta de residuos en la dieta.

Los Estados Unidos reconocen el debate al que se hizo referencia en la 26.ª reunión del CCRVDF, en el que se afirmó que el establecimiento de LMR en otros tejidos de despojos es solo una cuestión de orden comercial. Los Estados Unidos quisieran señalar que el mencionado debate correspondía únicamente al punto de vista de algunas delegaciones y no fue una conclusión formulada por el CCRVDF en su 26.ª reunión.

Un grupo de LMR que podría no requerir una mayor consideración de la exposición de los consumidores son los relativos a compuestos de medicamentos veterinarios cuyos LMR son los mismos para todos los tejidos de la carne de una especie y para los que el JECFA ha utilizado la misma relación M:T para todos los tejidos de la carne de esa especie. En estas hipótesis, la información disponible sobre la evaluación de riesgos indicaría que se puede suponer que la relación M:T es constante en todos los tejidos de la carne. Por lo tanto, la exposición en la dieta derivada del consumo de otros tejidos de despojos en lugar de uno de los tejidos típicos de la carne no aumentaría porque ni la concentración de residuos (es decir, el valor del LMR) ni la relación M:T cambian para otros tejidos de despojos.

¿Los LMR extrapolados deberían basarse en los LMR existentes más bajos o más altos?

Para otros despojos de una especie específica, los Estados Unidos opinan que el CCRVDF debería considerar el LMR más alto en los tejidos típicos como el valor candidato para comenzar. Posteriormente, si una evaluación de la ingesta alimentaria de residuos indica que se supera el valor de referencia basado en la salud (HBGV) del Codex, se puede considerar el siguiente valor más alto de LMR.

¿Sería necesario un control basado en datos de los LMR extrapolados propuestos?

Los Estados Unidos consideran que la información que respalde el patrón de distribución tisular ayudará al CCRVDF a extrapolar un LMR existente a otros tejidos de despojos. Esta información permitiría al CCRVDF concluir razonablemente que el LMR extrapolado es compatible con las BPV. Los Estados Unidos consideran que esta información **no se debería** limitar al compuesto del medicamento veterinario en cuestión y a la especie animal objetivo. Se puede utilizar la información sobre la distribución tisular de compuestos afines y otras especies animales para determinar un patrón de distribución razonablemente esperable para el compuesto del medicamento veterinario en la especie animal objetivo. Además, las características fisicoquímicas del compuesto del medicamento veterinario pueden ayudar a comprender el posible patrón de distribución. Por ejemplo, los compuestos liposolubles suelen acumularse en tejidos con alto contenido de lípidos, por lo que el CCRVDF podría determinar que, para estos compuestos, no se espera que el LMR asignado a la grasa cause problemas de cumplimiento si se extrapola a otros tejidos de despojos.

¿Existe acuerdo sobre el hecho de que, para las sustancias cuyo LMR está clasificado como “innecesario” o “no especificado” en tejidos estándar, la misma clasificación de LMR se podría extrapolar a otros tejidos de despojos sin más consideraciones?

En principio, los Estados Unidos creen que ello es factible y espera con interés continuar el debate sobre este enfoque. Podría ser útil entender si existen diferencias entre ambos términos.

Observaciones de la República de Corea

La República de Corea agradece los esfuerzos del grupo de trabajo electrónico por alcanzar un consenso sobre la extrapolación. A continuación, se exponen las opiniones de la República de Corea sobre la extrapolación de los tejidos de despojos.

Los tipos y cantidades de tejidos de despojos consumidos varían según el país, y existen diferencias en las funciones del hígado y los riñones en comparación con otros subproductos comestibles en el proceso metabólico. Por lo tanto, para determinar la viabilidad de la extrapolación, es necesario llevar a cabo una revisión basada en datos, que contemple evaluaciones de la exposición de los consumidores a los residuos presentes en tejidos de despojos distintos del hígado y los riñones.

APÉNDICE III**LISTA DE PARTICIPANTES****Presidencia****Unión Europea****Gaspar Avendaño Pérez****Dirección General de Salud – Relaciones Internacionales Multilaterales****Comisión Europea****Copresidencia****Costa Rica****José Pablo Solano Rodríguez****Dirección de Medicamentos Veterinarios**

PAÍSES MIEMBROS
Argentina Carlos Eugenio Alli País miembro SENASA
Argentina Punto focal Codex País miembro Secretaria de Agricultura, Ganadería y Pesca
Bélgica Florentina Pardo
Brasil Isabela Maria Alves de Ávila País miembro Minister of Agriculture and Livestock
Brasil Suzana Bresslau País miembro Ministry of Agriculture, Livestock and Food Supply
Canadá Majid Rastegar País miembro Health Canada
Canadá Manisha País miembro Veterinary Drugs Directorate, Health Canada
Chile Claudio Núñez Contardo País miembro Servicio Agrícola y Ganadero

PAÍSES MIEMBROS
China Zhang Yujie País miembro China
Costa Rica Amanda Lasso Cruz País miembro Ministerio de Economía Industria y Comercio
Dinamarca Katja Kragelund País miembro Danish Veterinary and Food Administration
Ecuador Lenin Ernesto Moreno Gálvez FAO/OMS AGROCALIDAD
Unión Europea País miembro Comisión Europea
Unión Europea Nicholas Jarrett Agencia Europea de Medicamentos Amsterdam
Francia Anne-Marie JACQUES País miembro Anses-ANMV
Alemania David Schumacher País miembro German Federal Institute for Risk Assessment
Alemania Anke Finnah
India Codex-India Secretaría del Codex Food Safety Standards and Authority of India
India MOHD AMIR PARAY País miembro Food Safety and Standards Authority of India

PAÍSES MIEMBROS
India Bikash Medhi País miembro Pgimer, Chandigarh, India
Irán Ehsan Zayerzadeh País miembro ISIRI-Standard Research Institute
Irán Ehsan Zayerzadeh País miembro ISIRI-Standard Research Institute
Italia Test Codex Codex Secretariat
Japón Codex Japan FAO/WHO Ministry of Health, Labor and Welfare
Japón Emi Takagi País miembro Ministry of Agriculture, Forestry and Fisheries
Japón Hajime Toyofuku País miembro Yamaguchi University
Japón Takashi Kozasa País miembro Ministry of Agriculture, Forestry and Fisheries
Marruecos TAHRI Samah País miembro ONSSA
México Tania Daniela Fosado Soriano País miembro Secretaría de Economía

PAÍSES MIEMBROS
Nueva Zelandia Bill Jolly País miembro Ministry for Primary Industries
Nueva Zelandia Warren Hughes País miembro Ministry for Primary Industries
Noruega Christine Bornes País miembro Norwegian Food Safety Authority
Noruega Norwegian Codex Contact Point País miembro Norwegian Food Safety Authority
Panamá Joseph Gallardo País miembro Ministerio de Comercio e Industrias
Perú Noemi Diana Arauco Mayorga Organismo Nacional de Sanidad Pesquera
Portugal Ines Martins de Almeida País miembro DGAV
Portugal Miguel José Oliveira Cardo País miembro Direção Geral de Veterinária
República de Corea Kim ji hyun País miembro Ministry of Agriculture, Food and Rural Affairs
República de Corea Republic of Korea Codex Secretariat Ministry of Agriculture, Food and Rural Affairs

PAÍSES MIEMBROS
República de Corea Soyoung Lee País miembro Ministry of Agriculture, Food and Rural Affairs
República de Corea Yeojin Min País miembro Ministry of Food and Drug Administration
Arabia Saudita Ali Fahad Duham País miembro Saudi Food and Drug Authority
Arabia Saudita KHALIL ALSWELEM País miembro SAUDI FOOD AND DRUG AUTHORITY
Singapur Ping SHEN País miembro Singapore Food Agency
Tailandia Dawisa Paiboonsiri Codex Secretariat National Bureau of Agricultural Commodity and Food
Tailandia Mintra Lukkana País miembro ACFS, Ministry of Agriculture and Cooperatives
Tailandia Namaporn Attaviroj País miembro ACFS, MOAC
Uganda George Nasinyama País miembro Unicaf University in Uganda & RIMCA Consultants
Uganda Ruth Awio País miembro Uganda National Bureau of Standards (UNBS)

PAÍSES MIEMBROS
Estados Unidos de América Jonathan Greene País miembro U.S. Food and Drug Administration
Uruguay Diego Moreira País miembro MGAP
Uruguay María Natalia Baccino De Souza País miembro MGAP/DGSG
Estados Unidos de América Brandi Robinson País miembro U.S. Food and Drug Administration
Estados Unidos de América Holly Erdely País miembro United States/U.S. Food and Drug Administration
Estados Unidos de América Kimon Kanelakis País miembro FDA/CVM

ORGANIZACIONES OBSERVADORAS**Asociación americana de funcionarios de control de piensos**

Richard TenEyck
Organización observadora

Health for Animals

Jacqueline Killmer
Organización observadora