

# comisión del codex alimentarius



ORGANIZACIÓN DE LAS NACIONES  
UNIDAS PARA LA AGRICULTURA  
Y LA ALIMENTACIÓN

ORGANIZACIÓN  
MUNDIAL  
DE LA SALUD



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

Tema 8 del programa

CX/RVDF 06/16/9

Octubre de 2005

## PROGRAMA CONJUNTO FAO/OMS SOBRE NORMAS ALIMENTARIAS

### COMITÉ DEL CODEX SOBRE RESIDUOS DE MEDICAMENTOS VETERINARIOS EN LOS ALIMENTOS

Décima sexta reunión

*Cancún, Quintana Roo\*, México, del 8 al 12 de mayo de 2006*

S

### ANTEPROYECTO DE REVISIÓN DE LAS PARTES I, II Y III DE LAS DIRECTRICES DEL CODEX PARA EL ESTABLECIMIENTO DE UN PROGRAMA REGLAMENTARIO PARA EL CONTROL DE RESIDUOS DE MEDICAMENTOS VETERINARIOS EN LOS ALIMENTOS

(En el trámite 3 del procedimiento de elaboración del Codex)

*Documento preparado por Canadá y Los Países Bajos con la ayuda de Australia, Brasil,  
la República de Corea, Polonia, Suecia, Tailandia, el Reino Unido  
y los Estados Unidos de América.*

Se invita a los gobiernos y a las organizaciones internacionales que estén interesadas en presentar observaciones sobre el siguiente tema en el trámite 3 del procedimiento, a remitirlas **a más tardar el 28 de febrero de 2006** como se indica a continuación: U.S. Codex Office, Food safety and Inspection Service, US Department of Agriculture, Room 4861, South Building, 14th Independence Avenue, S.W., Washington DC 20250, USA (Por fax al: +1 202 720 3157; o **de preferencia** por correo electrónico a: [uscodex@usda.gov](mailto:uscodex@usda.gov), con copia a la Secretaría de la Comisión del Codex Alimentarius, Programa Conjunto FAO/OMS sobre Normas Alimentarias, Viale delle Terme di Caracalla, 00100 Roma, Italia (Fax: +39.06.5705.4593; correo electrónico: [Codex@fao.org](mailto:Codex@fao.org)).

#### **ANTECEDENTES:**

1. El CCRVDF, en su 15ª reunión, acordó regresar el Anteproyecto de Directrices Revisadas al Trámite 2, y que un Grupo de trabajo encabezado por Canadá redactaría nuevamente todas las secciones sobre los métodos de análisis y muestreo en las Directrices (Parte I, II y III), a fin de recabar observaciones y someterlas a examen en la próxima reunión (ALINORM 05/28/31, párr. 132).

\* Lugar por confirmar

**ACTAS DEL GRUPO DE TRABAJO:**

2. La labor del Grupo de trabajo se realizó principalmente mediante el intercambio de documentos y observaciones por correo electrónico, con varias reuniones celebradas por los miembros de Canadá y el Reino Unido para consolidar las observaciones de los otros miembros y editar los documentos proyectos. Canadá preparó un primer proyecto de las revisiones de las Partes II y III, con la incorporación de las observaciones recibidas anteriormente, y lo distribuyó a los otros miembros del Grupo de trabajo a principios de febrero de 2005, con una fecha límite del 30 de abril de 2005 para la remisión de observaciones. Miembros del grupo de trabajo de Canadá y el Reino Unido se reunieron a principios de mayo para consolidar las observaciones recibidas de los otros miembros del grupo de redacción y prepararon un documento revisado. Este documento se distribuyó a todos los miembros a finales de mayo, con una petición para remitir observaciones para el 30 de junio de 2005. Miembros del grupo de trabajo de Canadá y el Reino Unido se reunieron nuevamente a principios de julio para consolidar las nuevas observaciones recibidas de los otros miembros del grupo de trabajo y prepararon un proyecto revisado.

3. La Parte I, que trata del muestreo, se distribuyó a todos los miembros del grupo de trabajo a finales de abril de 2005, con una petición para remitir observaciones para el 31 de mayo de 2005. Las observaciones recibidas sobre este documento también fueron consolidadas por los miembros del grupo de trabajo de Canadá y el Reino Unido durante la reunión que tuvieron en julio y prepararon un documento revisado en el que incorporaron las observaciones de los miembros del grupo de trabajo. Una vez más se distribuyeron los proyectos revisados de las Partes I, II y III a todos los miembros, con una petición para remitir las últimas observaciones para el 15 de septiembre. A finales de septiembre se finalizaron las últimas ediciones y revisiones. Durante el proceso de redacción y recabación de observaciones, las observaciones de los miembros del grupo de trabajo y las respuestas a ellas, es decir, una revisión u omisión de un cambio con comentarios explicativos, se incluyeron en cada versión, de manera que todos los miembros estuvieran al tanto de todas las observaciones presentadas y de todas las revisiones realizadas. A petición del Comité, cuando encargó la tarea a este grupo de trabajo, todos los borradores fueron enviados al presidente del grupo de trabajo encabezado por Nueva Zelanda a quien se le asignó la labor de revisar el cuerpo principal del texto de las directrices referentes a los programas reglamentarios para asegurar la coordinación de esfuerzos entre los grupos de trabajo (ALINORM 05/28/31, párr. 133).

4. Las revisiones de la parte I, que tratan del muestreo, son principalmente de carácter editorial e incluyen la consolidación de las instrucciones específicas sobre el muestreo. Las revisiones de las partes II y III reflejan cambios en la ciencia analítica y en las prácticas de gestión de laboratorio que ocurrieron desde que el Comité adoptó el texto original de las partes I a III, entre los cuales destacan la acreditación de laboratorios, las pruebas de competencia y enfoques alternativos para los métodos de validación como, por ejemplo, el modelo de la validación realizada por un solo laboratorio. Estas revisiones reflejan las indicaciones generales presentadas en las *Directrices sobre la evaluación de la competencia de los laboratorios de análisis que intervienen en el control de las importaciones y exportaciones de alimentos* (CAC/GL 27-1997), las recomendaciones de varias consultas de expertos mencionadas en el texto, así como también el trabajo en curso realizado en el Comité del Codex sobre Métodos de Análisis y Toma de Muestras y en el Comité del Codex sobre Residuos de Plaguicidas para incorporar el modelo del “sistema analítico” en los documentos de orientación del Codex.

**RECOMENDACIÓN AL CCRVDF:**

5. El grupo de trabajo recomienda al Comité que examine este documento en su 16ª reunión como una revisión del texto actual de las secciones correspondientes en el Volumen 3 del Codex Alimentarius (CAC/GL 16-1993, Partes I a III).

**ANTEPROYECTO DE REVISIÓN DE LAS PARTES I, II Y III DE LAS DIRECTRICES DEL  
CODEX PARA EL ESTABLECIMIENTO DE UN PROGRAMA REGLAMENTARIO PARA EL  
CONTROL DE RESIDUOS DE MEDICAMENTOS VETERINARIOS EN LOS ALIMENTOS**

**(En el trámite 3 del procedimiento de elaboración del Codex)**

**PARTE I - MUESTREO PARA EL CONTROL DE RESIDUOS DE MEDICAMENTOS  
VETERINARIOS EN LOS ALIMENTOS**

**I.1. INTRODUCCIÓN**

**I.1.1 FUNDAMENTO PARA EL PRINCIPIO DE MUESTREO**

5. La Comisión del Codex Alimentarius ha decidido que los procedimientos de muestreo recomendados para los aditivos alimentarios, los residuos de plaguicidas y los residuos de medicamentos veterinarios en los alimentos estén exentos de los procedimientos generales de muestreo de productos alimentarios elaborados por el Comité del Codex sobre Métodos de Análisis y Muestreo - Prácticas Normales. El trabajo del comité se interesa principalmente en los procedimientos de muestreo para las cualidades y características visibles y medibles de varios productos y alimentos; el muestreo para determinar el cumplimiento con las normas de identidad y composición; y para medir las características tradicionales de calidad como, por ejemplo, el contenido de humedad y el polvo en los granos. Se ha conferido autoridad a los Comités del Codex que son responsables del establecimiento de los niveles permitidos para las sustancias añadidas reguladas, tales como los aditivos alimentarios, los plaguicidas y los residuos de medicamentos veterinarios en los alimentos, para preparar sus propias recomendaciones respecto a los métodos de análisis y muestreo. Con este fin, el Comité del Codex sobre Residuos de Medicamentos Veterinarios en los Alimentos estableció, en su primera reunión, un Grupo de Trabajo Especial sobre Métodos de Análisis y Muestreo.

**I.1.2 PRINCIPIOS GENERALES**

6. El muestreo realizado para las pruebas de análisis es solamente uno de los elementos del programa de control de residuos de un país y, por sí solo, no puede lograr el objetivo total de la protección de la salud pública. El muestreo es una herramienta utilizada como parte del sistema que genera información para determinar si un suministro de alimentos cumple con los requisitos de la salud pública, en este caso, que la concentración de los residuos de medicamentos veterinarios se encuentre dentro de límites específicos.

7. El muestreo tiene varios usos o propósitos y parámetros estadísticos. En estas directrices se explican los distintos objetivos que el muestreo puede abordar y se proporciona orientación técnica a aplicarse para el muestreo de productos dentro del mandato de este comité del Codex. Al utilizar las normas del Codex, entre ellas los métodos de muestreo acordados, los países miembros pueden cumplir con el Artículo III del Acuerdo General sobre Aranceles y Comercio.

8. En el muestreo de residuos para detectar una sustancia añadida regulada, tal como un medicamento veterinario, es importante tomar muestras tan cerca como sea posible de los lugares donde los animales criados para la producción de alimentos son mantenidos y sacrificados en hatos o parvadas. El muestreo más significativo para detectar residuos en tejidos será el que se realice en relación con el sacrificio. Para otros productos alimenticios que competen al ámbito de este comité, como por ejemplo la miel, el muestreo más significativo para detectar residuos tomará lugar al momento de la toma de muestras, antes de mezclar las muestras de distintos productores.

9. Se pueden tomar muestras de animales (incluso peces) o de productos de origen animal (p. ej., la leche o la miel) antes de un procesamiento ulterior o del sacrificio, a fin de proporcionar información al inspector respecto al estado de detección de residuos. Las muestras obtenidas pueden encontrarse en la forma de líquidos corporales de animales vivos o de tejidos, de un número pequeño de animales representativos del hato o de la parvada. El uso de líquidos corporales para el análisis de residuos es generalmente adecuado solamente como un mecanismo de selección para detectar la presencia de residuos de un medicamento veterinario. Cuando haya LMRMV establecidos, las evaluaciones realizadas para confirmar el cumplimiento deberían realizarse en muestras de tejidos para los que se estableció el LMRMV.

10. Las personas encargadas del muestreo deberían tomar en cuenta que los horarios de procesamiento en las plantas de producción (incluso en los mataderos) son realizados de tal manera que los lotes o grupos de animales o de productos de origen animal pueden mezclarse durante el procesamiento. Esta mezcla puede diluir el residuo de un animal individual o de un lote de productos. Si se detectan residuos en las muestras, el rastreo de la fuente del residuo, posterior a la producción, podría ponerse en peligro. Por ejemplo, los productos procesados, tales como los embutidos o el pescado picado, pueden estar elaborados con tejidos de distintos días o incluso de diferentes instalaciones de producción. Se recomienda, por lo tanto, que el muestreo de los animales o de los productos de origen animal se realice mientras la fuente de producción individual (hato, parvada o lote) pueda ser fácilmente identificada.

## **I.2. OBJETIVOS DEL MUESTREO**

### **I.2.1 MUESTREO DEL PUNTO PRINCIPAL DE ORIGEN**

#### **I.2.1.1 Muestreo insesgado**

11. El muestreo insesgado está diseñado para proporcionar información del perfil sobre la presencia de residuos en poblaciones específicas destinadas a la producción de alimentos, en períodos anuales, en el ámbito nacional. Para el análisis de residuos, el punto central es la recopilación de información sobre la frecuencia de incumplimientos en materia de residuos; por lo tanto, sólo los compuestos con límites de inocuidad establecidos, tales como los LMRMV, son generalmente considerados en los programas de control de residuos. Los compuestos seleccionados para los muestreos insesgados estadísticamente diseñados, por lo general están fundamentados en perfiles de riesgos (que toman en cuenta la toxicidad de residuos y su uso) y en la disponibilidad de métodos de análisis aptos para fines de control reglamentario. La información se obtiene mediante una selección, fundamentada en la estadística, de muestras al azar de los animales presentados para inspección. Se puede realizar el muestreo de un área geográfica o un área limitada cuando aparece la posibilidad de un problema de residuos de medicamentos, identificado en una zona específica. La información obtenida de este tipo de muestreo debería revisarse periódicamente para evaluar los programas de control de residuos y para distribuir recursos según necesidades específicas.

12. Además de la información del perfil, los datos de residuos proporcionan un fundamento para otras actividades reglamentarias. En particular, los resultados pueden utilizarse para identificar a productores, animales comerciales o productos alimenticios que competan al mandato de este comité, que contengan concentraciones de residuos que sobrepasen los LMRMV o residuos de sustancias prohibidas. Cuando estos productores traen posteriormente animales, pescado o miel a inspección, serán el objeto de muestreos y evaluaciones más dirigidos y específicos hasta que se demuestre el cumplimiento con los LMRMV. Otros usos secundarios de los datos incluyen: indicar la frecuencia de incumplimientos y de las concentraciones de residuos fuera de cumplimiento; evaluar las tendencias de los residuos; e identificar áreas de problemas de residuos dentro de la industria donde podría ser necesario implementar esfuerzos educacionales o esfuerzos correctivos de otra índole. Por consiguiente, el muestreo insesgado recopila información y ayuda en la lucha contra las prácticas que conllevan incumplimientos en materia de residuos.

13. Como práctica general, las muestras obtenidas por los inspectores son enviadas para someterse a análisis de residuos en laboratorios designados por las autoridades nacionales. En la actualidad, sin embargo, los avances en la tecnología analítica proporcionan a las autoridades de inspección la oportunidad de aplicar pruebas de selección en productos para la detección de residuos en lugares tales como los mataderos u otras instalaciones afines. En estas situaciones, los inspectores podrían enviar muestras de tejido a un laboratorio designado por las autoridades nacionales para obtener análisis más definitivos cuando los resultados de una prueba de selección sugieran un hallazgo de residuos.

14. En algunos casos y situaciones donde las muestras se envían directamente a un laboratorio designado para realizar los análisis de residuos, los resultados del laboratorio podrían no estar disponibles hasta después de que el producto haya sido trasladado a mercados al alcance del consumidor y, en tal caso, se les pierde el rastro. Debido a esta limitación pragmática, algunos animales, el pescado o la miel que contienen residuos que sobrepasan los LMRMV podrían pasar inevitablemente a los mercados al alcance del consumidor, independientemente de los esfuerzos de control reglamentario para limitar esta ocurrencia en la máxima medida posible. No obstante, las consecuencias para la salud humana son mínimas siempre que la frecuencia de dichas ocurrencias sea baja. Esto se debe a que los LMRMV representan la máxima concentración de residuos determinada a ser inocua para el consumo diario dentro de los límites de la ingestión diaria admisible (IDA) de por vida. Como resultado del empleo de factores de seguridad en la determinación de una IDA y posteriormente del LMRMV, el consumo esporádico de productos que contengan concentraciones de residuos ligeramente mayores al LMRMV tiene pocas probabilidades de resultar en efectos perjudiciales para la salud.

15. El muestreo insesgado debería tener una fiabilidad estadísticamente especificada. Esto podría expresarse en función de un nivel de confianza y un índice de frecuencia. Por ejemplo, el muestreo podría estar diseñado para detectar, con una certeza del 95%, la frecuencia en un uno por ciento de los animales sanos sometidos a inspección. Una vez establecidos el nivel de confianza y el índice de frecuencia, el número de muestras necesario para lograr el objetivo deseado puede determinarse a partir de la Tabla 1.

**Tabla 1: Número de muestras requerido para detectar por lo menos un caso fuera de cumplimiento con probabilidades predefinidas (p. ej., del 90, 95 y 99 por ciento) en una población que tiene una frecuencia de incumplimiento conocida.**

Frecuencia de casos fuera de cumplimiento (% en una población)	Número mínimo de muestras requerido para detectar un caso fuera de cumplimiento, con un nivel de confianza del:		
	90%	95%	99%
35	6	7	11
30	7	9	13
25	9	11	17
20	11	14	21
15	15	19	29
10	22	29	44
5	45	59	90
1	230	299	459
0.5	460	598	919
0.1	2302	2995	4603

### 1.2.1.2 Muestreo dirigido

16. El muestreo dirigido está diseñado para investigar y controlar la circulación de productos que tienen posibilidades de estar adulterados. Frecuentemente, el muestreo es intencionalmente sesgado y está dirigido a canales, productos o productores específicos en respuesta a información obtenida de un muestreo estadísticamente fundamentado (o de otros datos de la agencia de control reglamentario), o de observaciones del inspector realizadas durante una inspección ante mortem o post mortem que indiquen que residuos fuera de cumplimiento pudieran estar presentes. El inspector podría realizar los procedimientos de evaluación en la planta o emplazamiento, o podría remitir muestras para análisis a un laboratorio designado por las autoridades nacionales. Dependiendo de la valoración de la evidencia que pueda respaldar la indicación de realizar un muestreo dirigido, el producto podría retenerse hasta que los resultados de las pruebas indiquen cuál es la disposición reglamentaria adecuada. Los análisis de residuos realizados por el laboratorio en las muestras obtenidas por muestreo dirigido deberían concluirse lo antes posible y tener prioridad sobre las muestras de rutina obtenidas del muestreo estadísticamente fundamentado. En las situaciones del muestreo dirigido, los hatos, las parvadas, o los lotes de miel o de abejas, podrían considerarse inaceptables hasta que se pueda demostrar que se encuentran en cumplimiento con los LMRMV del Codex o con las regulaciones nacionales en el país de origen para ese producto específico.

17. La probabilidad de que falle la detección de un residuo superior al LMRMV y de que se acepte el lote depende de los tamaños de la muestra de los programas de muestreo dirigido y de la frecuencia de los casos donde los residuos se encuentren fuera de cumplimiento. La tabla 2 muestra la probabilidad de no detectar un residuo fuera de cumplimiento cuando se utilizan distintos tamaños de muestras de una población "infinita", con una proporción especificada de incumplimientos. Por ejemplo, la selección de 5 muestras de un lote grande en el que el 10 por ciento de las unidades contiene residuos fuera de cumplimiento fallaría en detectar residuos fuera de cumplimiento, en promedio, en el 59.0 por ciento de dichos lotes (es decir, el 59.0 por ciento de los lotes sería aceptado). Si se asumen las mismas condiciones que en el ejemplo anterior, pero se utiliza un tamaño de muestras de 50, esto resultaría en que solamente el 0.5 por ciento de dichos lotes fuera aceptado.

**Tabla 2: Probabilidad de no detectar un residuo fuera de cumplimiento, es decir, un residuo que sobrepase un LMRMV**

Frecuencia (%)	Número de animales de muestra sometidos a ensayo									
	5	10	25	50	75	100	200	250	500	1000
1	0.951	0.904	0.779	0.605	0.471	0.366	0.134	0.081	0.007	0.000
2	0.904	0.817	0.603	0.364	0.220	0.133	0.018	0.006	0.000	
3	0.859	0.737	0.467	0.218	0.102	0.048	0.002	0.000		
4	0.815	0.665	0.360	0.130	0.047	0.017	0.000			
5	0.774	0.599	0.277	0.077	0.021	0.006				
6	0.734	0.539	0.213	0.045	0.010	0.002				
7	0.696	0.484	0.163	0.027	0.004	0.001				
8	0.659	0.434	0.124	0.015	0.002	0.000				
9	0.624	0.389	0.095	0.009	0.001					
10	0.590	0.349	0.072	0.005	0.000					
12	0.528	0.279	0.041	0.002						
14	0.470	0.221	0.023	0.001						
16	0.418	0.175	0.013	0.000						
18	0.371	0.137	0.007							
20	0.328	0.107	0.004							
24	0.254	0.064	0.001							
28	0.193	0.037	0.000							
32	0.145	0.021								
36	0.107	0.012								
40	0.078	0.006								
50	0.031	0.001								
60	0.010	0.000								

18. Para determinar los tamaños de las muestras utilizados en un programa de muestreo dirigido, se deberían tomar en consideración los factores de riesgo y costo. Además, debido a los posibles aumentos en la probabilidad de detectar hatos, parvadas o lotes de pescado o miel inaceptables debido al incumplimiento de residuos con LMRMV, se debería considerar la viabilidad de seleccionar muestras separadas, de lotes separados, en vez de seleccionar las muestras de un solo lote.

## I.2.2 MUESTREO EN PUNTOS SECUNDARIOS

### I.2.2.1 Muestreo en los puertos de entrada

19. Las evaluaciones en los puertos de entrada de productos derivados de animales destinados a la producción de alimentos, aves de corral o pescado y miel, que son importados por países miembros del Codex Alimentarius, son un medio para verificar la eficacia del programa de control de residuos del país exportador. Pruebas de esta índole deberían estar estadísticamente fundamentadas y deberían reflejar tanto la frecuencia como el volumen de comercio del producto. El propósito del muestreo y de la evaluación en el puerto de entrada no es reemplazar los programas de control de residuos del país exportador.

20. Los resultados de los análisis de residuos que indiquen que un producto importado cumple con los LMRMV del Codex deberían permitir la entrada del producto al comercio. Cuando los resultados de las pruebas indican que el producto importado contiene residuos fuera de cumplimiento, las siguientes remesas del mismo grupo de productos de esas instalaciones o empresa, deberían retenerse en el puerto de entrada hasta que las autoridades de control reglamentario se enteren de que los resultados del laboratorio indican el cumplimiento con los LMRMV. Se debería considerar el colocar a todas las remesas posteriores de productos afines del país de origen en un programa de evaluación incrementado hasta que se reestablezca una constancia de cumplimiento con los LMRMV del Codex.

21. Para la selección de compuestos para el análisis de residuos en el puerto de entrada, se deberían tomar en cuenta tanto los compuestos aprobados para uso en el país exportador como aquellos incluidos en el programa nacional de control de residuos del país importador y del país exportador. La orientación para obtener muestras para evaluaciones en los puertos de entrada se resume en el Apéndice A, Tabla A, en el Apéndice B, Tabla B, y en el Apéndice C.

**Apéndice A****MUESTREO PARA EL CONTROL DE RESIDUOS DE MEDICAMENTOS  
VETERINARIOS EN LOS ANIMALES, LOS PRODUCTOS DE ORIGEN ANIMAL  
Y LOS ALIMENTOS DERIVADOS DE LOS ANIMALES (SALVO LA MIEL)****1. OBJETIVO**

22. Proporcionar instrucciones para el muestreo de un lote de animales (incluidos los peces), de productos de origen animal o de alimentos derivados de animales para determinar el cumplimiento con los Límites máximos de residuos de medicamentos veterinarios (LMRMV) establecidos por Codex.

**2. DEFINICIONES****2.1 Lote**

23. Un grupo de animales o una cantidad identificable de productos de origen animal destinados al uso alimentario, con respecto a los cuales el funcionario encargado del muestreo haya determinado que tienen características comunes como, por ejemplo, origen, variedad, tipo de envase, envasador, consignador o marcas. Una remesa puede estar constituida por varios lotes.

**2.2 Remesa**

24. Un grupo de animales o una cantidad identificable de productos de origen animal destinados al uso alimentario, según se describe en un documento de envío de un contratista en particular. Los lotes en una remesa pueden tener distintos orígenes o pueden ser entregados en distintos momentos.

**2.3 Muestra primaria**

25. Una cantidad de material biológico representativo tomada de un solo animal (o de un grupo de animales) o de un lugar en el lote. Cuando la cantidad no es adecuada para el análisis de residuos, se pueden combinar las muestras de más de un animal o de más de un lugar en el lote para la muestra primaria (como por ejemplo, los órganos de aves de corral).

**2.4 Muestra a granel**

26. El total combinado de todas las muestras primarias tomadas del mismo lote.

**2.5 Muestra (de laboratorio) final**

27. La muestra primaria o a granel, o una porción representativa de la muestra primaria o a granel, destinada al análisis de laboratorio.

**2.6 Porción de ensayo de laboratorio**

28. La porción representativa de la muestra (de laboratorio) final donde se realiza el análisis. La muestra de laboratorio total puede utilizarse para el análisis en algunos casos, pero típicamente será subdividida en porciones de ensayo representativas para análisis.

**3. PRODUCTOS A LOS QUE SE APLICAN LAS DIRECTRICES****3.1 Clase seleccionada B: Productos alimenticios primarios de origen animal**

Tipo 06 - Productos de mamíferos

Nº. 030 Carnes de mamíferos

Nº. 031 Grasas de mamíferos

Nº. 032 Vísceras o menudencias comestibles de mamíferos

Nº. 033 Diversos tipos de leche

Tipo 07 - Productos de aves de corral

Nº. 036 Carne de aves de corral



- Nº. 037 Grasas de aves de corral
- Nº. 038 Vísceras o menudencias comestibles de aves de corral
- Nº. 039 Huevos

Tipo 08 - Productos derivados de animales acuáticos

- Nº. 040 Peces de agua dulce
- Nº. 041 Peces diadromos
- Nº. 043 Hueva y vísceras comestibles de peces
- Nº. 045 Crustáceos

Tipo 09 - Anfibios y reptiles

- Nº. 048 Ranas, lagartos, serpientes y tortugas

Tipo 10 - Animales invertebrados

- Nº. 049 Moluscos y otros animales invertebrados

**3.2 Clase seleccionada E:** Productos de origen animal elaborados únicamente a partir de los alimentos primarios nº. 030, 032, 036, y 038

Tipo 16 - Productos secundarios

Tipo 17 - Productos comestibles derivados de animales acuáticos

Tipo 18 - Productos manufacturados (con un solo ingrediente), con un envase o tamaño unitario de un kilogramo como mínimo

Tipo 19 - Productos manufacturados (con varios ingredientes), con un envase o tamaño unitario de un kilogramo como mínimo

#### **4. PRINCIPIO ADOPTADO**

29. Para efectos de control, el LMRMV se aplica a la concentración de residuos encontrada en cada muestra de laboratorio tomada de un lote. El cumplimiento del lote con un LMRMV del Codex se logra cuando el resultado medio del análisis de las porciones de ensayo de laboratorio no indica la presencia de un residuo que sobrepasa el LMRMV.

#### **5. EMPLEO DE FUNCIONARIOS AUTORIZADOS PARA EL MUESTREO**

30. Las muestras deben ser tomadas por los funcionarios que están autorizados para este fin.

#### **6. PROCEDIMIENTOS DE MUESTREO**

##### **6.1 Producto del que han de tomarse muestras**

31. Se deberán tomar muestras por separado de cada lote que haya de examinarse.

##### **6.2 Precauciones que han de adoptarse**

32. Durante el muestreo y el procesamiento se deberá prevenir la contaminación de las muestras u otros cambios en las mismas que pudieran alterar los residuos, afectar la determinación analítica o hacer que la porción de ensayo de laboratorio no sea representativa de la muestra a granel o de la muestra de laboratorio.

##### **6.3 Toma de una muestra primaria**

33. En las Tablas A y B se presentan instrucciones detalladas para la toma de una muestra primaria de varios productos. Las cantidades que habrán de tomarse dependen de los requisitos del método de análisis. Se incluyen requisitos de cantidades mínimas en la Tabla A: Productos de carnes y aves de corral; y en la Tabla B: Leche, huevos, productos lácteos y productos derivados de animales acuáticos. Las siguientes son instrucciones generales.

- a. Cada muestra primaria debería tomarse de un solo animal (o de un grupo de animales) o unidad en un lote y, de ser posible, seleccionarse al azar.

- b. Cuando se requieren varios animales para obtener un tamaño de muestra adecuado para la muestra primaria (por ejemplo, los órganos de aves de corral), las muestras deberían obtenerse consecutivamente después de una selección al azar del punto de partida.
- c. Los productos congelados no deberían ser descongelados antes del muestreo.
- d. Los productos en conserva o envasados no deberían abrirse para el muestreo a menos que el tamaño unitario sea como mínimo el doble de la cantidad requerida para la muestra (de laboratorio) final. La muestra de (laboratorio) final debería contener una porción representativa de los jugos que acompañan al producto.
  - Las latas o envases cerrados que constituyen una muestra (de laboratorio) final deberían enviarse intactos y sin abrirse al laboratorio para análisis.
- e. El contenido de las latas o los envases abiertos por el inspector deberían ser entonces congelados como se describe en el párrafo 6.8.d antes de remitirlo al laboratorio para análisis.
- f. En las unidades grandes de producto con hueso (es decir, cortes de carne para asados) se deberían tomar muestras del producto comestible solamente para muestras primarias.
- g. Las porciones restantes de las muestras (de laboratorio) finales, tras la separación de las porciones de ensayo de laboratorio, deberían congelarse y almacenarse en condiciones que mantendrán la integridad de la muestra.

#### **6.4 Número de muestras primarias que han de tomarse de un lote**

34. El número de muestras primarias obtenido variará dependiendo del estado del lote. Un lote podría considerarse sospechoso si hay antecedentes de incumplimiento con los LMRMV, pruebas de contaminación durante el transporte, señas de toxicosis observadas durante la inspección ante mortem o post mortem, u otra información pertinente que esté disponible al funcionario encargado de la inspección. Si no hay motivos para sospechar adulteración, el lote será designado como no sospechoso.

##### **6.4.1 Muestreo de lotes sospechosos**

35. Se debería obtener desde un mínimo de seis hasta un máximo de treinta muestras primarias de un lote sospechoso. Cuando se prevé que la adulteración sospechosa estará distribuida por todo el lote o si es fácilmente identificable dentro del lote, el número más pequeño de muestras será suficiente.

##### **6.4.2 Muestreo de lotes no sospechosos**

36. Para los lotes no sospechosos se recomienda un programa de muestreo insesgado, estadísticamente fundamentado. Se puede utilizar cualquiera de los siguientes tipos de muestreo.

##### **a. Muestreo aleatorio estratificado**

37. En un sistema complejo donde se deben tomar muestras de los productos en muchas ubicaciones a lo largo de períodos prolongados, es muy difícil aplicar criterios aleatorios simples en el diseño de un programa de muestreo. Un diseño de muestreo alternativo útil es el muestreo aleatorio estratificado que separa a los elementos de la población en grupos no superpuestos, llamados estratos. Las muestras primarias se seleccionan dentro de cada estrato mediante un diseño aleatorio simple. La homogeneidad dentro de cada estrato es mejor que en la población total. Los países o las regiones geográficas se consideran estratos naturales tomando como fundamento la uniformidad en las prácticas agrícolas. Los estratos temporales (por ejemplo, mes, trimestre, etc.) son comúnmente utilizados para efectos de conveniencia, eficacia y para detectar la variabilidad estacional. Se deberían utilizar tablas de números aleatorios u otras técnicas objetivas para asegurar que todos los elementos de una población tengan una oportunidad idéntica e independiente de ser incluidos en la muestra.

**b. Muestreo sistemático**

38. El muestreo sistemático es un método que consiste en seleccionar una muestra de cada cantidad 'K' de producto a ser sometido a muestreo, y luego tomar muestras de cada unidad 'K' de ahí en adelante. El muestreo sistemático es más rápido, más fácil y menos costoso que el muestreo insesgado, cuando hay información fiable sobre los volúmenes de productos para determinar el intervalo de muestreo que proporcionará el número deseado de muestras con el tiempo. Si el sistema de muestreo es tan previsible que pudiera ser utilizado indebidamente, se aconseja crear un poco de aleatoriedad en lo que concierne al punto de muestreo dentro del intervalo de muestreo.

**c. Muestreo sesgado o estimado del caso más desfavorable**

39. En el muestreo sesgado o estimado del caso más desfavorable, el investigador debería recurrir a su criterio y experiencia con respecto a la población, lote o marco del muestreo para decidir qué muestras primarias se deberán elegir. Debido a que se trata de muestras no aleatorias, no se deberían realizar inferencias acerca de la población de la que se tomen muestras basándose en los datos recogidos. Es posible que se identifique el grupo de la población que previsiblemente correrá el mayor riesgo. Los países exportadores deberían aplicar un programa integral de control de residuos y proporcionar los resultados a los países importadores. Tomando como fundamento los datos del país importador, podrían realizarse evaluaciones similares a las aplicadas a los productos no sospechosos. Las remesas de los países que no proporcionen resultados de los análisis de residuos donde se demuestre el cumplimiento con los LMRMV, deberían someterse a muestreo como en el caso de los lotes sospechosos.

**6.5 Preparación de la muestra a granel**

40. La muestra a granel se prepara al combinar y mezclar perfectamente las muestras primarias.

**6.6 Preparación de la muestra (de laboratorio) final**

41. La muestra primaria o la muestra a granel, o una porción representativa de la muestra primaria o de la muestra a granel, que constituye la muestra de laboratorio, debería remitirse al laboratorio para análisis.

42. Algunas legislaciones nacionales podrían requerir que la muestra (de laboratorio) final se subdivida en dos o más porciones para realizar análisis separados. Cada porción debería ser representativa de la muestra (de laboratorio) final. Se deberían observar las precauciones que se indican en el párrafo 6.2.

**6.7 Preparación de la porción de ensayo de laboratorio**

43. La porción de ensayo de laboratorio debería prepararse a partir de la muestra (de laboratorio) final empleando un método de reducción adecuado.

**6.8 Envasado y transmisión de las muestras (de laboratorio) finales**

44. a. Cada muestra debería colocarse en un envase limpio, térmicamente aislado y químicamente inerte para proteger la muestra contra la contaminación, la descongelación e impedir que sufra daños en el transporte.

b. El envase debería cerrarse herméticamente de tal modo que pueda detectarse cualquier apertura no autorizada.

c. El envase debería enviarse lo antes posible al laboratorio, después de haber adoptado precauciones para evitar el derrame y el deterioro.

d. En caso de transporte, todas las muestras percederas deberían congelarse a - 20°C, inmediatamente después de la toma, y colocarse en un envase apropiado que retarde la descongelación. Se deberían utilizar bolsas de congelación comerciales o algún otro refrigerante adecuado para conservar las temperaturas de congelación durante el transporte. Las muestras y las bolsas de congelación comerciales deberían estar totalmente congeladas a - 20°C antes del envío.

e. Las porciones en duplicado de la muestra (de laboratorio) final que pudieran haber sido retenidas, según los requisitos de la legislación nacional o como una política administrativa, deberían colocarse en un envase limpio y químicamente inerte para proteger la muestra contra la contaminación, cerrarse herméticamente de tal modo que pueda detectarse cualquier apertura no autorizada y almacenarse en condiciones adecuadas para prevenir un cambio en el producto o en los residuos que pudiera contener, en caso de que se requieran análisis futuros para efectos de comparación con los resultados analíticos obtenidos en el material de muestra remitido al laboratorio.

## 7. REGISTROS

45. Cada muestra primaria o a granel y cada muestra de (laboratorio) final debería estar exclusivamente relacionada con un registro que indique el tipo de muestra, los análisis requeridos, su origen (p. ej., país, estado, ciudad), la ubicación donde se tomó la muestra, la fecha del muestreo y la información adicional que sea requerida para aplicar medidas de seguimiento en caso de que fuera necesario.

## 8. DESVIACIÓN DE LOS PROCEDIMIENTOS RECOMENDADOS PARA EL MUESTREO

46. Si hay una desviación de los procedimientos recomendados para el muestreo, se deberían describir en su totalidad, en los registros que acompañan a la muestra, los procedimientos que se aplicaron en la realidad.

**TABLA A: PRODUCTOS DE CARNES Y AVES DE CORRAL**

Producto	Instrucciones para la toma de muestras	Mínima cantidad requerida para la muestra de laboratorio
<b>I. Grupo 030</b> (Carnes de mamíferos)		
A. Canales enteras o mitades de canales, normalmente con un peso unitario de 10 kg o más	Tómese músculo diafragmático, complementando en caso necesario con músculo cervical, de un solo animal.	500 g
B. Canales pequeñas (p. ej., de conejo)		500 g después de haber extraído piel y huesos
C. Partes frescas o refrigeradas		
1. Peso unitario mínimo de 0.5 kg, excluidos los huesos (p. ej., cuartos, espaldillas, carnes para asados)	Tómese músculo de una sola unidad.	500 g
2. Peso unitario inferior a 0.5 kg (p. ej., chuletas, filetes)	Tómese el número de unidades del envase seleccionado que sea necesario para cumplir los requisitos del laboratorio relativos al tamaño de la muestra.	500 g después de haber extraído los huesos
D. Partes congeladas a granel	Tómese una sección transversal congelada del envase seleccionado o tómese músculo de un trozo grande.	500 g
E. Partes congeladas o refrigeradas envasadas para la venta al por menor o unidades envueltas individualmente para la venta al por mayor	En el caso de cortes grandes, tómese músculo de una sola unidad o tómenselas muestras del número de unidades que sea necesario para cumplir los requisitos del laboratorio relativos al tamaño de la muestra.	500 g después de haber extraído los huesos

**TABLA A: PRODUCTOS DE CARNES Y AVES DE CORRAL**

<b>Producto</b>	<b>Instrucciones para la toma de muestras</b>	<b>Mínima cantidad requerida para la muestra de laboratorio</b>
<b>Ia. Grupo 030</b> (Carnes de mamíferos donde el LMR se expresa en función de la grasa de la canal)		
A. Animales sometidos al muestreo en el momento del sacrificio	Véanse las instrucciones bajo el punto II. Grupo 031.	
B. Otras partes de la carne	Tómese 500 g de grasa visible o producto suficiente para obtener de 50 a 100 g de grasa para el análisis. (Normalmente se necesitan de 1.5 a 2.0 kg de producto para cortes sin grasa extraíble).	Suficiente para obtener de 50 a 100 g de grasa
<b>II. Grupo 031</b> (Grasas de mamíferos)		
A. Animales grandes sometidos al muestreo en el momento del sacrificio, que pesan habitualmente 10 kg como mínimo	Tómese grasa abdominal, subcutánea o del riñón de un solo animal.	500 g
B. Animales pequeños sometidos al muestreo en el momento del sacrificio <sup>1</sup>	Tómese grasa abdominal y subcutánea de uno o más animales.	500 g
C. Tejido adiposo a granel	Tómense porciones de idénticos tamaños de tres lugares en el envase.	500 g
<b>III. Grupo 032</b> (Vísceras o menudencias comestibles de mamíferos)		
A. Hígado	Tómese hígado(s) entero(s) o una porción suficiente para cumplir los requisitos del laboratorio relativos al tamaño de la muestra.	400 a 500 g
B. Riñón	Tómese uno o ambos riñones, o riñones de más de un animal, suficientes para cumplir los requisitos del laboratorio relativos al tamaño de la muestra. Si se alcanza el límite inferior establecido para el tamaño de la muestra, no se tomarán muestras de más de un animal.	250 a 500 g
C. Corazón	Tómese un corazón entero o una porción de un ventrículo suficiente para cumplir los requisitos del laboratorio relativos al tamaño de la muestra.	400 a 500 g

**TABLA A: PRODUCTOS DE CARNES Y AVES DE CORRAL**

<b>Producto</b>	<b>Instrucciones para la toma de muestras</b>	<b>Mínima cantidad requerida para la muestra de laboratorio</b>
D. Otros productos de vísceras o menudencias comestibles frescos, refrigerados o congelados	Tómese una porción obtenida de un solo animal, a menos que productos de más de un animal sean necesarios para cumplir los requisitos del laboratorio relativos al tamaño de la muestra. Podrá tomarse una sección transversal del producto congelado a granel.	500 g
<b>IV. Grupo 036</b> (Carnes de aves de corral)		
A. Canales enteras de aves grandes, que suelen pesar de 2 a 3 kg o más (p. ej., pavo, pollo adulto, ganso, pato)	Tómese un muslo, pierna u otra carne oscura de una sola ave.	500 g después de haber extraído piel y huesos
B. Canal entera de ave, que suele pesar entre 0.5 y 2 kg (p. ej., pollo joven, pato joven, gallina de guinea)	Tómese un muslo, pierna u otra carne oscura de 3 a 6 aves, según el tamaño.	500 g después de haber extraído piel y huesos
C. Canales enteras de aves muy pequeñas, que suelen pesar menos de 500 g (p. ej., codorniz, paloma)	Tómese como mínimo seis canales enteras.	250 a 500 g de tejido muscular
D. Partes frescas, refrigeradas o congeladas		
1. Envasadas para la venta al por mayor		
a. Partes grandes	Tómese una unidad interior de un envase determinado.	500 g después de haber extraído piel y huesos
b. Partes pequeñas	Tómense suficientes partes de una capa determinada del envase.	
2. Envasadas para la venta al por menor	Tómese un número de unidades de un envase determinado para cumplir los requisitos del laboratorio relativos al tamaño de la muestra.	500 g después de haber extraído piel y huesos
<b>IVa. Grupo 036</b> (Carnes de aves de corral donde el LMRMV se expresa en función de la grasa de la canal)		
A. Aves sometidas al muestreo en el momento del sacrificio	Véanse las instrucciones bajo el punto V. Grupo 037	
B. Otras carnes de aves de corral	Tómense 500 g de grasa o producto suficiente para obtener de 50 a 100 g de grasa. (Normalmente se necesitan de 1.5 a 2.0 kg).	500 g de grasa o tejido suficiente para obtener de 50 a 100 g de grasa

**TABLA A: PRODUCTOS DE CARNES Y AVES DE CORRAL**

<b>Producto</b>	<b>Instrucciones para la toma de muestras</b>	<b>Mínima cantidad requerida para la muestra de laboratorio</b>
<b>V. Grupo 037</b> (Grasas de aves de corral)		
A. Aves sometidas al muestreo en el sacrificio	Tómese grasa abdominal de 3 a 6 aves, según el tamaño.	Suficiente para obtener de 50 a 100 g de grasa
B. Tejido adiposo a granel	Tómense porciones de idénticos tamaños de tres lugares del envase.	500 g
<b>VI. Grupo 038</b> (Vísceras o menudencias comestibles de aves de corral)		
A. Hígado	Tómense 6 hígados enteros o un número suficiente para cumplir los requisitos del laboratorio relativos a la muestra.	250 a 500 g
B. Otros productos de vísceras o menudencias comestibles frescos, refrigerados o congelados	Tómense partes adecuadas de 6 aves. Si se trata de productos congelados a granel, tómese una sección transversal del envase.	250 a 500 g
<b>VII. Clase E - Tipo 16</b> (Productos cárnicos secundarios de reses y aves de corral)		
A. Producto triturado fresco, refrigerado o congelado proveniente de una sola especie	Tómese una sección transversal representativa del producto fresco o congelado de un determinado envase o unidad envasada.	500 g
B. Grupo 080 (Productos cárnicos secos)	Tómese un número de unidades envasadas de un envase determinado suficiente para cumplir los requisitos del laboratorio relativos al tamaño de la muestra.	500 g, a menos que el contenido de grasa sea inferior al 5% y que el LMRMV se exprese en función de la grasa. En ese caso se necesitarán de 1.5 a 2.0 kg.
<b>VIII. Clase E - Tipo 18</b> (Productos manufacturados de origen animal, con un solo ingrediente)		
A. Producto en conserva (p. ej., jamón, res, pollo), con un tamaño unitario de 1 kg o mayor	Tómese una sola lata de un lote. Cuando el tamaño unitario sea grande (mayor de 2 kg), se puede tomar una muestra representativa que incluya jugos.	500 g, a menos que el contenido de grasa sea inferior al 5% y que el LMRMV se exprese en función de la grasa. En ese caso se necesitarán de 1.5 a 2.0 kg.
B. Producto curado, ahumado o cocido (p. ej., lonchas de tocino o panceta, jamón, pavo, carne de res cocida), con un tamaño unitario de un 1 kg como mínimo	Tómese una porción de una unidad grande (mayor de 2 kg), o tómese una unidad entera, según el tamaño.	500 g, a menos que el contenido de grasa sea inferior al 5% y que el LMRMV se exprese en función de la grasa. En ese caso se necesitarán de 1.5 a 2.0 kg.
<b>IX. Clase E - Tipo 19</b> (Productos manufacturados de origen animal, con varios ingredientes)		

<b>TABLA A: PRODUCTOS DE CARNES Y AVES DE CORRAL</b>		
<b>Producto</b>	<b>Instrucciones para la toma de muestras</b>	<b>Mínima cantidad requerida para la muestra de laboratorio</b>
A. Embutidos y rollos de fiambres, con tamaño unitario de 1 kg como mínimo	Tómese una porción transversal de una unidad grande (mayor de 2 kg), o tómese una unidad entera, según el tamaño.	500 g

<sup>1</sup> Cuando la grasa adherida sea insuficiente para proporcionar una muestra adecuada, se analiza el producto solo sin el hueso, y el LMR se aplicará exclusivamente al producto.



<b>TABLA B: LECHE, HUEVOS, PRODUCTOS LÁCTEOS Y PRODUCTOS DERIVADOS DE ANIMALES ACUÁTICOS</b>		
<b>Producto</b>	<b>Instrucciones para la toma de muestras</b>	<b>Mínima cantidad requerida para la muestra de laboratorio</b>
<b>I. Grupo 033</b> (Diversos tipos de leche)		
Leche líquida entera cruda, pasteurizada UHT y esterilizada	A granel. Mézclase bien y tómese inmediatamente una muestra con un cucharón.  En envases para la venta al por menor. Tómense unidades suficientes para satisfacer los requisitos de tamaño de la muestra de laboratorio.	500 ml
<b>II. Grupo 082</b> (Productos lácteos secundarios)		
A. Leche desnatada leche desnatada y semidesnatada	Igual a las indicadas en el caso de la leche líquida entera.	500 ml
B. Leche evaporada nata completa evaporada y leche desnatada	Envases a granel (barriles, toneles). Mézclase cuidadosamente el contenido y ráspense las paredes interiores y el fondo del envase para extraer el material adherido. Extráiganse de 2 a 3 litros, repítase la operación de revolver y tómese una muestra de 500 ml.  Envases pequeños para la venta al por menor. Tómense unidades suficientes para satisfacer los requisitos de tamaño de la muestra de laboratorio.	500 ml
C. Leche en polvo 1. Entera	Envases para productos a granel. Introdúzcase con firmeza en el polvo un tubo de sondeo seco con una velocidad pareja de penetración. Extráiganse suficientes testigos para conformar una muestra de 500 g.  Envases pequeños para la venta al por menor. Tómense unidades suficientes para satisfacer los requisitos de tamaño de la muestra de laboratorio.	500 g
2. Desnatada	Igual a las indicadas en el caso de la leche entera en polvo.	500 g

<b>TABLA B: LECHE, HUEVOS, PRODUCTOS LÁCTEOS Y PRODUCTOS DERIVADOS DE ANIMALES ACUÁTICOS</b>		
<b>Producto</b>	<b>Instrucciones para la toma de muestras</b>	<b>Mínima cantidad requerida para la muestra de laboratorio</b>
<b>III. Grupo 087</b> (Productos derivados de la leche)		
A. Nata fresca, congelada y UHT; sola, para batir, batida, con doble nata y cuajada	Envases para productos a granel. Agítese para asegurar una buena mezcla moviendo la paleta de un lugar a otro a fin de evitar la formación de espuma, el batido y la butirización. Tómese una muestra de 200 ml con un cucharón.  Envases pequeños. Tómense unidades suficientes para satisfacer los requisitos de tamaño de la muestra de laboratorio.	200 ml
B. Mantequilla con la inclusión de la mantequilla de suero y las emulsiones para untar con bajo contenido de grasa que contengan grasa de mantequilla	A granel. Tómense dos o más testigos de mantequilla para conformar una muestra total con un peso de 200 g como mínimo  En forma de pellas o de rollos. Divídanse en cuatro las unidades que pesen más de 250 g y tómense los cuartos opuestos. Las unidades que pesan menos de 250 g, deberían considerarse como una muestra.	200 g
C. Aceite de mantequilla con inclusión del aceite de mantequilla anhidro y de la grasa de leche anhidra	Mézclase bien y tómese una muestra de 200 g.	200 g
<b>IV. Grupo 090</b> (Productos lácteos manufacturados, con un solo ingrediente)		
A. Yogur natural, desde el yogur con bajo contenido de grasa hasta el yogur con nata entera	Escoja un número de unidades suficiente para satisfacer los requisitos de laboratorio.	500 g
B. Quesos todas las variedades	Háganse dos cortes partiendo del centro del queso si éste tiene una base circular o paralelos a los lados si la base es rectangular. El trozo extraído debería satisfacer los requisitos de tamaño de la muestra de laboratorio.  En el caso de los quesos pequeños y las porciones de queso envueltas, tómense unidades suficientes para satisfacer los requisitos de la muestra de laboratorio.	200 g

<b>TABLA B: LECHE, HUEVOS, PRODUCTOS LÁCTEOS Y PRODUCTOS DERIVADOS DE ANIMALES ACUÁTICOS</b>		
<b>Producto</b>	<b>Instrucciones para la toma de muestras</b>	<b>Mínima cantidad requerida para la muestra de laboratorio</b>
<b>V. Grupo 092</b> (Productos lácteos manufacturados, con ingredientes múltiples)		
A. Helados a base de leche Sólo los helados que contengan un 5% o más de grasa de leche	Selecciónense bloques o unidades suficientes para satisfacer los requisitos de tamaño de la muestra de laboratorio.	500 ml
B. Preparados a base de queso elaborado	Selecciónense unidades suficientes para satisfacer los requisitos de tamaño de la muestra de laboratorio.	200 g
C. Yogur aromatizado	Iguales a las instrucciones para el yogur natural	500 g
D. Leche condensada edulcorada	Iguales a las instrucciones para la leche evaporada.	500 ml
<b>VI. Grupo 039</b> (Huevos y productos a base de huevo)		
A. Huevos líquidos y congelados	Utilizar un programa de muestreo. El tamaño de la submuestra equivaldrá a 25 ml de producto líquido o 500 ml de virutas obtenidas mediante perforaciones asépticas en los envases.	500 g
B. Productos a base de huevo secos	Utilizar un programa de muestreo. Para envases de 500 g o menos, o de 25 ml o menos, tómese un mínimo de dos unidades por submuestra. Para envases de 500 g a 10 kg selecciónese una unidad por submuestra. Para envases de 10 kg o más, tómese 1 kg de cada unidad sometida a muestreo. Tómense las muestras con una técnica aséptica.	500 g
C. Huevos con cáscara 1. Envases para la venta al por menor  2. Cajas comerciales	Utilizar un programa de muestreo. El tamaño de la submuestra será de una docena de huevos.  Para 15 cajas o menos, tómese una docena de huevos de cada caja, con un mínimo de dos docenas de huevos. Para 16 cajas o más, tómese una docena de huevos de 15 cajas elegidas al azar.	500 g o 10 huevos enteros  500 g o 10 huevos enteros
<b>VII. Clase B - Tipo 08</b> (Productos derivados de animales acuáticos)		
A. Pescado envasado fresco, congelado, ahumado o curado o marisco (salvo las ostras)	Tómense 12 submuestras elegidas al azar. El tamaño mínimo de la submuestra será de 1 kg.	1000 g

<b>TABLA B: LECHE, HUEVOS, PRODUCTOS LÁCTEOS Y PRODUCTOS DERIVADOS DE ANIMALES ACUÁTICOS</b>		
<b>Producto</b>	<b>Instrucciones para la toma de muestras</b>	<b>Mínima cantidad requerida para la muestra de laboratorio</b>
B. Pescado a granel 0.5 - 1.5 kg	Tómense 12 submuestras elegidas al azar. Cada submuestra debería contener un total de 500 g de pescado comestible.	1000 g
C. Marisco a granel	Tómense 12 submuestras elegidas al azar.	1000 g
D. Otros productos a base de pescado y marisco (incluidas las ostras)	Tómense 12 submuestras.	1000 g
<b>VIII. Clase E - Tipo 17</b> (Productos comestibles derivados de animales acuáticos)		
A. Productos a base de pescado y marisco en conserva (salvo las ostras)	Tómense 12 submuestras de 5 latas por submuestra.	1000 g
B. Otros productos a base de pescado y marisco; polvo y harina de pescado	Utilizar un programa de muestreo. Tómese 1 kg por submuestra.	1000 g

**Apéndice B****MUESTREO PARA EL CONTROL DE RESIDUOS DE MEDICAMENTOS  
VETERINARIOS EN LA MIEL****1. OBJETIVO**

47. Proporcionar instrucciones relativas al muestreo de un lote de miel para determinar el cumplimiento con los Límites máximos de residuos de medicamentos veterinarios (LMRMV) establecidos por Codex.

**2. DEFINICIONES****2.1 Lote**

48. Una cantidad identificable de alimentos (miel) entregados de una sola vez para su distribución, con respecto a los cuales el funcionario encargado del muestreo haya determinado que tienen características comunes como, por ejemplo, origen, variedad, tipo de envase, envasador, consignador o marcas. Una remesa puede estar constituida por varios lotes.

**2.2 Remesa**

49. Una cantidad de alimento (miel) según se describe en un documento de envío de un contratista en particular. Los lotes en una remesa pueden tener distintos orígenes o pueden ser entregados en distintos momentos.

**2.3 Muestra primaria**

50. Una cantidad de miel tomada de un solo lugar en el lote, a menos que esta cantidad sea inadecuada para realizar el análisis de residuos. Cuando la cantidad sea inadecuada, se pueden combinar las muestras provenientes de más de un lugar para obtener la muestra primaria.

**2.4 Muestra a granel**

51. La suma total de todas las muestras primarias tomadas de un mismo lote.

**2.5 Muestra (de laboratorio) final**

52. La muestra primaria o a granel, o una porción representativa de la muestra primaria o a granel, destinada al análisis de laboratorio.

**2.6 Porción de ensayo de laboratorio**

53. La porción representativa de la muestra (de laboratorio) final donde se realiza el análisis. La muestra de laboratorio total puede utilizarse para el análisis en algunos casos, pero típicamente será subdividida en porciones de ensayo representativas para análisis.

**3. PRODUCTOS A LOS QUE SE APLICAN LAS DIRECTRICES****3.1 Seleccionados según el origen**

54. Miel de flores o miel de néctar que procede principalmente de los néctares de las flores.

55. Miel de mielada que procede principalmente de exudaciones de las partes vivas de las plantas o presentes en ellas.

**3.2 Seleccionados según la modalidad de procesamiento**

56. Miel en panal depositada por las abejas en panales de reciente construcción y sin larvas, y vendida en panales enteros no desoperculados o en secciones de panales.

57. Miel extraída que se obtiene mediante la centrifugación de los panales desoperculados, sin larvas.

58. Miel prensada obtenida mediante la compresión de los panales sin larvas, con o sin la aplicación de calor moderado.

#### **4. PRINCIPIO ADOPTADO**

59. Para efectos de control, el límite máximo de residuos (LMRMV) se aplica a la concentración de residuos encontrada en cada muestra (de laboratorio) final tomada de un lote. El cumplimiento del lote con un LMRMV del Codex se logra cuando ninguna de las muestras (de laboratorio) finales contiene una cantidad de residuos que sobrepasa el LMRMV.

#### **5. EMPLEO DE FUNCIONARIOS AUTORIZADOS PARA EL MUESTREO**

60. Las muestras deben ser tomadas por los funcionarios que están autorizados para este fin.

#### **6. PROCEDIMIENTOS DE MUESTREO**

##### **6.1 Producto del que han de tomarse muestras**

61. Cada lote a examinarse debe someterse a muestreo por separado.

##### **6.2 Precauciones que han de adoptarse**

62. Durante el muestreo y el procesamiento se deberá prevenir la contaminación de las muestras u otros cambios en las mismas, que pudieran alterar los residuos, afectar la determinación analítica o hacer que la muestra (de laboratorio) final no sea representativa de la muestra a granel.

##### **6.3 Toma de una muestra primaria**

63. Las cantidades a obtenerse dependen de los requisitos del método de análisis. En el párrafo 9 del Apéndice B se indican los requisitos relativos a las cantidades mínimas y se dan instrucciones detalladas para la toma de una muestra primaria de miel. Las siguientes son instrucciones generales.

- a. Cada muestra primaria debería tomarse de una sola unidad en un lote y, de ser posible, seleccionarse al azar.
- b. Los productos envasados no deberían abrirse para el muestreo a menos que el tamaño de la unidad sea por lo menos el doble de la cantidad requerida para la muestra (de laboratorio) final. La muestra primaria debería contener una porción representativa del producto. Cada muestra debería prepararse para su análisis según las indicaciones presentadas en el párrafo 6.5.

##### **6.4 Número de muestras primarias que han de tomarse de un lote**

64. El número de muestras primarias tomadas variará según el estado del lote. Si se sospecha que existe una adulteración a causa de su proveniencia de una fuente donde se han registrado con anterioridad casos de residuos fuera de cumplimiento con los LMRMV, porque hay pruebas de contaminación durante el transporte o debido a otra información pertinente de que disponga el oficial de inspección, el lote se designará como lote sospechoso. Si no hay motivos para sospechar una adulteración, el lote se designará como lote no sospechoso.

##### **6.5 Preparación de la muestra primaria**

65. La muestra primaria se prepara según las indicaciones descritas en el párrafo 9.

##### **6.6 Preparación de la muestra (de laboratorio) final**

66. Siempre que sea posible, la muestra primaria (o la suma de las muestras primarias agrupadas como una muestra a granel) debería constituir la muestra (de laboratorio) final. La muestra (de laboratorio) final debería remitirse al laboratorio para análisis. Si la muestra primaria (o la muestra a granel preparada a partir de las muestras primarias agrupadas) es demasiado grande para remitirla al laboratorio, se debería preparar una submuestra representativa. Algunas legislaciones nacionales podrían requerir que la muestra final se subdivida en dos o más porciones para su análisis por separado. Cada porción debería ser representativa de la muestra (de laboratorio) final. Se deberían observar las precauciones que se indican en el párrafo 6.2.

### **6.7 Preparación de la porción de ensayo de laboratorio**

67. La porción de ensayo de laboratorio debería prepararse a partir de la muestra (de laboratorio) final empleando un método de reducción adecuado.

### **6.8 Envasado y transmisión de las muestras (de laboratorio) finales**

68. Cada muestra (de laboratorio) final debería colocarse en un envase limpio y químicamente inerte para proteger a la muestra contra la contaminación e impedir que sufra daños en el transporte.

69. El envase debería cerrarse herméticamente de tal modo que pueda detectarse cualquier apertura no autorizada.

70. El envase debería enviarse lo antes posible al laboratorio, después de haber adoptado precauciones para evitar el derrame y el deterioro.

71. Las porciones en duplicado de la muestra (de laboratorio) final que pudieran haber sido retenidas según los requisitos de la legislación nacional o como una política administrativa deberían colocarse en un envase limpio y químicamente inerte para proteger la muestra contra la contaminación, cerrarse herméticamente de tal modo que pueda detectarse cualquier apertura no autorizada y almacenarse en condiciones adecuadas para prevenir un cambio en el producto o en los residuos que pudiera contener, en caso de que se requieran análisis futuros para efectos de comparación con los resultados analíticos obtenidos en el material de muestra remitido al laboratorio.

## **7. REGISTROS**

72. Cada muestra primaria o a granel y cada muestra de (laboratorio) final debería identificarse correctamente por un registro donde se indique el tipo de muestra, su origen (p. ej., país, estado o ciudad), el lugar donde se tomó la muestra, la fecha del muestreo e información adicional que sea útil para el analista o para los funcionarios reglamentarios para aplicar medidas de seguimiento en caso de que fuera necesario.

## **8. DESVIACIÓN DE LOS PROCEDIMIENTOS RECOMENDADOS PARA EL MUESTREO**

73. Si hay una desviación de los procedimientos recomendados para el muestreo, se deberían describir en su totalidad, en los registros que acompañan a la muestra, los procedimientos que se aplicaron en la realidad.

## **9. INSTRUCCIONES PARA EL MUESTREO**

### **9.1 Miel líquida o colada**

74. Si la muestra está exenta de gránulos, mézclase perfectamente, removiendo y agitando; si se tienen gránulos, colóquese el envase cerrado en un baño María, sin sumergirlo, y caliéntese durante 30 minutos a 60°C; luego, si es necesario, hágase llegar la temperatura a 65°C hasta que la miel se licue. Es esencial que se agite de vez en cuando. Tan pronto como la muestra se licue, mézclase perfectamente y déjese enfriar rápidamente. Si hay alguna sustancia extraña, tal como la cera, palillos, abejas, partículas de panal, etc., caliente la muestra en un baño María hasta alcanzar una temperatura de 40°C y fíltrela a través de una estopilla, colocada en un embudo con circulación de agua caliente, antes de tomar la muestra.

75. Tómense 250 ml de miel líquida o colada.

### **9.2 Miel en panales**

76. Córtese la parte superior del panal, si está operculado, y sepárese completamente la miel del panal filtrándola por un tamiz cuya malla tenga un reticulado de 0.500 mm por 0.500 mm (ISO 565-1983)<sup>2</sup>. Si algunas porciones de panal o de cera pasan a través del tamiz, caliéntese la muestra como se indica en el párrafo 9.1 y fíltrese a través de una estopilla. Si la miel en el panal está granulada, caliéntese hasta que la cera se licue; remuévase, déjese enfriar y separe la cera.

77. Tómense 250 ml de miel líquida.

---

<sup>2</sup> Este tamiz puede sustituirse por el tamiz de EE.UU. con malla normalizada N<sup>o</sup>. 40 (tamaño del retículo 0.420 mm).

## **PARTE II - CONSIDERACIONES GENERALES SOBRE LOS MÉTODOS DE ANÁLISIS PARA EL CONTROL DE RESIDUOS**

### **II.1. INTRODUCCIÓN**

78. Los métodos de análisis utilizados para determinar el cumplimiento con los LMRMV deberían ser adecuados para el uso rutinario por parte de las autoridades competentes de los gobiernos miembros para sus programas de evaluación para todos los residuos de medicamentos veterinarios y sustancias que pudieran ser utilizadas como medicamentos veterinarios. Esto incluye ciertos plaguicidas que tienen usos veterinarios y que pudieran estar presentes como residuos en los productos que competen al mandato de este comité del Codex. Estos métodos pueden utilizarse para el análisis de muestras de evaluación seleccionadas al azar en un programa de control reglamentario nacional para determinar el cumplimiento con los LMRMV establecidos, para el análisis de muestras elegidas como objetivo cuando haya motivos para sospechar el incumplimiento con LMRMV o para la recopilación de datos a utilizarse en la estimación de la ingestión.

79. También se podrían necesitar métodos en los programas de control reglamentario para la detección de residuos de sustancias para las que la Comisión del Codex Alimentarius no ha establecido LMRMV ni IDA. Para algunas sustancias, la evaluación toxicológica conlleva la conclusión de que no se debería establecer una IDA ni un LMRMV. Para dichas sustancias, la determinación de la concentración más baja en la que se puede detectar el residuo y confirmar la identidad en un alimento es una preocupación primordial sobre el método de validación. Las características funcionales relacionadas con los análisis cuantitativos pueden ser menos críticas para tales sustancias, donde la detección y la confirmación de la presencia de la sustancia como un residuo constituyen el problema más importante. La confirmación de la identidad de un residuo está basada, por lo general, en la comparación de un grupo de características de una sustancia detectada con aquellas de un patrón de referencia del residuo en duda.

80. No siempre se dispone de métodos adecuadamente validados para todas las posibles combinaciones de residuos de medicamentos veterinarios y alimentos dentro del mandato del CCRVDF. Las autoridades competentes responsables del diseño de los programas nacionales de control de residuos deberían asegurar que se utilicen los métodos de análisis de residuos adecuados para garantizar el cumplimiento con los LMRMV del Codex. En algunas ocasiones, esto podría requerir la elaboración y la validación de un nuevo método de análisis o la extensión de la validación de un método de análisis vigente para incluir una nueva combinación de analito y matriz. Entonces se podrían tomar medidas reglamentarias adecuadas contra los productos adulterados, que concuerden con la fiabilidad de los datos analíticos.

### **II.2 INTEGRACIÓN DE MÉTODOS DE ANÁLISIS PARA EL CONTROL DE RESIDUOS**

81. Los métodos de análisis para residuos de medicamentos veterinarios en los alimentos deben detectar con fiabilidad la presencia de un analito de interés, determinar su concentración e identificar correctamente al analito. Cuando residuos que resultan del uso de medicamentos veterinarios aprobados se detectan en concentraciones superiores al límite máximo de residuos (LMRMV) establecido, se deberían confirmar los resultados antes de que se tomen las medidas de aplicación reglamentaria. En el caso de sustancias cuyo uso ha sido prohibido por una autoridad competente en los animales destinados a la producción de alimentos, o para los que no se ha establecido una IDA ni LMRMV, la presencia confirmada de residuos en cualquier concentración en un alimento podría resultar en la aplicación de una medida reglamentaria.

82. Las características funcionales principales de los métodos de análisis utilizados en los programas de control de residuos dependen de si el método tiene como finalidad simplemente detectar, cuantificar o confirmar la presencia de un residuo elegido como objetivo. El CCRVDF ha designado tres categorías de métodos para utilizarse en los programas reglamentarios para el control de residuos de medicamentos veterinarios en los alimentos. La finalización de un estudio de colaboración total<sup>1</sup> no es un requisito para el reconocimiento de un método a fin de colocarlo en una de estas tres categorías.

---

<sup>1</sup> Horwitz, W. 1995. Protocol for the design, conduct and interpretation of method performance studies. Pure and Applied Chemistry, 67: 331 - 343.



83. Los métodos de nivel III son de carácter cualitativo o semicuantitativo y se utilizan como métodos de selección para identificar la presencia (o ausencia) de muestras de un hato o lote que pudieran contener residuos que sobrepasen un LMRMV o algún otro límite de medidas reglamentarias establecido por una autoridad competente. Es posible que estos métodos no proporcionen información adecuada para definir con exactitud la concentración presente o para confirmar la estructura de un residuo pero pueden utilizarse para determinar rápidamente qué productos requieren una evaluación más a fondo y qué productos pueden considerarse aceptables. Podrían aplicarse a una muestra en el punto de entrada en la cadena alimentaria, en el lugar de inspección o al momento de recibir una muestra en el laboratorio para determinar si la muestra contiene residuos que pudieran sobrepasar un límite reglamentario. Tales métodos, por lo general, proporcionan una eficacia analítica mayor, algunas veces pueden realizarse en entornos fuera del laboratorio y el costo de su uso puede ser menor para los programas de control reglamentario que el de las pruebas realizadas dentro de un laboratorio. El uso de los métodos de nivel III permite que los recursos del laboratorio se concentren en el análisis de muestras supuestamente positivas (sospechosas) identificadas utilizando estas pruebas. Estos métodos, que debieran tener un índice definido y bajo de resultados negativos falsos, no deberían utilizarse por sí solos para efectos de control de residuos en muestras oficiales sin la disponibilidad de métodos cuantitativos y/o de confirmación debidamente validados, para aplicarse a cualquier muestra identificada con posibilidades de encontrarse fuera de cumplimiento con un LMRMV.

84. Los métodos de nivel II proporcionan información cuantitativa que puede ser utilizada para determinar si los residuos en una muestra específica sobrepasan un LMRMV o algún otro límite correspondiente a una medida reglamentaria, pero no proporcionan una confirmación inequívoca de la identidad del residuo. Estos métodos, que proporcionan resultados cuantitativos, deben funcionar con un buen control estadístico dentro de una escala analítica que comprenda el LMRMV o el límite impuesto por la medida reglamentaria.

85. Los métodos de nivel I proporcionan una confirmación inequívoca de la identidad del residuo y pueden también confirmar la cantidad presente. Los métodos de nivel I son los más definitivos y con frecuencia están fundamentados en combinaciones de técnicas de cromatografía y espectrometría de masas, tales como la cromatografía de líquidos y la espectrometría de masas (CL-EM). Estos métodos, cuando se utilizan para confirmar la identidad de residuos, deberían proporcionar información estructural fiable dentro de los límites estadísticos establecidos. Cuando el método de nivel I no proporciona información cuantitativa, el resultado de cuantificación del método de nivel II original debería verificarse por medio del análisis de porciones de ensayo duplicadas utilizando el método cuantitativo original o un método cuantitativo alternativo adecuadamente validado.

86. Estas tres categorías de métodos, de selección, cuantitativos y de confirmación, frecuentemente comparten algunas características funcionales. Además, cada categoría tiene otras consideraciones específicas. Es importante entender la relación entre estas tres categorías de métodos en la elaboración y la operación de un programa equilibrado para el control de residuos. Estas tres categorías de métodos pueden aplicarse consecutivamente en un programa de control de residuos.

87. Las muestras que tienen resultados “positivos” a las pruebas de métodos de nivel III se consideran sospechosas y por lo general se designan para ser analizadas nuevamente en el laboratorio utilizando métodos más definitivos. Esto podría incluir pruebas repetidas de porciones de ensayo duplicadas, con un método de nivel III, pero típicamente se utilizan los métodos de nivel II y/o de nivel I en el laboratorio para determinar que la muestra contiene, de hecho, residuos que sobrepasan el límite reglamentario. Dichas pruebas deberían realizarse en nuevas porciones de ensayo del material de muestra utilizado en la prueba de selección inicial para confirmar que el analito detectado en la prueba inicial es definitivamente el compuesto sospechoso y que ha sobrepasado sin lugar a duda el LMRMV (u otro límite establecido por las autoridades para medidas reglamentarias). Las características, o atributos, funcionales que deben ser determinadas durante el método de validación para cada tipo de método, de selección, cuantitativo y de confirmación, se presentan en la PARTE III: CARACTERÍSTICAS DE LOS MÉTODOS DE ANÁLISIS DE RESIDUOS DE MEDICAMENTOS VETERINARIOS EN LOS ALIMENTOS.

## **II.3 CONSIDERACIONES PARA LA SELECCIÓN Y LA VALIDACIÓN DE MÉTODOS DE ANÁLISIS**

### **II.3.1 IDENTIFICACIÓN DE REQUISITOS RELATIVOS A LOS MÉTODOS**

#### **II.3.1.1 Ámbito de aplicación del método**

88. El uso previsto del método se define habitualmente en una declaración del *ámbito de aplicación* en la que se define a los analitos (los residuos), las matrices (tejidos, leche, miel, *etc.*) y la escala de concentraciones a la que se aplica el método. En el ámbito también se declara si el método tiene como finalidad ser utilizado como método de selección, método cuantitativo o método de confirmación. Las autoridades competentes deben establecer un *residuo marcador* adecuado para cada medicamento para el que se ha establecido un LMRMV y también deberían designar un *tejido elegido como objetivo* preferido que será el objeto del muestreo para los análisis.

#### **II.3.1.2 Residuo marcador**

89. El LMRMV se expresa en función del residuo marcador, el cual podría ser el medicamento original, un metabolito principal, la suma de un medicamento original y/o metabolitos o un producto de la reacción formado a partir de los residuos del medicamento durante el análisis. En algunos casos, el medicamento original o el metabolito podría estar presente en la forma de un residuo unido o ligado que requiera un tratamiento químico o enzimático o una incubación para liberarse para el análisis. Es importante que el residuo marcador debiera, de ser posible, proporcionar una prueba inequívoca de la exposición al medicamento. En situaciones muy poco comunes, es necesario utilizar compuestos como residuos marcadores que también pudieran resultar de fuentes distintas de la exposición al medicamento. En tales casos, se requiere información adicional para determinar que la fuente probable del residuo es la exposición al medicamento. Un ejemplo de una situación tal es el uso de la semicarbazida como residuo marcador para el medicamento nitrofurazona, donde la presencia de la semicarbazida podría ser el resultado de otras fuentes.

#### **II.3.1.3 Tejido elegido como objetivo**

90. El tejido elegido como objetivo que es habitualmente seleccionado por las autoridades competentes para ser analizado en la detección de residuos de medicamentos veterinarios es el tejido comestible en el que los residuos del residuo marcador están presentes en las concentraciones más altas y son los más persistentes. Para las sustancias lipofílicas, el tejido elegido como objetivo es por lo general la grasa. Para la mayoría de las demás sustancias, el tejido elegido como objetivo es el hígado o el riñón, dependiendo de la ruta principal de eliminación. Uno de estos tejidos es habitualmente el tejido elegido como objetivo que es diseñado para utilizarse en la evaluación de alimentos de origen animal producidos nacionalmente. Los tejidos de los órganos pueden no estar disponibles para evaluar los productos importados, es por ello que el tejido muscular podría ser el tejido elegido como objetivo para evaluar estos productos. En algunos casos, tales como en los medicamentos que son administrados normalmente como formulaciones inyectables, se podría requerir la evaluación de tejido muscular de los puntos de inyección sospechosos. El gerente del programa reglamentario y los gerentes del laboratorio necesitan identificar claramente los objetivos de las pruebas y los requisitos analíticos requeridos en función de los tejidos elegidos como objetivo, los residuos marcadores y las escalas de concentraciones, a fin de asegurar que se utilicen los métodos adecuados en el programa de control reglamentario. En ciertas situaciones, las autoridades competentes también podrían utilizar líquidos biológicos, tales como la orina o el suero, para indicar la presencia o la ausencia de los residuos de interés.

### **II.3.2 IMPLEMENTACIÓN DE LAS DIRECTRICES DE LA COMISIÓN DEL CODEX ALIMENTARIUS**

91. La Comisión del Codex Alimentarius ha publicado directrices para los laboratorios que participan en la evaluación de importaciones y exportaciones de alimentos<sup>2</sup> en las que se recomienda que tales laboratorios debieran:

- a. emplear procedimientos de control de calidad interno que tengan coherencia con las Directrices Armonizadas para el Control de Calidad Interno en la Química Analítica<sup>3</sup>;

- b. participar en planes adecuados de pruebas de competencia diseñados y aplicados de conformidad con el "Protocolo Internacional Armonizado de Pruebas de Competencia para Laboratorios de Análisis (Químicos)"<sup>4</sup>;
- c. obtener acreditación de conformidad con la Guía ISO/IEC-17025:1999 "Requisitos generales de competencia para laboratorios de calibración y ensayo"<sup>5</sup>; y
- d. si los hubiera, utilizar métodos que han sido validados según los principios establecidos por la Comisión del Codex Alimentarius.

92. Los métodos utilizados para los análisis de residuos de medicamentos veterinarios en los alimentos deberían ser capaces de detectar los compuestos incluidos en el programa de control de residuos. La recuperación analítica y la precisión para los alimentos elegidos como objetivo deberían cumplir con los criterios establecidos en otras partes de este documento. Los métodos deberían utilizarse dentro de un sistema establecido de garantía de calidad del laboratorio que tenga coherencia con los principios descritos en el documento sobre el control de calidad interno citado anteriormente. Cuando en un programa reglamentario para el control de residuos de medicamentos veterinarios en los alimentos se utilizan métodos que no han sido objeto de un estudio de funcionamiento realizado por varios laboratorios, los procedimientos de control de calidad y de garantía de calidad aplicados con estos métodos requieren una definición, implementación y vigilancia detenidas. En el caso de métodos que han sido objeto de estudios realizados por varios laboratorios, las características funcionales, tales como la recuperación y la precisión, se definen mediante los resultados obtenidos durante el estudio. Para los métodos que son validados por un solo laboratorio, se deben generar datos para definir las características funcionales que serán previstas cuando los analistas utilicen el método dentro de ese laboratorio. El funcionamiento en curso deberá vigilarse por medio del sistema de calidad que esté establecido en el laboratorio.

### II.3.3 VALIDACIÓN DE MÉTODOS E IDONEIDAD PARA EL USO PREVISTO

93. El proceso de validación de métodos tiene como objetivo demostrar que un método es *apto para el uso previsto*. Esto significa que en las manos de un analista debidamente capacitado, utilizando el equipo y los materiales especificados, y siguiendo los procedimientos descritos en el método, se pueden obtener resultados fiables y sistemáticos dentro de límites estadísticos especificados para el análisis de una muestra. La validación debería abordar las cuestiones relacionadas con el residuo marcador, el tejido elegido como objetivo y la escala de concentraciones identificadas por el laboratorio en colaboración con el gerente del programa de residuos. Cuando un analista capacitado, que trabaja en un laboratorio competente en materia de control de residuos, sigue el protocolo del método utilizando las normas analíticas adecuadas, se deberían obtener resultados dentro de los límites de funcionamiento establecidos, para el análisis del mismo material de muestra o en uno equivalente.

94. Los estudios de funcionamiento de métodos realizados por varios laboratorios generalmente satisfacen los requisitos analíticos para el uso en un programa reglamentario. Estos métodos son objeto de un estudio interlaboratorios debidamente diseñado, con analistas en laboratorios independientes, de manera que los participantes utilicen distintas fuentes de reactivos, materiales y equipo.

---

<sup>2</sup> CAC/GL 27-1997. Directrices para Evaluar la Competencia de los Laboratorios de Ensayo que participan en el Control de las Importaciones y Exportaciones de Alimentos.

<sup>3</sup> Thompson, M. and Wood, R. 1995. Harmonized Guidelines for Internal Quality Control in Analytical Chemistry Laboratories. Pure & Appl. Chem. 67: 649 - 666.

<sup>4</sup> Thompson, M. and Wood, R. 1993. International Harmonized Protocol for Proficiency Testing of (Chemical) Analytical Laboratories. Pure & Appl. Chem. 65: 2132 - 2144.

<sup>5</sup> Las directrices originales CAC/GL 27 hacían referencia a la Guía 25 de ISO/IEC: Requisitos generales de competencia para laboratorios de calibración y ensayo. Organización Internacional de Normalización, Ginebra (1990), la cual ha sido sustituida por ISO/IEC-17025: Requisitos generales de competencia para laboratorios de calibración y ensayo. Organización Internacional de Normalización, Ginebra (1999).

95. Se han evaluado los métodos cuantitativos estudiados en colaboración según el protocolo armonizado revisado adoptado en 1995 por la Asociación de Químicos Analíticos Oficiales (AOAC International), la Unión Internacional de Química Pura y Aplicada (UIQPA) y la Organización Internacional de Normalización (ISO) en un mínimo de 8 laboratorios, salvo cuando se identificó la necesidad de equipo muy complejo u otros requisitos poco habituales (en tales casos, se requiere un mínimo de 5 laboratorios participantes)<sup>1</sup>. Para los estudios en colaboración de métodos cualitativos, actualmente se requiere un mínimo de 10 laboratorios participantes. Los estudios en colaboración realizados antes de 1995 completaron la evaluación de métodos en un mínimo de seis laboratorios, en un estudio aceptable, estadísticamente diseñado. Estos estudios de funcionamiento de métodos, realizados por varios laboratorios, generalmente satisfacen los requisitos analíticos para su uso en un programa reglamentario, puesto que a través de ellos se obtiene información sobre el funcionamiento del método a mano de diferentes analistas y en diferentes laboratorios. Sin embargo, son relativamente pocos los métodos de análisis utilizados actualmente en los programas de control de residuos para los residuos de medicamentos veterinarios en los alimentos que han sido validados por un estudio tal realizado por varios laboratorios. Los diseños de estudios en colaboración están fundamentados en los análisis de materiales de ensayo duplicados, codificados, que representan las combinaciones de analitos, matrices y concentraciones incluidas en el ámbito de aplicación del método e incluyen una revisión independiente por colegas, tanto del diseño como de los resultados del estudio. En algunas situaciones, cuando no se cuenta con el mínimo número de laboratorios requerido para calificar como un estudio en colaboración, se podrían llevar a cabo estudios realizados por varios laboratorios. Tales estudios, cuando se realizan utilizando los mismos principios científicos de diseño, evaluación y revisión que aquellos que son aplicados en los estudios en colaboración, pueden proporcionar información útil sobre el funcionamiento del método a manos de los varios analistas en los distintos laboratorios, pero no proporcionan el mismo nivel de confianza estadística que se obtiene de los resultados de un estudio en colaboración.

96. Los estudios de métodos realizados por varios laboratorios, así como los estudios en colaboración, por lo general no abarcan todas las combinaciones posibles de residuos, tejidos y especies a las que el método podría ser aplicado posteriormente. Los métodos pueden extenderse para incluir analitos afines, tejidos, especies o productos adicionales (o combinaciones de aquellos que no fueron incluidos en el estudio original realizado por varios laboratorios) al completar estudios adicionales realizados por un solo laboratorio. Los resultados analíticos de estudios de extensión de métodos podrían necesitar revisiones adicionales antes de que puedan utilizarse en un programa reglamentario. Siempre que sea posible, los resultados analíticos obtenidos mediante el uso de métodos que no han sido validados por estudios interlaboratorios tradicionales deberían ser comparados con los resultados obtenidos con un método que ha sido validado por un estudio en colaboración o un estudio realizado por varios laboratorios o evaluados utilizando materiales de muestra de un programa de competencia reconocido. La comparación debería fundamentarse en un diseño de estudio estadísticamente aceptable, utilizando porciones de las mismas muestras (homogéneas). Los datos de tales estudios deberían ser revisados independientemente por un tercero calificado (tal como una unidad de Garantía de calidad, colegas que desempeñan tareas como científicos reglamentarios, auditores de un órgano de acreditación nacional, etc.) para determinar la comparabilidad del funcionamiento del método.

97. Algunos de los métodos de control de residuos que han sido demostrados a ser adecuados para la determinación del cumplimiento con los LMRMV tienen antecedentes de uso en uno o más laboratorios de expertos, pero no han sido objeto de un estudio oficial realizado por varios laboratorios. Se demostró que estos métodos eran adecuados al momento del uso reglamentario inicial y su uso ha continuado a lo largo de un período extendido, ya sea en la ausencia de métodos validados alternativos, o porque continúan siendo una elección preferida por motivos que pudieran incluir el uso de la tecnología disponible, el costo, la fiabilidad y la idoneidad para el uso dentro de las limitaciones de un programa nacional. Aunque se carece de pruebas producidas por un estudio oficial en colaboración o un estudio realizado por varios laboratorios, el funcionamiento del método ha sido demostrado por medio de su uso exitoso y por datos de control de calidad en uno o más laboratorios al paso del tiempo.

98. La mayoría de los laboratorios reglamentarios dependen del uso de métodos para residuos de medicamentos veterinarios que no han sido objeto de un estudio realizado por varios laboratorios. Los factores que han contribuido a esta situación incluyen un requisito de experiencia o equipo especializado, el costo de tales estudios, la carencia de laboratorios adecuados para la colaboración, la inestabilidad del analito, de la muestra, o de ambos, y las tecnologías que cambian con mucha rapidez. A pesar de que por muchos años el centro de atención en la equivalencia de los resultados analíticos estaba fundamentado en el uso de métodos normalizados que tenían características funcionales definidas basadas en estudios en colaboración, hoy en día los laboratorios acreditados operan en un entorno donde es la responsabilidad del laboratorio individual el demostrar que los métodos utilizados y los resultados analíticos producidos cumplen con los criterios funcionales establecidos en colaboración con el cliente. En la ausencia de métodos validados por estudios interlaboratorios de métodos, los laboratorios reglamentarios deben utilizar, con frecuencia, métodos de análisis que han sido objeto de estudios de validación realizados dentro de sus propios laboratorios para caracterizar el funcionamiento del método.

#### II.3.4 VALIDACIÓN REALIZADA POR UN SOLO LABORATORIO – EL ENFOQUE POR CRITERIOS

99. La Unión Internacional de Química Pura y Aplicada (UIQPA) publicó, como informe técnico, un documento de orientación sobre la validación de métodos realizada por un solo laboratorio, las “Directrices armonizadas para la validación de métodos de análisis realizada por un solo laboratorio”<sup>6</sup>. El Comité del Codex sobre Métodos de Análisis y Toma de Muestras también ha considerado requisitos para el uso de la validación de métodos realizada por un solo laboratorio, para los efectos del Codex<sup>7</sup>. El Manual de Procedimiento del Codex<sup>8</sup> reconoce que no siempre se dispone de métodos cuya validación fue realizada por estudios interlaboratorios o que estos métodos no siempre son aplicables, especialmente en el caso de métodos para analitos o substratos múltiples o en el caso de nuevos analitos. En tales casos, los métodos pueden ser validados por un solo laboratorio siempre que se cumpla con los Criterios Generales para la Selección de Métodos de Análisis, así como también con los siguientes criterios adicionales:

- a. que el método se haya validado de conformidad con un protocolo reconocido internacionalmente (como por ejemplo, las Directrices armonizadas de la UIQPA para la validación de métodos de análisis realizada por un solo laboratorio, cuya referencia se mencionó anteriormente);
- b. que el uso del método esté incorporado en un sistema de garantía de la calidad, de conformidad con la Norma ISO/IEC 17025 (1999) o con los principios de Buenas prácticas de laboratorio.
- c. el método debería complementarse con información sobre la exactitud demostrada, por ejemplo, mediante:
  - i) la participación regular en planes de pruebas de competencia, cuando se disponga de ellos;
  - ii) calibraciones en las que se utilicen materiales de referencia certificados, cuando proceda;
  - iii) estudios de recuperación realizados en la concentración prevista de los analitos;
  - iv) la verificación de los resultados mediante otros métodos validados, cuando se disponga de ellos.

100. Algunas autoridades reglamentarias, como por ejemplo la Comisión Europea<sup>9</sup>, han adoptado el enfoque por criterios, que combina el modelo de la validación realizada por un solo laboratorio con el requisito de que los métodos deben cumplir con especificaciones funcionales específicas.

---

<sup>6</sup> Thompson, M., Ellison, S.L.R. & Wood, R. (2002) Harmonized Guidelines for Single-Laboratory Validation of Methods of Analysis. *Pure & Appl. Chem.* **74**: 835 - 852.

<sup>7</sup> CX/MAS 02/11

<sup>8</sup> FAO/OMS. 2004. Manual de Procedimiento de la Comisión del Codex Alimentarius, 14ª edición, Organización de las Naciones Unidas para la Agricultura y la Alimentación, Roma.

<sup>9</sup> Decisión de la Comisión 2002/657/EC, que implementa la directiva del Consejo 96/23/EC, respecto al funcionamiento de los métodos de análisis y la interpretación de resultados, "Official Journal of the European Communities, L221/8", 17 de agosto de 2002.

## **PARTE III - CARACTERÍSTICAS DE LOS MÉTODOS DE ANÁLISIS DE RESIDUOS DE MEDICAMENTOS VETERINARIOS EN LOS ALIMENTOS**

### **III.1 INTRODUCCIÓN**

101. Las características funcionales de los métodos de análisis utilizados para determinar el cumplimiento con los LMRMV deben definirse, y los métodos propuestos deben evaluarse en consecuencia. Esto asegurará la obtención de resultados analíticos fiables y proporcionará una base segura para determinar los residuos de medicamentos veterinarios en los alimentos para productos en el comercio internacional. En la Parte II, *Consideraciones generales sobre los métodos de análisis para el control de residuos*, se presenta un debate de los tipos o categorías generales de métodos reglamentarios, y se proporciona un plan para utilizar estos métodos de análisis tomando como base su uso previsto en un marco reglamentario. En el siguiente debate, se presentan las características que son comunes a las tres categorías de métodos (citadas como métodos de nivel I, nivel II y nivel III) definidas por el CCRVDF para determinar el cumplimiento con los LMRMV. También se debaten las características adicionales que son solamente aplicables a una o dos de las categorías de métodos. (Nota: Esta parte contiene numerosas definiciones. El CCRVDF ha intentado armonizar estas definiciones con aquellas proporcionadas en la "Terminología Analítica para uso del Codex" en el Manual de Procedimiento y con aquellas utilizadas por el Comité Mixto FAO/OMS de Expertos en Aditivos Alimentarios en la evaluación de residuos de medicamentos veterinarios y métodos de análisis).

### **III.2 CONSIDERACIONES RELATIVAS A LA ELABORACIÓN DEL MÉTODO**

102. La elaboración de un método de análisis requiere analistas con experiencia en las técnicas de análisis a utilizarse, así como también espacio adecuado en el laboratorio, equipo y apoyo económico. Antes de iniciar las actividades de la elaboración del método, se debería determinar el uso previsto y la necesidad de un método en un programa de control de residuos, incluidos los parámetros funcionales requeridos<sup>9</sup>. Otras consideraciones incluyen el ámbito de aplicación requerido del método (compuesto o clase de compuestos de interés y tipos de materiales de muestra), las sustancias que posiblemente puedan causar interferencia, los posibles sistemas de medición y sus propiedades, las propiedades físicas y químicas pertinentes que puedan influir en el funcionamiento del método, la especificidad del sistema de pruebas deseado y cómo será determinada, datos sobre la estabilidad del analito y del reactivo y la pureza de los reactivos, las condiciones de operación aceptables para cumplir con los factores funcionales del método, las directrices para la preparación de la muestra, los factores ambientales que pudieran influir en el funcionamiento del método, consideraciones de seguridad y cualquier otra información específica pertinente a las necesidades del programa. En particular, se debería evaluar la estabilidad de los patrones, tanto en condiciones normales de almacenamiento y uso como durante el procesamiento de las muestras. La estabilidad del analito en las muestras durante las condiciones típicas de almacenamiento de las muestras antes del análisis también debería ser determinada, entre ellas, cualquier período durante el cual una muestra pueda ser retenida en espera de un posible reanálisis para efectos de confirmación.

103. El establecimiento de las características funcionales del método es esencial, puesto que éstas proporcionan la información necesaria para las agencias de inocuidad de los alimentos para elaborar y gestionar sus programas de salud pública. Las características funcionales de los métodos de análisis también proporcionan una base para tomar buenas decisiones de gestión en planeaciones futuras, evaluaciones y en la disposición de productos. Para la industria de asistencia sanitaria animal, éstas proporcionan una directriz para saber exactamente qué funcionamiento debe lograrse en la elaboración de procedimientos de análisis. Todos se beneficiarán del hecho de que el método de análisis tenga características funcionales bien definidas. Los requisitos funcionales del método variarán dependiendo de si el método es o no utilizado para la selección, la cuantificación o la confirmación de un residuo para el cual se han establecido límites máximos de residuos, o para residuos de un medicamento para el que no se ha establecido una IDA ni LMRMV. En el último caso, las autoridades competentes podrían establecer una norma de funcionamiento mínimo que los métodos utilizados para efectos de control reglamentario deben cumplir. No obstante, cuando no se han establecido concentraciones inocuas de estos compuestos en los alimentos, las autoridades competentes podrían revisar tales límites periódicamente para asegurar que reflejen mejoras en la tecnología y la capacidad analítica. Cuando dichos límites no han sido oficialmente establecidos por las autoridades competentes, éstos son habitualmente establecidos, de hecho, por las capacidades de detección de los métodos utilizados en los laboratorios reglamentarios.

### III.3 CARACTERÍSTICAS FUNCIONALES ANALÍTICAS

#### III.3.1 CARACTERÍSTICAS FUNCIONALES DE LOS MÉTODOS (DE NIVEL III) DE SELECCIÓN

104. Los métodos de selección son habitualmente de carácter cualitativo o semicuantitativo y tienen como objetivo distinguir las muestras que no contienen residuos detectables por encima de un valor límite del umbral de seguridad (“muestras negativas”) de aquellas que pudieran contener residuos que sobrepasen ese valor (“muestras positivas”). La estrategia de validación, por lo tanto, se enfoca en el establecimiento de una concentración límite del umbral de seguridad arriba de la cual los resultados son “positivos”, la determinación de un índice estadísticamente fundamentado para resultados tanto “positivos falsos” como “negativos falsos”, la evaluación de interferencias y el establecimiento de las condiciones de uso adecuadas.

105. En el caso de una prueba de selección, particularmente en aquellas en las que se utilizan tecnologías de equipo, el término “*sensibilidad*” se refiere a la concentración más baja en la que se puede detectar con fiabilidad un analito elegido como objetivo dentro de límites estadísticos definidos. En el "AOAC Performance Tested Program™" para equipos de ensayos, esto se determina experimentalmente al evaluar un mínimo de 30 materiales de muestra exentos de residuos, fortificados con el analito en la concentración elegida como objetivo. Los materiales de muestra deberían provenir por lo menos de seis fuentes diferentes (es decir, por lo menos 5 duplicados de cada una de por lo menos 6 fuentes), y todos ellos deberían producir un resultado positivo cuando estén fortificados en la concentración elegida como objetivo. Tres o más resultados negativos constituyen una falla de la prueba de sensibilidad. Si uno o dos de los resultados son negativos, el experimento debería repetirse, y dos resultados negativos constituirían entonces una falla. Se debería repetir el experimento con material conocido dosificado en la concentración elegida como objetivo, si dicho material se encontrara disponible.

106. La “*selectividad*” de un método de selección se refiere a la capacidad de la prueba para determinar que las muestras que resultan en una respuesta negativa son, de hecho, negativas. La prueba también debe tener la capacidad de distinguir la presencia del compuesto o grupo de compuestos elegido como objetivo, de otras sustancias que pudieran estar presentes en el mismo material. Ésta no es normalmente tan grande como aquella de un método cuantitativo, porque los métodos de selección con frecuencia aprovechan alguna característica estructural que es común a un grupo o clase de compuestos. Estos métodos, que generalmente corresponden a la categoría de métodos de nivel III, están frecuentemente fundamentados en la inhibición del crecimiento microbiológico, inmunoensayos o respuestas cromógenas que quizás no identificarían claramente a un compuesto. La selectividad de un método de selección podría incrementarse cuando se utiliza como un sistema de detección después de aplicar una técnica cromatográfica o alguna otra técnica de separación. Para demostrar una tasa de selectividad de por lo menos el 90% con un nivel de confianza del 95%, recomendado para las pruebas de selección, se realizan 30 análisis repetidos en materiales representativos de matriz de muestra en blanco de un mínimo de seis fuentes distintas. Todos los resultados deberían ser negativos. Entonces se podrían realizar pruebas adicionales para detectar posibles interferencias y reactividad cruzada al evaluar material de matriz en blanco fortificado con sustancias que tienen posibilidades de causar interferencia, tales como otros medicamentos que pudieran utilizarse en el tratamiento de animales, posibles contaminantes ambientales, metabolitos de medicamentos o compuestos químicos afines. Nuevamente, estas respuestas deberían ser negativas cuando estos compuestos estén presentes en concentraciones que pudieran ser razonablemente previstas en una muestra.

107. El “límite” o umbral para la prueba de un compuesto específico se establece al realizar experimentos de concentración y respuesta, utilizando típicamente 30 duplicados (de por lo menos seis fuentes) fortificados en cada una de las concentraciones, cada vez mayores, en una serie. Una vez que se han establecido las concentraciones donde los 30 duplicados dan una respuesta negativa y los 30 duplicados dan una respuesta positiva, el experimento se repite utilizando los materiales de matriz en blanco fortificados en cuatro concentraciones separadas a intervalos uniformes entre las concentraciones que dieron “todas las respuestas negativas” y “todas las respuestas positivas”. Un grupo adicional se analiza a una concentración 20% superior a la concentración que dio “todas las respuestas positivas”. El análisis estadístico de los resultados permite al usuario establecer una detección fiable de la concentración en el nivel de confianza requerido (usualmente del 95%)<sup>10</sup>.

---

<sup>10</sup> Finney, D.J. (1978) *Statistical Method in Biological Assay*, 3ª edición. MacMillan Publishing Co., New York.

### III.3.2 CARACTERÍSTICAS FUNCIONALES DE LOS MÉTODOS (DE NIVEL II) CUANTITATIVOS

108. *La selectividad* es la capacidad de un método de análisis de detectar y distinguir la respuesta de la señal de un compuesto en la presencia de otros compuestos que pudieran estar presentes en el material de muestra; es de particular importancia en la definición de las características funcionales de los métodos utilizados en los programas de control reglamentario para los residuos de medicamentos veterinarios en los alimentos. Hay dos aspectos que deben tomarse en consideración, la capacidad del método de proporcionar una respuesta de señal que esté exenta de interferencias de otros compuestos que pudieran estar presentes en una muestra o extracto de muestra, y la capacidad del método de identificar sin lugar a duda la respuesta de una señal como una respuesta exclusivamente relacionada con un compuesto específico. Para un método de nivel II, el requisito es que la señal utilizada para la cuantificación debería estar relacionada solamente con el analito elegido como objetivo y no contener contribuciones para los materiales coextraídos. Los análisis cromatográficos basados en picos que no tienen una buena resolución proporcionan resultados cuantitativos menos fiables. El uso de detectores para elementos específicos, longitudes de onda de detección o detectores selectivos de masas que son más específicos a un compuesto o estructura particular, junto con la separación cromatográfica, mejoran la selectividad de los métodos cuantitativos para el análisis de los residuos de medicamentos veterinarios en los alimentos.

109. Además de la selectividad de un método, también se debe demostrar la capacidad del método para proporcionar un resultado cuantitativo que es fiable. Esto consiste en dos factores:

- a. el grado de coincidencia entre el resultado y el valor verdadero o aceptado de la concentración del analito presente en el material de muestra, expresado como *exactitud*, *veracidad* o *sesgo*; y
- b. la capacidad del método para proporcionar resultados con alto grado de coincidencia en determinaciones independientes, expresada como *precisión* (*repetibilidad* y *reproducibilidad*).

110. El CCRVDF ha recomendado que los métodos utilizados para respaldar los LMRMV establecidos por la Comisión del Codex Alimentarius deberían cumplir con los valores normalizados especificados para la veracidad y la precisión enumerados en la Tabla 1, donde  $CV_A$  se refiere al coeficiente de variación determinado por las porciones de ensayo de matriz en blanco fortificada antes de la extracción y  $CV_L$  es la variabilidad del laboratorio en general que incluye una estimación del 10% para la variabilidad del procesamiento de la muestra<sup>11</sup>.

**Tabla 1. Criterios funcionales a los que deberían ajustarse los métodos considerados adecuados para utilizarse como métodos de análisis (de nivel II) cuantitativos para respaldar a los LMRMV en los análisis de residuos de medicamentos veterinarios en los alimentos**<sup>12</sup>

Concentración µg/kg	Coeficiente de variación (CV)				Veracidad
	Repetibilidad (dentro del laboratorio, $CV_A$ ) %	Repetibilidad (dentro del laboratorio, $CV_L$ ) %	Reproducibilidad (entre laboratorios, $CV_A$ ) %	Reproducibilidad (entre laboratorios, $CV_L$ ) %	
≤ 1	35	36	53	54	50 -120
1 a 10	30	32	45	46	60 -120
10 a 100	20	22	32	34	70 -120
100 a 1000	15	18	23	25	70 -110
≥ 1000	10	14	16	19	70 - 110

<sup>11</sup> Alder, L, Holland, PT, Lantos, J, Lee, M, MacNeil, JD (presidente), O'Rangers, J, van Zoonen, P, Ambrus, A (secretario científico). 2000. Informe de la Consulta AOAC/FAO/OIEA/UIQPA de expertos sobre la validación, realizada por un solo laboratorio, de métodos de análisis para micro concentraciones de químicos orgánicos, Miskolc, Hungría, del 8 al 11 de noviembre de 1999. Informe publicado en la página Web del Organismo Internacional de Energía Atómica (OIEA). [http://www.iaea.org/trc/pest-qa\\_val2.htm](http://www.iaea.org/trc/pest-qa_val2.htm) (página consultada en 20/05/2005).



111. La *exactitud* de un método podría determinarse mediante el análisis de un material de referencia certificado, al comparar los resultados con aquellos obtenidos con otro método para el que los parámetros funcionales han sido rigurosamente establecidos con anterioridad (típicamente, un método de estudio en colaboración) o, en la ausencia de materiales de referencia o de métodos validados por un estudio interlaboratorios, mediante la determinación de la *recuperación* de un analito fortificado en un material de muestra en blanco conocido. La determinación de la exactitud como recuperación se utiliza frecuentemente en la validación de métodos para residuos de medicamentos veterinarios en los alimentos, debido a que tanto los materiales de referencia certificados como los métodos validados por un estudio interlaboratorios no están frecuentemente disponibles. La exactitud de una medición está estrechamente relacionada con el *error sistemático* (sesgo del método de análisis) y con la recuperación del analito (medida como un porcentaje de recuperación). Los requisitos de los métodos en materia de exactitud variarán según el uso reglamentario previsto de los resultados. La exactitud debería ser detenidamente caracterizada a concentraciones próximas al LMRMV o a la concentración elegida como objetivo para los efectos de las medidas reglamentarias (típicamente a concentraciones de 0.5 a 2.0 veces la concentración elegida como objetivo) para asegurar que la medida reglamentaria se aplique solamente a las muestras que contienen residuos que sobrepasan el límite impuesto por la medida reglamentaria cuando esto puede demostrarse con una confianza estadística definida.

112. La *recuperación* se expresa habitualmente como el porcentaje del analito determinado experimentalmente después de la fortificación del material de muestra a una concentración conocida y debería evaluarse a lo largo de concentraciones que cubren la escala analítica del método. En la interpretación de recuperaciones, es necesario reconocer que es posible que el analito añadido a una muestra no se comporte de la misma manera que el mismo analito dosificado o acumulado biológicamente (residuo de medicamento veterinario). En muchas situaciones, la cantidad de un residuo dosificado o acumulado que es extraído (el producto o la fracción recuperada) es menor que la cantidad total de residuos dosificados o acumulados que se encuentra presente. Esto podría ser el resultado de pérdidas que ocurren durante la extracción, la unión intracelular de los residuos, la presencia de conjugados u otros factores que no son totalmente representados por los experimentos de recuperación realizados con los tejidos en blanco fortificados con el analito. Esto ha sido abordado por algunas autoridades reglamentarias en el establecimiento de requisitos para el funcionamiento de métodos de análisis reglamentarios<sup>10</sup>. A concentraciones relativamente altas, se prevé que las recuperaciones analíticas se aproximen a un cien por ciento. A concentraciones menores, particularmente con métodos que incluyan extracción, aislamiento y pasos de concentración considerables, las recuperaciones podrían ser menores. Independientemente de cuál sea el promedio de recuperación observado, se desea la recuperación con una variabilidad baja, de manera que se pueda hacer una corrección fiable correspondiente a la recuperación para el resultado final, cuando sea necesario. Las correcciones de recuperación deberían aplicarse de conformidad con los criterios establecidos en la orientación proporcionada por la Comisión del Codex Alimentarius<sup>12</sup>.

113. La *precisión*, que cuantifica la variación entre las mediciones duplicadas de las porciones de ensayo del mismo material de muestra, es también una consideración importante para determinar cuándo se considera que el residuo en una muestra sobrepasa un LMRMV o algún otro límite impuesto por las medidas reglamentarias. La precisión de un método suele expresarse en función de la variación intralaboratorio (*repetibilidad*) y la variabilidad interlaboratorio (*reproducibilidad*) cuando el método ha sido sometido a un estudio realizado por varios laboratorios. Para la validación de un método realizada por un solo laboratorio, se debería determinar tanto la precisión como la repetibilidad a partir de experimentos realizados en días diferentes, utilizando un mínimo de seis grupos de tejidos diferentes, lotes de reactivos diferentes (y también, ¿diferente equipo?, etc.) y, de preferencia, por analistas diferentes. La precisión de un método suele expresarse como la desviación estándar. Otro término útil es la desviación estándar relativa o el coeficiente de variación (la desviación estándar, dividida entre el valor absoluto de la media aritmética). Puede ser expresada como un porcentaje al multiplicar la magnitud por cien.

---

<sup>12</sup> CAC/GL 37-2001 Harmonized IUPAC Guidelines for the use of Recovery Information in Analytical Measurement; véase también Thompson, M., Ellison, S., Fajgelj, A., Willetts, P., & Wood, R. (1999) Harmonized Guidelines for the Use of Recovery Information in Analytical Measurement, *Pure Appl. Chem.*, **71**: 337 – 348.

114. La variabilidad del método lograda en el laboratorio que lo elaboró, después de adquirir considerable experiencia con un método, es habitualmente menor que la variabilidad lograda por otros laboratorios que también podrían utilizar el método después. Si el laboratorio que elaboró el método no puede lograr que éste funcione en un nivel adecuado, no se puede esperar que otros laboratorios logren un funcionamiento mejor del método.

115. La *sensibilidad* de un método cuantitativo es una medida de su capacidad para distinguir pequeñas diferencias en las concentraciones del analito. Aunque el término ha sido aplicado de otras maneras, tal como en la definición de las capacidades de detección de las tecnologías de equipo (véase a continuación), no se recomienda el uso del término sensibilidad con tal significado cuando se habla de los métodos cuantitativos. Para los instrumentos de análisis utilizados en el análisis de residuos, la sensibilidad se determina por dos factores: la respuesta del instrumento al analito y el ruido del instrumento. Para las mediciones al nivel o próximas al nivel del LMRMV, un método con sensibilidad inadecuada puede no permitir al analista el distinguir con confianza si las concentraciones de los residuos son superiores o inferiores al LMRMV.

116. Por lo general, los métodos cuantitativos están fundamentados en una comparación de la respuesta de un analito en una muestra frente a la respuesta de patrones del analito en solución a concentraciones conocidas. En la elaboración y la validación del método, primero se debería determinar la curva de calibración para evaluar la respuesta del detector a patrones a lo largo de una escala de concentraciones. Estas concentraciones (un mínimo de cinco, más el blanco) deberían abarcar la escala de interés analítico completa, y la curva resultante debería expresarse estadísticamente. Sin embargo, aunque la inclusión de un blanco adecuado con las muestras de calibración es una práctica recomendada, esto no implica que sea aceptable aplicar extrapolaciones en la región de la curva inferior al patrón más bajo, para obtener un resultado cuantitativo. La función analítica relaciona la respuesta para el analito recuperado del material de muestra en varias concentraciones a lo largo de la escala de interés analítico. Para los analitos para los que se ha establecido un LMRMV o un límite de medidas reglamentarias en un material de muestra particular (matriz), la respuesta es típicamente determinada para un blanco conocido del material de muestra y para un blanco del material de muestra fortificado en cada una de las siguientes concentraciones del LMRMV: 0.5x, 1.0x y 2.0x (se recomienda el uso de 6 distintas fuentes de materiales de blancos).

117. Los datos del experimento de la función analítica también pueden ser utilizados para calcular la recuperación analítica en cada concentración y son de particular importancia cuando la presencia de coextractantes de la matriz modifica la respuesta del analito en comparación con los patrones analíticos. La *linealidad* se determina a partir de los experimentos de la función analítica y es la expresión estadística de la curva obtenida para el análisis de los materiales de muestra fortificados en las concentraciones elegidas como objetivo. Se determina típicamente de un análisis de regresión lineal de los datos, suponiendo que hay una respuesta lineal. Es cada vez más común en los métodos de análisis para residuos de medicamentos veterinarios en los alimentos, el basar la determinación cuantitativa en una curva estándar preparada mediante la adición de un patrón a un blanco conocido del material representativo de la matriz, en una escala de concentraciones adecuadas que abarcan el valor elegido como objetivo (la función analítica). El uso de una "curva estándar de tejidos" de tal índole para la calibración incorpora una corrección de la recuperación en los resultados analíticos obtenidos.

118. También es necesario establecer los límites inferiores en los que la detección, cuantificación o confirmación fiable de la presencia de un analito pueda realizarse utilizando un método de análisis en particular. El *límite de detección* puede describirse en términos prácticos como la concentración más baja donde el analito puede identificarse en una muestra. Puede estimarse utilizando la desviación estándar ( $s_{y/x}$ ) del análisis de regresión lineal de la curva estándar generada en el experimento de la función analítica descrito anteriormente<sup>13</sup>. Con el uso de este enfoque, el límite de detección se calcula utilizando la ordenada en el origen (suponiendo un valor positivo) de la curva más tres veces el valor de  $s_{y/x}$ . Este enfoque proporciona una estimación moderada del límite de detección.

---

<sup>13</sup> Miller, J.C., & Miller, J.N. (1993) Statistics for Analytical Chemistry, 3rd Edition, Ellis Horwood Ltd., Chichester.

119. El *límite de cuantificación* (LC), puede establecerse a partir de los mismos experimentos utilizando la ordenada en el origen de la curva más diez veces el valor de  $s_{y/x}$ . En el caso de los métodos utilizados para respaldar los LMRMV establecidos por la Comisión del Codex Alimentarius, el límite de cuantificación debería cumplir con los criterios de precisión y exactitud (recuperación) en la Tabla 1 y debería ser igual o menor que la mitad del valor del LMRMV. Sin embargo, cuando el límite de cuantificación de un método es menor que las concentraciones reales vigiladas para determinar el cumplimiento con un LMRMV, la validación y la aplicación ulterior del método deberían basarse en *el nivel calibrado más bajo*, que es típicamente 0.5 veces el valor del LMRMV. Para los efectos de un programa reglamentario, los límites de detección y de cuantificación son parámetros importantes cuando el método será aplicado para estimar exposiciones a residuos, donde pudiera haber un interés en la vigilancia de residuos a concentraciones inferiores al LMRMV, o cuando se aplican análisis de residuos para sustancias para las que no hay IDA ni LMRMV establecidos. Para la vigilancia del cumplimiento con un LMRMV, es importante que se incluya en el análisis un nivel calibrado más bajo (NCMB), que demuestre adecuadamente que la concentración del LMR puede ser fiablemente determinada. El nivel calibrado más bajo de un método utilizado para respaldar un LMRMV no debería ser menor al límite de cuantificación. El Manual de Procedimiento recomienda el término *límite de determinación* en la sección de “Términos que han de utilizarse en el enfoque por criterios”<sup>9</sup>. El Comité del Codex sobre Métodos de Análisis y Toma de Muestras (CCMAS) recomendó recientemente reemplazar el término “*límite de determinación*” con “*límite de cuantificación*”. Éste se define como 6 ó 10 veces la desviación estándar de la señal del valor medio de un testigo de campo, de conformidad con las definiciones del límite de cuantificación.

### III.3.3 CARACTERÍSTICAS FUNCIONALES DE LOS MÉTODOS (DE NIVEL I) DE CONFIRMACIÓN

120. La *selectividad*, la capacidad del método de identificar inequívocamente una señal de respuesta exclusivamente relacionada con un compuesto específico, es la consideración primaria en los métodos de confirmación. Ciertas técnicas instrumentales, tales como la espectroscopia por rayos infrarrojos de Fourier o la espectrometría de masas, pueden ser lo suficientemente selectivas por sí solas como para ofrecer una identificación inequívoca. Éstas son frecuentemente las técnicas en las que se basan los métodos del nivel I.

121. Por lo general, se requiere un mínimo de cuatro puntos de identificación para cumplir con los criterios funcionales aceptados para los métodos reglamentarios. Se considera que los métodos fundamentados en la espectrometría de masas de alta resolución dan una fiabilidad mayor por medio de mediciones de masa más precisas que la que puede obtenerse utilizando técnicas de espectrometría de masas de baja resolución. Los requisitos funcionales del método para los métodos de confirmación fundamentados en CG/EM de baja resolución y en CL/EM, según su reciente publicación por un órgano internacional de expertos<sup>14</sup> y por varias autoridades reglamentarias<sup>10,15</sup>, se presentan en la Tabla 2.

---

<sup>14</sup> Bethem, R., Boison, J.O., Gale, J., Heller, D., Lehotay, S., Loo, J., Musser, S., Price, P., and Stein, S. (2003) Establishing the Fitness for Purpose of Mass Spectrometric methods. *Journal of the American Society for Mass Spectrometry* 14, 528-541

<sup>15</sup> Guidance for Industry: Mass Spectrometry for Confirmation of the Identity of Animal Drug Residues. U.S. Food & Drug Administration. <http://www.fda.gov/cvm/guidance/guide118.doc> (página consultada el 20 de enero de 2005)

**Tabla 2: Requisitos funcionales para fuerzas iónicas relativas (muestra comparada contra un patrón) utilizando varias técnicas de análisis de espectrometría de masas<sup>7</sup>.**

Fuerza iónica relativa (% del pico base)	CG-EM (IE) (relativa)	CG-EM (IQ), CG-EM/EM CL-EM, CL-EM/EM (relativa)
>50 %	∇10 %	∇ 20 %
20 % a 50 %	∇ 15 %	∇ 25 %
10 % a 20 %	∇ 20 %	∇ 30 %
< 10 %	∇ 50 %	∇ 50 %

122. Se considera que se debería asignar un punto de identificación a cada fragmento iónico estructuralmente importante detectado por medio de un método de espectrometría de masas de baja resolución. Cuando se utiliza un instrumento en serie de baja resolución, tal como un espectrómetro de masas de “triple cuadrípulo”, los fragmentos secundarios se detectan a partir de un fragmento primario aislado en la primera fase del espectrómetro. El hecho de que estos fragmentos estructuralmente importantes se produzcan a partir de la fragmentación de un fragmento principal (ión original o precursor) relacionado con la molécula proporciona un nivel de confianza mayor, y a cada ión secundario o derivado se le asigna un valor de 1.5 puntos de identificación. El conjunto de un ión precursor y de dos iones derivados proporciona los 4 puntos de identificación necesarios cuando se utilizan instrumentos de EM/EM de baja resolución en un método de confirmación.

123. Un nivel de confianza adicional se proporciona cuando se utilizan los espectrómetros de masas de alta resolución en un método de confirmación, puesto que la alta resolución proporciona una identificación más precisa de la masa y puede utilizarse para predecir la composición elemental de cada fragmento. En el caso de un solo espectrómetro de masas de alta resolución, a cada fragmento estructuralmente importante detectado se le asigna un valor de dos puntos de identificación, mientras que a los iones derivados que se generan en los experimentos de EM/EM de alta resolución se les asigna un punto de identificación con un valor de 2.5 cada uno. Además, se debe medir por lo menos un índice iónico para eliminar la posibilidad de fragmentos de la misma masa que surjan de compuestos isobáricos con una estructura análoga.

124. Otras técnicas, utilizadas conjuntamente, pueden ser capaces de lograr un grado de selectividad análogo al de las técnicas de confirmación. Por ejemplo, la identificación podría verificarse mediante el uso de una combinación de los siguientes métodos:

- la cromatografía en capa fina,
- la cromatografía gas-líquido y específica para un elemento y sistemas de detección que la acompañan,
- la formación de derivados característicos seguida de una cromatografía adicional o
- la determinación de los tiempos relativos de retención específicos del compuesto utilizando diversos sistemas cromatográficos de diferente polaridad.

125. Tales procedimientos deben ser aplicables al LMRMV designado para el analito. Cuando no se dispone de un método de confirmación tal como la espectrometría de masas, la información sobre la selectividad relacionada con el análisis de un residuo específico de medicamentos veterinarios en una muestra puede obtenerse de varias fuentes<sup>16</sup>. Esta información puede capturarse en un documento de registro estructurado de toda la información que conduce a la conclusión de que un método ha detectado un compuesto específico en una muestra, en una concentración medida como se informó. A pesar de que no hay una sola medición o análisis que pueda proporcionar la prueba inequívoca de la identidad de un compuesto y/o la cantidad presente que se desea, la información combinada que ha sido reunida proporciona pruebas de que el analista ha realizado un esfuerzo serio para llegar a un resultado lógico y coherente con los datos y con otra información disponible. En la tabla 3 se resumen algunos ejemplos de técnicas de análisis que pudieran ser adecuadas para satisfacer los criterios para los métodos de análisis de confirmación.

**Tabla 3. Ejemplos de métodos de detección adecuados para el análisis de sustancias para efectos de confirmación, según fueron recomendados por la Consulta de Miskolc<sup>12</sup>**

Método de detección	Criterio
CL o CG y espectrometría de masas	Si se controla un número suficiente de fragmentos iónicos
CL-DAD	Si el espectro ultravioleta es característico
CL- fluorescencia	Junto con otras técnicas
2-D Cromatografía en capa fina – (espectrometría)	Junto con otras técnicas
Cromatografía de gases con detección por captura de electrones, Detector de nitrógeno y fósforo, Detector fotométrico de flama	Sólo cuando se combina con dos o más técnicas de separación <sup>a</sup>
Derivación	En caso de que no haya sido el primer método elegido
CL-immunograma	Junto con otras técnicas
CL-UV/VIS (longitud de onda única)	Junto con otras técnicas

<sup>a</sup> Otros sistemas cromatográficos (en los que se apliquen fases estacionarias y/o móviles de selectividad diferente) u otras técnicas.

126. Aunque los métodos de nivel I son generalmente procedimientos instrumentales, la observación de un cambio patológico o de otro cambio morfológico que identifique específicamente la exposición a una clase de medicamentos veterinarios, podría ser un método de nivel I, si cuenta con la suficiente sensibilidad y precisión.

### III.3.4 CARACTERÍSTICAS FUNCIONALES GENERALES PARA LOS MÉTODOS A UTILIZARSE EN UN PROGRAMA DE CONTROL REGLAMENTARIO

127. Hay algunas consideraciones adicionales para la selección de métodos adecuados a utilizarse en un programa de control reglamentario para los residuos de medicamentos veterinarios en los alimentos. Los métodos deberían ser resistentes (robustos), eficaces en función de los costos, relativamente sencillos, transportables y capaces de manejar simultáneamente un conjunto de muestras de modo eficaz en función del tiempo. También se debe determinar la estabilidad de los analitos.

<sup>16</sup> Stephany, R.W. (2003). SPECLOG – The Specificity Log. CRD-9, Comité del Codex sobre Residuos de Medicamentos Veterinarios en los Alimentos, 14<sup>a</sup> reunión, celebrada en Arlington, VA., EE.UU., del 4 al 7 de marzo.

128. La prueba de *rigurosidad* debería realizarse utilizando el enfoque del diseño factorial estándar para determinar cualquier punto crítico de control<sup>17</sup>. Los factores típicos a incluirse en un diseño incluyen variaciones en los volúmenes o concentraciones de los reactivos, pH, incubación o tiempo y temperatura de reacción, calidad de los reactivos y distintos lotes o fuentes de un reactivo o material cromatográfico. Podría ser necesario aplicar la prueba de rigurosidad a un método de confirmación si el método difiere considerablemente del método cuantitativo previamente validado (si el método utiliza distintos procedimientos de extracción o de derivación de aquellos que son utilizados en el método cuantitativo).

129. La *eficacia en función del costo* se refiere al uso de reactivos e insumos que pueden conseguirse fácilmente de los proveedores locales en la pureza requerida y al equipo cuyas partes y servicio también pueden conseguirse fácilmente. La *eficacia del método* aumenta cuando se pueden analizar varias muestras al mismo tiempo. Esta característica reduce el tiempo necesario para el análisis de una muestra y habitualmente reduce el costo por muestra, debido a que hay ciertos costos fijos relacionados con el análisis de muestras, independientemente de si se trata de una o varias muestras. La capacidad de un método de abarcar múltiples muestras en un lote es importante cuando se deben analizar grandes números de muestras en marcos cortos o fijos de tiempo. La *transportabilidad* es la característica del método de análisis que le permite ser trasladado de un lugar a otro sin perder las características analíticas funcionales establecidas.

130. La *estabilidad del analito* durante el análisis debe establecerse tanto para los patrones como para el analito en la presencia del material de muestra, durante el procesamiento a lo largo del análisis total para todos los métodos utilizados en un programa de control reglamentario y para las condiciones típicas de almacenamiento mientras una muestra está en espera de análisis. El período elegido de estabilidad durante el almacenamiento debería cubrir el tiempo previsto para el almacenamiento del material de muestra relativo a todos los análisis necesarios, que incluyen el uso de los métodos de selección, los métodos cuantitativos y los métodos de confirmación. Es prudente realizar el estudio de almacenamiento para un período que se extienda por lo menos 90 días más allá del tiempo previsto para la conclusión de todos los análisis de selección, cuantitativos y de confirmación y para el informe de los resultados en caso de que éstos se cuestionen y se solicite un reanálisis.

### **III.4 CONSIDERACIONES RELATIVAS A LA ELABORACIÓN Y LA VALIDACIÓN DE MÉTODOS PARA EL CONTROL DE RESIDUOS**

#### **III.4.1 SELECCIÓN DEL MATERIAL DE ENSAYO ADECUADO PARA LA VALIDACIÓN**

131. Los laboratorios deben demostrar que los métodos utilizados para el análisis de muestras reglamentarias han sido debidamente validados. Tradicionalmente, el estudio de validación de un método realizado por varios laboratorios ha sido el enfoque preferido para proporcionar datos analíticos a fin de definir las características funcionales de un método. Sin embargo, se han elaborado otros modelos que incluyen estudios realizados por varios laboratorios en los que participa un número menor de laboratorios que el requerido para realizar un estudio en colaboración total y la validación realizada por un solo laboratorio<sup>7</sup> fundamentada en evaluaciones rigurosas del funcionamiento del método realizadas dentro del laboratorio, respaldadas por un sistema de calidad, auditorías independientes y análisis de competencia o materiales de referencia, cuando se dispone de ellos.

132. En la elaboración y la validación de un método de control de residuos, se deberían recoger datos provenientes de tres tipos de materiales de muestra. El material de ensayo de control proveniente de animales que no han sido sometidos a tratamiento proporciona información sobre los antecedentes analíticos y las interferencias de la matriz. El material de ensayo fortificado, que contiene cantidades conocidas del analito añadido al material de control, proporciona información sobre la capacidad del método para recuperar el analito de interés en condiciones reguladas. Los tejidos deberían obtenerse de múltiples fuentes para cubrir las variaciones que resultan de factores tales como distintos regímenes alimenticios, prácticas pecuarias, sexo y raza de los animales. El CCRVDF recomienda un mínimo de seis fuentes de materiales distintas.

---

<sup>17</sup> Youden, W.J., & Steiner, E.H. (1975) *Statistical Manual of the Association of Official Analytical Chemists*, AOAC International, Gaithersburg, VA.

133. Por último, el análisis del tejido con residuos dosificados o acumulados biológicamente, provenientes de animales destinados a la producción de alimentos que han sido tratados con el medicamento, proporciona información sobre las interacciones biológicas o de otra índole que pueden producirse cuando se analizan las muestras para el control de residuos.

#### **III.4.2 INCERTIDUMBRE DE LA MEDICIÓN**

134. Los laboratorios deberían proporcionar a sus clientes, previa solicitud, información sobre la incertidumbre de la medición relacionada con los resultados cuantitativos producidos por cada método cuantitativo<sup>4</sup>. Esto requiere una revisión del método para determinar la posibilidad del error que puede ser introducido en cada paso del método, desde la preparación de los patrones, la selección y el pesaje de las porciones de ensayo, en cada uno de los pasos del análisis hasta llegar a la medición final. Mientras más complejo y complicado sea el método, más difícil será ponerlo en práctica. Un enfoque alternativo utiliza la validación del método y/o datos continuos de control de calidad generados en el laboratorio para estimar la incertidumbre de la medición. La UIQPA está elaborando una guía sobre la estimación de la incertidumbre de la medición y otros órganos científicos independientes han publicado guías afines.<sup>18</sup>

#### **III.4.3 USO DE PATRONES INTERNOS**

135. En algunas ocasiones, los métodos para residuos son diseñados utilizando patrones internos para el control analítico. Un patrón interno debidamente utilizado compensará parte de la variabilidad analítica de un análisis, mejorando de esta manera la precisión. Sin embargo, un patrón interno utilizado indebidamente puede ocultar variables que son una parte importante de la medición analítica. Si se utiliza un patrón interno, éste debería ser añadido a una muestra lo antes posible en las etapas iniciales del procedimiento, de preferencia, al material de ensayo antes de que comience el análisis. El patrón interno debe reflejar la recuperación del analito elegido como objetivo de una manera uniforme y previsible. Un patrón interno que no refleje el comportamiento del analito elegido como objetivo en el método conllevará errores significativos en el cálculo del resultado final. Se debe tener cuidado al elegir los patrones internos a fin de asegurar que éstos no alteren el porcentaje de recuperación del analito de interés o que interfieran con el proceso de medición. Es importante conocer el grado y la previsión de los efectos de un patrón interno sobre un método de análisis. Los patrones internos pueden mejorar grandemente el funcionamiento del método cuando se utilizan correctamente.

#### **III.4.4 CONSIDERACIONES AMBIENTALES**

136. Cuando los métodos para el control de residuos pudieran someterse a condiciones físicas de ensayo sumamente variables, esto debería tomarse en cuenta en la elaboración y la validación de los mismos. El abordar estas cuestiones podría ayudar a mejorar la rigurosidad del método. Los ambientes más cálidos podrían requerir que los reactivos sean térmicamente más estables, mientras que los disolventes utilizados en el análisis tendrán que ser menos volátiles, y los requisitos relativos a las muestras objeto de ensayo tendrán que ser más tolerantes. Los ambientes más fríos podrían requerir que los reactivos y los disolventes tengan distintas propiedades físicas, tales como un punto de congelación menor y características de solvatación mayores, para proporcionar la extracción eficaz de un analito. La temperatura del ambiente puede influir en el tiempo necesario para realizar un análisis, así como en la velocidad de reacción, la separación gravitacional y la evolución del color. Estas consideraciones pueden complicar los esfuerzos realizados para normalizar los métodos para que puedan utilizarse en ambientes muy diferentes debido a la necesidad de adaptar métodos para compensar por estos factores. Es importante que al considerar el ambiente físico en el que un método será utilizado se recuerde que los objetos de vidrio aforados y muchos de los instrumentos de análisis son calibrados para utilizarse en temperaturas específicas o dentro de una escala controlada de temperaturas. La operación fuera de estas temperaturas podría comprometer los resultados de la prueba.

---

<sup>18</sup> EURACHEM/CITAC Guide to Quantifying Measurement Uncertainty in Analytical Measurement, <http://www.measurementuncertainty.org/mu/guide/index.html>, página consultada el 20 de mayo de 2005.

### III.4.5 ELECCIÓN DEL MODELO DE VALIDACIÓN

137. Un método de análisis elaborado y utilizado en un solo laboratorio puede tener una utilidad limitada en un programa de control de residuos, a menos que se preste atención para cumplir las rigurosas expectativas para la validación de métodos realizada por un solo laboratorio relacionadas con un programa de acreditación bajo las normas ISO/IEC-17025 o procedimientos de acreditación equivalentes para laboratorios de análisis. La fiabilidad de los valores informados puede ser una preocupación incluso si se pudieran haber empleado firmes procedimientos de control de calidad, a menos que estén respaldados por datos de un programa continuo de competencia, una comparación con un método debidamente validado en un estudio interlaboratorios u otras formas de comparación de resultados entre laboratorios. Como mínimo, el CCRVDF recomendó anteriormente que los laboratorios que preveían el uso de estos métodos deberían elaborar características funcionales para el control de residuos, incluida la variabilidad analítica, y obtener una concordancia estadísticamente aceptable respecto a las mismas muestras divididas entre los laboratorios de análisis. Todavía se recomienda este enfoque, siempre que sea posible. Sin embargo, también se reconoce que con los rápidos cambios en la tecnología y la gama cada vez mayor de compuestos que pudieran ser incluidos en un programa de control de residuos, se requiere, desde un enfoque práctico, que los laboratorios se concentren primero en la validación interna de los métodos para satisfacer las limitaciones de tiempo. Debería ser posible que los métodos que han sido cuidadosamente validados en un solo laboratorio, con la inclusión de pruebas de rigurosidad debidamente diseñadas, pudieran ser sometidos con éxito a un estudio en colaboración, en el que participen por lo menos ocho laboratorios diferentes.

138. Los principios para la validación de un método realizada por un solo laboratorio, para el estudio de un método realizado por varios laboratorios o para un estudio en colaboración de un método de control de residuos, son los mismos. El analista debería desconocer la identidad de las muestras en la evaluación del funcionamiento del método, en duplicaciones al azar, que contengan al residuo cerca del LMRMV o de otra concentración elegida como objetivo, así como las muestras que contengan el analito a un nivel superior e inferior de la concentración de interés, y blancos del material de ensayo. Todas las muestras del estudio deberían analizarse a lo largo de un mínimo número de días, de preferencia con análisis repetidos, para mejorar la evaluación estadística del funcionamiento del método y proporcionar una estimación de la variabilidad entre días. Debería observarse que éstos son solamente los requisitos mínimos. El establecimiento de normas de funcionamiento para métodos estadísticamente fundamentados se mejora al aumentar el número de analistas y laboratorios independientes que evalúan el método, así como también el número de muestras analizadas. En la validación realizada por un solo laboratorio, se recomienda que el método sea evaluado por varios analistas para proporcionar medidas adecuadas del funcionamiento dentro del laboratorio. Se recomienda expandir la validación para incluir otros laboratorios, de preferencia a un número de laboratorios necesario para realizar un estudio en colaboración. Los análisis de duplicados con anonimato, según los requisitos del protocolo de estudio en colaboración<sup>6</sup>, realizados en ocho laboratorios solamente, con una o dos especies y tejidos animales, genera estimaciones de calidad limitadas para la repetibilidad y la reproducibilidad generales. La validación de un método estudiado en colaboración puede ser extendida para incluir tejidos y especies adicionales en un estudio ulterior, realizado por un solo laboratorio experto, según sea requerido.

### III.4.6 CONTROL DE CALIDAD Y GARANTÍA DE CALIDAD

139. Los principios de control de calidad y garantía de calidad son componentes esenciales del análisis de residuos. Éstos proporcionan las bases para asegurar el funcionamiento óptimo del método para todos los métodos, independientemente de las características del método, siempre que sean utilizados. El control de calidad vigila a aquellos factores relacionados con el análisis de una muestra realizado por un evaluador, mientras que la garantía de calidad proporciona la supervisión por parte de críticos independientes para asegurar que el programa analítico esté funcionando de manera aceptable. Los programas de control de calidad y de garantía de calidad son invaluable para respaldar la toma de decisiones de las agencias de control de residuos, mejorando la fiabilidad de los resultados analíticos y proporcionando datos de calidad para los programas de control de residuos, a fin de demostrar la inocuidad de los alimentos para los consumidores, productores y órganos legislativos respecto a los residuos de medicamentos veterinarios en los alimentos. Se recomienda el establecimiento de medidas de calidad que se rijan por los principios publicados por la UIQPA para los laboratorios de control reglamentario<sup>2</sup>.