

CODEX ALIMENTARIUS COMMISSION



Food and Agriculture
Organization of the
United Nations



World Health
Organization

Viale delle Terme di Caracalla, 00153 Rome, Italy - Tel: (+39) 06 57051 - E-mail: codex@fao.org - www.codexalimentarius.org

Agenda Items 9, 12

CRD09

July 2021

ORIGINAL LANGUAGE ONLY

JOINT FAO/WHO FOOD STANDARDS PROGRAMME

CODEX COMMITTEE ON PESTICIDE RESIDUES

52nd Session

(Virtual)

26-30 July and 3 August 2021

Comments submitted by Chile

Agenda Item 9

I. Comentarios generales

Chile agradece los esfuerzos de la República Islámica de Irán y de Costa Rica en revisar las directrices CXG56 y CXG90 con la finalidad de armonizar las directrices del Codex en el ámbito de la identificación, confirmación y cuantificación de plaguicidas en alimentos y piensos, como también en especificar y detallar los criterios de rendimiento en el ámbito de la espectrometría de masas y de otras técnicas de análisis utilizadas para la confirmación de plaguicidas.

Respecto a la revisión de ambas directrices los comentarios son los siguientes:

1. Se apoya la fusión del documento CXG 56-2005 con el documento CXG 90-2017, utilizando este último como base puesto que es un documento mucho más robusto, actualizado y completo en términos técnicos respecto a espectrometría de masas, revocando la directriz CXG 56-2005.
2. Se recomienda actualizar criterios de aceptación en CXG 90-2017 de acuerdo con la última guía SANTE/12682/2019.
3. Se sugiere incorporar en el documento CXG-90 todo lo referente a otros métodos de detección y confirmación contenidos en el documento CXG 56-2005 incluyendo la Tabla 6. Métodos de detección apropiados para el cribado (fase 1) y la confirmación (fase 2) de residuos.

II. Los comentarios específicos de Chile entre el contenido de las directrices CXG 56-2005 y CXG 90-2017 son:

<p style="text-align: center;">DIRECTRICES PARA EL USO DE LA ESPECTROMETRÍA DE MASAS (EM) EN LA IDENTIFICACIÓN, CONFIRMACIÓN Y DETERMINACIÓN CUANTITATIVA DE RESIDUOS.</p> <p style="text-align: center;">CAC/GL 56 - 2005</p>	<p style="text-align: center;">DIRECTRICES SOBRE CRITERIOS DE RENDIMIENTO PARA MÉTODOS DE ANÁLISIS PARA LA DETERMINACIÓN DE RESIDUOS DE PLAGUICIDAS EN LOS ALIMENTOS Y LOS PIENSOS.</p> <p style="text-align: center;">CXG 90-2017</p>	<p style="text-align: center;">COMENTARIOS</p>
<p>Objetivo: El análisis de los residuos de plaguicidas con métodos para residuos múltiples consta generalmente de dos fases: cribado y confirmación</p>	<p>Objetivo: Esta directriz trata los análisis cualitativos y cuantitativos, cada uno de los cuales tienen sus propios criterios con respecto al rendimiento del método. También se abordan los criterios del rendimiento de los métodos para identificación y confirmación del analito.</p>	<p>Sin comentarios.</p>
<p>Siempre que se utilicen técnicas cromatográficas en el cribado o confirmación, es esencial determinar correctamente las ventanas del tiempo de retención. Hay que asegurarse de que el instrumento se regule correctamente antes de empezar el análisis, debiéndose realizar un ensayo de idoneidad antes de cada lote de análisis¹. La base de datos sobre tiempos de retención deberá ajustarse a las condiciones actuales². En la fase 1 pueden aplicarse intervalos de tolerancia de 1,5 al 3% del tiempo de retención absoluto a la GC capilar dependiendo de la forma de un pico. Para la confirmación del tiempo de retención los intervalos de tolerancia absoluta aumentarán a un tiempo de retención más elevado. El intervalo de tolerancia debe ser inferior a 1 seg para un RT de menos de 500 seg. Para tiempos de retención entre 500 y 5000 seg. Se recomienda un intervalo de 0,2% del RRT. Para tiempos de retención más elevados es conveniente un intervalo de 6 seg.</p>	<p>El tiempo mínimo de retención aceptable para el (los) analito(s) debe ser al menos el doble del tiempo de retención del volumen en vacío (muerto) de la columna.</p> <p>El tiempo de retención del analito en el extracto debe corresponder con el del valor de referencia (47a), dentro del tiempo de retención relativo de $\pm 0,2$ min o 0,2%, tanto para cromatografía de gases como para cromatografía líquida (preferiblemente $\pm 0,1$ min si es posible).</p> <p>*47a. Los valores de referencia del tiempo de retención del analito deben ser determinados a partir de patrones de calibración ajustados a la matriz de alta concentración analizados al mismo tiempo (dentro del mismo lote). De lo contrario, si se sabe que no hay presencia de interferencias, pueden utilizarse soluciones estándar a base de disolventes.</p>	<p>El valor 0,2% es muy estricto, se sugiere dejar solo la tolerancia de 0,2 min, y la recomendación de 0,1 min.</p> <p>Según la Guía SANTE 12682/2019, última versión disponible y a la cual se debería ajustar una nueva versión de este documento, se estableció una tolerancia de 0,1 min para GC y LC. De igual forma se aceptan desviaciones en los tiempos de retención mayores a 0,1 min, siempre que se cumpla con el perfil del peak o se compruebe mediante fortificación, que existe un corrimiento por efecto de matriz.</p> <p>Respecto a estas diferencias encontradas entre las directrices de los documentos bajo análisis, se propone unificar los criterios y actualizarlos de acuerdo con la última guía SANTE/12682/2019, en una nueva versión de la directriz CXG 90-2017.</p>

<p>CROMATOGRAFÍA DE GASES/ESPECTROMETRÍA DE MASAS (GC/MS)</p> <p>Los datos sobre residuos obtenidos mediante espectrometría de masas suponen las pruebas más definitivas y, cuando se dispone del equipo necesario, constituyen la técnica de confirmación preferible. La técnica también se utiliza normalmente a efectos de selección de residuos (fase 1). Generalmente el análisis de residuos mediante espectrometría de masas se aplica conjuntamente con una técnica cromatográfica de separación, con el fin de obtener simultáneamente datos sobre el tiempo de retención, la relación masa/carga en los iones y la abundancia de los mismos. La transmisión cuantitativa de analitos lábiles a través del sistema cromatográfico plantea problemas semejantes a los experimentados con otros detectores. En lo que respecta a la cuantificación, los iones que se controlen deberán ser los más específicos del analito, los que sufran menos interferencias y aquellos en los cuales la relación señal/ruido sea buena.</p>	<p>Las prácticas actuales en el análisis cualitativo y cuantitativo de los residuos de plaguicidas contienen normalmente cromatografía + seguimiento de iones seleccionados (SIM) o MS/técnicas de MS. La MS con espectro completo es también un instrumento aceptable que utiliza factores de comparación con bibliotecas espectrales y/o abundancias relativas de iones principales dentro del espectro completo. El último caso puede tratarse como razones iónicas en los criterios dados a continuación utilizando al menos 3 iones. En el primer caso, deben utilizarse factores de comparación para fines de identificación normativa, y las bibliotecas espectrales de referencia deben obtenerse de patrones de gran pureza sustraídos de información general en el mismo instrumento utilizando las mismas condiciones que en el análisis de la muestra.</p>	<p>La información aportada por el documento CXG 90-2017 es suficientemente técnica y clara y equivale a lo mencionado en el documento CXG 56-2005.</p> <p>De acuerdo a la Guía SANTE/12682/2019 para caso de full scan o SIM deben ser al menos 3 iones para M/S Simple; pero en los casos de MS/MS pueden ser 2 iones y tolerancia razones iónicas de 30%.</p>
<p>Quando se utiliza el monitoreo selectivo de iones (SIM), los intervalos de tolerancia de la relación de iones y los tiempos de retención basados en la inyección del plaguicida tipo en disolvente puro a la concentración cercana al nivel crítico deberían haberse establecido en este punto. Los intervalos de tolerancia para las relaciones iónicas deben estar dentro de los límites de $\pm 30\%$ de la relación iónica absoluta. Cuando 2 (ó 3) relaciones iónicas seleccionadas están dentro de los intervalos de tolerancia establecidos, se confirma³ el residuo. Para un pequeño número de plaguicidas la espectrometría de masas probablemente solo muestre un ión específico, en cuyo caso debe buscarse una confirmación alternativa.</p>	<p>Los valores de referencia de la razón iónica se fijarán igual que en el párrafo 47 a.</p> <p>Los distintos iones utilizados para identificación deben coeluir y tener formas de pico similares. El ion del patrón de calibración con la intensidad promedio más alta se utilizará como el denominador en la relación de iones, expresado en % (debido a fluctuaciones de la señal, efectos de la matriz, etc. desviaciones de las razones iónicas hasta el 30% son aceptables).</p>	<p>Actualmente el requerimiento de intervalo de tolerancia para las relaciones iónicas ($\pm 30\%$ de la relación iónica relativa) ha sido eliminado, sin embargo puede aportar información o evidencia para la identificación. En la guía SANTE/12682/2019 este criterio de identificación, se deja a la experiencia del analista.</p> <p>Otras técnicas analíticas para confirmación son mejor descritas en su complemento en Tabla 6 del documento CXG 56-2005. Se sugiere incluir dicha tabla en el documento CXG 90-2017.</p>
<p>Quando los iones detectados indican todavía la posible presencia de un residuo, el resultado puede comunicarse como identificado provisionalmente. Sin embargo, cuando el resultado dé lugar a una medida reglamentaria o los resultados se utilicen con otra finalidad (p. ej.: evaluación de la ingestión dietética), se buscará mayor confirmación de la identidad del analito. Esto puede lograrse con el</p>	<p>Si el análisis inicial no ofrece identificación unívoca o no cumple con los requisitos del análisis cuantitativo, es necesario un análisis de confirmación. Esto puede suponer el reanálisis del extracto o la muestra. Cuando el CXL/LMR se excede, es necesario un análisis de confirmación de</p>	<p>Ambas directrices sugieren calibración en matriz, según muestra a evaluar.</p>

<p>mismo instrumental de GC-MS, inyectando compuestos tipo ajustados a la matriz del analito sospechado, para compensar la influencia de la matriz sobre las relaciones iónicas. En este caso, deben realizarse inyecciones posteriores del compuesto tipo ajustado a la matriz y la muestra sospechosa. La desviación del RRT del analito en el compuesto tipo y el pico sospechado en la muestra debe ser normalmente inferior al 0,1%. Dos relaciones iónicas medidas en una muestra deben estar dentro del intervalo de tolerancia calculado en base a las relaciones iónicas en el compuesto tipo ajustado a la matriz. Se considerará que el residuo ha sido confirmado si cumple la norma general expuesta anteriormente. Si las relaciones iónicas no se encuentran dentro de los intervalos de tolerancia, puede obtenerse una confirmación adicional de la identidad utilizando otras técnicas analíticas, ejemplos de las cuales figuran en la Tabla 6.</p>	<p>otra porción de la muestra. Para combinaciones inusuales de plaguicida/matriz, se recomienda también un análisis de confirmación.</p> <p>Cuadro 2. Ejemplos de métodos de detección apropiados para el análisis de confirmación de sustancias.</p>	
<p>Otra confirmación por espectrometría de masas puede realizarse mediante la formación de su espectro completo de masas mediante ionización por impacto electrónico (en la práctica, normalmente desde m/z50 hasta más allá de la región de iones moleculares). La ausencia de iones que interfieren es una consideración importante en la confirmación de la identidad. Una confirmación complementaria de la identidad puede conseguirse: i) utilizando una columna cromatográfica alternativa; ii) otra técnica de ionización (por ejemplo ionización química); iii) controlando otros productos de reacción de determinados iones mediante espectrometría doble de masas (MS/MS o MSn) o iv) controlando otros iones con una masa mayor de resolución.</p> <p>Las determinaciones por espectrometría de masas deberán satisfacer unos controles de calidad analítica similares a los que se aplican a otros sistemas.</p>	<p>Las prácticas actuales en el análisis cualitativo y cuantitativo de los residuos de plaguicidas contienen normalmente cromatografía + seguimiento de iones seleccionados (SIM) o MS/técnicas de MS. La MS con espectro completo es también un instrumento aceptable que utiliza factores de comparación con bibliotecas espectrales y/o abundancias relativas de iones principales dentro del espectro completo. El último caso puede tratarse como razones iónicas en los criterios dados a continuación utilizando al menos 3 iones.</p>	<p>El documento CXG 90-2017 abarca lo indicado sobre este punto en el CXG 56-2005.</p>
<p>HPLC y HPLC-MS</p> <p>La confirmación de los residuos detectados tras la separación por cromatografía líquida de alto rendimiento (HPLC) suele ser más problemática con respecto a la cromatografía de gases.</p> <p>Si la detección se efectúa por absorción de rayos UV, la producción de un espectro completo puede proporcionar una prueba adecuada</p>	<p>Se puede confirmar con LC-DAD, si el espectro es característico.</p> <p>LC-UV/VIS puede ser utilizada en complemento con otra técnica.</p> <p>LC- EM podría confirmar en la modalidad LC-MS/MS.</p>	<p>El documento CXG 90-2017 profundiza menos sobre otras técnicas de confirmación. Se sugiere incluir la Tabla 6 de CXG 56-2005 en la fusión de los documentos.</p>

<p>de la identidad. Sin embargo, los espectros UV de algunos plaguicidas no son muy útiles para el diagnóstico por ser análogos a los producidos por muchos otros compuestos que poseen grupos funcionales o estructuras similares, y la coelución simultánea de compuestos que provocan interferencia puede determinar otros problemas. Los datos sobre la absorción UV obtenidos con diversas longitudes de onda pueden apoyar o refutar la identificación, pero en general por sí solos no son suficientemente característicos. Se pueden emplear datos de fluorescencia para apoyar los obtenidos por absorción UV. El empleo de cromatografía de líquidos-espectrometría de masas (CL-EM) puede proporcionar datos justificativos adecuados, pero considerando que habitualmente los espectros generados son muy simples y presentan una escasa fragmentación característica, es improbable que los resultados obtenidos mediante CL-EM sean definitivos. Una técnica más potente es la aplicación de CL-EM/EM, ya que combina selectividad y especificidad y a menudo ofrece pruebas adecuadas de la identidad del compuesto. Las técnicas de CL-EM tienden a estar sujetas a los efectos de las matrices, especialmente la supresión, y por consiguiente para confirmar la cantidad puede hacerse necesaria la adición de compuesto tipo o compuestos tipo marcados por isótopos. Asimismo se podrá recurrir a la derivación para confirmar los residuos detectados por HPLC (Tabla 6).</p>		
<p>CROMATOGRAFÍA EN CAPA FINA (TLC)</p> <p>En algunos casos será muy conveniente confirmar mediante cromatografía en capa fina (CCF) los resultados de la cromatografía de gases. La identificación se basa en dos criterios: valor R_f y reacción de visualización. Los métodos de detección basados en bioensayos (por ejemplo con enzimas, proliferación fúngica, inhibición del cloroplasto) resultan particularmente idóneos para la confirmación cualitativa puesto que son específicos de cierto tipo de compuestos, sensibles, y normalmente se ven muy poco afectados por los coextractos^{4,5}. La literatura científica contiene numerosas referencias a esta técnica⁶. Sin embargo, los aspectos cuantitativos de la cromatografía en capa fina son limitados. Una extensión ulterior de esta técnica implica la eliminación de la superficie de la placa correspondiente al R_f del compuesto de interés, seguida de coelución del material de la capa y de un nuevo análisis químico o físico de confirmación. Habrá que</p>	<p>Se menciona 2D-TLC como técnica de identificación que debe ser complementada por otra técnica.</p>	<p>El documento CXG 90-2017 profundiza menos sobre otras técnicas de confirmación. Se sugiere incluir la Tabla 6 de CXG 56-2005 en la fusión de los documentos.</p>

<p>poner siempre en la placa, junto al extracto de la muestra, gotas de una solución del plaguicida tipo para evitar problemas de no repetibilidad del Rf. Echando sobre el extracto gotas del plaguicida tipo también se puede obtener información útil. Las ventajas de la cromatografía en capa fina son la rapidez, el bajo costo y la aplicabilidad a materiales sensibles al calor; las desventajas consisten en que normalmente es menos sensible que las técnicas instrumentales de detección cromatográfica y exige una purificación más eficiente cuando la detección se basa en las reacciones cromáticas de las sustancias químicas.</p>		
<p>DERIVACIÓN</p> <p>Al seleccionar iones para confirmación GC/MS basados en una derivación, los iones seleccionados tienen que ser estructuralmente pertinentes para el residuo y no representar fragmentos del agente de derivación. Aunque la derivación puede ser una forma valiosa de confirmar la identidad de un residuo, debe tenerse en cuenta que añade también un elemento extra a la incertidumbre de una confirmación cuantitativa.</p> <p>Esta forma de confirmación puede considerarse bajo tres amplios epígrafes:</p> <p>a) Reacciones químicas</p> <p>Se han utilizado frecuentemente reacciones químicas en pequeña escala que originan productos de degradación, adición o condensación de plaguicidas, seguidas de un reexamen de los productos por técnicas cromatográficas. Las reacciones dan origen a productos que tienen tiempos de retención y/o respuesta al detector distintos de los del compuesto de origen. Hay que tratar una muestra de plaguicida tipo juntamente con el residuo sospechado a fin de poder comparar directamente los respectivos resultados. Deberá incluirse también un extracto enriquecido para probar que la reacción ha tenido lugar en presencia de material de la muestra. Cuando los derivados se detectan gracias a las propiedades del reactivo del que se derivan, pueden producirse interferencias. Cochrane, W.P., ha publicado una reseña de las reacciones químicas utilizadas para fines de confirmación. Las reacciones químicas tienen la ventaja de ser rápidas y fáciles de</p>	<p>No se consideran criterios para la identificación mediante derivatizaciones.</p>	<p>Este parámetro de tratamiento de la muestra o extracto previo a la determinación, no está mencionado en la directriz CXG 90-2017, por lo que se sugiere hacer una mención respecto a los fragmentos que se analizan, enfatizando en que deben corresponder a una parte de la molécula original y no únicamente a fragmentos del derivatizante. Respecto de la determinación y otros criterios, aplican los mismos que para otro compuesto químico en su forma original.</p>

realizar, pero es necesario comprar o purificar reactivos especializados.

b) Reacciones físicas

Una técnica útil es la alteración fotoquímica de un residuo de plaguicida para obtener uno o más productos de patrón cromatográfico reproducible. Hay que tratar siempre de igual manera una muestra del plaguicida tipo y del extracto enriquecido. Las muestras que contienen más de un residuo de plaguicida pueden plantear problemas en la interpretación de los resultados. En tales casos, puede efectuarse antes de la reacción una separación previa de residuos específicos mediante CCF, cromatografía de alto rendimiento o fraccionamiento en columna.

c) Otros métodos

Muchos plaguicidas pueden degradarse o transformarse por la acción de enzimas. En contraposición a las reacciones químicas normales, estos procesos son muy específicos y generalmente consisten en oxidación, hidrólisis o desalquilación. Los productos de la conversión poseen características cromatográficas distintas de las del plaguicida de origen, y pueden utilizarse a efectos de confirmación si se comparan con los productos de reacción utilizando plaguicidas tipo.

Agenda Item 12

I. Observaciones generales

Chile reconoce y agradece la propuesta presentada por el Grupo de trabajo por medios electrónicos presidido por el Canadá y copresidido por Costa Rica y Kenya, y considera que la propuesta puede contribuir al avance en el estudio y determinación de LMRs de aquellos principios activos que se usan regularmente.

Se considera valioso que el enfoque propuesto se pueda llevar a cabo mediante un programa piloto. Sin embargo, hay algunas cuestiones que no se describen en la propuesta y que deberían ser clarificadas para tener un entendimiento común, estas dudas se plantan a continuación en los comentarios específicos.

II. Observaciones específicas

2 - SELECCIÓN DE LOS PLAGUICIDAS PARA LA EVALUACIÓN DE LA JMPR

2.1 - Proceso de propuestas – Calendario

Comentario de Chile

Respecto a lo descrito bajo el punto 2, se debería clarificar si la revisión paralela implica una función más para el GTe sobre prioridades y si esto implica hacer una modificación de los Principios de Análisis de Riesgos.

8. *Teniendo en cuenta que un examen paralelo implica que la JMPR ha de evaluar el plaguicida antes de su registro en un país, se necesitaría un nuevo subpárrafo para reconocer esta nueva subcategoría de la siguiente manera:*

Solo los plaguicidas propuestos para un examen paralelo estarán exentos del requisito de un registro nacional en el momento de la programación. Con el fin de que el CCPR acepte que el plaguicida sea evaluado por la JMPR como parte de un examen paralelo, el conjunto de datos completo exigido por la JMPR (véanse las categorías de datos en la Sección 4.2.) debe estar disponible para la reunión del CCPR o poco después. Esto permitirá a la JMPR iniciar el proceso de examen paralelo tan pronto como la CAC apruebe las propuestas de productos en julio de cada año.

Comentario de Chile

Se entiende que lo planteado bajo el punto 8, ¿es una propuesta de modificación de los principios de Principios para el Análisis de Riesgos Aplicados por el Comité del Codex sobre Residuos de Plaguicidas?

3 - SOLICITUD DE DATOS DE LA JMPR

9. *La Secretaría de la JMPR normalmente elabora la lista de tareas de la JMPR, y asigna los compuestos para que sean examinados por los expertos de la FAO/OMS el último trimestre del año. La solicitud de datos de la JMPR tiene lugar normalmente en noviembre y la fecha límite de presentación suele ser a finales de diciembre. Se sugiere que la Secretaría de la JMPR estudie la posibilidad de planificar antes los exámenes paralelos (es decir, identificación temprana de los evaluadores e ingreso temprano de los datos).*

Comentario de Chile

Aclarar si lo indicado bajo el punto 9, aclarar si es la Secretaría de la JMPR a quien le corresponde elaborar las tareas descritas y definir la planificación de los exámenes paralelos, ya que se entiende esto se realiza en función a los que decida el CCPR, en base a las recomendaciones del GTe de prioridades.

4 - EXAMEN PARALELO

4.1 – Gestión del proyecto

10. *Se sugiere designar un gerente de proyecto global que supervise el examen paralelo, en estrecha colaboración con los examinadores y la Secretaría de la JMPR y los puntos de contacto nacionales (gobiernos). El gerente de proyecto global haría de enlace con todas las partes, incluyendo a los patrocinadores, y velaría por que se respeten los plazos e hitos establecidos a lo largo de todo el proceso, lo que incluiría la comprobación de la integridad de los datos.*

Comentario de Chile

Respecto al gerente sería necesario aclarar lo siguiente:

¿Quién lo designaría y como se haría su elección?

¿Cuáles serían sus características y atribuciones?

¿Cuál es el perfil que se requeriría para desempeñarse como gerente del proyecto global?

¿A quién reportaría los avances y con que periodicidad se haría?