



PROCEDIMIENTO DE ACTUACIÓN PARA LA EXTRAPOLACIÓN DE LÍMITES MÁXIMOS DE RESIDUOS (LMR) O “USO DE LMR EN CASCADA”

A. EXPOSICIÓN DE LA SITUACIÓN

La utilización de medicamentos veterinarios para animales cuyos productos serán destinados al consumo humano se rige, entre otros, por la legislación aplicable a los límites máximos de residuos permitidos (LMR) y, en particular, el *“Reglamento (CE) nº 470/2009, por el que se establecen procedimientos comunitarios para la fijación de los límites de residuos de las sustancias farmacológicamente activas en los alimentos de origen animal”* destinados a utilizarse en la Unión.

El *“Reglamento (UE) nº 37/2010, relativo a las sustancias farmacológicamente activas y su clasificación por lo que se refiere a los LMR en los productos alimenticios de origen animal”*, en el cuadro 1 de su anexo, fija LMR -o ausencia de estos en algunos casos- para distintas combinaciones de sustancia farmacológicamente activa-especie/s-alimento/s. Se trata de una “lista positiva” que recoge por tanto las sustancias autorizadas para el tratamiento de animales destinados al consumo humano.

El *“Reglamento (UE) 2017/880, por el que se establecen normas sobre el uso de un límite máximo de residuos establecido para una sustancia farmacológicamente activa en un producto alimenticio determinado para otro producto alimenticio derivado de la misma especie y de un límite máximo de residuos establecido para una sustancia farmacológicamente activa de una o más especies para otras especies, con arreglo al Reglamento (CE) nº 470/2009 del Parlamento Europeo y del Consejo”*, se refiere a extrapolaciones de LMR a realizar por la Agencia Europea de Medicamentos (EMA). Estos nuevos LMR extrapolados deberán publicarse en el correspondiente Reglamento (UE)

El *“Reglamento de Ejecución (UE) 2018/470 de la Comisión, que establece normas detalladas sobre el límite máximo de residuos a tener en cuenta a efectos de control de alimentos derivados de animales tratados en la UE según lo dispuesto en el artículo 11 de la Directiva 2001/82/CE”*, se refiere a extrapolaciones a realizar en su caso por las partes implicadas en el control de alimentos procedentes de animales tratados en la UE (veterinarios responsables de explotación, autoridades competentes y laboratorios).

El artículo 11 de la *“Directiva 2001/82/CE, por la que se establece un código comunitario sobre medicamentos veterinarios”* transpuesta por el RD 1246/2008, establece normas relativas al tratamiento de animales productores de alimentos afectados por una enfermedad para la que no existen medicamentos veterinarios autorizados en un Estado miembro. Pero señala que será de forma excepcional, bajo la responsabilidad personal directa del veterinario encargado y, en particular, para evitar sufrimientos inaceptables.

Además, el apartado 2 de dicho artículo, leído junto al artículo 29 del Reglamento (CE) nº 470/2009, establece que dichos animales pueden ser tratados con medicamentos que contengan sustancias farmacológicamente activas únicamente si esas sustancias están incluidas en el cuadro 1 del anexo del *Reglamento (UE) 37/2010*.

Esto supone que una sustancia que antes se consideraba “no autorizada” (no publicada) para una especie animal pueda considerarse “autorizada” excepcionalmente en este caso y a tener un LMR extrapolado, con las consecuencias que ello conlleva en la aplicación de la legislación vigente. Pero tanto la administración de medicamentos como la extrapolación de sus LMR han de realizarse en las condiciones previstas en la legislación, y no aplicarse de forma generalizada.

La publicación y entrada en vigor del Reglamento de Ejecución (UE) 2018/470 tiene repercusiones para el control de residuos de medicamentos veterinarios con LMR fijado para al menos una matriz, también a nivel de laboratorios. Hay que tener en cuenta que los métodos de análisis de estas sustancias se validan a concentraciones en torno al LMR, con el fin principal de establecer el valor de $CC\alpha$ (límite de decisión), necesario para evaluar si una muestra es conforme o no conforme según la Decisión de la Comisión 2002/657/CE). Si, como consecuencia de la aplicación de un LMR en cascada, la situación legal de una sustancia en una muestra determinada cambia y pasa de “no autorizada” a ser “autorizada” excepcionalmente con un LMR extrapolado, puede ser que el laboratorio no disponga de un $CC\alpha$ adecuado a esa nueva situación.

B. OBJETO DEL DOCUMENTO

El objeto del presente documento es doble:

- facilitar la interpretación y aplicación práctica de la legislación para la extrapolación de Límites Máximos de Residuos (LMR), también denominado “uso de LMR en cascada”, garantizando una implementación uniforme en todo el territorio nacional;
- dar directrices a los laboratorios para facilitar y unificar su respuesta ante demandas analíticas en el marco descrito en el presente documento como consecuencia del “uso de LMR en cascada”.

C. CÓMO EXTRAPOLAR UN LMR

El Reglamento (UE) 2018/470 establece los siguientes conceptos y reglas:

C.1. Emparentamiento entre especies

Para los tratamientos según lo dispuesto en el artículo 11 de la Directiva 2001/82/CE, es más apropiado remitirse a LMR establecidos en el cuadro 1 del Anexo del Reglamento 37/2010 para especies que tienen una anatomía y un metabolismo similar a fin de establecer un LMR en especies animales no incluidas en el mencionado cuadro 1.

En este sentido, y a fin de posibilitar que el “uso de LMR en cascada” se realice en las condiciones más apropiadas, se ha establecido que las especies pueden estar estrechamente emparentadas, emparentadas o no emparentadas, lo que tendrá repercusión posterior en la extrapolación de LMR y las decisiones a tomar.

Para ello se han establecido una serie de grupos en las especies productoras de alimentos. Las especies que pertenezcan a un mismo grupo se considerarán especies emparentadas; además, dentro de un mismo grupo podrá haber especies “más estrechamente emparentadas”.

Los grupos que se han establecido son:

- a) Rumiantes (bovino, ovino y caprino). Dentro de este grupo, los bovinos se encuentran más estrechamente emparentados entre sí, así como los ovinos y caprinos entre sí.
- b) Mamíferos monogástricos (porcinos, conejos, équidos, etc.). Conejos y équidos se considerarán emparentados por igual a los mamíferos monogástricos y a los rumiantes (en el caso de los rumiantes no es recíproco).
- c) Aves de corral y ratites (aves no voladoras como el avestruz)
- d) Peces
- e) Abejas
- f) Crustáceos
- g) Moluscos

La tabla del ANEXO I resume los emparentamientos entre las diferentes especies.

C.2. Equiparación de matrices

Los tejidos diana se equiparan del siguiente modo:

- a) el tejido diana «piel y grasa» en las especies de porcino y aves de corral se equipará con el tejido diana «grasa» en otras especies animales y viceversa;
- b) el tejido diana «piel y músculo» en los peces se equipará con el tejido diana «músculo» en otras especies animales y viceversa;
- c) las partes comestibles de los crustáceos y los moluscos se equiparán con el tejido diana «músculo» en otras.

La tabla del ANEXO II resume las equiparaciones para los tejidos diana.

C.3. Reglas para la extrapolación de LMR

Si se tiene un tejido diana procedente de una especie animal tratada con una sustancia farmacológicamente activa, según lo dispuesto en el artículo 11 de la Directiva 2001/82/CE, para la cual existe al menos un LMR fijado o provisional en el cuadro 1 del anexo del Reglamento 37/2010:

1. Si el tejido diana existe para otras especies relacionadas:

El LMR a efectos de control será el de la especie más estrechamente emparentada con la especie tratada, y si no existe,

El LMR a efectos de control será el LMR más bajo de las especies emparentadas con la especie tratada.

2. Si el tejido diana existe para especies no relacionadas:

El LMR a efectos de control será el LMR más bajo de todos los fijados.

3. Si el tejido diana no existe en el cuadro 1:

El LMR a efectos de control será el LMR más bajo de todos los fijados para cualquier tejido diana y especie.

En todos los casos (1, 2 y 3), no solo se extrapolan los LMR, sino también las restricciones que aparecen en el cuadro 1 del Anexo del Reglamento 37/2010, su columna 4º bajo el título "Otras disposiciones (con arreglo al artículo 14.7 del Reglamento (CE) nº 470/2009)".

D. PROCEDIMIENTO A SEGUIR

Para que sea posible la extrapolación de LMR o “uso de LMR en cascada” a efectos de control oficial se deberán cumplir los siguientes puntos:

D.1. Decisión motivada del veterinario encargado de los animales

En virtud del artículo 11 de la Directiva 2001/82(CE), el veterinario encargado puede decidir administrar una sustancia farmacológicamente activa a una especie para la que no se ha fijado LMR, siempre que esta sustancia esté incluida en el cuadro 1 del Anexo del Reglamento 37/2010, respete las restricciones establecidas en la columna 4ª de dicho cuadro, y además, exista una enfermedad que así lo justifique, especialmente para evitar el sufrimiento animal.

La decisión del veterinario deberá estar debidamente motivada y cumplir el dictado del artículo 11 de la Directiva 2011/82 (CE), apartados 1 y 2.

D.2. Extrapolación de LMR

Una vez se tome la decisión motivada de administrar una sustancia farmacológicamente activa según el apartado anterior, el veterinario debe evaluar el LMR a aplicar (ver apartado C). Y lo que es más importante, debe fijar el tiempo de espera adecuado para asegurar que se cumplirá el LMR extrapolado, según dispone al artículo 82.2b del Real Decreto 109/1995, de 27 de enero, sobre medicamentos veterinarios.

D.3. Registro del tratamiento veterinario

De acuerdo con la legislación en vigor, esta particular administración de medicamentos a los animales con carácter excepcional también deberá constar en el registro de tratamientos veterinarios de la explotación, haciendo constar las particularidades de la misma. De igual manera, según el *Real Decreto 361/2009, de 20 de marzo, por el que se regula la información sobre la cadena alimentaria que debe acompañar a los animales destinados a sacrificio*, el tratamiento farmacológico aplicado por el veterinario deberá incluirse en el apartado correspondiente del documento de acompañamiento de los animales al matadero.

D. 4. Remisión de la muestra a un laboratorio por la autoridad competente

La autoridad competente debe asegurarse de:

- revisar que se han aplicado correctamente los puntos anteriores;
- informar al laboratorio debidamente de que se trata de una muestra procedente de un animal tratado conforme al artículo 11 de la Directiva 2001/82/CE, incluyendo en la documentación dicha condición, así como el LMR extrapolado que aplica.

Si la autoridad competente no comunica la situación de uso autorizado, el laboratorio analizará la muestra considerando la situación de “no autorizado” al no existir un LMR fijado en la cuadro 1 del Anexo del Reglamento 37/2010.

D.4. CCα a aplicar en el laboratorio en el caso de extrapolación de LMR

El CCα que aplicaría en este caso no sería el mismo que el que el laboratorio tiene estimado para una situación de “no autorizado”. Para abordar la situación dentro de un tiempo razonable, el laboratorio tendría dos posibles vías:

- Aplicar el CCα de la especie de la cual procede el LMR extrapolado, siempre que el laboratorio cumpla las siguientes condiciones:
 - tener acreditado el análisis del compuesto en cuestión en la matriz/especie a analizar para la situación de “no autorizado”;
 - tener acreditado el análisis de ese compuesto en la matriz/especie de la cual procede el LMR extrapolado;
 - aumentar el rango de cuantificación en la serie de análisis llevando al menos un punto adicional, que coincida con la concentración más alta del rango validado en la matriz/especie de la cual procede el LMR extrapolado;
 - cumplir los controles de calidad de la serie de análisis fijados por el laboratorio para la matriz/especie de la cual procede el LMR extrapolado.
- En caso de no cumplir los requisitos anteriores, el laboratorio procederá a la validación /comprobación en torno al LMR extrapolado en la matriz/especie a analizar (sólo posible para laboratorios con alcance flexible), o bien derivar la muestra a otro laboratorio que sí los cumpla.

D.5. Informe de ensayo

En las muestras afectadas, el CCα que el laboratorio incluirá en el informe de ensayo no será el que normalmente se utiliza para esa combinación de analito/matriz/especie (“no autorizado”) y deberá modificarse para ajustarse a la “nueva” situación legal (“LMR”).

Sería conveniente incluir en el apartado de “observaciones” del informe de ensayo que se trata de una muestra procedente de un animal tratado en la UE según lo dispuesto en el artículo 11 de la Directiva 2001/82/CE.

D.6. Decisión por parte de la autoridad competente

Se realizará en base al CCα incluido en el informe de ensayo, que debe ajustarse a la situación legal de LMR.

En el anexo III de este documento se incluyen algunos ejemplos de extrapolación de LMR.

ANEXO I: TABLA DE EMPARENTAMIENTO DE ESPECIES SEGÚN REGLAMENTO 2018/470

TABLA DE EMPARENTAMIENTOS		Especie con LMR									
		Bovino	Ovino	Caprino	Porcino	Equino	Conejo	Aves de corral y ratites	Peces	Crustáceos	Moluscos
Especie sin LMR	Bovino		E	E							
	Ovino	E		M.E.E.							
	Caprino	E	M.E.E.								
	Porcino					E	E				
	Equino	E	E	E	E		E				
	Conejo	E	E	E	E	E					
	Aves de corral y ratites										
	Peces										
	Abejas										
	Crustáceos										
	Moluscos										

Abreviaturas:

E: Emparentada

M.E.E.: Más estrechamente emparentada

Nota: las especies que no tienen señalado de forma expresa su grado de emparentamiento se consideran “no emparentadas”



ANEXO II: TABLA DE EQUIPARACIÓN DE MATRICES SEGÚN REGLAMENTO 2018/470

TABLA DE EQUIPARACIÓN DE MATRICES	Grasa (todas las especies)	Músculo (todas las especies)
Piel y grasa de porcino	x	
Piel y grasa de aves de corral	x	
Piel y músculo de peces		x
Partes comestibles de crustáceos y moluscos		x

ANEXO III: EJEMPLOS

Ejemplo 1: análisis de espiramicina en músculo de ovino

Situación A:

No existe LMR fijado en el cuadro 1 del Reglamento 37/2010 para esta combinación de analito/matriz/especie. Por tanto, la consideración que tiene es de "sustancia de uso no autorizado", y el CC α se establece a una concentración baja, que suele coincidir o estar próxima al límite de cuantificación (generalmente, muy por debajo del valor de LMR para otras especies). La presencia confirmada de espiramicina en dicha muestra en una concentración igual o superior a este bajo CC α , supondrá la no conformidad de la muestra.

Situación B:

Si el ovino ha sido tratado con espiramicina según el artículo 11 de la Directiva 2001/82/CE, debería considerarse como "uso excepcionalmente autorizado de una sustancia". Teniendo en cuenta las reglas de extrapolación, resultaría que el LMR que aplicaría sería el de músculo de bovino (200 $\mu\text{g}/\text{kg}$). El laboratorio tiene que informar de un CC α en torno a este límite, de acuerdo con la "nueva situación legal".

Para abordar el análisis de espiramicina en músculo de ovino procedente de un animal tratado según el artículo 11 de la Directiva 2001/82/CE, y con LMR extrapolado de 200 $\mu\text{g}/\text{kg}$, el laboratorio podría:

1. Considerar el CC α de músculo de bovino siempre que:
 - Su alcance de acreditación incluya:
 - el análisis de espiramicina en músculo de ovino para la situación A.
 - el análisis de espiramicina en músculo de bovino (especie de la que procede el LMR extrapolado).
 - Al analizar la muestra de músculo de ovino:
 - se incremente el rango de cuantificación, llevando al menos un punto adicional, que coincida con la concentración más alta del rango validado en músculo de bovino. Si es necesario, se incluirán más puntos de calibración (en matriz, etc.)
 - se cumplan los controles de calidad fijados por el laboratorio para músculo de bovino al analizar la matriz músculo de ovino (Por ej. adición al LMR extrapolado y gráfico control).
2. Si no se cumple lo anterior, proceder a la validación de espiramicina en músculo de ovino en torno a 200 $\mu\text{g}/\text{kg}$ para establecer un CC α adecuado (laboratorios con alcances flexibles).

Ejemplo 2: análisis de sulfametazina en miel

Situación A:

No existe LMR fijado en el cuadro 1 del Reglamento 37/2010 para esta combinación de analito/matriz, por tanto, la consideración que tiene es de "sustancia de uso no autorizado". El CC α se establece a una concentración baja que suele coincidir o estar próxima al límite de cuantificación (generalmente, muy por debajo del valor de LMR fijado para otras matrices). La presencia confirmada de sulfametazina en miel en una concentración igual o superior al CC α , supondrá la no conformidad de la muestra

Situación B:

Si las abejas han sido tratadas con sulfametazina según el artículo 11 de la Directiva 2001/82/CE, debería considerarse como "uso excepcionalmente autorizado de una sustancia". Teniendo en cuenta las reglas de extrapolación, habría que ir al LMR más bajo fijado para esta sustancia en el cuadro 1, y por tanto el LMR que aplicaría sería 100 $\mu\text{g}/\text{kg}$.

El laboratorio que realice los análisis debe cumplir los siguientes requisitos:

- tener método acreditado para la situación A, es decir, análisis de sulfametazina en miel;
- tener método acreditado para el análisis de sulfametazina en la combinación especie/matriz de la que se vaya a tomar el LMR a extrapolar.

Si se supone un laboratorio con los siguientes métodos, rangos de trabajo y CC α acreditados:

Análisis de sulfametazina en miel:

- Rango de trabajo: 2 a 20 $\mu\text{g}/\text{kg}$
- CC α : 2 $\mu\text{g}/\text{kg}$

Análisis de sulfametazina en músculo:

- Rango de trabajo: 25 a 150 $\mu\text{g}/\text{kg}$
- CC α : 110 $\mu\text{g}/\text{kg}$

Si a dicho laboratorio llega una muestra de miel que corresponde a la situación B:

- El CC α que aplicará será el de 110 $\mu\text{g}/\text{kg}$.
- El rango de trabajo que deberá aplicar será de 2 a 150 $\mu\text{g}/\text{kg}$. Para ello deberá incluir al menos 1 punto más de calibración a 150 $\mu\text{g}/\text{kg}$.
- Deberá llevar los controles de calidad habituales del análisis de sulfametazina en músculo (por ej. adición al LMR de 100 $\mu\text{g}/\text{kg}$ y su cuantificación cumplir los criterios del gráfico de control).