

COMISIÓN DEL CODEX ALIMENTARIUS



Organización de las Naciones
Unidas para la Alimentación
y la Agricultura



Organización
Mundial de la Salud

Viale delle Terme di Caracalla, 00153 Roma, Italia - Tel: (+39) 06 57051 - Correo electrónico: codex@fao.org - www.codexalimentarius.org

Tema 8 del programa

CX/RVDF 23/26/8

Noviembre de 2022

PROGRAMA CONJUNTO FAO/OMS SOBRE NORMAS ALIMENTARIAS

COMITÉ DEL CODEX SOBRE RESIDUOS DE MEDICAMENTOS VETERINARIOS EN LOS ALIMENTOS

Vigésima sexta reunión

13 - 17 de febrero de 2023

Portland (Oregón, Estados Unidos de América)

CRITERIOS Y PROCEDIMIENTOS PARA EL ESTABLECIMIENTO DE UMBRALES DE INTERVENCIÓN PARA LA TRANSFERENCIA INVOLUNTARIA E INEVITABLE DE MEDICAMENTOS VETERINARIOS DE LOS PIENSOS A ALIMENTOS DE ORIGEN ANIMAL

(Preparado por el grupo de trabajo por medios electrónicos presidido por Australia y copresidido por el Canadá)

Se ruega a los miembros y observadores del Codex que deseen formular observaciones sobre el enfoque propuesto (criterios y procedimientos), tal y como figuran en la parte I del Apéndice I, que sigan las indicaciones de la carta circular CL 2022/77-RVDF disponible en la página web del Codex¹, apartado de cartas circulares, o en el apartado de cartas circulares conexas del CCRVDF².

INTRODUCCIÓN

1. Se creó un grupo de trabajo por medios electrónicos (GTE) presidido por Australia y copresidido por el Canadá³ para preparar un documento de debate sobre los posibles requisitos o criterios para definir niveles de tolerancia (umbrales de intervención) para los compuestos en los tejidos o productos comestibles, debido a la transferencia involuntaria o inevitable de medicamentos veterinarios autorizados en los piensos y su transferencia de los piensos a los alimentos de origen animal, y acordó utilizar la nicarbacina como caso piloto (Apéndice I).

PROCESO DE TRABAJO: PARTICIPACIÓN Y METODOLOGÍA

2. Se inscribieron en el GTE 15 países miembros y un observador, a fin de participar en este trabajo. Se adjunta la lista de participantes como Apéndice II.
3. Las presidencias del GTE distribuyeron el primer borrador del documento en inglés a los miembros del GTE el 5 de abril de 2022. De conformidad con el mandato del GTE, el documento contenía los criterios propuestos para establecer los umbrales de intervención, la propuesta de un procedimiento, así como un estudio piloto de estimación de los umbrales de intervención para la transferencia involuntaria e inevitable de nicarbacina en los huevos de gallina. Cuatro miembros del GTE y una organización observadora formularon observaciones sobre este borrador.
4. A partir de estas observaciones, las presidencias del GTE prepararon un segundo borrador del documento y lo distribuyeron a los miembros del GTE el 18 de agosto de 2022. Tres miembros del GTE y una organización observadora enviaron sus observaciones sobre este borrador.
5. Las presidencias del GTE finalizaron el documento de debate y lo presentaron a la Secretaría del Codex con objeto de someterlo a la consideración de los miembros y observadores del Codex.

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

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

³ REP21/RVDF25, párr. 139.

RESUMEN DEL DEBATE

6. En sus observaciones cabe señalar dos ámbitos principales de opiniones divergentes. No hubo acuerdo sobre incorporar una opción para utilizar niveles por defecto de transferencia de los piensos medicamentosos a los no medicamentosos. Aunque se reconoce que es preferible realizar estudios sobre los niveles reales de transferencia de los piensos medicamentosos a los no medicamentosos, varios miembros consideraron que no siempre se dispone de información exhaustiva y defendieron la opción de utilizar niveles bajos de transferencia por defecto para estimar los umbrales de intervención, como solución práctica cuando no se cuenta con datos mejores. Por último, no se acordó que fuera necesario solicitar asesoramiento al Comité Mixto FAO/OMS de Expertos en Aditivos Alimentarios (JECFA) sobre la inocuidad del umbral de intervención propuesto para el consumidor. El aporte adicional de la transferencia a los residuos en productos comestibles es bajo, y algunos miembros sugirieron que el comité podría utilizar el enfoque de la ingesta diaria máxima teórica (IDMT) para calcular el aporte adicional, mientras que otros propusieron que se mantuviera la práctica actual de solicitar asesoramiento al JECFA sobre la exposición alimentaria.

CONCLUSIONES

7. El GTE llevó a cabo la tarea de conformidad con su mandato. El resultado se presenta en el documento de debate que se adjunta como Apéndice I.
8. La propuesta de umbrales de intervención que figura en el documento de debate tiene por objeto ofrecer un enfoque pragmático para el establecimiento de los mismos. Los criterios pragmáticos propuestos (descritos en el documento de debate) que, cuando se cumplen, fundamentan la estimación de los umbrales de intervención al tiempo que mantienen la protección del consumidor. Al utilizar este enfoque se reconoce que se produce una transferencia inevitable e involuntaria de medicamentos veterinarios de los piensos medicamentosos a los no medicamentosos, lo que a veces da lugar a residuos detectables en productos que actualmente carecen de LMR.

RECOMENDACIONES

9. Se invita a los miembros y observadores del Codex a que examinen lo siguiente:
 - i. El enfoque propuesto para el establecimiento de umbrales de intervención, que figura en el documento de debate del Apéndice I, Parte I, con el fin de recabar observaciones y someterlo a la consideración del CCRVDF en su 26.ª reunión.
 - ii. Un estudio piloto con residuos de nicarbacina en huevos de gallina, presentado en el documento de debate, que ilustra el planteamiento propuesto para la estimación de los umbrales de intervención, tal como figura en el Apéndice I, Parte II, a título informativo para fundamentar las observaciones sobre el enfoque propuesto.

APÉNDICE I

DOCUMENTO DE DEBATE SOBRE

EL ESTABLECIMIENTO DE UMBRALES DE INTERVENCIÓN PARA MEDICAMENTOS VETERINARIOS EN LOS ALIMENTOS DE ORIGEN ANIMAL COMO CONSECUENCIA DE LA TRANSFERENCIA INEVITABLE E INVOLUNTARIA DE MEDICAMENTOS VETERINARIOS EN LOS PIENSOS PARA ANIMALES NO OBJETIVO

INTRODUCCIÓN

1. El Comité del Codex sobre Residuos de Medicamentos Veterinarios (CCRVDF), en su 25ª reunión (2021), acordó estudiar la posibilidad de establecer umbrales de intervención para la presencia inevitable e involuntaria de residuos de medicamentos veterinarios en los productos alimentarios como consecuencia de la transferencia de medicamentos veterinarios a los piensos⁴.
2. El CCRVDF, en dicha reunión, acordó establecer un grupo de trabajo por medios electrónicos presidido Australia y copresidido por el Canadá, con el fin de:
 - Preparar un documento de debate sobre los posibles requisitos o criterios para definir umbrales de intervención para los alimentos procedentes de animales no objetivo, con el fin de tener en cuenta los residuos de medicamentos veterinarios resultantes de la transferencia inevitable e involuntaria a los piensos.
 - Realizar un estudio piloto sobre el establecimiento de umbrales de intervención para la nicarbacina en productos alimentarios procedentes de animales no objetivo (por ejemplo, umbrales de intervención para la nicarbacina en huevos de gallina) como consecuencia de la transferencia inevitable e involuntaria de nicarbacina en piensos no objetivo.
3. El documento de debate se presentará en la 26ª reunión del CCRVDF.

ÁMBITO DE APLICACIÓN

Elaborar un documento de debate sobre los criterios o requisitos para el establecimiento de umbrales de intervención para los residuos de medicamentos veterinarios en alimentos de origen animal como consecuencia de la transferencia involuntaria e inevitable de medicamentos veterinarios de los piensos a un animal no objetivo, teniendo en cuenta las políticas, directrices, códigos de prácticas y normas/niveles de tolerancia actuales establecidos por los organismos reguladores nacionales e internacionales, así como por las publicaciones científicas.

DEFINICIONES Y TÉRMINOS UTILIZADOS EN ESTE DOCUMENTO

Umbral de intervención: Nivel aceptable de residuos de un medicamento veterinario en un alimento de origen animal producido a partir de una especie animal no objetivo, establecido para tener en cuenta la transferencia inevitable e involuntaria de medicamentos veterinarios en los piensos.

Ingesta diaria admisible (IDA): Estimación de la cantidad de una sustancia química presente en los alimentos o el agua potable, expresada en relación con el peso corporal, que se puede ingerir diariamente durante toda la vida sin que se aprecie un riesgo para la salud del consumidor (EHC 240: Principios y métodos para la evaluación de riesgos de las sustancias químicas presentes en los alimentos, 2009).

Dosis de referencia aguda (DRA): Estimación de la cantidad de una sustancia química presente en los alimentos o el agua potable, expresada en relación con el peso corporal, que se puede ingerir en un periodo de 24 horas o menos sin que se aprecie un riesgo para la salud del consumidor (EHC 240: Principios y métodos para la evaluación de riesgos de las sustancias químicas presentes en los alimentos, 2009).

Evaluación de la exposición alimentaria: Evaluación cualitativa o cuantitativa de la ingesta probable de sustancias químicas (incluidos los nutrientes) a través de los alimentos, las bebidas, el agua potable y los complementos alimentarios. Sinónimo de evaluación de la ingesta (EHC 240: Principios y métodos para la evaluación de riesgos de las sustancias químicas presentes en los alimentos, 2009).

Pienso (alimento para animales): Todo material simple o compuesto, ya sea elaborado, semielaborado o sin elaborar, que se emplea directamente en la alimentación de animales destinados al consumo humano (FAO, OMS, 2008).

⁴ REP17/RVDF23 párrs. 75-88 y CX/RVDF 16/23/7. Disponibles para su descarga en:
<https://www.fao.org/fao-who-codexalimentarius/meetings/detail/es?meeting=CCRVDF&session=23>

Buenas prácticas en el uso de medicamentos veterinarios: Modos de empleo oficialmente recomendados o autorizados, incluidos los periodos de suspensión del tratamiento aprobados por las autoridades nacionales, de los medicamentos veterinarios administrados en condiciones prácticas (Comisión del Codex Alimentarius: Manual de procedimiento, 19.ª edición, 2010)

Valor de referencia basado en la salud (HBGV): Valor numérico que se obtiene dividiendo un punto de partida (un nivel sin efectos adversos observados, una dosis de referencia o un límite inferior de confianza de la dosis de referencia) por un factor de incertidumbre compuesto para determinar el nivel que se puede ingerir durante un periodo de tiempo definido (por ejemplo, durante toda la vida o durante 24 horas) sin que se aprecie un riesgo para la salud del consumidor (EHC 240: Principios y métodos para la evaluación de riesgos de las sustancias químicas presentes en los alimentos, 2009).

Límite de detección (LD): La concentración mínima de un componente en una muestra alimentaria que se puede detectar cualitativamente, pero no se puede determinar cuantitativamente, en un conjunto preestablecido de condiciones analíticas. (EHC 240: Principios y métodos para la evaluación de riesgos de las sustancias químicas presentes en los alimentos, 2009)

Límite de cuantificación (LC): La concentración mínima de un componente que se puede determinar cuantitativamente con una precisión y coherencia aceptables. Se suele aproximar a un valor de tres veces el límite de detección (EHC 240: Principios y métodos para la evaluación de riesgos de las sustancias químicas presentes en los alimentos, 2009).

Límites máximos de residuos (LMR) del Codex para medicamentos veterinarios: La concentración máxima de residuos resultante del uso de un medicamento veterinario (expresada en mg/kg o µg/kg del peso del producto fresco) que la Comisión del Codex Alimentarius recomienda se permita legalmente o reconozca como aceptable su uso en la parte interna o la superficie de un alimento (Comisión del Codex Alimentarius: Manual de Procedimiento, 19.ª edición, 2010).

Residuo marcador (medicamentos veterinarios) (RM): El fármaco precursor, cualquiera de sus metabolitos, o una combinación de cualquiera de ellos, en una relación conocida con la concentración del residuo total de interés toxicológico o microbiológico en cada uno de los diversos tejidos comestibles, en cualquier momento entre la administración del medicamento y la reducción de los residuos hasta un nivel seguro. (EHC 240: Principios y métodos para la evaluación de riesgos de las sustancias químicas presentes en los alimentos, 2009).

RM:RT: Proporción entre el residuo marcador (RM) y el residuo total (RT) de interés toxicológico o microbiológico.

Pienso medicamentoso: Cualquier mezcla de uno o varios medicamentos veterinarios y pienso o piensos preparada para su comercialización y destinada a alimentar a los animales sin elaboración adicional debido a sus propiedades curativas o preventivas u otras propiedades como medicamento (FAO, OMS, 2008).

Pienso no medicamentoso: Pienso (alimento para animales) que no contiene intencionadamente uno o más medicamentos veterinarios.

Animal no objetivo: Animal que ha estado expuesto involuntariamente a un medicamento veterinario no autorizado o no registrado para su uso en esa especie animal o clase de producción.

Residuos de medicamentos veterinarios: Los compuestos precursores o sus metabolitos en cualquier parte comestible del producto de origen animal. Esto incluye los residuos de impurezas asociadas del medicamento veterinario en cuestión (EHC 240: Principios y métodos para la evaluación de riesgos de las sustancias químicas presentes en los alimentos, 2009).

Evaluación de riesgos: Proceso basado en conocimientos científicos, que consta de las siguientes fases: i) determinación del peligro, ii) caracterización del peligro, iii) evaluación de la exposición y iv) caracterización del riesgo (FAO, OMS, 2018a).

Secuenciación: Orden planificado previamente en la producción de piensos medicamentosos diseñado para controlar la transferencia de medicamentos veterinarios a lotes posteriores de piensos para animales objetivo o no objetivo.

Clase de animal objetivo: Animal, incluida su clase de producción, para el que se ha aprobado el uso de un medicamento veterinario y al que se administra intencionadamente dicho medicamento.

Factor de transferencia (FT): La proporción entre el residuo de medicamento veterinario en el tejido o producto de interés (grasa/piel, músculo, hígado, riñón, leche o huevos) y el medicamento veterinario en la dieta.

Transferencia inevitable e involuntaria de medicamentos veterinarios en los piensos para animales no objetivo: La presencia de un medicamento veterinario en un pienso para animales no objetivo causada por la fabricación previa de piensos medicamentosos utilizando el mismo equipo después de haber realizado uno o más procedimientos de mitigación (como lavado, secuenciación o limpieza en vacío).

Medicamento veterinario: Toda sustancia aplicada o administrada a cualquier animal destinado a la producción de alimentos, como los que producen carne o leche, las aves de corral, peces o abejas, tanto con fines terapéuticos como profilácticos o de diagnóstico, o para modificar las funciones fisiológicas o el comportamiento (EHC 240: Principios y métodos para la evaluación de riesgos de las sustancias químicas presentes en los alimentos, 2009).

Período de retención (PR, también llamado período de suspensión o retirada): Período de tiempo que transcurre entre la última administración de un medicamento y la recolección de tejidos o productos comestibles de un animal tratado que asegura que el contenido de residuos en los alimentos cumple el límite máximo de residuos para este medicamento veterinario (CAC/MISC 5-1993).

PARTE I:**PROPUESTA DE ENFOQUE PARA EL ESTABLECIMIENTO DE UMBRALES DE INTERVENCIÓN PARA RESIDUOS DE MEDICAMENTOS VETERINARIOS EN LOS PRODUCTOS ALIMENTARIOS PROCEDENTES DE ANIMALES NO OBJETIVO VINCULADOS CON LA TRANSFERENCIA INVOLUNTARIA E INEVITABLE DE MEDICAMENTOS VETERINARIOS EN LOS PIENSOS PARA ANIMALES NO OBJETIVO****(para recabar observaciones)****Propuesta**

Los umbrales de intervención para la presencia inevitable e involuntaria de residuos de medicamentos veterinarios en los productos alimentarios procedentes de animales no objetivo expuestos a la transferencia inevitable e involuntaria de medicamentos veterinarios en los piensos para animales se establecerán a partir de una evaluación científica del riesgo que tenga en cuenta la inocuidad de los alimentos y si se han seguido las mejores prácticas (por ejemplo, el Código de prácticas sobre buena alimentación animal (CXC 54-2004), las buenas prácticas de fabricación (BPF) y el análisis de peligros y puntos críticos de control (HAPPC)) para reducir al mínimo la transferencia inevitable e involuntaria de medicamentos veterinarios en los piensos para animales no objetivo hasta un nivel alcanzable, tras haber aplicado medidas de mitigación de acuerdo con el Código de prácticas sobre buena alimentación animal.

P1. ¿Qué metodología debería emplear el CCRVDF a la hora de establecer umbrales de intervención para tener en cuenta la presencia de residuos debida a la transferencia inevitable e involuntaria de medicamentos veterinarios en los piensos para animales no objetivo?

P2. ¿Cuáles son las consideraciones que se deberían tener en cuenta para determinar un nivel máximo aceptable de transferencia inevitable e involuntaria de medicamentos veterinarios en los piensos para animales no objetivo?

Criterios generales para el enfoque propuesto

1. Únicamente se deberían obtener umbrales de intervención para la transferencia involuntaria e inevitable a los alimentos de medicamentos veterinarios en los piensos para animales no objetivo cuando se haya aplicado el marco del Código de prácticas sobre buena alimentación animal (CXC 54-2004), las buenas prácticas de fabricación (BPF) y el análisis de peligros y puntos críticos de control (HAPPC) para reducir al mínimo la transferencia de medicamentos veterinarios.
2. Únicamente se deberían establecer umbrales de intervención para cubrir aquellas situaciones en las que una autoridad nacional detecte sistemáticamente un bajo nivel de residuos de un medicamento veterinario registrado en productos comestibles procedentes de animales no objetivo y las investigaciones de dicha autoridad confirmen que el origen es la transferencia involuntaria e inevitable de un medicamento veterinario en los piensos.
3. Únicamente se deberían obtener los umbrales de intervención para animales no objetivo de aquellos medicamentos veterinarios cuyo uso esté autorizado en una clase de animal objetivo.
4. No se deberían desarrollar umbrales de intervención para animales no objetivo en el caso de usos no autorizados/no aprobados de medicamentos veterinarios.
5. Los residuos en los alimentos resultantes de un uso autorizado o registrado del medicamento veterinario más los residuos en los alimentos resultantes de la transferencia inevitable e involuntaria del medicamento veterinario en los piensos no deberían dar lugar a una exposición que supere el valor de referencia basado en la salud (HBGV) establecido para el medicamento veterinario.
6. Únicamente se deberían obtener los umbrales de intervención para residuos de medicamentos veterinarios que cuenten con límites máximos de residuos (LMR) adoptados por el Codex (o recomendados por el JECFA).
 - a) No se deberían establecer umbrales de intervención de aquellos medicamentos veterinarios para los que el Comité Mixto FAO/OMS de Expertos en Aditivos Alimentarios (JECFA) no haya podido establecer un valor de referencia basado en la salud (HBGV) ni recomendar LMR debido a preocupaciones específicas relacionadas con la salud humana o a la insuficiencia de datos toxicológicos.
7. Se pueden utilizar los factores de transferencia (FT) para estimar la concentración de residuos en productos comestibles procedentes de animales no objetivo.
8. Los umbrales de intervención se deberían basar en la cantidad de medicamento veterinario involuntario e inevitable en los piensos para animales no objetivo después de que se hayan tomado las medidas de mitigación adecuadas (como el lavado, la secuenciación o la limpieza en vacío) tras la fabricación de piensos que contengan la concentración máxima autorizada del medicamento para los animales de la clase objetivo.

9. Se debería contar con métodos analíticos para el producto comestible al que se refieren los umbrales de intervención propuestos.

P3. ¿Los criterios propuestos son adecuados?

Procedimiento propuesto

1. Se proponen las cuatro etapas siguientes a fin de establecer los umbrales de intervención para los residuos de medicamentos veterinarios detectados en alimentos de origen animal que se haya determinado que están causados por la transferencia inevitable e involuntaria de medicamentos veterinarios en los piensos para animales no objetivo, basadas en las Directrices sobre la aplicación de la evaluación de riesgos en los piensos (CXG 80-2013) y en los enfoques de evaluación de riesgos.

Etapas 1. Evaluación de la exposición alimentaria animal

Etapas 2. Estimación de los niveles de residuos previstos en los productos alimentarios de origen animal

Etapas 3. Umbrales de intervención

Etapas 4. Evaluación de la exposición alimentaria humana

2. Se propone que el CCRVDF realice la **etapa 1** (evaluación de la exposición alimentaria animal), la **etapa 2** (estimación de los niveles de residuos previstos en los productos alimentarios de origen animal) y la **etapa 3** (umbrales de intervención). A continuación, en la **etapa 4**, el CCRVDF solicita al JECFA que lleve a cabo una evaluación adecuada de la exposición a partir del umbral de intervención propuesto obtenido en la **etapa 3**. Se propone que un GTE del CCRVDF realice las **etapas 1 a 3**.
3. El CCRVDF, cuando solicite dicha evaluación de la exposición al JECFA en la **etapa 4**, debería:
 - a) Proporcionar al JECFA el (los) nivel(es) de intervención propuesto(s) en el (los) producto(s) correspondiente(s) de las **etapas 1 a 3** y cualquier dato que pueda ayudar a realizar una evaluación de la exposición.
 - b) Solicitar al JECFA que lleve a cabo una evaluación de la exposición que tenga en cuenta la exposición derivada del umbral o umbrales de intervención propuestos y las fuentes de exposición derivadas del uso o usos autorizados del medicamento veterinario.
 - c) Solicitar al JECFA que estime una proporción adecuada para la proporción entre los residuos marcadores y los residuos totales (RM:RT) a partir de las proporciones de RM:RT establecidas en las especies animales objetivo, aplicando los factores de seguridad que se consideren necesarios si no se dispone de una proporción RM:RT para el producto o productos correspondientes.
 - d) Solicitar al JECFA que indique si la exposición debida a los residuos en los alimentos resultante del uso previsto del medicamento veterinario más los residuos en los alimentos resultantes del umbral o umbrales de intervención propuestos supera el valor de referencia basado en la salud (HBGV) establecido.
4. Para fijar los umbrales de intervención para residuos en productos alimentarios procedentes de animales no objetivo, se pueden utilizar datos como los de la transferencia y seguimiento de residuos que figuren en publicaciones científicas revisadas por homólogos o revisadas previamente por las autoridades reguladoras, cuando estén causadas por la transferencia inevitable e involuntaria de medicamentos veterinarios en los piensos para animales no objetivo.
 - a) Se deberían poner a disposición del CCRVDF los datos de seguimiento de residuos de una autoridad nacional, incluidos los datos de rastreo que demuestren que estos residuos se deben a la transferencia inevitable e involuntaria de medicamentos veterinarios en los piensos para animales no objetivo, con el fin de que los utilice para obtener un nivel de intervención propuesto en la **etapa 3**.
5. A continuación se exponen en detalle las cuatro etapas generales propuestas para el establecimiento de umbrales de intervención para residuos de medicamentos veterinarios detectados en alimentos de origen animal que se haya determinado que están causados por la transferencia inevitable e involuntaria de medicamentos veterinarios en los piensos para animales no objetivo.

Etapas 1: Evaluación de la exposición alimentaria animal

- a) Se identificará la transferencia de medicamentos veterinarios presentes en los piensos o ingredientes de piensos a los que no están destinados.
- b) Los niveles de exposición previstos para los animales no objetivo se estimarán teniendo en cuenta lo siguiente:

Opción 1 - Tasas hipotéticas de transferencia del x% de la dosis más alta autorizada del medicamento veterinario en los piensos para los animales objetivo (por ejemplo, x% = 1%, 2,5%, 3% o 5%).

Opción 2 - La concentración prevista de transferencia inevitable e involuntaria de medicamentos veterinarios en piensos no medicamentosos determinada por las fábricas de piensos que operan en condiciones rutinarias de buena fabricación (por ejemplo, la concentración máxima observada, la mediana o el percentil 95 de concentración de transferencia de medicamentos veterinarios detectada en estudios de piensos o notificada por las fábricas de piensos).

Etapas 2: Estimación de los niveles de residuos previstos en los productos alimentarios de origen animal

a) Cálculo de los factores de transferencia (FT)

La posibilidad de transferencia de un medicamento veterinario de los piensos a los alimentos se puede estimar calculando los FT a partir de estudios adecuados sobre la alimentación de animales no objetivo a los que se alimentó con piensos que contenían el medicamento veterinario a niveles cercanos a los niveles de transferencia inevitables e involuntarios (como piensos, cápsulas orales).

El FT se puede calcular como sigue:

$$FT = \frac{\text{Nivel de residuos en productos comestibles de origen animal (leche, huevos o tejidos) (peso en fresco), expresado en mg/kg}}{\text{Nivel de residuos de medicamentos veterinarios en la ración total de pienso (peso en seco), expresado en mg/kg}}$$

Notas:

- En los cálculos del FT se utilizará el nivel más alto de residuos en un tejido animal individual. Si no se ha notificado el residuo más alto, se utilizará el residuo medio.
- En el caso de niveles de residuos que estén por debajo del límite de cuantificación (LC) del método analítico y por encima del límite de detección (LD) del método analítico, el FT se expresará como $LC \div \text{concentración en el pienso}$.
- En el caso de niveles de residuos inferiores al LC, se utilizarán los datos si los valores de residuos se encuentran entre el LD del método analítico y el LC, pero si los valores de residuos son inferiores al LD, no se utilizarán los datos.
- Cuando existan múltiples estudios sobre alimentación para una determinada especie animal, en el cálculo de los FT se deberían utilizar preferentemente los estudios en los que se administró el medicamento veterinario a las concentraciones más representativas del nivel de transferencia.
- Si se obtienen varios FT a partir de concentraciones del medicamento en los piensos próximas al nivel de transferencia, se utilizará el factor de transferencia mediano para estimar los niveles de residuos previstos en productos comestibles de origen animal.
- Con el fin de aumentar la confianza en los niveles estimados de residuos en los tejidos comestibles resultantes de la transferencia de medicamentos veterinarios con arreglo a las buenas prácticas de fabricación, se pueden utilizar los datos de estudios/seguimiento de los organismos reguladores nacionales o los que se hayan comunicado en las publicaciones científicas.
- Los FT se deberían calcular para un producto alimentario (por ejemplo, el hígado) y no se deberían aplicar a un producto diferente (por ejemplo, los huevos).
- Los FT se deberían calcular para una especie y no se deberían aplicar a otra especie diferente.

b) Cálculo del nivel de transferencia de medicamentos veterinarios previsto

Los niveles previstos de transferencia de medicamentos veterinarios en productos comestibles de origen animal (como el músculo, hígado, riñón, piel/grasa, leche o huevos) procedentes de animales no objetivo se pueden calcular utilizando los FT y el nivel de medicamento veterinario en el pienso del animal estimado mediante (**opción 1**) las tasas hipotéticas de transferencia de la dosis más alta autorizada del medicamento veterinario en el pienso para la clase de animales objetivo u (**opción 2**) el nivel máximo observado o el nivel de transferencia del percentil 95 medido en piensos no medicamentosos procedentes de estudios de fábricas de piensos que operan en condiciones rutinarias de buena fabricación.

Nivel de residuos previsto = FT × nivel de residuos de medicamentos veterinarios en la ración total de pienso de los animales (peso en seco)

Etapa 3: Umbrales de intervención

Los umbrales de intervención para los productos alimentarios de animales no objetivo se pueden recomendar basándose en los niveles de residuos previstos en los productos alimentarios procedentes de animales expuestos en condiciones prácticas y considerando la posible utilización de la IDA disponible para esos medicamentos veterinarios a partir de la exposición añadida a los productos alimentarios identificados.

Notas:

El FT basado en una concentración relativamente alta del medicamento en los piensos podría sobrestimar la concentración de residuos en los productos comestibles causada por la transferencia inevitable e involuntaria del medicamento veterinario en los piensos. Para tenerlo en cuenta, el nivel de residuos previsto en los productos comestibles procedentes de animales no objetivo puede ser el menor de los dos valores siguientes:

1. la concentración estimada utilizando el FT;
2. la concentración de residuos que se haya determinado que está causada por la transferencia inevitable; la transferencia involuntaria de medicamentos veterinarios en los piensos que satisface el segundo punto de los criterios generales.

"Únicamente se deberían establecer umbrales de intervención para cubrir aquellas situaciones en las que una autoridad nacional detecte sistemáticamente un bajo nivel de residuos de un medicamento veterinario registrado en productos comestibles procedentes de animales no objetivo y las investigaciones de dicha autoridad confirmen que el origen es la transferencia involuntaria e inevitable de un medicamento veterinario en los piensos".

Etapa 4: Evaluación de la exposición alimentaria humana

Se calculará una estimación de la exposición alimentaria de los consumidores a los residuos presentes en los umbrales de intervención en los alimentos de origen animal (huevos, leche, carne, despojos comestibles) procedentes de animales no objetivo, siguiendo los enfoques tanto para la exposición crónica (basada en la ingesta diaria admisible (IDA)) como para la exposición aguda (basada en la dosis de referencia aguda (DRA), cuando se haya establecido) utilizados por el JECFA.

Notas:

- Al realizar la evaluación de la exposición alimentaria, se debería tener en cuenta la exposición a los alimentos pertinentes que contengan residuos en el umbral o umbrales de intervención propuestos y las demás fuentes de exposición alimentaria derivadas del uso o usos autorizados del medicamento veterinario (por ejemplo, la exposición originada por los LMR vigentes del Codex).
- Puede ser necesario realizar una estimación de la proporción entre los residuos marcadores y los residuos totales de interés toxicológico o microbiológico (RM:RT).
- La extrapolación de las proporciones RM:RT de una especie a otra especie afín (es decir, de rumiante a otro rumiante) es probablemente factible en uno de los casos siguientes:
 - Cuando existen proporciones RM:RT idénticas o muy similares para tejidos/productos de dos especies afines.
 - Cuando las proporciones RM:RT en los tejidos/productos de una especie afín = 1.
- Las estimaciones de la exposición alimentaria basadas en el uso previsto del medicamento veterinario más los residuos en los alimentos resultantes del umbral o umbrales de intervención propuestos no deben superar el valor de referencia basado en la salud (HBGV) establecido.
- Se debería solicitar asesoramiento al JECFA para que indique si la exposición debida a los residuos en los alimentos resultante del uso previsto del medicamento veterinario más los residuos en los alimentos resultantes del umbral o umbrales de intervención propuestos supera el valor de referencia basado en la salud (HBGV) establecido.

Otras preguntas

El CCRVDF, en su 26.ª reunión, debería examinar también las siguientes preguntas:

P4. ¿Qué enfoque se debería utilizar para estimar el nivel de transferencia de medicamentos veterinarios en los piensos que no están destinados al animal objetivo cuyos residuos (del medicamento veterinario) no se espera

que aparezcan en el animal objetivo (por ejemplo, tasas hipotéticas de transferencia, niveles máximos de residuos en los piensos procedentes de fábricas de piensos, etc.)?

P5. ¿Qué supuestos deben tenerse en cuenta para calcular los FT?

P6. ¿Qué grado de importancia se debería dar a los datos de seguimiento cuando se dispone de los datos de seguimiento pertinentes?

P7. ¿Qué enfoque se debería aplicar para determinar una proporción RM:RT (residuo marcador: residuo total de interés toxicológico o microbiológico) cuando no hay datos radiomarcados específicos para la exposición de un producto alimentario a través de la transferencia de medicamentos veterinarios?

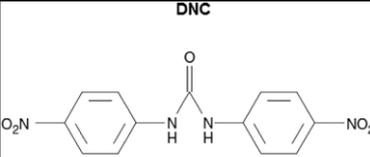
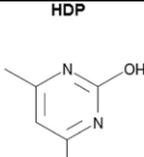
P8. ¿Existen otras consideraciones que no se hayan tenido en cuenta en este procedimiento de evaluación de riesgos?

P9. ¿Son adecuadas las funciones y responsabilidades propuestas para establecer umbrales de intervención?

PARTE II**ESTUDIO PILOTO****ESTIMACIÓN DE LOS UMBRALES DE INTERVENCIÓN PARA LA TRANSFERENCIA INEVITABLE E INVOLUNTARIA DE LA NICARBACINA EN LOS HUEVOS DE GALLINA****(a título informativo)**

1. La nicarbacina es un coccidiostato no ionóforo que se administra en el pienso de los pollos de engorde para la prevención y el control de la coccidiosis causada por *Eimeria* spp. La nicarbacina es una mezcla equimolecular de 4,4'-dinitrocarbanilida (DNC) y 2-hidroxi-4,6-dimetilpirimidina (HDP). La DNC también se conoce como N,N1-bis(4-nitrofenil urea) y 1,3-N,N1- bis(4-nitrofenil urea). Tras su ingestión oral, el complejo se disocia en dos metabolitos principales, DNC y HDP, y ambos componentes se metabolizan por distintas vías y a diferentes ritmos. En el **Cuadro 1** se ofrece un resumen de los datos de la nicarbacina.

Cuadro 1: Resumen de los datos de la nicarbacina

Nombre químico	Una cantidad equimolecular de 4,4'-dinitrocarbanilida (DNC) y 2-hidroxi-4,6-dimetilpirimidina (HDP). La DNC también se conoce como N,N'-bis(4-nitrofenil)urea.
Residuo marcador	4,4'-dinitrocarbanilida (DNC)
Estructura	<div style="display: flex; justify-content: space-around; align-items: center;"> <div style="text-align: center;"> <p>DNC</p>  </div> <div style="text-align: center;"> <p>HDP</p>  </div> <div style="text-align: center;"> <p>1 : 1</p> </div> </div> <p>(Tarbin <i>et al.</i>, 2005)</p>
Solubilidad en agua (20 °C)	DNC - 0,02 mg/L y HDP >10000 mg/L
log K_{ow}	DNC - 3,6 y HDP - 0,94 a pH 5-9 (EFSA, 2003).
Animal objetivo	pollos de engorde, pavos de engorde
Contenido máximo autorizado en piensos completos y periodo de retención (PR)	125 ppm en el pienso, 1 día 40-50 ppm, 0 días (nulo) cuando se coformula con ionóforos (AUS) <125 ppm con 4 días, >125 ppm con 5 días (EE.UU.) 30-50 ppm con 0 días cuando se coformula con narasina (EE.UU.) 125 ppm, 1 día (UE), 40-50 ppm, 5 días cuando se coformula con narasina (UE)
LC	0,02 - 0,1 mg/kg para todos los tejidos
IDA	0,9 mg/kg pc (DNC) (JECFA/94/SC, 2022)
LMR para pollo/gallina (pollos de engorde) (mg/kg)	AUS músculo 5, hígado 35, riñón 20, grasa/piel 10, huevo 0,3 UE músculo 4, hígado 15, riñón 6, grasa/piel 4 Canadá músculo 4, hígado 15, riñón 8, grasa/piel 4 Codex músculo 0,2, hígado 0,2, riñón 0,2, grasa/piel 0,2 JECFA (2022) músculo 4, hígado 15, riñón 8, grasa/piel 4 EE.UU. hígado 52

	Reino Unido, VDM huevo 0,100 (umbral de intervención diferencial)
Contenido máximo en piensos para especies no objetivo (mg/kg)	Reglamento UE 574/2011 Materias primas para piensos – 1,25 Pienso compuesto para équidos, aves ponedoras y gallinas criadas para puesta (> 16 semanas) – 1,25, otras especies animales – 3,75 Reglamento brasileño (MAPA 2016) Materias primas para piensos – 1,25
Contenido máximo en alimentos de especies no objetivo (mg/kg)	EU Reglamento (CE) nº 124/2009 Alimentos de origen animal procedentes de especies animales distintas de los pollos de engorde (mg/kg): Huevo 0,3, leche 0,005, hígado 0,3, riñón 0,1, otros alimentos 0,05 Nueva Zelanda huevo 0,3

- Se considera que las gallinas ponedoras son los animales no objetivo con más probabilidades de estar expuestos a la transferencia inevitable e involuntaria de nicarbacina en los piensos para animales no objetivo, ya que los piensos para pollos y gallinas ponedoras se preparan a menudo en la misma fábrica de piensos. Los datos de estudios o de seguimiento de residuos de nicarbacina en huevos de aves de corral (**Cuadro 2**) y los estudios sobre la alimentación de gallinas ponedoras (**Cuadro 4**) aportan pruebas de los niveles detectables de nicarbacina en los huevos de gallinas ponedoras alimentadas con piensos producidos con arreglo a las buenas prácticas de fabricación. En el **Anexo 1** se resumen los datos de residuos de nicarbacina medidos en tejidos comestibles de aves de corral alimentadas con piensos medicamentosos que contienen nicarbacina.
- En los estudios/seguimiento de residuos de muestras de huevos se evidenció una gran variedad de niveles de nicarbacina en los huevos, con el nivel más alto de DNC de 900 µg/kg (**Cuadro 2**). Como se indica en el **Cuadro 4**, los estudios sobre la alimentación de gallinas ponedoras dieron como resultado niveles de nicarbacina en los huevos que oscilaban entre 226 y 15300 µg/kg. Esta variación se puede explicar en parte por las diferencias en las pautas de uso autorizadas para la nicarbacina en los pollos de engorde. La alimentación de los pollos de engorde con una dieta que contenía nicarbacina (en forma de nicarbacina o coformulada con otros ionóforos) dio lugar a concentraciones de residuos en el hígado que oscilaban entre 20-39770 µg/kg, en el riñón de 230 a 5400 µg/kg, en el músculo de 2 a 6560 µg/kg y en la piel/grasa de <10-7750 µg/kg, dependiendo de los diferentes niveles de alimentación, de los PR y de las metodologías analíticas (**Anexo 1**). Los niveles más altos de nicarbacina se encontraron en huevos e hígado de aves de corral en comparación con los otros tejidos comestibles de aves de corral.
- En cuanto a las posibles fuentes de residuos de nicarbacina en los alimentos procedentes de los pollos/gallinas, se ha identificado la transferencia de nicarbacina a los piensos para animales no objetivo durante la fabricación de los piensos (Cannavan *et al.*, 2000, Cannavan y Kennedy 2000, McEvoy *et al.*, 2003) como una fuente de residuos de nicarbacina en los huevos. Varios autores también han señalado la ingestión de los excrementos que contienen la nicarbacina excretada (no absorbida) como posible causa de residuos de nicarbacina en los tejidos de los pollos de engorde (Cannavan y Kennedy, 2000; Kan *et al.*, 1996), y han demostrado que los niveles de residuos en el hígado, aunque no en el músculo, podían superar una concentración de 200 µg/kg en condiciones de campo tras el uso de 125 mg de nicarbacina/kg de pienso.

Cuadro 2: Datos de estudios o de seguimiento de residuos de nicarbacina en huevos de aves de corral⁵

País	Año	Producto	LC (mg/kg)	LMR (mg/kg)	N.º de muestras analizadas	Muestra positiva n>LC (n>LD)	Niveles de residuo (µg/kg)	Niveles de residuo más elevados (µg/kg)	Referencias
Australia	2011-2021	huevo	0,01	0,3	301	13 (28)	<10-66	66	Australia, datos del NRS
Bélgica	2005	huevo			320	13		10	Mortier <i>et al.</i> , 2005
Bélgica	a) 2002-03 b) 2005	a) huevo B) aves de corral, huevo, conejo	a) b)	a) b)	a) b) 6	a) b)	a) 3-197 (4), > 10 (2) b) > 10	a) b)	Mortier <i>et al.</i> , 2005
Croacia	2009-2011	aves de corral, huevo	0,00015 0,015	0,0005 0,05	a) 307 b) 275		a) 1,85 b) 21,1	a) 122,8 b) 314,4	Bilandžić <i>et al.</i> , 2013
UE	2004 - 2005	huevo	0,001-0,1		3314	23			EFSA 2008
Irlanda	2002-2004	aves de corral, huevo			546	9	14-122	122	Danaher <i>et al.</i> , 2008
Irlanda del Norte	1996-1997	huevo (190)		0,001	190	39	4-342	342	Cannavan y Kennedy, 2000
Italia	a) 2012 b) 2013 c) 2014 d) 2016 e) 2017	a) aves de corral, ovejas, huevos b) aves de corral, huevos c) aves de corral, huevos d) aves de corral, huevos e) aves de corral, huevos	LC 0,001		a) 49 (28, 1, 20) b) 49 (31, 18) c) 80 (33, 47) d) 58 (34, 24) e) 46 (34, 12)	a) 4 b) 9 c) 14 d) 20 d) 13	a) 1,4-96 b) 12-21 c) 13-238 d) 13-516 e) 1-321	a) 96 b) 21 c) 238 d) 516 e) 321	Roila <i>et al.</i> , 2019

⁵ La nicarbacina está autorizada en la UE y Australia para su uso en pollos de engorde, pero no está aprobada para gallinas ponedoras. Se supone que los residuos en el huevo proceden de la transferencia.

País	Año	Producto	LC (mg/kg)	LMR (mg/kg)	N.º de muestras analizadas	Muestra positiva n>LC (n>LD)	Niveles de residuo (µg/kg)	Niveles de residuo más elevados (µg/kg)	Referencias
Reino Unido	1995-2004	huevos de gallina			2178	123	> 10 DNC	900	UK-VMD, 1995-2004 EFSA 2018
Reino Unido	2007	huevo		0,025	234	2	40, 60	60	Reino Unido, 2007

Presencia de nicarbacina en los huevos debido a la transferencia inevitable e involuntaria de nicarbacina en el pienso**Etapa 1. Evaluación de la exposición alimentaria animal****Opción 1**

Se considera una tasa máxima autorizada de 125 mg/kg en los piensos de los pollos de engorde para proponer los umbrales de intervención en los huevos de gallinas ponedoras utilizando tasas hipotéticas de transferencia. La transferencia de nicarbacina en los piensos para gallinas ponedoras a niveles hipotéticos del 1%, 2,5%, 3% y 5% de la dosis máxima autorizada de 125 mg/kg para pollos de engorde daría lugar a niveles de transferencia de nicarbacina en los piensos para gallinas ponedoras de 1,25, 3,125, 3,75 y 6,25 mg/kg, respectivamente.

Opción 2

En el **Cuadro 3** se resumen los niveles de transferencia de nicarbacina en piensos no medicamentosos durante la fabricación de piensos medicamentosos. Los estudios controlados en fábricas de piensos realizados por Martínez *et al.* (2018) demostraron que tras la fabricación de piensos medicamentosos a 125 mg/kg de nicarbacina y los procedimientos posteriores de limpieza y lavado (que suponen la aplicación de buenas prácticas de fabricación) se encontraron niveles de transferencia de hasta 2,2 mg/kg en los piensos no medicamentosos. En este estudio se compararon varios procedimientos de lavado que redujeron los niveles de transferencia en los piensos no medicamentosos. Estos autores afirmaron además que, debido al alto potencial electrostático de la nicarbacina, esta tiene tendencia a adherirse a las paredes del silo, donde la humedad del producto y las condiciones ambientales también pueden desempeñar un papel en su adherencia a las paredes del silo.

Cuadro 3: Niveles de transferencia de nicarbacina en piensos no medicamentosos durante la fabricación de piensos medicamentosos

Nivel en el pienso medicamentoso (mg/kg)	Procedimiento de lavado	Nivel en el lavado (mg/kg)	Nivel en una dieta no medicamentosa (mg/kg)	Referencias
125	Cinco tratamientos del volumen del lavado 2,5, 5,0, 10, 15 y 20% de la capacidad total de la mezcladora (mezcladora de palas Forberg con fondo abatible y 454,5 kg de capacidad)	19,2 14,8 12,0 6,5 5,6	1,8 2,1 2,2 1,4 1,5	Martínez <i>et al.</i> , 2018
125	Tres lotes secuenciales de limpieza de 3 toneladas, muestreo antes del granulado y en un punto después del granulado		Pregranulado (primera tonelada molida) - 3,4 ± 0,26 Posgranulado (después de 8 toneladas) - 7,2 ± 1,29	McEvoy <i>et al.</i> , 2003

Otro estudio (McEvoy *et al.*, 2003) demostró que los lotes de pienso producidos tras la incorporación intencionada de nicarbacina en los piensos dan lugar a niveles de transferencia de hasta 8,49 mg/kg en el pienso posterior. Un estudio realizado en plantas de producción de piensos alemanas (n=450) mostró niveles de transferencia inferiores al 4% en más de la mitad de las plantas de producción examinadas (W. Strauch, 2002 en EFSA, 2008). En otro estudio realizado en empresas belgas de producción de piensos compuestos se halló el mismo nivel de transferencia en los piensos granulados, mientras que los piensos triturados presentaban un nivel de transferencia inferior al 5% (EFSA, 2008). Estudios sobre transferencia en piensos realizados en Italia en 2015 y 2017 registraron un nivel de 0,1-0,8 mg/kg de nicarbacina en piensos no medicamentosos para aves de corral (Roila *et al.*, 2019). En 2006, la República de Chequia notificó 43,5 mg/kg de nicarbacina en una muestra de premezcla no medicamentosa para cerdos de un total de 254 muestras de diferentes productos básicos para piensos (EFSA, 2008). Los datos de residuos de nicarbacina de un estudio italiano de 2010-2012 sobre alimentos no medicamentosos para animales mostraron un nivel de transferencia más alto, de 0,46 mg/kg, (Moretti *et al.*, 2013), mientras que otro estudio realizado en piensos procedentes de fábricas de piensos

o granjas de animales en Italia entre 2010 y 2017 mostró residuos de nicarbacina de hasta 1,46 mg/kg (Annunziata *et al.*, 2018). La nicarbacina está autorizada en la UE y Australia para su uso en pollos de engorde, pero no está aprobada para gallinas ponedoras, por lo que se supone que los residuos en el huevo se deben a la transferencia.

"La normativa actual sobre buenas prácticas de fabricación (BPF) exige a los fabricantes de piensos medicamentosos utilizar uno o más de los procedimientos de limpieza aprobados, tales como limpieza, secuenciación o lavado para evitar la contaminación perjudicial por transferencia de medicamentos" (Administración de Alimentos y Medicamentos (FDA), Departamento de Salud y Servicios Humanos, 1976). Se considera que el procedimiento de limpieza más eficaz es la limpieza a fondo del equipo de fabricación de piensos. Sin embargo, dada su naturaleza lenta y el tiempo de inactividad necesario para limpiar a fondo el equipo, la secuenciación y el lavado son los procedimientos más utilizados en la industria de piensos". [...] "Cuando se trata de lavado, la FDA recomienda utilizar 50-100 g/kg de la capacidad total de la mezcladora como material de lavado". (Martínez *et al.*, 2018).

Basándose en el estudio controlado realizado por Martínez *et al.* (2018) en una fábrica de piensos en condiciones prácticas (tras la limpieza y el lavado que suponen BPF), se esperaría un nivel máximo de nicarbacina de 2,2 mg/kg en piensos no medicamentosos, debido a la transferencia inevitable e involuntaria de nicarbacina en los piensos para animales no objetivo.

Etapa 2. Estimación de los niveles de residuos previstos en los productos alimentarios de origen animal

a) Cálculo del FT del huevo

Como se indica en el **Cuadro 4**, se utilizaron estudios sobre la alimentación de gallinas ponedoras para evaluar la posibilidad de transferencia de residuos del pienso al huevo. La DNC está presente predominantemente en la yema de huevo, mientras que la HDP se encuentra principalmente en la albúmina (Cannavan *et al.*, 2000, Mortier *et al.*, 2005). La DNC es el residuo marcador de la nicarbacina. En los huevos enteros, el residuo fue de 226 µg/kg en el pienso a 1 mg/kg (Oishi y Oda, 1989), 7,69 µg/kg a 0,2 mg/kg, 17,96 µg/kg a 0,4 mg/kg, 64,10 µg/kg a 1,3 mg/kg, 192,3 µg/kg a 3,8 mg/kg y 631 µg/kg a 12,1 mg/kg (Cannavan *et al.*, 2000), 300 µg/kg a 2 mg/kg y 6500 µg/kg a 40 mg/kg (Mortier *et al.*, 2005), 10000 µg/kg a 200 mg/kg (Nose *et al.*, 1982) y 15300 µg/kg a 147 mg/kg (Johnston *et al.*, 2001).

Como se desprende del **Cuadro 4**, se utilizaron estudios alimentarios sobre gallinas ponedoras alimentadas únicamente con nicarbacina a niveles cercanos al nivel de transferencia de 2,2 mg/kg para evaluar la posibilidad de transferencia de medicamentos veterinarios del pienso al huevo (Cannavan *et al.*, 2000 y Mortier *et al.*, 2005). Como se resume en el **Cuadro 4**, los FT para el huevo son: 0,051 y 0,150, por lo que la mediana del FT es **0,10** (no se utilizó el estudio de Nose *et al.*, 1982, ya que se observaron problemas relacionados con la salud animal, y se excluyó el estudio de Oishi y Oda *et al.*, 1989, ya que se desconoce si los valores de nicarbacina se miden como DNC).

Cuadro 4: Recopilación de estudios sobre alimentación con nicarbacina en aves de corral ponedoras

Especie	Niveles en el pienso (mg/kg)	Duración (días)	LD (mg/kg)	LC (mg/kg)	Residuo controlado	Niveles de residuo en los huevos (µg/kg)	FT _{huevo}	Referencias
Gallinas ponedoras*	2 40	14	NE	0,001 CC α 0,012 CC β	DNC	300 6500	0,150 0,162	Mortier <i>et al.</i> , 2005
Gallinas ponedoras	200	14	NE	NE	DNC	10000	0,05 ^c	Nose <i>et al.</i> 1982
Gallinas ponedoras	1,0 0,5 0,1 0,05	10	0,010	NE	DNC	226 - - -	0,226	Oishi y Oda, 1989
Gallinas ponedoras*	0,2 0,4 1,3 3,8 12,1	16	0,0003	0,001	DNC	7,69 17,96 64,10 192,3 631	0,038 ^D 0,045 ^D 0,050 ^D 0,051 ^D 0,052	Cannavan <i>et al.</i> , 2000

Gallinas ponedoras	34,9 54,2 92,5 147	14	0,035 ^A	0,117 ^B	DNC	4300 9400 13900 15300	0,123 0,173 0,150 0,104	Johnston <i>et al.</i> , 2001
<p>* Estudios sobre alimentación utilizados para calcular los FT. NE - No especificado. ^A LD = 3 × S/R (Primus <i>et al.</i>, 2003) ^B LC = 10 × S/R ^C La puesta cesó tras 7 días de dosificación y se reinició tras 12 días con pienso no medicamentoso. ^D Los FT se calcularon aplicando la "ecuación Y = 0,0195 x + 0,05" formulada por Mortier <i>et al.</i>, 2005</p>								

b) Cálculo del nivel de transferencia de medicamentos veterinarios previsto en los huevos

Opción 1

Considerando una transferencia de nicarbacina en el pienso de las gallinas ponedoras del 1, 2,5, 3 y 5% y suponiendo un factor de transferencia medio de **0,10**, los niveles de residuos de nicarbacina previstos en el huevo con una transferencia del 1, 2,5, 3 y 5% serían de 125 µg/kg (FT_{huevo} × nivel de residuos en el pienso = 0,10 × 125 mg/kg de pienso × 1%), 312,5 µg/kg (0,10 × 125 mg/kg pienso × 2,5%), 375 µg/kg (0,10 × 125 mg/kg pienso × 3%) y 625 µg/kg (0,10 × 125 mg/kg pienso × 5%), respectivamente.

Cannavan *et al.* (2000) mostraron una relación lineal entre la ingesta de nicarbacina en el pienso y los niveles de DNC en los huevos, que se podría describir mediante la siguiente ecuación. Además, se demostró que los niveles de nicarbacina en el pienso superiores a 2 mg/kg dan lugar a niveles de DNC en los huevos superiores al umbral de intervención diferencial del Reino Unido de 100 µg/kg.

$$\text{Pienso-nicarbacina (mg/kg)} = 0,0195 \times \text{residuo de DNC en huevo entero (µg/kg)} + 0,05$$

por tanto,

$$\text{residuo de DNC en huevo entero (µg/kg)} = (\text{nicarbacina en pienso (mg/kg)} - 0,05) / 0,0195$$

A partir de la ecuación anterior, se podrían esperar residuos de DNC en el huevo de 61,5, 158, 190 y 318 µg/kg con una transferencia en pienso del 1, 2,5, 3 y 5% del nivel máximo autorizado de 125 mg/kg.

Opción 2

A partir de estudios realizados en fábricas de piensos en condiciones prácticas, el nivel máximo de transferencia de la nicarbacina en piensos no medicamentosos es de 2,2 mg/kg (Martínez *et al.*, 2018). Utilizando este nivel, el nivel de residuos de nicarbacina previsto en el huevo sería de 220 µg/kg (TF_{huevo} × nivel de residuos en el pienso = 0,10 × 2,2 mg/kg de pienso).

Etapa 3. Umbrales de intervención

En el **Cuadro 5** se resumen los niveles de residuos de nicarbacina previstos en los huevos calculados utilizando la mediana de la FT y suponiendo tasas hipotéticas de transferencia (**opción 1**) y la concentración máxima en los piensos de los estudios realizados en las fábricas de piensos (**opción 2**). Los niveles de residuos de nicarbacina en los huevos a niveles hipotéticos de transferencia del 1, 2,5, 3 y 5% serían de 125, 312,5, 375 y 625 µg/kg, respectivamente (**opción 1**) y a un nivel de transferencia de 2,2 mg/kg en el pienso serían de 220 µg/kg (**opción 2**).

Cuadro 5: Resumen de los niveles de residuos previstos en los huevos de gallina

Producto	FT	Nivel de residuo previsto (µg/kg)				
		Opción 1				Opción 2
		1% (1,25 mg/kg de pienso)	2,5% (3,125 mg/kg de pienso)	3% (3,75 mg/kg de pienso)	5% (6,25 mg/kg de pienso)	2,2 mg/kg de pienso
Huevo	0,10	125	312,5	375	625	220

En este ejemplo se eligió un nivel previsto de residuos de nicarbacina de 220 µg/kg como valor adecuado para utilizar en la evaluación de la exposición humana basada en los estudios de las fábricas de piensos (**opción 2**).

En ausencia de datos que demuestren la cantidad de la transferencia inevitable e involuntaria de medicamentos veterinarios en los piensos que se produce después de que se hayan llevado a cabo las etapas de mitigación, se hace necesario un debate para determinar si el CCRVDF debería considerar el establecimiento de umbrales de intervención.

Etapa 4. Evaluación de la exposición alimentaria humana

Teniendo en cuenta que el JECFA es el comité adecuado para realizar la **etapa 4** (evaluación de la exposición alimentaria humana), en este estudio piloto se evaluó la exposición alimentaria a los residuos de nicarbacina en los alimentos como consecuencia de la transferencia inevitable e involuntaria de nicarbacina en piensos para animales no objetivo utilizando la IDMT (ingesta diaria máxima teórica) del JECFA como enfoque conservador.

El JECFA 2022 estableció una IDA de 900 µg/kg pc (DNC) basada en los efectos toxicológicos (JECFA/94/SC). A partir del uso previsto en los pollos de engorde considerado por el JECFA 2022, se registraron residuos de DNC en músculo, despojos y piel con grasa de pollo/gallina, con un periodo de suspensión de 24 horas y 125 mg/kg de pienso, la estimación global de la exposición alimentaria crónica (GECDE) más alta para lactantes y niños pequeños estimada por el JECFA 2022 fue de 210 µg/kg de pc por día, lo que representa el 23% del límite superior de la IDA de 900 µg/kg pc.

Para los residuos de la transferencia previstos en el huevo, se realizó una evaluación de la exposición alimentaria utilizando un nivel de residuos de nicarbacina de 220 µg/kg en los huevos, un factor de consumo alimentario de 100 g de huevo y un valor de IDA de 900 µg/kg de pc/día (**Cuadro 6**).

Como no se dispone de la proporción residuo marcador/residuo total (RM:RT) para los huevos, se ha utilizado el índice RM:RT más bajo identificado por el JECFA en las especies animales objetivo (riñón – 0,25) para llevar a cabo la evaluación de la exposición alimentaria humana.

Cuadro 6: Estimación de la exposición alimentaria a residuos de nicarbacina (DNC) en los huevos de gallina utilizando el enfoque de la IDMT del JECFA

Producto	Consumo diario (g)	Nivel de residuo previsto (µg/kg)	RM:RT	IDMT (mg)
Huevo	100	220	0,25	0,088
IDMT en % de IDA				0,16%

estimación de la exposición alimentaria (IDMT) = 0,088 mg ÷ 60 kg persona/día

= 0,00147 mg/kg pc/día

= 0,00147 mg/kg pc/día ÷ 0,9 mg/kg pc/día × 100%.

= 0,16% de la IDA

Las estimaciones de la exposición alimentaria a residuos de nicarbacina en huevos de animales no objetivo representan el 0,16% de la IDA. Por lo tanto, se puede considerar que no existe un riesgo apreciable para la salud de los consumidores debido al consumo de huevos producidos por gallinas ponedoras que consumen un pienso con un nivel de transferencia de hasta 2,2 mg/kg, independientemente del resto de fuentes de exposición alimentaria.

Como alternativa, se puede pedir al JECFA indique una estimación de la proporción RM:RT adecuada para los huevos a partir de las proporciones RM:RT establecidas en las especies animales objetivo y aplicando los factores de seguridad que se consideren necesarios.

En este estudio piloto, se propone establecer un umbral de intervención de 0,220 mg/kg para la nicarbacina en los huevos de gallinas ponedoras como animales no objetivo para tener en cuenta la presencia de nicarbacina como resultado de la transferencia inevitable e involuntaria de nicarbacina en los piensos (**Cuadro 7**). Esto está en consonancia con límites similares establecidos por la UE y Nueva Zelandia para la nicarbacina en los huevos (0,220 mg/kg).

Cuadro 7: Umbral de intervención propuesto para la nicarbacina en los huevos de gallina

Producto	Umbral de intervención propuesto (mg/kg)	[Con fines de comparación] Contenido máximo (mg/kg)
Huevo	0,220	0,3 (UE) 0,3 (Nueva Zelandia)
Residuo marcador - 4,4'-dinitrocarbanilida (DNC)		

Referencias

1. ANADA 200-027. Abbreviated New Animal Drug Applications (ANADAs). FDA-HHS (Department of Health and Human Services, Food and Drug Administration), Freedom of Information Summary. NICARMIX (nicarbazin) 25%. <https://animaldrugsatfda.fda.gov/adafda/app/search/public/document/downloadFoi/960>
2. Annunziata L., Visciano P., Stramenga A., Colagrande M. N., Campana G., Scortichini G., Migliorati G., Compagnone D. 2018. Investigation of Nonionophoric Coccidiostat Residues in Feed as a Consequence of Carryover. *J Food Prot*, 23:482-489. <https://doi.org/10.4315/0362-028X.JFP-17-414>
3. Bilandžić N., Dolenc J., Gačnik K.Š., Varenina I., Kolanović B.S. 2013. Feed additives diclazuril and nicarbazin in egg and liver samples from Croatian farms. *Food Addit Contam Part B Surveill*, 6(2):90-7. <https://doi.org/10.1080/19393210.2012.727474>
4. Cannavan A., Kennedy D.G., 2000. Possible causes of nicarbazin residues in chicken tissues. *Food Addit Contam*, 17:1001–1006 <https://doi.org/10.1080/0265203001001325>
5. Cannavan A., Ball G., Kennedy D.G. 2000. Nicarbazin contamination in feeds as a cause of residues in eggs. *Food Addit Contam*, 17:829-836. <https://doi.org/10.1080/026520300420394>
6. Codex Alimentarius Code of Practice on Good Animal Feeding (CXC 54-2004) <https://www.fao.org/fao-who-codexalimentarius/thematic-areas/animal-feed>
7. Codex Alimentarius Guidelines on the Application of Risk Assessment for Feed (CXG 80-2013). Codex Alimentarius Commission. <https://www.fao.org/feed-safety/resources/resources-details/en/c/1054051/>
8. Danaher M., Campbell K., O'Keefe M., Capurro E., Kennedy G., Elliott C.T. 2008. Survey of the anticoccidial feed additive nicarbazin (as dinitrocarbanilide residues) in poultry and eggs. *Food Addit Contam*. 25:32-40. <https://doi.org/10.1080/02652030701552956>
9. EFSA (European Food Safety Authority), 2003. Opinion of the Scientific Panel on Additives and Products or Substances used in Animal Feed on the request from the Commission on the efficacy and safety of the coccidiostat Koffogran. *The EFSA Journal*, 16, 1-40.
10. EFSA (European Food Safety Authority), 2008. Cross-contamination of non-target feedingstuffs by nicarbazin authorised for use as a feed additive. Scientific opinion of the Panel on Contaminants in the Food Chain. *EFSA J*. 690, 1–34.
11. EFSA (European Food Safety Authority), 2010a. Scientific Opinion on the safety and efficacy of Koffogran (nicarbazin) as a feed additive for chickens for fattening. *EFSA Journal*, 8(3):1551.
12. EFSA (European Food Safety Authority), 2010b. Scientific opinion on the safety and efficacy of Maxiban G160 (narasin and nicarbazin) for chickens for fattening. EFSA Panel on Additives and Products or Substances used in Animal Feed). *EFSA J*. 8 (4), 1754.
13. EFSA (European Food Safety Authority), 2017. Safety and efficacy of Monimax® (monensin sodium and nicarbazin) for turkeys for fattening. *EFSA Journal* 2017;15(12):5094.
14. EFSA (European Food Safety Authority), 2018a. Safety and efficacy of Coxar® (nicarbazin) for turkeys for fattening. *EFSA Journal* 2018;16(4):5214.
15. EFSA (European Food Safety Authority), 2018b. Safety and efficacy of Monimax® (monensin sodium and nicarbazin) for chickens for fattening and chickens reared for laying. *EFSA Journal* 2018;16(11):5459.
16. EFSA (European Food Safety Authority), 2021. Safety and efficacy of a feed additive consisting of lasalocid A sodium and nicarbazin (Nilablend™ 200G) for chickens for fattening (Zoetis Belgium SA). *EFSA Journal* 2021;19(3):6466
17. FAO/WHO (Food and Agriculture Organisation/World Health Organization), 1999. Evaluation of certain veterinary drug residues in food. Fiftieth report of the Joint FAO/WHO Expert Committee on Food Additives, WHO Technical Report Series 888. http://whqlibdoc.who.int/trs/WHO_TRS_888.pdf.
18. FAO/WHO EXPERT COMMITTEE ON FOOD ADDITIVES Ninety-fourth meeting (Residues of veterinary drugs) Virtual meeting, 16–27 May 2022 (JECFA/94/SC)
19. Johnston J. J., Britton W.M., MacDonald A., Primus T. M., Goodal M. J., Yoder C. A., Miller L. A., Fagerstone K. A. 2001. Quantification of plasma and egg 4, 4'-dinitrocarbanilide (DNC) residues for the efficient development of a nicarbazin based contraceptive for pest waterfowl. *Pest Manage Sci*, 58, 197–202.

20. Kan C. A., Keukens H. J., Boers E. (1995) Nicarbazin residues in broiler muscle, liver and litter/faeces: early exposure or recirculation. 12th European Symposium on the Quality of Poultry Meat 1: 481-485.
 21. Konieczka P., 2.31 - Validation and Regulatory Issues for Sample Preparation, Editor(s): Janusz Pawliszyn, Comprehensive Sampling and Sample Preparation, Academic Press, 2012, Pages 699-711, ISBN 9780123813749, <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-381373-2.00064-8>.
 22. Kramer H. T. 1990. Determination of Nicarbazin in Chicken Tissues by High Performance Liquid Chromatography. Report by Hazelton Laboratoories for Planalquimica Industrial, LTDA Sao Paulo, Brazil.
 23. Martinez A., Jones C. K., Stark C. R., McKinney L. J., Behnke K. C., Paulk C. B. 2018. Evaluating flushing procedures to prevent nicarbazin carryover during medicated feed manufacturing, *Animal Feed Science and Technology*, 242:1-7, ISSN 0377-8401, <https://doi.org/10.1016/j.anifeedsci.2018.04.017>.
 24. Martinez-Kawas A. 2008. Evaluating Flushing Procedures to Prevent Drug Carryover during Medicated Feed Manufacturing, Master Science Thesis, Universidad Autonoma de Nuevo Leon,
 25. McEvoy J.D., Smyth W.G., Kennedy D.G. 2003. Contamination of animal feedingstuff with nicarbazin: investigations in a feed mill. *Food Addit Contam.* 20: 136-40. <https://doi.org/10.1080/0265203021000050608>
 26. MAPA 2016a. Ministério da Agricultura, Pecuária e Abastecimento. 2016. Instrução Normativa Nº 14: anexo II: critérios para manipulação de medicamento veterinário em fábricas de produtos destinados à alimentação animal. [Ministry of Agriculture, Livestock and Supply (MAPA). Normative Instruction No. 14: annex II: criteria for handling of veterinary medicinal products in factories of products intended for animal feed]. [accessed 2016 Jul 08]. http://www.in.gov.br/materia/-/asset_publisher/Kujrw0TZC2Mb/content/id/21288772/do1-2016-07-08-instrucao-normativa-n-14-de-6-de-julho-de-2016-21288711.
 27. MAPA 2016b. Ministério da agricultura pecuária e abastecimento. 2016b. Instrução Normativa Nº 14: anexo II: critérios para manipulação de medicamento veterinário em fábricas de produtos destinados à alimentação animal. Brasília, 15 de julho de 2016 [Normative Instruction No. 14: Annex II: criteria for handling of veterinary medicine in factories of products intended for animal feed. Brasília, July 15, 2016].
 28. Mortier L., Huet A. C., Charlier C., Daeseleire E., Delahaut P., Van Peteghem , C. 2005a. Incidence of residues of nine anticoccidials in eggs. *Food Addit Contam* 22: 1120-1125. <https://doi.org/10.1080/02652030500199355>
 29. Mortier L., Huet A. C., Daeseleire E., Huyghebaert G., Fodey T., Elliott C., Delehaut P. and Van Peteghem C. 2005b. Deposition and depletion of five anticoccidials in eggs. *J Agric Food Chem.* 53: 7142-7149. <https://doi.org/10.1021/jf050836r>
 30. Moretti S., Fioroni L., Giusepponi D., Pettinacci L., Saluti G., Galarini R. 2013. Development and validation of a multiresidue liquid chromatography/tandem mass spectrometry method for 11 coccidiostats in feed. *J AOAC Int*, 96:1245-1257. <https://doi.org/10.5740/jaoacint.12-440>
 31. NADA 138-952a. New Animal Drug Application (NADA). FDA-HHS (Department of Health and Human Services, Food and Drug Administration), Freedom of Information Summary. 1989. MAXIBAN® Narasin and Nicarbazin Type A Article. <https://animaldrugsatfda.fda.gov/adafda/app/search/public/document/downloadFoi/439>
 32. NADA 138-952b. New Animal Drug Application (NADA). FDA-HHS (Department of Health and Human Services, Food and Drug Administration), Freedom of Information Summary. 2018. Maxiban™ 72 narasin and nicarbazin Type A medicated article Broiler chickens. Residue Depletion of Nicarbazin and Narasin in Edible Tissues from Chickens Following Administration of Maxiban®2G160 via Feed (Study No. T4HAUK0703). <https://animaldrugsatfda.fda.gov/adafda/app/search/public/document/downloadFoi/3875>
 33. NADA 141-124. New Animal Drug Application (NADA). FDA-HHS (Department of Health and Human Services, Food and Drug Administration), Freedom of Information Summary, 2002. MAXIBAN® + BMD®(narasin and nicarbazin + bacitracin methylene disalicylate). <https://animaldrugsatfda.fda.gov/adafda/app/search/public/document/downloadFoi/650>
 34. NADA 141-113. New Animal Drug Application (NADA), FDA-HHS (Department of Health and Human Services, Food and Drug Administration), Freedom of Information Summary. Combined use of MAXIBAN® and 3-NITRO® in Chicken Feeds. <https://animaldrugsatfda.fda.gov/adafda/app/search/public/document/downloadFoi/644>
- Nota: El uso de este producto ya no está autorizado en Estados Unidos.
35. NADA 141-112. New Animal Drug Application (NADA), FDA-HHS (Department of Health and Human Services, Food and Drug Administration), Freedom of Information Summary. Combined use of MAXIBAN®, BMD®, and 3-NITRO®

in Broiler Chicken Feeds.

<https://animaldrugstfda.fda.gov/adafda/app/search/public/document/downloadFoi/643>

Nota: El uso de este producto ya no está autorizado en Estados Unidos.

36. NADA 140-926. New Animal Drug Application (NADA), FDA-HHS (Department of Health and Human Services, Food and Drug Administration), Freedom of Information Summary. Combined use of MAXIBAN® and BMD® in Chicken Feeds. <https://animaldrugstfda.fda.gov/adafda/app/search/public/document/downloadFoi/489>
37. NADA 140-339. New Animal Drug Application (NADA), FDA-HHS (Department of Health and Human Services, Food and Drug Administration), Freedom of Information Summary. Nicarbazine (NICARB®) plus Bambermycins (FLAVOMYCIN®) <https://animaldrugstfda.fda.gov/adafda/app/search/public/document/downloadFoi/478>
38. NADA 140-947. New Animal Drug Application (NADA), FDA-HHS (Department of Health and Human Services, Food and Drug Administration), Freedom of Information Summary, 1998. Maxiban®, Lincomix®. Experiment No. AAC8814. <https://animaldrugstfda.fda.gov/adafda/app/search/public/document/downloadFoi/2501>

[Nota: El uso de este producto ya no está autorizado en Estados Unidos.](#)
39. NADA 141-529. New Animal Drug Application (NADA), FDA-HHS (Department of Health and Human Services, Food and Drug Administration), Freedom of Information Summary, 2020. Pennitracin MD® and Maxiban™. Study No. AAC8721. <https://animaldrugstfda.fda.gov/adafda/app/search/public/document/downloadFoi/9748>
40. Nose N., Hoshino Y., Kikuchi Y., Masaki H., Horie S., Kawauchi S. (1982) Residues of synthetic antibacterial feed additives in tissues and eggs of chickens. *Shokuhin Eiseigaku Zasshi*, 23, 246–252. Keeffe M., Capurro E., Danaher M., Campbell K., Elliott C. T. 2007. Investigation of the causes for the occurrence of residues of the anticoccidial feed additive nicarbazine in commercial poultry, *Food Addit Contam*, 24:9, 923-934, <https://doi.org/10.1080/02652030701258778>
41. Oishi Y., Oda T. 1989. Studies on residues of nicarbazine in eggs of laying hens. *Shokuhin Eiseigaku Zasshi*. *Food Hygiene and Safety Science* 30: 542-547.
42. Penz A. M. Jr., Vieira S. L., Ludke J. V. 1999, Nicarbazine residues in broiler tissue and litter. *J Poult Sci*, 8, 292-297 <https://doi.org/10.1093/japr/8.3.292>
43. Pietruk K., Olejnik M., Jedziniak P., Szprengier-Juszkiewicz T. 2015. Determination of fifteen coccidiostats in feed at carry-over levels using liquid chromatography-mass spectrometry. *J Pharm Biomed Anal*, 112:50-59. <https://doi.org/10.1016/j.jpba.2015.03.019>
44. van Rhijn H., Yedema E., Beek W., Kan C. A. (Kees) & Sebek, Leon & Keukens, H. (2000). Investigation into the excretion of nicarbazine in cows milk after administration of feeds containing low-levels of nicarbazine. Proceedings of the EuroResidue IV Conference, Veldhoven, The Netherlands.
45. Roila R., Branciaro R., Pecorelli I., Cristofani E., Carloni C., Ranucci D., Fioroni L. 2019. Occurrence and Residue Concentration of Coccidiostats in Feed and Food of Animal Origin; Human Exposure Assessment. *Foods*, 8(10):477 <https://doi.org/10.3390/foods8100477>
46. Strauch W. 2002. Causes and control of carry-over and cross-contamination. *Krafftutter/Feed Magazine* 85 (4): 151-159 (Part 1). *Krafftutter/Feed Magazine* 85 (6): 239-249 (Part 2).
47. Tarbin J. A., Bygrave J., Bigwood T., Hardy D., Rose M., Sharman M. 2005. The effect of cooking on veterinary drug residues in food: Nicarbazine (Dinitrocarbanilide component). *Food Addit Contam*, 22(11), 1126–1131. <http://dx.doi.org/10.1080/02652030500357193>.
48. UK-VMD (United Kingdom-Veterinary Medicines Directorate), 1995-2004. The Veterinary Medicines Directorate Annual Reports on Surveillance for Veterinary Residues for 1995-2004. Published by the Veterinary Medicines Directorate, New Haw, Surrey, England. <http://www.vmd.gov.uk/Publications/AnnReps/AnnReps.htm>
49. UK 2007 Annual report on surveillance for veterinary residues in food in the UK 2007 <https://www.gov.uk/government/publications/annual-report-on-surveillance-for-veterinary-residues-in-food-in-the-uk-2007>
50. Wood J. S., Downing G. G. 1980. Modified Pulse Polarographic Determination of Nicarbazine in Chicken Tissue at the 0.1 Part-per-Million Level, *J. Agric and Food Chem*, 28:452-454

Directrices nacionales y regionales

Canadá

- Directrices de secuenciación de fármacos para la gestión de las transferencias de medicamentos (<http://inspection.gc.ca/animals/feeds/inspection-program/medication-sequencing/eng/1389362488069/1389362490053>)
- Estudios de validación para la modificación de las directrices de secuenciación (<http://inspection.gc.ca/animals/feeds/inspection-program/sequencing-guidelines/eng/1373325944197/1373325944713>)
- Medición del nivel de transferencia al pienso (<http://inspection.gc.ca/animals/feeds/inspection-program/measurement-of-feed/eng/1373325386112/1373325437132>)
- Métodos de validación de los ensayos de residuos de medicamentos para los procedimientos de limpieza de los equipos (<http://inspection.gc.ca/animals/feeds/inspection-program/equipment-cleanout/eng/1373325971995/1373325972541>)

Unión Europea

- Comisión Europea. 2011. Reglamento (UE) nº 574/2011, de 16 de junio de 2011, por el que se modifica el anexo I de la Directiva 2002/32/CE del Parlamento Europeo y del Consejo con respecto a los contenidos máximos de nitritos, melamina y *Ambrosia* spp., y a la transferencia de determinados coccidiostáticos e histomonóstatos en piensos a los que no están destinados. Diario Oficial de la UE. L40:19-25
- Directiva (90/167/CEE) del Consejo, de 26 de marzo de 1990, por la que se establecen las condiciones de preparación, de puesta en el mercado y de utilización de los piensos medicamentosos en la Comunidad
- Directiva 2002/32/CE del Parlamento Europeo y del Consejo, de 7 de mayo de 2002, sobre sustancias indeseables en la alimentación animal (<https://eur-lex.europa.eu/LexUriServ/LexUriServ.do?uri=CONSLEG:2002L0032:20110701:ES:PDF>)
- Directiva 2009/8/CE de la Comisión, de 10 de febrero de 2009, que modifica el anexo I de la Directiva 2002/32/CE del Parlamento Europeo y del Consejo por lo que respecta a los contenidos máximos de coccidiostáticos o histomonóstatos presentes, como resultado de una transferencia inevitable, en los piensos a los que no están destinadas dichas sustancias (<https://eur-lex.europa.eu/LexUriServ/LexUriServ.do?uri=OJ:L:2009:040:0019:0025:ES:PDF>)
- Reglamento (CE) Nº 124/2009 de la Comisión, de 10 de febrero de 2009, que establece los contenidos máximos de coccidiostáticos e histomonóstatos presentes en los alimentos como resultado de la transferencia inevitable de estas sustancias en los piensos a los que no están destinadas.
- Documento EUR-Lex - 52014PC0556, Propuesta de Reglamento del Parlamento Europeo y del Consejo relativo a la fabricación, la comercialización y el uso de piensos medicamentosos y por el que se deroga la Directiva 90/167/CEE del Consejo (<https://eur-lex.europa.eu/legal-content/ES/TXT/HTML/?uri=CELEX:52014PC0556&qid=1444290152009&from=ES>).
- Reglamento (CE) nº 183/2005, cuyo Anexo II establece, entre otras cosas, que "[s]e adoptarán medidas de carácter técnico u organizativo para evitar o reducir al mínimo, según las necesidades, la contaminación cruzada y los errores".
- Guía de la Federación Europea de Fabricantes de Piensos sobre buenas prácticas de higiene en la fabricación de piensos para animales destinados a la producción de alimentos (EFMC): Esta guía tiene por objeto ayudar a los operadores a cumplir los requisitos del Reglamento de la UE en materia de higiene de los piensos. Contiene disposiciones sobre la prevención y minimización de la transferencia, así como orientaciones para la medición de la transferencia ligada a las instalaciones. Ofrece asimismo definiciones de transferencia y contaminación cruzada.

Anexo 1

Cuadro: Recopilación de datos de residuos de nicarbacina medidos en los tejidos comestibles de aves de corral alimentadas con piensos medicamentosos con nicarbacina

Especie	Niveles en el pienso (mg/kg)	Periodo de dosificación (días)	LD (mg/kg)	LC (mg/kg)	PR (días)	Nivel de residuo (mg/kg)				Referencias
						Hígado	Riñón	Músculo	Piel / Grasa	
Pollo/gallina	100 (PR o CP)	28	NE	0,001	9	0,2238 ± 0,0742 (CP) 0,0237 ± 0,0039 (PR)	-	0,0024 ± 0,0003 (PR) 0,014 ± 0,0084 (CP)	-	Cannavan y Kennedy, 2000
Pollo/gallina	13,5 (PR o CP)	32	NE	0,001	5	1,157 (CP) 0,992 (PR)	-	0,055 (CP) 0,028 (PR)	-	Cannavan y Kennedy, 2000
Pollo/gallina	125	28	NE	0,05 hígado 0,1 riñón 0,025 músculo 0,025 piel/grasa	1 (24 h)	9,249±1,804	3,007±1,095	2,110±0,506	2,327±0,372	EFSA 2010a
Pollo/gallina	125	42	0,03	0,1	1 (24 h)	14,4-21	2,8-5,4	1,4-2,2	1,6-3,0	Wood y Dowling, 1980; JECFA 1999
Pollo/gallina	125	49	0,02 ^A	0,1 ^A	1 (24 h)	2,69-9,12 6,62±1,08	-	0,85-1,23 0,98±0,088	0,66-0,99 0,88±0,042	Kramer, 1990; JECFA, 1999; ANADA 200-027
Pollo/gallina	50 (+50 lasalocid)	42	NE	NE	1 (24 h)	8,57±1,432	3,51±1,12	1,64±0,294	1,95±0,257	EFSA 2021
*Pollo/gallina	50 (+50 monensina)	35	NE	0,1	0,25 (6 h)	8,331 (x+2DE)	1,514 (x+2DE)	1,182 (x+2DE)	1,723 (x+2DE)	EFSA 2017
*Pollo/gallina	55 (+55 monensina)	10	NE	NE	0,25 (6 h)	6,857±0,920	0,806±0,584	0,761±0,207	1,269±0,326	EFSA 2017; EFSA 2018b

Especie	Niveles en el pienso (mg/kg)	Periodo de dosificación (días)	LD (mg/kg)	LC (mg/kg)	PR (días)	Nivel de residuo (mg/kg)				Referencias
						Hígado	Riñón	Músculo	Piel / Grasa	
*Pollo/gallina	45,4 (+45,4 narasina)	63	NE	2	0	7,6	-	<2	<2	NADA 138-952a
*Pollo/gallina	50 (+50 narasina)	35	NE	0,05 hígado 0,1 riñón 0,025 músculo 0,025 piel/grasa	0	9,19±0,956	4,29±1,034	1,61±0,149	2,04±0,479	NADA 138-952b; EFSA 2010b
*Pollo/gallina	70 (+70 narasina)	42	NE	0,02	0 (3h)	8,988±1,965	3,525±1,485	1,813±0,43	2,018±0,66	EFSA 2019
*Pollo/gallina	45 (+27 narasina + 4 lincomicina)	NE	NE	NE	0 (6h)	8,27±1,75	-	-	-	NADA 140-947
*Pollo/gallina	45 (+27 narasina + 50 bacitracina + 45,4 roxarsona)	21	NE	NE	0 (6 h)	10,4/2,0-16,5)	-	-	-	NADA 141-112; NADA 141-113
*Pollo/gallina	50 (+50 narasina + 200 bacitracina)	49	0,1	NE	0 (6h)	8,5±2,96	-	-	-	NADA 140-926; NADA 141-124; NADA 141-529
*Pollo/gallina	113 (+20 bambermicina, +50 roxarsona)	48	NE	1	0	32,9±6,87	-	4,7±1,86	6,2±1,55	NADA 140-339
*Pavo	50 (+50 monensina) *Pavos	112 (16 sem.)	0,01	0,1	0,25 (6 h)	0,276 (5 <LC, 1<LD)	<LC	>LD	<LC	EFSA 2017

Especie	Niveles en el pienso (mg/kg)	Periodo de dosificación (días)	LD (mg/kg)	LC (mg/kg)	PR (días)	Nivel de residuo (mg/kg)				Referencias
						Hígado	Riñón	Músculo	Piel / Grasa	
*Pavo	109	112 (16 sem.)	NE	1	0 (1 h)	1,22 (x+2DE)	<LC	<LC	<LC	EFSa 2018a

*Estudios sobre alimentación con períodos de retención prácticamente nulos (menos de 12 horas).

APÉNDICE II**LISTA DE PARTICIPANTES**

Presidencia Australia Dugald MacLachlan Department of Agriculture, Fisheries and Forestry	Vicepresidencia Canadá Manisha Mehrotra Health Canada
--	--

PAÍS/ORGANIZACIÓN MIEMBRO¹	OBSERVADOR²
1. Australia	1. IFIF
2. Canadá	
3. Chile	
4. Costa Rica	
5. Unión Europea	
6. Francia	
7. Alemania	
8. Italia	
9. Japón	
10. México	
11. Nueva Zelandia	
12. Nigeria	
13. Noruega	
14. Suecia	
15. EE. UU.	

¹ Rogamos se pongan en contacto con el punto focal del país miembro u organización observadora para obtener los datos de los delegados. La lista de los puntos de contacto del Codex para los miembros puede consultarse en el sitio web del Codex en: <http://www.fao.org/fao-who-codexalimentarius/about-codex/members/es/>
<http://www.fao.org/fao-who-codexalimentarius/about-codex/observers/observers/obs-list/es/>