



PROGRAMA CONJUNTO FAO/OMS SOBRE NORMAS ALIMENTARIAS

COMITÉ DEL CODEX SOBRE RESIDUOS DE MEDICAMENTOS VETERINARIOS EN LOS ALIMENTOS

Vigésima séptima reunión

21-25 de octubre de 2024

Omaha (Nebraska, Estados Unidos de América)

CRITERIOS Y PROCEDIMIENTO PARA 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

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

Se ruega a los miembros y observadores del Codex que deseen formular observaciones sobre las recomendaciones presentadas en el párrafo 10 y los apéndices I y III, que sigan las indicaciones de la carta circular CL 2024/68-RVDF disponible en la página web del Codex, apartado de cartas circulares¹, o en el apartado de cartas circulares conexas del CCRVDF².

INTRODUCCIÓN

1. Se volvió a establecer un grupo de trabajo electrónico (GTE) presidido por Australia y copresidido por el Canadá³ para continuar desarrollando los criterios y procedimientos para el establecimiento de los umbrales de intervención a partir de los debates mantenidos en la 26.ª reunión del CCRVDF. El GTE trató asimismo de revisar el proyecto piloto de la nicarbacina y de considerar otros compuestos veterinarios (Apéndice I).

PROCESO DE TRABAJO: PARTICIPACIÓN Y METODOLOGÍA

2. Se inscribieron en el GTE 45 países miembros y organizaciones observadoras, a fin de participar en este trabajo. La lista de participantes figura en el Apéndice IV.
3. Las presidencias del GTE distribuyeron el primer borrador del documento en inglés a los miembros del GTE el 6 de octubre de 2023. De acuerdo con el mandato del GTE, se actualizaron los criterios propuestos para el establecimiento de niveles de intervención y los procedimientos propuestos en consonancia con los debates mantenidos en la 26.ª reunión del CCRVDF. Se amplió el estudio piloto sobre la estimación de los umbrales de intervención para la transferencia inevitable e involuntaria en los huevos de gallina con el fin de que abarcara tanto la nicarbacina como el lasalocid. Dos miembros del GTE (la República de Corea y los Estados Unidos de América) y una organización observadora (IFIF) aportaron observaciones sobre este borrador.
4. Teniendo en cuenta estas observaciones, 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.

RESUMEN DEL DEBATE

5. Las observaciones recibidas mostraron que existían dos esferas principales de opiniones divergentes sobre el borrador de este documento de debate:

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

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

³ REP23/RVDF26, párr. 102.

- i. Se cuestionó el uso de niveles hipotéticos por defecto de transferencia de los piensos medicados a los no medicados. Las presidencias del GTE reconocen que es preferible realizar estudios globales de niveles reales de transferencia de los piensos medicados a los no medicados. Sin embargo, no se dispone de esta información y, por lo tanto, utilizar un nivel bajo de transferencia por defecto para estimar los umbrales de intervención es una solución pragmática a falta de datos mejores.
 - ii. No se acordó que fuera necesario solicitar asesoramiento al Comité Mixto FAO/OMS de Expertos en Aditivos Alimentarios (JECFA) sobre la inocuidad para el consumidor brindada por el umbral de intervención propuesto. Las presidencias del GTE observan que el aporte adicional de la transferencia a los residuos en productos comestibles y la consiguiente exposición de los consumidores son bajos. Como se propone en el documento, el comité podría utilizar el enfoque de la ingesta diaria máxima teórica (IDMT) para estimar el aporte adicional y solicitar asesoramiento científico al JECFA si se identifica un problema con la exposición alimentaria.
6. Los Estados Unidos de América propusieron un enfoque alternativo de gestión para abordar los residuos debidos a la transferencia inevitable e involuntaria en lugar del establecimiento de umbrales de intervención (Apéndice III).

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 que figura en el documento de debate tiene por objeto ofrecer un enfoque pragmático para el establecimiento de los umbrales de intervención. Los criterios pragmáticos propuestos (descritos en el Apéndice I) que, cuando se cumplen, fundamentan la estimación de los umbrales de intervención al tiempo que mantienen la protección del consumidor. Este enfoque reconoce que se produce una transferencia inevitable e involuntaria de medicamentos veterinarios de los piensos medicados a los no medicados, lo que a veces da lugar a residuos detectables en productos sin LMR.
9. Uno de los miembros presentó una propuesta alternativa para abordar los residuos en los alimentos de origen animal procedentes de la transferencia inevitable e involuntaria. Sin embargo, este enfoque alternativo proporcionaría un grado de certeza diferente para el comercio que los niveles de intervención. Este enfoque alternativo figura en el Apéndice III para mayor exhaustividad.

RECOMENDACIONES

10. Se invita al CCRVDF a examinar las siguientes recomendaciones basadas en las observaciones presentadas por los miembros y observadores del Codex en respuesta a la CL 2424/68-RVDF:
 - i. El enfoque propuesto para el establecimiento de umbrales de intervención tal como figura en el Apéndice I (para recabar observaciones).

Los estudios pilotos realizados con residuos de lasalocid y nicarbacina en huevos de gallina ilustran el enfoque propuesto para la estimación de los umbrales de intervención. El Apéndice II proporciona datos/información para fundamentar e informar las observaciones sobre el enfoque propuesto en el Apéndice I.
 - ii. Un enfoque alternativo presentado por los Estados Unidos de América que figura en el Apéndice III (para recabar observaciones).
 - iii. En caso de que los miembros del Codex apoyen el enfoque propuesto por el GTE que figura en el Apéndice I, considerar si los umbrales de intervención propuestos para la nicarbacina y el lasalocid en los huevos del Apéndice II, Parte I/Cuadro 7 y Parte II/Cuadro 14 se podrían presentar para su adopción por la Comisión del Codex Alimentarius (CAC) en su 47.º período de sesiones. Se reproducen a continuación para mayor comodidad:

Umbral de intervención propuesto para la nicarbacina en el huevo de gallina

Producto	Umbral de intervención propuesto (mg/kg)	Notas
Huevo	0,220	Residuo marcador – 4,4'-dinitrocarbanilida (DNC)

Umbral de intervención propuesto para el lasalocid en el huevo de gallina

Producto	Umbral de intervención propuesto (mg/kg)	Notas
Huevo	0,1	Residuo marcador – Lasalocid A

APÉNDICE I

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

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

Propuesto por el grupo de trabajo electrónico

(para recabar observaciones)

DEFINICIONES Y TÉRMINOS UTILIZADOS EN ESTE DOCUMENTO

Umbral de intervención: Concentración máxima de residuos resultante de la transferencia involuntaria e inevitable en el pienso de un medicamento veterinario (expresada en mg/kg o µg/kg del peso del producto fresco) en un animal no objetivo que la Comisión del Codex Alimentarius recomienda que se permita o se reconozca legalmente como aceptable en un alimento.

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 la concentración del medicamento veterinario en los piensos.

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

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

1. 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 de medicamentos veterinarios en los piensos 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 los principios del análisis de peligros y puntos críticos de control (HACCP)) 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 atenuación de acuerdo con el *Código de prácticas del Codex sobre buena alimentación animal*.

Criterios generales para el enfoque propuesto

2. Los umbrales de intervención para la transferencia involuntaria e inevitable a los alimentos de medicamentos veterinarios en los piensos para animales no objetivo se deberían basar en el concepto de “tan bajo como sea razonablemente posible” y únicamente se derivarán cuando se haya utilizado el marco del *Código de prácticas del Codex sobre buena alimentación animal*, las BPF o los HACCP para reducir al mínimo la transferencia de medicamentos veterinarios.
3. Solo se deberían establecer umbrales de intervención para cubrir aquellas situaciones en las que una autoridad nacional [competente] detecte sistemáticamente un bajo nivel de residuos de un medicamento veterinario autorizado/registrado en productos comestibles procedentes de animales no objetivo y las investigaciones de dicha autoridad [competente] confirmen que el origen es la transferencia involuntaria e inevitable de un medicamento veterinario en los piensos.
4. Únicamente se deberían derivar los umbrales de intervención para animales no objetivo de aquellos medicamentos veterinarios cuyo uso esté autorizado en una clase de animal objetivo.
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 derivar 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 para aquellos medicamentos veterinarios para los que el Comité Mixto FAO/OMS de Expertos en Aditivos Alimentarios (JECFA) no haya podido establecer un 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 en [los productos comestibles] se deberían [derivar/calcular] a partir de los factores de transferencia y la concentración del medicamento veterinario involuntario e inevitable en los piensos para animales no objetivo después de que se hayan tomado las medidas de atenuación 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 los residuos de medicamentos veterinarios en el producto comestible para el que se propongan los umbrales de intervención.

Procedimiento

10. Se deberían seguir 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 previstos de residuos en los productos alimentarios de origen animal.

Etapas 3. Establecimiento de los umbrales de intervención.

Etapas 4. Evaluación de la exposición alimentaria humana.

11. El CCRVDF llevará a cabo las **etapas 1, 2 y 3** y, a continuación, para la **etapa 4**, el Comité podrá solicitar al JECFA que lleve a cabo una evaluación adecuada de la exposición basada en el umbral de intervención propuesto obtenido en la **etapa 3**.
12. [El CCRVDF realizará un cálculo inicial de la ingesta diaria máxima teórica (IDMT) y, en caso de que se produzcan valores superiores, podrá solicitar al JECFA una evaluación de la exposición en la **etapa 4**. El CCRVDF 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 considere la posibilidad de estimar una proporción adecuada entre el residuo marcador (M) y el total de residuos de importancia toxicológica (T) a partir de las proporciones de M:T establecidas en las especies animales objetivo, aplicando los factores de inocuidad que se consideren necesarios si no se dispone de una proporción M:T para el producto o productos correspondientes.
 - d) Solicitar al JECFA que considere si la exposición 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) que se ha establecido.
 - e) En situaciones en las que no se disponga de datos de residuos radiomarcados para determinar una proporción M:T, el CCRVDF pedirá al JECFA que realice una evaluación del margen de exposición (ME) que tenga en cuenta la exposición alimentaria resultante de los LMR establecidos y el umbral de intervención propuesto. Cuando

el CCRVDF determina que el ME es suficientemente elevado, el Comité seguirá adelante con el establecimiento del umbral de intervención propuesto.]

13. [Para fijar los umbrales de intervención para residuos en productos alimentarios procedentes de animales no objetivo, el CCRVDF puede utilizar datos como los de la transferencia y el seguimiento de residuos que figuren en publicaciones científicas revisadas por homólogos o datos revisados previamente por las autoridades reguladoras, cuando pueda concluirse que se deben a la transferencia inevitable e involuntaria de medicamentos veterinarios en los piensos para animales no objetivo.]
14. Se deberá poner a disposición del CCRVDF los datos de seguimiento de residuos, incluida la información de rastreo de una [autoridad competente], que demuestre que los residuos se deben a la transferencia inevitable e involuntaria de medicamentos veterinarios en piensos para animales no objetivo.
15. El CCRVDF puede considerar lo siguiente al evaluar los datos:
 - a) ¿Demuestran los datos que la transferencia inevitable e involuntaria se produce incluso cuando se aplican medidas de atenuación (como lavado o secuenciación)?
 - b) ¿Demuestran los datos que las concentraciones de la transferencia inevitable e involuntaria del medicamento veterinario en los piensos de los animales no objetivo provocan la presencia de residuos en los productos comestibles de los animales no objetivo?
 - c) [¿Están disponibles en todo el mundo los datos representativos de las distintas formulaciones del medicamento veterinario?
 - d) ¿Son los datos representativos de las prácticas de mezclado de piensos que se utilizan en el mundo?]
16. A continuación, se exponen en detalle las cuatro etapas generales 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.

17. Se identificará la transferencia de medicamentos veterinarios presentes en los piensos o ingredientes de piensos para animales no objetivo.
18. Los niveles previstos de exposición para los animales no objetivo se estimarán teniendo en cuenta lo siguiente:
 - a) **Opción 1:** Se puede aplicar una transferencia hipotética por defecto del 1 % a la dosis máxima autorizada del medicamento veterinario en los piensos para la clase de animales objetivo en situaciones en las que:
 - i) Se haya demostrado que existe una transferencia involuntaria e inevitable.
 - ii) No se dispone de datos adecuados para establecer con certeza que la transferencia involuntaria e inevitable se produciría a un nivel superior (o inferior) al 1 %.
 - b) **Opción 2:** La concentración máxima observada de transferencia inevitable e involuntaria de medicamentos veterinarios en piensos no objetivo determinada en las fábricas de piensos que operan de forma habitual según buenas prácticas de fabricación. A tal efecto no son adecuados los datos de seguimiento cuando las investigaciones no pueden comprobar las BPF.

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

a) Cálculo de los factores de transferencia (FT)

19. 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 alimentados con piensos que contenían el medicamento veterinario a niveles cercanos a los niveles de transferencia inevitables e involuntarios (como piensos, cápsulas orales).
20. Los FT se pueden calcular como sigue:

$$FT = \frac{\text{nivel de residuos en alimentos de origen animal (leche, huevos o tejidos) (peso en fresco), expresado en mg/kg}}{\text{contenido en la ración total (peso en seco), expresado en mg/kg}}$$

Notas (1):

1. En los cálculos del FT se utilizará el nivel más alto de residuos en un tejido animal individual. Si no se notifica el residuo más alto, se utilizará el residuo medio.
2. 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 $LC \div \text{concentración en el pienso}$.
3. Los valores de los residuos ~~que sean~~ inferiores al LD del método analítico no se utilizarán.
4. 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.
5. Si se obtienen varios FT a partir de concentraciones del medicamento en los piensos próximas al nivel de transferencia, se utilizará la mediana del factor de transferencia para estimar los niveles previstos de residuos en productos comestibles de origen animal.
6. Con el fin de aumentar la confianza en los niveles estimados de residuos en los tejidos comestibles resultantes de la transferencia de medicamentos veterinarios de conformidad con 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.
7. 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).
8. Los FT se deberían calcular para una especie y no se deberían aplicar a otra especie diferente.

b) Cálculo del nivel previsto de transferencia de residuos de medicamentos veterinarios

21. Los niveles previstos de transferencia de medicamentos veterinarios en alimentos 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 las tasas hipotéticas de transferencia de la dosis más alta autorizada del medicamento veterinario en el pienso para la clase de animales objetivo o el nivel máximo observado de transferencia medido en piensos no objetivo procedentes de fábricas que operan de forma habitual según buenas prácticas de fabricación. A tal efecto no son adecuados los datos de seguimiento cuando las investigaciones no pueden comprobar las BPF.

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

Etapas 3: Umbrales de intervención

22. Los umbrales de intervención para alimentos de origen animal procedentes de animales no objetivo se pueden estimar a partir de los niveles previstos de residuos en los alimentos de origen animal procedentes de animales expuestos en condiciones prácticas.

Notas (2):

El FT basado en una concentración relativamente alta del medicamento en los piensos podría sobrestimar la concentración de residuos en los alimentos de origen animal causada por la transferencia inevitable e involuntaria del medicamento veterinario en los piensos. Para tenerlo en cuenta, el nivel previsto de residuos en los alimentos de origen animal 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 e involuntaria de medicamentos veterinarios en piensos que cumplía 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]

23. 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 IDA) como para la exposición aguda (basada en la DRA, cuando se haya establecido).]

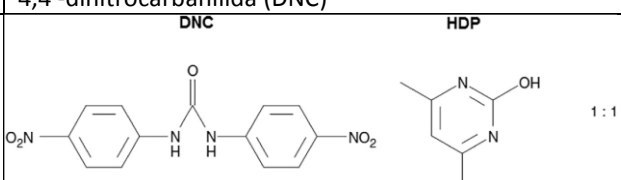
[Notas (3):]

1. 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).
2. Puede ser necesario realizar una estimación de la proporción entre los residuos marcadores y los residuos totales de interés toxicológico o microbiológico (M:T).
3. La extrapolación de las proporciones M:T de una especie a otra especie afín (es decir, de un rumiante a otro rumiante) es probablemente factible en uno de los casos siguientes:
 - a) Cuando existen proporciones M:T idénticas o muy similares para tejidos/productos de dos especies afines.
 - b) Cuando las proporciones M:T en los tejidos/productos de una especie afín = 1.
4. 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) del Codex establecido.
5. 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) del Codex que se ha establecido.]

APÉNDICE II:**(Para información destinada a fundamentar las observaciones sobre el Apéndice I)****ESTUDIO PILOTO A:****ESTIMACIÓN DE LOS UMBRALES DE INTERVENCIÓN PARA LA TRANSFERENCIA INEVITABLE E INVOLUNTARIA DE LA NICARBACINA EN LOS HUEVOS DE GALLINA**

1. La nicarbacina es un coccidiostato no ionóforo que se administra en el pienso de los pollos de engorde para prevenir y controlar la coccidiosis causada por *Eimeria* spp. La nicarbacina es una mezcla equimolar de 4,4'-dinitrocarbanilida (DNC) y 2-hidroxi-4,6-dimetilpirimidina (HDP). La DNC también se conoce como N,N'-bis(4-nitrofenil urea) y 1,3-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 vías diferentes y a ritmos distintos. 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 equimolar 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	 (Tarbin <i>et al.</i>, 2005)
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 período 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 (EEUU) 30-50 ppm con 0 días cuando se coformula con narasina (EEUU) 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 VMD del Reino Unido huevo 0,100 (umbral de intervención diferencial)
Contenido máximo en piensos para especies no objetivo (mg/kg)	Reglamento (UE) nº 574/2011 Materias primas para piensos – 1,25 Pienso compuesto para especies equinas, 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)	Reglamento UE (CE) nº 124/2009 Alimentos de origen animal procedentes de especies animales distintas del pollo para engorde (mg/kg): Huevo 0,3, leche 0,005, hígado 0,3, riñón 0,1, otros alimentos 0,05 Nueva Zelanda huevo 0,3

2. 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. Los datos de estudios o de seguimiento de residuos de nicarbacina en los huevos de aves de corral (**Cuadro 2**) y los estudios de los piensos de gallinas ponedoras (**Cuadro 4**) aportan pruebas de los niveles detectables de nicarbacina en los huevos de gallinas ponedoras alimentadas con piensos producidos de conformidad con 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 medicados que contienen nicarbacina.
3. En los estudios/seguimiento de residuos de muestras de huevos se señaló 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 de piensos de gallinas ponedoras mostraron 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 230-5400 µg/kg, en el músculo de 2-6560 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 los huevos y el hígado de aves de corral en comparación con los otros tejidos comestibles de aves de corral.
4. En cuanto a las posibles fuentes de residuos de nicarbacina en los productos comestibles procedentes de los pollos, se ha identificado la transferencia de nicarbacina a los piensos de 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 destacado 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). 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 corral⁴

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 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, ovino, 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 e) 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
Reino Unido	1995-2004	pollo/gallina, huevo			2178	123	> 10 DNC	900	VMD del Reino Unido, 1995-2004 EFSA 2018
Reino Unido	2007	huevo		0,025	234	2	40, 60	60	Reino Unido, 2007

⁴ 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.

Presencia de nicarbacina en los huevos debido a la transferencia inevitable e involuntaria de nicarbacina en el pienso

Etapas 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 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 un nivel hipotético del 1 % del nivel máximo autorizado 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 mg/kg.

Opción 2

- En el **Cuadro 3** se resumen los niveles de transferencia de nicarbacina en piensos no medicados durante la fabricación de piensos medicados. Los estudios controlados en fábricas de piensos realizados por Martínez *et al.* (2018) demostraron que tras la fabricación de piensos medicados 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 medicados. En este estudio se compararon varios procedimientos de lavado que redujeron los niveles de transferencia en los piensos no medicados. Estos autores afirmaron además que, debido al alto potencial electrostático de la nicarbacina, esta tiende 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 medicados durante la fabricación de piensos medicados

Nivel en el pienso medicado (mg/kg)	Procedimiento de lavado	Nivel en el lavado (mg/kg)	Nivel en una dieta no medicada (mg/kg)	Referencias
125	Cinco tratamientos de lavado del área 2,5, 5,0, 10, 15 y 20% de la capacidad total de la mezcladora (mezcladora de palas de fondo abatible Forberg de 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 voluntaria 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 alemanas de producción de piensos (n≈450) mostró niveles de transferencia inferiores al 4 % en más de la mitad de las plantas de producción examinadas (W. Strauch, 2002 de 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 medicados 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 medicada 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 de alimentos para animales no medicados 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.

8. “La normativa actual sobre buenas prácticas de fabricación (BPF) exige a los fabricantes de piensos medicados 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).
9. Basándose en el estudio controlado realizado en una fábrica de piensos por Martínez *et al.*, 2018 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 medicados, debido a la transferencia inevitable e involuntaria de nicarbacina en piensos para animales no objetivo.

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

a) Cálculo del FT del huevo

10. Como se indica en el **Cuadro 4**, se utilizaron estudios de alimentación en gallinas ponedoras para evaluar el potencial de transferencia de residuos del pienso a los huevos. 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).
11. Según el **Cuadro 4**, se utilizaron estudios de piensos en gallinas ponedoras alimentadas únicamente con nicarbacina a niveles cercanos al nivel de transferencia de 2,2 mg/kg para evaluar el potencial 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 de 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 CCα 0,012 CCβ	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
* Estudios sobre alimentación utilizados para calcular los FT. NE - No especificado. ^a LD = $3 \times S/R$ (Primus <i>et al.</i>, 2003) ^b LC = $10 \times S/R$ ^c La puesta cesó tras 7 días de dosificación y se reinició tras 12 días con pienso no medicado. ^d Los FT se calcularon aplicando la "ecuación $Y = 0,0195x + 0,05$" derivada por Mortier <i>et al.</i>, 2005								

b) Cálculo del nivel previsto de transferencia de medicamentos veterinarios en los huevos**Opción 1**

12. Considerando la transferencia de nicarbacina en el pienso de las gallinas ponedoras a un nivel del 1 % y suponiendo una mediana del factor de transferencia de **0,10**, el nivel previsto de residuos de nicarbacina en el huevo con una transferencia del 1 % sería de 125 µg/kg ($FT_{\text{huevo}} \times \text{nivel de residuos en el pienso} = 0,10 \times 125 \text{ mg/kg de pienso} \times 1 \%$).
13. Cannavan *et al.* (2000) mostró 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,

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

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

Opción 2

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

Etapas 3. Umbrales de intervención

16. En el **Cuadro 5** se resumen los niveles previstos de residuos de nicarbacina en los huevos calculados utilizando la mediana del FT y suponiendo una tasa hipotética de transferencia del 1 % (**opción 1**) y la concentración máxima en los piensos de los estudios realizados en las fábricas de piensos (**opción 2**). El nivel de residuos de nicarbacina en los huevos a un nivel hipotético de transferencia del 1 % sería de 125 µg/kg (**opción 1**) y a un nivel de transferencia de 2,2 mg/kg en el pienso sería de 220 µg/kg (**opción 2**).

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

Producto	FT	Nivel previsto de residuos (µg/kg)	
		Opción 1	Opción 2
		1 % (1,25 mg/kg de pienso)	2,2 mg/kg de pienso
Huevo	0,10	125	220

17. En el ejemplo actual, se eligió un nivel previsto de residuos de nicarbacina de 220 µg/kg como valor adecuado para la evaluación de la exposición humana basándose en los datos disponibles de las fábricas de piensos (**opción 2**), por encima del nivel de transferencia por defecto conservador del 1 %.
18. Si no hay 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 atenuación, es necesario debatir para determinar si el CCRVDF debería considerar el establecimiento de umbrales de intervención.

Etapas 4. Evaluación de la exposición alimentaria humana

19. 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 resultante 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.
20. El JECFA 2022 estableció una IDA de 900 µg/kg pc (DNC) basada en los efectos toxicológicos (JECFA/94/SC). Basándose en el uso previsto en los pollos de engorde examinado por el JECFA 2022, los residuos de DNC acumulados en músculo, despojos y piel con grasa de pollo/gallina, con un período 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 pc por día, lo que representa el 23% del límite superior de la IDA de 900 µg/kg pc.
21. Para los residuos previstos de la transferencia 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 pc/día (**Cuadro 6**).
22. Como no se dispone de la proporción residuo marcador/residuo total (M:T) para los huevos, se ha utilizado la proporción M:T más baja identificada 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 previsto de residuos (µg/kg)	M: T	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 por día

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

= 0,16 % de la IDA

23. Las estimaciones de la exposición alimentaria a los residuos de nicarbacina en huevos de animales no objetivo representa 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.

24. Como alternativa, se puede pedir al JECFA que indique una estimación de la proporción M:T adecuada para los huevos a partir de las proporciones M:T establecidas en las especies animales objetivo y aplicando los factores de inocuidad que se consideren necesarios.
25. En este estudio piloto, se propone 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 debida a 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).

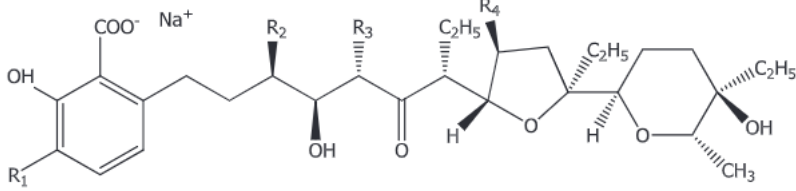
Cuadro 7: Umbral de intervención propuesto para la nicarbacina en los huevos de gallina

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)		

ESTUDIO PILOTO B:**ESTIMACIÓN DE LOS UMBRALES DE INTERVENCIÓN PARA LA TRANSFERENCIA INEVITABLE E INVOLUNTARIA DE LASALOCID EN LOS HUEVOS DE GALLINA**

26. El lasalocid de sodio (en adelante lasalocid) es un poliéter ionóforo monocarboxílico obtenido por fermentación de una cepa de *Streptomyces*. Se utiliza para el control de la coccidiosis en pollos de engorde, pollitas criadas para puesta, pavos y especies aviares menores (EFSA, 2017). En el **Cuadro 8** se ofrece un resumen de los datos del lasalocid.
27. Se considera que las gallinas ponedoras son los animales no objetivo con más probabilidades de estar expuestos a la transferencia inevitable e involuntaria de lasalocid en los piensos para animales no objetivo, ya que los piensos para pollos de engorde y gallinas ponedoras se preparan a menudo en la misma fábrica de piensos. Los datos de estudios o de seguimiento de residuos de lasalocid en huevos de aves de corral (**Cuadro 9**) y los estudios sobre la alimentación de gallinas ponedoras (**Cuadro 11**) aportan pruebas de los niveles detectables de lasalocid en los huevos de gallinas ponedoras alimentadas con piensos producidos de conformidad con las buenas prácticas de fabricación. En el **Anexo 2** se resumen los datos de residuos de lasalocid medidos en tejidos comestibles de aves de corral alimentadas con piensos medicados que contienen lasalocid.
28. El lasalocid está considerado el ionóforo más potente en cuanto a la capacidad de causar residuos inevitables en los huevos (Olejnik *et al.*, 2014; Anadón y Martínez-Larrañaga, 2014). Esto se atribuye al hecho de que los huevos son una importante vía de excreción de residuos de lasalocid en las gallinas ponedoras. Por lo tanto, incluso niveles bajos de lasalocid en los piensos, resultantes de una transferencia involuntaria e inevitable, pueden dar lugar a la acumulación de residuos en concentraciones razonablemente altas en los huevos (Wong y Roxburgh, 2010; Kennedy *et al.*, 1996; Vandenberg *et al.*, 2012).
29. Se informó de una amplia gama de niveles de lasalocid en estudios/seguimiento de residuos en huevos (<1-3450 µg/kg) (**Cuadro 9**). Como se indica en el **Cuadro 11**, los estudios sobre la alimentación de gallinas ponedoras mostraron niveles de lasalocid en los huevos enteros que oscilaban entre 6,36 y 12000 µg/kg. Esta variación se explica probablemente por la concentración de lasalocid incorporado al pienso para llevar a cabo este estudio, ya que se ha demostrado que la deposición de lasalocid en el huevo tiene una relación casi lineal con su concentración en el pienso (EFSA, 2007).
30. En cuanto a las posibles fuentes de los residuos de lasalocid en los productos comestibles de pollo, se ha identificado a la transferencia de lasalocid a los piensos de los animales no objetivo durante la fabricación de piensos como una fuente de residuos de lasalocid en el huevo (Kennedy *et al.*, 1996; Vandenberg *et al.*, 2012). Incluso si se siguen todas las medidas de prevención, como el uso de lotes de enjuague, la contaminación cruzada de residuos es inevitable en condiciones prácticas (EFSA, 2007). Además, el lasalocid es un compuesto que desprende mucho polvo, por lo que puede contaminar fácilmente los piensos durante el proceso de fabricación (Rokka *et al.*, 2013).

Cuadro 8. Resumen de los datos del lasalocid

Nombre químico	Lasalocid de sodio
Residuo marcador	Lasalocid A
Estructura	 (EFSA, 2017)
Solubilidad en agua (20 °C)	1,060 mg/L (EFSA, 2017)
log K_{ow}	2,3 (EFSA, 2017)
Animal objetivo	Pollo de engorde, pollitas criadas para puesta, pavos de engorde
Contenido máximo autorizado en piensos completos y período de retención (PR)	100 mg/kg (pollos y pavos de engorde; Canadá) – cero días (carne) 75-125 mg/kg (pollos y pavos de engorde; EE. UU.) – cero días (carne) 75-125 mg/kg (pavos; Reino Unido) – 5 días (carne)

	75-100 mg/kg – (pollos de engorde y pollitas de reemplazo; Australia) – 3 días (carne) y 14 días (huevos) 90-125 mg/g – (pavos; Australia) – cero días (carne) 75-100 mg/kg – (pollos de engorde y pollitas de reemplazo; Nueva Zelanda) – cero días (carne) 14 días (huevo) 90-125 mg/g – (pavos; Nueva Zelanda) – cero días (carne)
LC	5 µg/kg para todos los tejidos
IDA	0-5 µg/kg pc/día (JECFA/78/SC, 2013)
LMR para pollo/gallina (pollos de engorde/gallina ponedora) (mg/kg)	AUS grasa/piel 0,6, riñón 0,7, hígado 1,2, músculo 0,4, huevo 0,05 Canadá riñón 0,4, hígado 0,4, músculo 0,1, piel/grasa 0,4 Codex músculo 0,4, hígado 1,2, riñón 0,6, piel/ grasa 0,6 UE músculo 0,06, piel/grasa 0,3, hígado 0,3, riñón 0,15, huevo 0,15 VMD del Reino Unido músculo 0,06, hígado 0,3, riñón 0,15, piel/grasa 0,3, huevo 0,1 Reino Unido piel/grasa 1,2, hígado 0,4
Contenido máximo en piensos para especies no objetivo (mg/kg)	Reglamento UE nº 574/2011 Materias primas para piensos – 1,25 Pienso compuesto para perros, terneros, conejos, especies equinas, animales lecheros, aves ponedoras, pavos (> 16 semanas) y pollitas criadas para puesta (> 16 semanas) – 1,25 Pienso compuesto para pollos de engorde, pollitas criadas para puesta (< 16 semanas) y pavos (< 16 semanas) para el período anterior al sacrificio en el que está prohibido el uso de lasalocid sódico (pienso de retirada) – 1,25 Otras especies animales – 3,75
Contenido máximo en alimentos de especies no objetivo (mg/kg)	Reglamento UE nº 610/2012 Alimentos de origen animal procedentes de especies animales distintas de las aves de corral y los bovinos: Leche – 0,001 Hígado – 0,05 Riñón – 0,02 Otros alimentos – 0,005

Cuadro 9. Estudios o seguimiento de residuos de lasalocid en huevos de aves de corral

País	Año	Producto	LC (mg/kg)	LMR (mg/kg)	Nº de muestras analizadas	Muestra positiva n>LC (n>LD)	Niveles de residuos (µg/kg)	Niveles de residuos más elevados (µg/kg)	Referencias
Australia	2021-22	Huevo entero	Límite de notificación – 0,01	0,05	30	1	>Límite de notificación a $\leq \frac{1}{2}$ LMR	NE	NRS, 2021- 2022
UE	2005	Huevo	CC α = 0,001	LMR NE AL – 0,01 (Agencia Alimentaria Belga)	320	24	<1-49	49	Mortier <i>et al.</i> , 2005
(del Norte) Irlanda	1994	Huevo	0,001	-	161	107	0,3-129	129	Kennedy <i>et al.</i> , 1996; Kennedy <i>et al.</i> , 1998
(del Norte) Irlanda	1995	Huevo	0,001	-	220	45/= 220* (0,205)	< 1 a > 10	NE	Kennedy <i>et al.</i> , 1998
Bélgica	2004	Huevo	-	-	190	-	4-90	90	Mortier <i>et al.</i> , 2005
Reino Unido	1995-2005	Huevo	-	0,01	2855	138	<2-3.450	3450	EFSA, 2007
Italia	2012 2013 2014 2015 2016 2017	Huevo	0,001	-	353 muestras de tejidos animales y huevos	2 - 1 4 (2) 1 -	1,5-2,0 - 1,2 2,8-1.002 26 -	1002	Roila <i>et al.</i> , 2019
Reino Unido	1998 1999 2000 2001 2002 2003 2004 2005 2006 2007	Huevo	-	0,002 ^a 0,002 0,002 0,002 0,04 0,05 0,05 0,05 0,05 0,15	221 208 212 222 280 275 283 294 249 218	5 21 20 12 18 33 8 4 4 0	<1-3500	3500	Wong y Roxburgh, 2010

NE - No especificado.

AL – Límite de intervención.

^a Definido como umbral de intervención/límite máximo de residuos para cada año específico.

Presencia de lasalocid en los huevos debido a la transferencia inevitable e involuntaria de lasalocid en el pienso

Etapa 1. Evaluación de la exposición alimentaria animal

Opción 1

31. Se considera una tasa máxima autorizada de lasalocid 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 lasalocid en los piensos para gallinas ponedoras a un nivel hipotético del 1 % del nivel máximo autorizado de 125 mg/kg para pollos de engorde daría lugar a niveles de transferencia de lasalocid en los piensos para gallinas ponedoras de 1,25 mg/kg.

Opción 2

32. En el Cuadro 10 se resumen los niveles de transferencia de lasalocid en piensos no medicados durante la fabricación de piensos medicados, como se indica en Kennedy *et al.* (1996, 1998). En un estudio (Kennedy *et al.*, 1996) una fábrica de piensos preparó un lote de cuatro toneladas de harina medicada para pavos de engorde utilizando una premezcla medicada de lasalocid en polvo para proporcionar una concentración terapéutica final de 100 mg de lasalocid/kg de pienso. Se evaluó el nivel de la transferencia de lasalocid en nueve lotes posteriores de pienso no medicado. El primer lote de pienso no medicado contenía 6 mg/kg de pienso, mientras que el noveno lote de pienso no medicado contenía concentraciones que oscilaban entre 0,5 y 1 mg/kg. En un experimento análogo, se midió la contaminación cruzada de lasalocid de una premezcla medicada a lotes sucesivos de premezcla no medicada y únicamente se detectaron niveles apreciables de lasalocid (no notificados) en el primer lote de premezcla no medicada (Kennedy *et al.*, 1996).
33. En un segundo estudio realizado por Kennedy *et al.* (1998), se evaluó la transferencia de lasalocid a pienso no medicado tras la fabricación de pienso medicado (100 mg lasalocid/kg de pienso) utilizando una premezcla granular de lasalocid. Se continuó detectando la presencia de lasalocid en los cuatro primeros lotes de pienso no medicado, pero no en los cinco lotes siguientes. En comparación con los resultados del estudio realizado por Kennedy *et al.* en 1996, se redujo significativamente el grado de transferencia al pienso no medicado cuando se utilizó la premezcla granulada para la fabricación del pienso medicado.
34. En ambos estudios descritos anteriormente no se indicó que se hubieran aplicado medidas de atenuación representativas de las buenas prácticas de fabricación.

Cuadro 10. Niveles de transferencia lasalocid en piensos no medicados durante la fabricación de piensos medicados

Nivel en el pienso medicado (mg/kg)	Procedimiento de lavado	Nivel en el lavado (mg/kg)	Nivel en una dieta no medicada (mg/kg)	Referencias
100	-	-	Lote uno – 6 Lote nueve – 0,5-1	Kennedy <i>et al.</i> , 1996
100	-	-	Lote 1 – 3,2 Lote 4 – 0,25	Kennedy <i>et al.</i> , 1998

35. Un estudio realizado en plantas alemanas de producción de piensos (n=450) mostró niveles de transferencia inferiores al 4 % en más de la mitad de las plantas de producción examinadas (W. Strauch, 2002 de EFSA, 2007). 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, 2007). Los estudios sobre la transferencia a piensos realizados en Italia entre 2012 y 2017 mostraron niveles de lasalocid en piensos no medicados para aves de corral que oscilaban entre 0,1 y 5,9 mg/kg (Roila *et al.*, 2019). Una planta de piensos suiza que produce pienso para pollos de engorde y alimento para gallinas ponedoras descubrió que no era suficiente un ciclo de producción sin añadir lasalocid para reducir el contenido del medicamento en el alimento para gallinas ponedoras por debajo de 30 µg/kg (Noser *et al.*, 2006).
36. En 2007, a petición de la Comisión Europea, se solicitó al Panel de Contaminantes en la Cadena Alimentaria que emitiera un dictamen científico sobre la contaminación cruzada de lasalocid, autorizado para su uso como aditivo para piensos, en piensos no objetivo. En 2006, la República de Chequia analizó 254 muestras de materiales para piensos destinados a especies animales no objetivo. Una muestra positiva, un pienso completo para cerdos, contenía 8,41 mg de lasalocid/kg de pienso (EFSA, 2007). Dinamarca informó que se habían realizado análisis de 111 muestras de pienso para especies no objetivo tomadas entre 2004 y 2007 y que se había encontrado una

muestra positiva que contenía 0,26 mg de lasalocid/kg de pienso (EFSA, 2007). La información procedente del Sistema de Alerta Rápida para Alimentos y Piensos (RASFF) entre abril de 2002 y abril de 2006 mostró nueve incidencias de presencia de lasalocid en piensos para especies animales no objetivo. La cantidad detectada oscilaba entre 0,003 y 12,07 mg de lasalocid/kg de pienso, con un caso atípico que contenía 64,6 mg/kg de pienso. Lo más probable es que ese valor atípico se debiera a una contaminación accidental (EFSA, 2007).

37. De acuerdo con el estudio de la fábrica de piensos de Kennedy *et al.*, 1998, cabe esperar un nivel máximo de lasalocid de 3,2 mg/kg en piensos no medicados. Sin embargo, no está claro si durante este estudio se aplicaron medidas de atenuación representativas de las buenas prácticas de fabricación. En efecto, “la normativa vigente sobre buenas prácticas de fabricación (CGMP) exige a los fabricantes de piensos medicados 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). En consecuencia, no se puede estimar un nivel previsto de exposición para los animales no objetivo.

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

a) Cálculo del FT del huevo

38. Como se indica en el **Cuadro 11**, se utilizaron estudios de alimentación en gallinas ponedoras para evaluar el potencial de transferencia de residuos del pienso al huevo. El lasalocid A es el residuo marcador del lasalocid. Para el estudio realizado por Kennedy *et al.* (1996) se calcularon los residuos en el huevo entero utilizando la ecuación siguiente:

Concentración en el huevo (µg/kg) = 63,6 x concentración en el pienso (mg de lasalocid/kg de pienso)

39. En el huevo entero, las concentraciones de residuos fueron de 6,36 µg/kg en el pienso a 0,1 mg/kg, 19,08 µg/kg a 0,3 mg/kg, 31,8 µg/kg a 0,5 mg/kg, 63,6 µg/kg a 1,0 mg/kg, y 318 µg/kg a 5,0 mg/kg (Kennedy *et al.*, 1996), 370 µg/kg a 3,125 mg/kg, 780 µg/kg a 6,25 mg/kg, y 1410 µg/kg a 12,5 mg/kg (Vandenberge *et al.*, 2012), 11000-12000 µg/kg a 125 mg/kg (EMA, 2006) y 2,0 µg/kg a 1 mg/kg (Rokka *et al.*, 2005).
40. Como no se cuenta con datos adecuados para determinar con certeza que se produciría una transferencia involuntaria e inevitable de lasalocid a un nivel superior al 1 % de la dosis máxima autorizada (125 mg/kg), se consideró una transferencia hipotética del 1 % (1,25 mg/kg). Según el **Cuadro 11**, se utilizaron estudios de alimentación con gallinas ponedoras alimentadas únicamente con lasalocid a niveles cercanos al nivel de transferencia de 1,25 mg/kg para evaluar la posibilidad de transferencia de medicamentos veterinarios del pienso al huevo (Kennedy *et al.*, 1996 y Vandenberge *et al.*, 2012).
41. Como se resume en el **Cuadro 11**, los FT para el huevo son 0,0636 y 0,118, lo que da lugar a una mediana del FT de 0,0908. Se excluyó el FT determinado por Rokka *et al.* (2005) debido a que no indicaba la concentración de lasalocid en el huevo entero, sino únicamente en la yema. Se excluyó el estudio de la EMA (2006) ya que se alimentó a las gallinas ponedoras con lasalocid a una concentración terapéutica. Por lo tanto, es posible que se haya sobrestimado el FT.

Cuadro 11. Recopilación de estudios sobre alimentación con lasalocid en aves de corral ponedoras

Especie	Niveles en el pienso (mg/kg)	Duración (días)	LD (µg/kg)	LC (µg/kg)	Residuos vigilados	Niveles de residuos en los huevos (µg/kg)	FT _{huevo}	Referencias
Gallinas ponedoras*, ^a	0,1 0,3 0,5 1,0 5,0	16	0,3	1,0	Lasalocid A	6,36 19,08 31,8 63,6 318	0,0636	Kennedy <i>et al.</i> , 1996
Gallinas ponedoras*, ^a	3,125 6,25 12,5	14 días + 17 días período de suspensión	-	2	Lasalocid A	370 (d16) 780 (d11) 1410 (d14)	0,118 0,125 0,113	Vandenberg <i>e et al.</i> , 2012
Gallinas ponedoras	125	12	0,093	10	Lasalocid A	11000-12000 (huevo entero; residuos totales) 291 (clara de huevo) 32500 (yema de huevo)	0,088-0,096	EMA, 2006
Gallinas ponedoras	1,0	21	CCB – 2,0		Lasalocid A	2,0 (yema de huevo)	0,002	Rokka <i>et al.</i> , 2005
* Se utilizó el pico de concentración de residuos para determinar los niveles de residuos en los huevos. ^a Estudios sobre alimentación utilizados para calcular los FT. NE - No especificado.								

b) Cálculo del nivel previsto de transferencia de medicamentos veterinarios en los huevos**Opción 1**

42. Considerando la transferencia de lasalocid en el pienso de las gallinas ponedoras a un nivel del 1 % y suponiendo un factor de transferencia medio de 0,0908, el nivel previsto de residuos de lasalocid en el huevo sería de 113,5 µg/kg (FT_{huevo} x nivel de residuos en el pienso = 0,0908 x 125 mg/kg de pienso x 1 %).

Opción 2

43. No se pudo estimar el nivel previsto de exposición para los animales no objetivo a partir del estudio sobre fábricas de piensos de Kennedy *et al.*, 1998, ya que no fue posible comprobar las BPF.

Etapas 3. Umbrales de intervención

44. En el Cuadro 12 se resume el nivel previsto de residuos de lasalocid en el huevo calculado utilizando la mediana del FT y suponiendo una tasa de transferencia hipotética del 1 % (**opción 1**). El nivel de residuo de lasalocid en el huevo con un nivel hipotético de transferencia del 1 % sería de 113,5 µg/kg (**opción 1**).

Cuadro 12. Resumen de los niveles previstos de residuos en los huevos de gallina

Producto	FT	Nivel previsto de residuos (µg/kg)	
		Opción 1 1 % (1,25 mg/kg de pienso)	Opción 2
Huevo	0,0908	113,5	-

45. En el ejemplo actual, se consideró un nivel previsto de lasalocid de 113,5 µg/kg, basado en una transferencia hipotética por defecto del 1 %, como valor adecuado para la evaluación de la exposición humana (**opción 1**). Se consideró un nivel de transferencia por defecto del 1 %, ya que ningún dato demuestra la cantidad de transferencia

inevitable e involuntaria de medicamentos veterinarios en los piensos que se produce después de haber aplicado medidas de atenuación.

46. ***Cuando ningún dato demuestre la cantidad de transferencia inevitable e involuntaria de medicamentos veterinarios en los piensos que se produce después de haber aplicado medidas de atenuación, será necesario celebrar un debate para determinar si el CCRVDF debe considerar la posibilidad de establecer umbrales de intervención.***

Etapas 4. Evaluación de la exposición alimentaria humana

47. 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 lasalocid en los alimentos como consecuencia de la transferencia inevitable e involuntaria de lasalocid en piensos para animales no objetivo utilizando la IDMT (ingesta diaria máxima teórica) del JECFA como un enfoque conservador.
48. La reunión del JECFA de 2013 estableció una IDA de 0-5 µg/kg pc para el lasalocid basado en un NOAEL de 0,5 mg/kg de peso corporal por día de conformidad con un estudio de toxicidad en conejos (JECFA/78/SC, 2013). Se calculó una exposición alimentaria estimada de 80 µg/persona por día, basándose en la mediana de residuos para una retirada de 1 día en pollo/gallina, lo que representa aproximadamente el 27 % del límite superior de la IDA, basándose en una persona de 60 kg (JECFA/78/SC, 2013).
49. “La estimación global de exposición alimentaria crónica (GECDE) para la población general es de 1,85 ug/kg de pc por día, lo que representa el 37 % del límite superior de la IDA. La GECDE para los niños es de 3,38 ug/kg de pc por día, lo que representa el 67 % del límite superior de la IDA. La GECDE para los lactantes es de 2,99 ug/kg de pc por día, lo que representa el 60 % del límite superior de la IDA.” (FAO/OMS, 2015).
50. Para la transferencia prevista de residuos en los huevos, se realizó una evaluación de la exposición alimentaria utilizando un nivel de residuos de lasalocid A de 113,5 µg/kg en los huevos, un factor de consumo alimentario de 100 g de huevo, una proporción residuo marcador/residuo total (M:T) de 0,38 (EMA, 2006) y un valor de IDA de 5 µg/kg pc/día (**Cuadro 13**).

Cuadro 13. Estimación de la exposición alimentaria a residuos de lasalocid en los huevos de gallina utilizando el enfoque de la IDMT del JECFA

Producto	Consumo diario (g)	Nivel previsto de residuos (µg/kg)	M:T	IDMT (mg)
Huevo	100	113,5	0,38	0,03
IDMT en % de la IDA				10 %

Estimación de la exposición alimentaria (IDMT) = 0,03 mg ÷ 60 kg persona/día

= 0,0005 mg/kg pc por día

= 0,0005 mg/kg pc/día ÷ 0,005 mg/kg pc/día x 100 %

= 10 % de la IDA

51. Las estimaciones de la exposición alimentaria a residuos de lasalocid en huevos de animales no objetivo representan el 10 % de la IDA. Por lo tanto, se puede considerar que no existe un riesgo apreciable para la salud de los consumidores derivado del consumo de huevos producidos por gallinas ponedoras que consumen un pienso con un nivel de transferencia de lasalocid de hasta 1,25 mg/kg, independientemente del resto de fuentes de exposición alimentaria.
52. En este estudio piloto, se propone establecer un umbral de intervención de 0,1 mg/kg (redondeado a la baja a partir de 0,113 mg/kg) para lasalocid en los huevos de gallinas ponedoras como animales no objetivo para tener en cuenta la presencia de lasalocid debido a la transferencia inevitable e involuntaria de lasalocid en el pienso (**Cuadro 14**).

Cuadro 14. Umbral de intervención propuesto para el lasalocid en los huevos de gallina

Producto	Umbral de intervención propuesto (mg/kg)	[Con fines de comparación] Contenido máximo (mg/kg)
Huevo	0,1	0,15 (LMR- Unión Europea) 0,05 (LMR- Australia)
Residuo marcador – Lasalocid A		

ANEXO**Directrices nacionales y regionales****Canadá**

1. Medication Sequencing Guideline for Management of Drug Carryover [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>)
2. Validation studies for Modification of Sequencing Guidelines [Estudios de validación para la modificación de las directrices de secuenciación] (<http://inspection.gc.ca/animals/feeds/inspection-program/sequencing-guidelines/eng/1373325944197/1373325944713>)
3. Measurement of Feed Carryover Level [Medición del nivel de transferencia al pienso] (<http://inspection.gc.ca/animals/feeds/inspection-program/measurement-of-feed/eng/1373325386112/1373325437132>)
4. Medication Residues Validation Testing Procedures for Equipment Cleanout Procedures [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

1. Comisión Europea. 2011. Reglamento (CE) 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 CE. L40:19-25.
2. Comisión Europea. 2012. Reglamento (CE) Nº 124/2009, 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 no objetivo. Diario Oficial de la CE L178:1- 3
3. 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.
4. 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>).
5. 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>).
6. 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.
7. 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>).
8. Reglamento (CE) nº 183/2005 del Parlamento Europeo, cuyo Anexo II establece, entre otras cosas, que “se adoptarán medidas de carácter técnico u organizativo para evitar o reducir al mínimo, según las necesidades, la contaminación cruzada y los errores”.
9. Guía europea de 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 sobre 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. También ofrece definiciones de transferencia y contaminación cruzada.

Referencias

1. ANADA 200-027. Aplicaciones abreviadas de nuevos medicamentos para animales (ANADA). FDA-HHS (Departamento de Salud y Servicios Humanos, Administración de Alimentos y Medicamentos), Resumen de la libertad de información. NICARMIX (nicarbacin) 25 %. <https://animaldrugsfda.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 [Investigación de residuos de coccidiostáticos no ionóforos en piensos como consecuencia de la transferencia]. *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 [Los aditivos para piensos diclazurilo y nicarbacin en muestras de huevos e hígado de granjas croatas]. *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 [Posibles causas de residuos de nicarbacin en los tejidos de pollo/gallina]. *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 [Contaminación por nicarbacin en los piensos como causa de residuos en los huevos]. *Food Addit Contam*, 17:829-836. <https://doi.org/10.1080/026520300420394>
6. Código de prácticas del Codex sobre buena alimentación animal (CAC/RCP 54-2004) <https://www.fao.org/fao-who-codexalimentarius/themes/animal-feed/es/>
7. Directrices del Codex sobre la aplicación de la evaluación de riesgos en los piensos (CAC/GL 80-2013). Comisión del Codex Alimentarius. <https://www.fao.org/feed-safety/resources/resources-details/es/c/1054051/>
8. Danaher M., Campbell K., O'Keeffe M., Capurro E., Kennedy G., Elliott C.T. 2008. Survey of the anticoccidial feed additive nicarbazin (as dinitrocarbanilide residues) in poultry and eggs [Estudio del aditivo anticoccidiano para piensos nicarbacin (como residuos de dinitrocarbanilida) en aves de corral y huevos]. *Food Addit Contam*. 25:32-40. <https://doi.org/10.1080/02652030701552956>
9. EFSA (Autoridad Europea de Seguridad Alimentaria), 2003. Dictamen de la Comisión Técnica de Aditivos y Productos o Sustancias Utilizados en los Piensos a petición de la Comisión sobre la eficacia e inocuidad del coccidiostático Koffogran. *EFSA J*, 16, 1-40. <https://doi.org/10.2903/j.efsa.2004.16>
10. EFSA (Autoridad Europea de Seguridad Alimentaria), 2008. Cross-contamination of non-target feedingstuffs by nicarbazin authorised for use as a feed additive [Contaminación cruzada de nicarbacin como aditivo autorizado para piensos en piensos no objetivo]. Dictamen científico del Panel sobre Contaminantes de la Cadena Alimentaria. *EFSA J*. 690, 1-34. <https://doi.org/10.2903/j.efsa.2008.690>
11. EFSA (Autoridad Europea de Seguridad Alimentaria), 2010a. Dictamen científico sobre la inocuidad y eficacia de Koffogran (nicarbacin) como aditivo en piensos para pollos de engorde. *EFSA J*, 8(3):1551. <https://doi.org/10.2903/j.efsa.2010.1551>
12. EFSA (Autoridad Europea de Seguridad Alimentaria), 2010b. Dictamen científico sobre la inocuidad y eficacia de Maxiban G160 (narsina y nicarbacin) para pollos de engorde. Comisión Técnica de Aditivos y Productos o Sustancias Utilizados en los Piensos para Animales de la EFSA). *EFSA J*, 8 (4), 1754. <https://doi.org/10.2903/j.efsa.2010.1574>
13. EFSA (Autoridad Europea de Seguridad Alimentaria), 2017. Inocuidad y eficacia de Monimax® (monensina sódica y nicarbacin) para pavos de engorde. *EFSA J*, 2017;15(12):5094. <https://doi.org/10.2903/j.efsa.2017.5094>
14. EFSA (Autoridad Europea de Seguridad Alimentaria), 2018a. Inocuidad y eficacia de Coxar® (nicarbacin) para pavos de engorde. *EFSA J*, 2018;16(4):5214.
15. EFSA (Autoridad Europea de Seguridad Alimentaria), 2018b. Inocuidad y eficacia de Monimax® (monensina sódica y nicarbacin) para los pollos de engorde y las gallinas ponedoras. *EFSA J*, 2018;16(11):5459. <https://doi.org/10.2903/j.efsa.2018.5214>
16. EFSA (Autoridad Europea de Seguridad Alimentaria), 2021. Inocuidad y eficacia de un aditivo para piensos compuesto por lasalocid A de sodio y nicarbacin (Nilablend™ 200G) para pollos de engorde (Zoetis Belgium SA). *EFSA J*, 2021;19(3):6466. <https://doi.org/10.2903/j.efsa.2021.6466>

17. FAO/OMS (Organización para la Alimentación y la Agricultura/Organización Mundial de la Salud), 1999. Evaluación de residuos de ciertos fármacos de uso veterinario en los alimentos. 50.º informe del Comité Mixto FAO/OMS de Expertos en Aditivos Alimentarios, Serie de Informes Técnicos de la OMS 888.
http://whqlibdoc.who.int/trs/WHO_TRS_888.pdf.
18. COMITÉ FAO/OMS DE EXPERTOS EN ADITIVOS ALIMENTARIOS 94.ª reunión (Residuos de medicamentos veterinarios) Reunión virtual, 16-27 de mayo de 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. Cuantificación de residuos de 4, 4'-dinitrocarbanilida (DNC) en plasma y huevos para el desarrollo eficaz de un anticonceptivo a base de nicarbacin para aves acuáticas plaga. *Pest Manage Sci*, 58, 197-202.
20. Kan C. A., Keukens H. J., Boers E. (1995) Nicarbazine residues in broiler muscle, liver and litter/faeces: early exposure or recirculation [Residuos de nicarbacin en músculo, hígado y cama/heces de pollos de engorde: exposición temprana o recirculación]. 12.º Simposio Europeo sobre la Calidad de la Carne de Aves de Corral 1: 481-485.
21. Konieczka P., 2.31 - Validation and Regulatory Issues for Sample Preparation [Validación y aspectos reglamentarios de la preparación de muestras], Editor(es): Janusz Pawliszyn, Comprehensive Sampling and Sample Preparation [Muestreo y preparación de muestras exhaustivo], Academic Press, 2012, páginas 699-711, ISBN 9780123813749, <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-381373-2.00064-8>.
22. Kramer H. T. 1990. Determination of Nicarbazine in Chicken Tissues by High Performance Liquid Chromatography [Determinación de nicarbacin en tejidos de pollo/gallina mediante cromatografía líquida de alta resolución]. Informe de Hazelton Laboratoories para Planalquímica Industrial, LTDA Sao Paulo, Brasil.
23. Martínez A., Jones C. K., Stark C. R., McKinney L. J., Behnke K. C., Paulk C. B. 2018. Evaluating flushing procedures to prevent nicarbazine carryover during medicated feed manufacturing [Evaluación de procedimientos de lavado para evitar la transferencia de nicarbacin durante la fabricación de piensos medicados], *Animal Feed Science and Technology*, 242:1-7, ISSN 0377-8401, <https://doi.org/10.1016/j.anifeedsci.2018.04.017>.
24. Martínez-Kawas A. 2008. Evaluating Flushing Procedures to Prevent Drug Carryover during Medicated Feed Manufacturing [Evaluación de los procedimientos de lavado para evitar la transferencia de fármacos durante la fabricación de piensos medicados], tesis de máster en ciencias, Universidad Autónoma de Nuevo León,
25. McEvoy J.D., Smyth W.G., Kennedy D.G. 2003. Contamination of animal feedingstuff with nicarbazine: investigations in a feed mill [Contaminación de piensos con nicarbacin: investigaciones en una fábrica de piensos]. *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. [Ministerio de Agricultura, Ganadería y Abastecimiento (MAPA). Instrucción Normativa nº 14: Anexo II: criterios para el manejo de medicamentos veterinarios en las fábricas de productos de alimentación animal]. [Consultado el 8 de julio de 2016]. 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. Ministerio de Agricultura, Ganadería y Abastecimiento. 2016b. Instrução Normativa Nº 14: anexo II: critérios para manipulação de medicamento veterinário em fábricas de produtos destinados à alimentação animal. [Instrucción Normativa nº 14: Anexo II: criterios para la manipulación de medicamentos veterinarios en las fábricas de productos para la alimentación animal.] Brasilia, 15 de julio de 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 [Incidencia de residuos de nueve anticoccidianos en los huevos]. *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. y Van Peteghem C. 2005b. Deposition and depletion of five anticoccidials in eggs [Deposición y eliminación de cinco anticoccidiales en los huevos]. *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 [Desarrollo y validación de un método de cromatografía líquida multiresiduo/espectrometría de masas en tándem para 11 coccidiostáticos en piensos]. *J AOAC Int*, 96:1245-1257. <https://doi.org/10.5740/jaoacint.12-440>
31. NADA 138-952a. Aplicación de nuevo medicamento para animales (NADA). FDA-HHS (Departamento de Salud y Servicios Humanos, Administración de Alimentos y Medicamentos), Resumen de la libertad de información. 1989. MAXIBAN® narasina y nicarbacin artículo tipo A.
<https://animaldrugsatfda.fda.gov/adafda/app/search/public/document/downloadFoi/439>

32. NADA 138-952b. Aplicación de nuevo medicamento para animales (NADA). FDA-HHS (Departamento de Salud y Servicios Humanos, Administración de Alimentos y Medicamentos), Resumen de la libertad de información. 2018. Maxiban™ 72 narasina y nicarbacina artículo medicado tipo A para pollos de engorde. Eliminación de residuos de nicarbacina y narasina en tejidos comestibles de pollo/gallina después de la administración de Maxiban® 2G160 a través del pienso (Estudio nº T4HAUK0703).
<https://animaldrugsatfda.fda.gov/adafda/app/search/public/document/downloadFoi/3875>
33. NADA 141-124. Aplicación de nuevo medicamento para animales (NADA). FDA-HHS (Departamento de Salud y Servicios Humanos, Administración de Alimentos y Medicamentos), Resumen de la libertad de información, 2002. MAXIBAN® + BMD® (narasina y nicarbacina + disalilato de metileno de bacitracina).
<https://animaldrugsatfda.fda.gov/adafda/app/search/public/document/downloadFoi/650>
34. NADA 141-113. Aplicación de nuevo medicamento para animales (NADA), FDA-HHS (Departamento de Salud y Servicios Humanos, Administración de Alimentos y Medicamentos), Resumen de la libertad de información. Uso combinado de MAXIBAN® y 3-NITRO® en piensos para pollo/gallina.
<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. Aplicación de nuevo medicamento para animales (NADA), FDA-HHS (Departamento de Salud y Servicios Humanos, Administración de Alimentos y Medicamentos), Resumen de la libertad de información. Uso combinado de MAXIBAN®, BMD® y 3-NITRO® en los piensos de pollo de engorde.
<https://animaldrugsatfda.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. Aplicación de nuevo medicamento para animales (NADA), FDA-HHS (Departamento de Salud y Servicios Humanos, Administración de Alimentos y Medicamentos), Resumen de la libertad de información. Uso combinado de MAXIBAN® y BMD® en el pienso de pollo/gallina.
<https://animaldrugsatfda.fda.gov/adafda/app/search/public/document/downloadFoi/489>
37. NADA 140-339. Aplicación de nuevo medicamento para animales (NADA), FDA-HHS (Departamento de Salud y Servicios Humanos, Administración de Alimentos y Medicamentos), Resumen de la libertad de información. Nicarbacina (NICARB®) más bambermicinas (FLAVOMYCIN®)
<https://animaldrugsatfda.fda.gov/adafda/app/search/public/document/downloadFoi/478>
38. NADA 140-947. Aplicación de nuevo medicamento para animales (NADA), FDA-HHS (Departamento de Salud y Servicios Humanos, Administración de Alimentos y Medicamentos), Resumen de la libertad de información, 1998. Maxiban®, Lincomix®. Experimento nº AAC8814.
<https://animaldrugsatfda.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. Aplicación de nuevo medicamento para animales (NADA), FDA-HHS (Departamento de Salud y Servicios Humanos, Administración de Alimentos y Medicamentos), Resumen de la libertad de información, 2020. Pennitracin MD® y Maxiban™. Estudio nº AAC8721.
<https://animaldrugsatfda.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 [Residuos de aditivos antibacterianos sintéticos para piensos en tejidos y huevos de pollos]. *Shokuhin Eiseigaku Zasshi*, 23, 246-252 O'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 [Investigación de las causas de la aparición de residuos de nicarbacina, aditivo anticoccidiano para piensos, en aves de corral comerciales], *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 [Estudios sobre residuos de nicarbacina en los huevos de gallinas ponedoras]. *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 [Residuos de nicarbacina en tejidos y camas de pollos de engorde]. *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 [Determinación de quince coccidiostáticos en piensos a niveles de transferencia mediante cromatografía líquida-espectrometría de masas]. *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) y Sebek, Leon y Keukens, H. (2000). Investigation into the excretion of nicarbazine in cows milk after administration of feeds containing low-levels of nicarbazine [Investigación

- sobre la excreción de nicarbacin en la leche de vaca tras la administración de piensos que contienen bajos niveles de nicarbacin]. Actas de la Conferencia EuroResidue IV, Veldhoven, Países Bajos.
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 [Presencia y concentración de residuos de coccidiostáticos en piensos y alimentos de origen animal; evaluación de la exposición humana]. *Foods*, 8(10):477 <https://doi.org/10.3390/foods8100477>
 46. Strauch W. 2002. Causes and control of carry-over and cross-contamination [Causas y control de la transferencia y la contaminación cruzada]. *Kraftfutter/Feed Magazine* 85 (4): 151-159 (Parte 1). *Kraftfutter/Feed Magazine* 85 (6): 239-249 (Parte 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) [Efecto de la cocción sobre los residuos de medicamentos veterinarios en los alimentos: la nicarbacin (componente dinitrocarbanilida)]. *Food Addit Contam*, 22(11), 1126–1131. <http://dx.doi.org/10.1080/02652030500357193>.
 48. UK-VMD (Directorio de Medicamentos Veterinarios del Reino Unido), 1995-2004. The Veterinary Medicines Directorate Annual Reports on Surveillance for Veterinary Residues for 1995-2004 [Informes anuales de la Dirección de Medicamentos Veterinarios sobre la vigilancia de residuos veterinarios para 1995-2004]. Publicado por la Dirección de Medicamentos Veterinarios, New Haw, Surrey, Inglaterra. <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 [Reino Unido 2007 Informe anual sobre la vigilancia de residuos veterinarios en los alimentos en el Reino Unido 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 [Determinación polarográfica de pulso modificada de nicarbacin en tejido de pollo al nivel de 0,1 partes por millón], *J. Agric and Food Chem*, 28:452-454
 51. Anadon, A., Martínez-Larrañaga, M.R. 2014. Veterinary drugs residues: coccidiostats [Residuos de medicamentos veterinarios: coccidiostatos]. *Encyclopedia of Food Safety* [Enciclopedia de la seguridad alimentaria], 3:63-75.
 52. Código de normas alimentarias de Australia Nueva Zelanda - Lista 20 - Límites máximos de residuos. [Código de normas alimentarias de Australia Nueva Zelanda - Lista 20 - Límites máximos de residuos \(legislation.gov.au\)](https://legislation.gov.au/Código-de-normas-alimentarias-de-Australia-Nueva-Zelanda-Lista-20-Límites-máximos-de-residuos)
 53. Bello, A., Henri, J., Viel, A., Mochel, J. P., Pozniak, B. 2023. Ionophore coccidiostats – disposition kinetics in laying hens and residues transfer to eggs [Ionóforos coccidiostáticos – cinética de disposición en gallinas ponedoras y transferencia de residuos a los huevos]. *Poultry Science*, 102(1):102280.
 54. Límites máximos de residuos (LMR) y recomendaciones de gestión de riesgos (RMR) del Codex Alimentarius para residuos de medicamentos veterinarios en los alimentos (CMX 2-2021). [LÍMITES MÁXIMOS DE RESIDUOS \(LMR\) Y RECOMENDACIONES DE GESTIÓN DE RIESGOS \(RMR\) \(fao.org\)](https://www.fao.org/publications/limites-maximos-de-residuos-lmr-y-recomendaciones-de-gestion-de-riesgos-rmr)
 55. Detalles sobre el medicamento veterinario del Codex Alimentarius Lasalocid de sodio. [Detalles sobre el medicamento veterinario | CODEX ALIMENTARIUS FAO-OMS](https://www.fao.org/publications/detalles-sobre-el-medicamento-veterinario-codex-alimentarius-lasalocid-de-sodio)
 56. Dorne, J.L.C.M., Fernandez-Cruz, M.L., Bertelsen, U., Renshaw, D.W., Peltonen, K., Anadon, A., Feil, A., Sanders, P., Wester, P., Fink-Gremmels, J. 2013. Risk assessment of coccidiostats during feed cross-contamination: animal and human health aspects [Evaluación del riesgo de coccidiostáticos durante la contaminación cruzada de piensos: aspectos de salud animal y humana]. *Toxicology and Applied Pharmacology*, 270(3):196-208.
 57. EFSA (Autoridad Europea de Seguridad Alimentaria). 2004. Dictamen de la Comisión Técnica de Aditivos y Productos o Sustancias Utilizados en los Piensos para Animales (FEEDAP) sobre la reevaluación del coccidiostático Avatec de conformidad con el artículo 9G de la Directiva 70/524/CEE del Consejo.
 58. EFSA (Autoridad Europea de Seguridad Alimentaria). 2007. Dictamen de la Comisión Técnica Científica sobre Contaminantes de la Cadena Alimentaria a petición de la Comisión Europea sobre la contaminación cruzada de lasalocid, autorizado para su uso como aditivo para piensos, en piensos no objetivo. [Cross-contamination of non-target feedingstuffs by lasalocid authorised for use as a feed additive – \[Contaminación cruzada de piensos no objetivo de lasalocid, autorizado para su uso como aditivo para piensos\] Dictamen científico de la Comisión Técnica sobre Contaminantes de la Cadena Alimentaria\] \(wiley.com\)](https://www.efsa.europa.eu/en/consultations/consultation/cross-contamination-of-non-target-feedingstuffs-by-lasalocid-authorized-for-use-as-a-feed-additive)
 59. Panel FEEDAP de la EFSA (Panel de la EFSA sobre Aditivos y Productos o Sustancias utilizados en la Alimentación Animal (FEEDAP), Rychen, G., Aquilina, G., Azimonti, G., Bampidis, V., Bastos, M.L., Bories, G., Chesson, A., Cocconcelli, P.S., Flachowsky, G., Kolar, B., Kouba, M., Lopez-Alonso, M., Lopez Puente, S., Mantovani, A., Mayo, B., Ramos, F., Saarela, M., Villa, R.E., Wallace, R.J., Wester, P., Brantom, P., Halle, I., van Beelen, P., Holczknecht, O.,

- Vettori, M.V., Gropp, J. 2017. Dictamen científico sobre la seguridad y eficacia de Avatec® 150G (lasalocid A de sodio) para pollos de engorde y pollitas criadas para puesta, y modificación de los términos de la autorización para pollos de engorde, pollitas criadas para puesta, pavos de engorde, especies menores de aves (faisanes, pintadas, codornices y perdices) excepto aves ponedoras. EFSA J. 2017; 15(8):4857, 32 págs. <https://doi.org/10.2903/j.efsa.2017.4857>
60. Panel FEEDAP de la EFSA (Panel de la EFSA sobre Aditivos y Productos o Sustancias utilizados en los Piensos), Bampidis, V., Azimonti, G., Bastos, M.L., Christensen, H., Dusemund, B., Fasmon Durjava, M., Kouba, M., Lopez-Alonso, M., Lopez Puente, S., Marcon, F., Mayo, B., Pechova, A., Petkova, M., Ramos, F., Sanz, Y., Villa, R.E., Woutersen, R., Gropp, J., Rychen, G., Anguita, M., Holczknecht, O., Innocenti, M.L., Navarro-Villa, A., Rossi, B., Vettori, M.V. 2022. Dictamen científico sobre la inocuidad y eficacia de un aditivo para piensos consistente en lasalocid A de sodio (Avatec® 150G) para pollos de engorde y pollitas criadas para puesta (Zoetis Belgium SA). EFSA J. 2022; 20(12):7715, 14 págs. <https://doi.org/10.2903/j.efsa.2022.7715>
 61. EMA (Agencia Europea de Medicamentos), 2004. Lasalocid de sodio. Informe de síntesis del Comité de Medicamentos Veterinarios. EMEA/MRL/912/04-FINAL, octubre de 2004. https://www.ema.europa.eu/en/documents/mrl-report/lasalocid-sodium-summary-report-committee-veterinary-medicinal-products_en.pdf
 62. EMA (Agencia Europea de Medicamentos), 2006. Lasalocid de sodio (ampliación a los huevos). Informe de síntesis del Comité de Medicamentos Veterinarios. EMEA/CVMP/46049/2006-FINAL-corr, julio de 2006. https://www.ema.europa.eu/en/documents/mrl-report/lasalocid-sodium-extension-eggs-summary-report-committee-veterinary-medicinal-products_en.pdf
 63. EMA (Agencia Europea de Medicamentos), 2012. Lasalocid (especies bovinas). Informe público europeo de evaluación de LMR (EPMAR). EMEA/CVMP/504089/2010. https://www.ema.europa.eu/en/documents/mrl-report/lasalocid-bovine-species-european-public-mrl-assessment-report-epmar-cvmp_en.pdf
 64. FAO (Organización para la Agricultura y la Alimentación de la Organización de las Naciones Unidas), 2015. Edición en línea: Residuos de ciertos medicamentos de uso veterinario en los alimentos y en los animales. [Inocuidad y calidad de los alimentos: Datos \(fao.org\)](#)
 65. FAO/OMS (Organización de para la Alimentación y la Agricultura/Organización Mundial de la Salud), 2015. Evaluación de residuos de ciertos medicamentos de uso veterinario en los alimentos. 81.º informe del Comité Mixto FAO/OMS de Expertos en Aditivos Alimentarios, Serie de Informes Técnicos de la OMS Nº 997, 17-25 de noviembre de 2015. https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/204670/9789240695504_eng.pdf?sequence=1
 66. FDA (Administración de Alimentos y Medicamentos) CFR – Código de Regulaciones Federales, título 21, volumen 6, parte 556, Tolerances for Residues of New Animal Drugs in Food [Tolerancias para residuos de nuevos medicamentos veterinarios en los alimentos] (21CFR556) [CFR - Código de Regulaciones Federales Título 21 \(fda.gov\)](#)
 67. Gobierno de Canadá. List of Maximum Residue Limits (MRLs) for Veterinary Drugs in Foods [Lista de límites máximos de residuos (LMR) de medicamentos veterinarios en los alimentos]. 26 de agosto de 2022. [List of Maximum Residue Limits \(MRLs\) for Veterinary Drugs in Foods - Canada.ca](#)
 68. COMITÉ MIXTO FAO/OMS DE EXPERTOS EN ADITIVOS ALIMENTARIOS 78.ª octava reunión (residuos de medicamentos veterinarios) Ginebra, 5-14 de noviembre de 2013 (JECFA/78/SC)
 69. Kennedy, D.G., Blanchflower, W.J., O'Dornan, B.C. 1995. Development of an ELISA for lasalocid and depletion kinetics of lasalocid residues in poultry [Desarrollo de un ELISA para lasalocid y cinética de eliminación de residuos de lasalocid en aves de corral]. *Food Addit. Contam.*, 12:83-92.
 70. Kennedy, D.G., Blanchflower, W.J., Hughes, P.J., McCaughey, W.J. 1996. The incidence and cause of lasalocid residues in eggs in Northern Ireland [Incidencia y causa de los residuos de lasalocid en los huevos en Irlanda del Norte]. *Food Addit. Contam.*, 13(7):787-794.
 71. Kennedy, D.G., Hughes, P.J., Blanchflower, W.J. 1998. Ionophore residues in eggs in Northern Ireland: incidence and cause [Residuos de ionóforos en los huevos en Irlanda del Norte: incidencia y causas]. *Food Addit. Contam.*, 15(5):535-541.
 72. 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 [Evaluación de los procedimientos de lavado para evitar la transferencia de nicarbacina durante la fabricación de piensos medicados], *Animal Feed Science and Technology*, 242:1-7, ISSN 0377-8401. <https://doi.org/10.1016/j.anifeedsci.2018.04.017>
 73. Mortier, L., Huet, A.C., Charlier, C., Daeseleire, E., Delahaut, P., Van Peteghem, C. 2005. Incidence of residues of nine anticoccidials in eggs [Incidencia de residuos de nueve anticoccidianos en los huevos]. *Food Addit. Contam.*, 22(11):1120-1125.

74. NADA 096-298. Aplicación de nuevo medicamento para animales (NADA), FDA-HHS (Departamento de Salud y Servicios Humanos, Administración de Alimentos y Medicamentos), Resumen de la libertad de información. 1995. <https://animaldrugsatfda.fda.gov/adafda/app/search/public/document/downloadFoi/342>
75. NADA 107-996. Aplicación de nuevo medicamento para animales (NADA), FDA-HHS (Departamento de Salud y Servicios Humanos, Administración de Alimentos y Medicamentos), Resumen de la libertad de información. 2002. Lasalocid (AVATEC®) más disalocilato de metileno de bacitracina (BMD®). <https://animaldrugsatfda.fda.gov/adafda/app/search/public/document/downloadFoi/362>
76. NADA 141-109. Aplicación de nuevo medicamento para animales (NADA), FDA-HHS (Departamento de Salud y Servicios Humanos, Administración de Alimentos y Medicamentos), Resumen de la libertad de información. Uso combinado de AVATEC® y BACIFERM® en los piensos para pavos. <https://animaldrugsatfda.fda.gov/adafda/app/search/public/document/downloadFoi/638>
77. NADA 141-488. Aplicación de nuevo medicamento para animales (NADA), FDA-HHS (Departamento de Salud y Servicios Humanos, Administración de Alimentos y Medicamentos), Resumen de la libertad de información. Artículo medicado lasalocid tipo A y artículo medicado lincomicina tipo A. 2018 <https://animaldrugsatfda.fda.gov/adafda/app/search/public/document/downloadFoi/3944>
78. National Residue Survey (NRS) [Estudio nacional de residuos], Departamento de Agricultura, Pesca y Silvicultura. Gobierno de Australia. [eggs-residue-testing-annual-datasets-2021-22 \(agriculture.gov.au\)](https://eggs-residue-testing-annual-datasets-2021-22.agriculture.gov.au)
79. Noser, J., Wenk, P., Sutter, A., Schneider, P. 2006. Kokzidiostatika in Eiern, Geflügel-fleisch under Futtermitteln: Eine Stichproben-Kontrolle über den Nordwestschweizer Markt [Coccidiostáticos en huevos, carne de aves de corral y piensos: un control aleatorio del mercado en el noroeste de Suiza]. Mitt Lebensm Hyg 97:107-120.
80. Olejnik, M., Szprengier-Juszkiewicz, T., Jedziniak, P. 2014. Distribution of semduramicin in hen eggs and tissues after administration of cross-contaminated feed [Distribución de la semduramicina en los huevos y tejidos de gallina tras la administración de piensos contaminados]. *Food Addit. Contam.*: Parte A, 31(8):1393-1398.
81. Roila, R., Branciarri, R., Pecorelli, I., Cristofani, E., Carloni, C., Ranucci, D., Fioroni, L. 2019. Occurrence and residue concentration in feed and food of animal origin; human exposure assessment [Presencia y concentración de residuos en piensos y alimentos de origen animal; evaluación de la exposición humana]. *Foods* 8(10):477. [Occurrence and Residue Concentration of Coccidiostats in Feed and Food of Animal Origin; Human Exposure Assessment \(mdpi-res.com\)](https://www.mdpi-res.com/Occurrence-and-Residue-Concentration-of-Coccidiostats-in-Feed-and-Food-of-Animal-Origin;Human-Exposure-Assessment)
82. Rokka, M., Eerola, S., Perttilä, U., Rossow, L., Venäläinen, E., Valkonen, E., Valaja, J., Peltonen, K. 2005. The residue levels of narasin in eggs of laying hens fed with unmedicated and medicated feed [Niveles de residuos de narasina en los huevos de gallinas ponedoras alimentadas con piensos medicados y no medicados]. *Molecular Nutrition and Food Research*, 49(1):38-42.
83. Rokka, M., Jestoi, M., Peltonen, K. 2013. Trace level determination of polyether ionophores in feed [Determinación del nivel de trazas de ionóforos poliéter en piensos]. *Biomed Research International*, vol. 2013, ID artículo 151363, 12 páginas.
84. Strauch, W. 2002. Causes and control of carry-over and cross-contamination [Causas y control de la transferencia y la contaminación cruzada]. *Kraftfutter/Feed Magazine*, 85(4):151-159 (Parte 1). *Kraftfutter/Feed Magazine*, 85(6):239-249 (Parte 2).
85. UK-VMD (Directorio Medicamentos Veterinarios del Reino Unido), 2022. Límites máximos de residuos en Gran Bretaña. [Límites máximos de residuos en Gran Bretaña \(publishing.service.gov.uk\)](https://publishing.service.gov.uk)
86. Vandenberghe, V., Delezie, E., Huyghebaert, G., Delahaut, P., Pierret, G., De Backer, P., Croubels, S., Daeseleire, E. 2012. Transfer of the coccidiostats monensin and lasalocid from feed at cross-contamination levels to whole egg, egg white and egg yolk [Transferencia de los coccidiostáticos monensina y lasalocid de los piensos a niveles de contaminación cruzada al huevo entero, la clara de huevo y la yema de huevo]. *Food Addit. Contam.*: Parte A, 29(12):1881-1892.
87. Wong, R.Y., Roxburgh, J.W. 2010. Lasalocid awareness and sampling in Scotland [Sensibilización y muestreo de lasalocid en Escocia]. *International Journal of Environmental Health Research*, 20(3):159-169.
88. Young, R., Nunan, C. 2004. Too hard to crack? Eggs with drug residues [¿Demasiado difíciles de cascar? Huevos con restos de medicamentos]. Cuarto informe de la serie *The use and misuse of antibiotics in UK agriculture* [Uso y abuso de antibióticos en la agricultura británica]. Soil association.

Adjunto 1**Cuadro. Recopilación de datos de residuos de nicarbacina medidos en los tejidos comestibles de aves de corral alimentadas con piensos medicados con nicarbacina**

Especie	Nivel en el pienso (mg/kg)	Período de dosificación (días)	LD (mg/kg)	LC (mg/kg)	PR (días)	Nivel de residuos (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
*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

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

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

Anexo 2

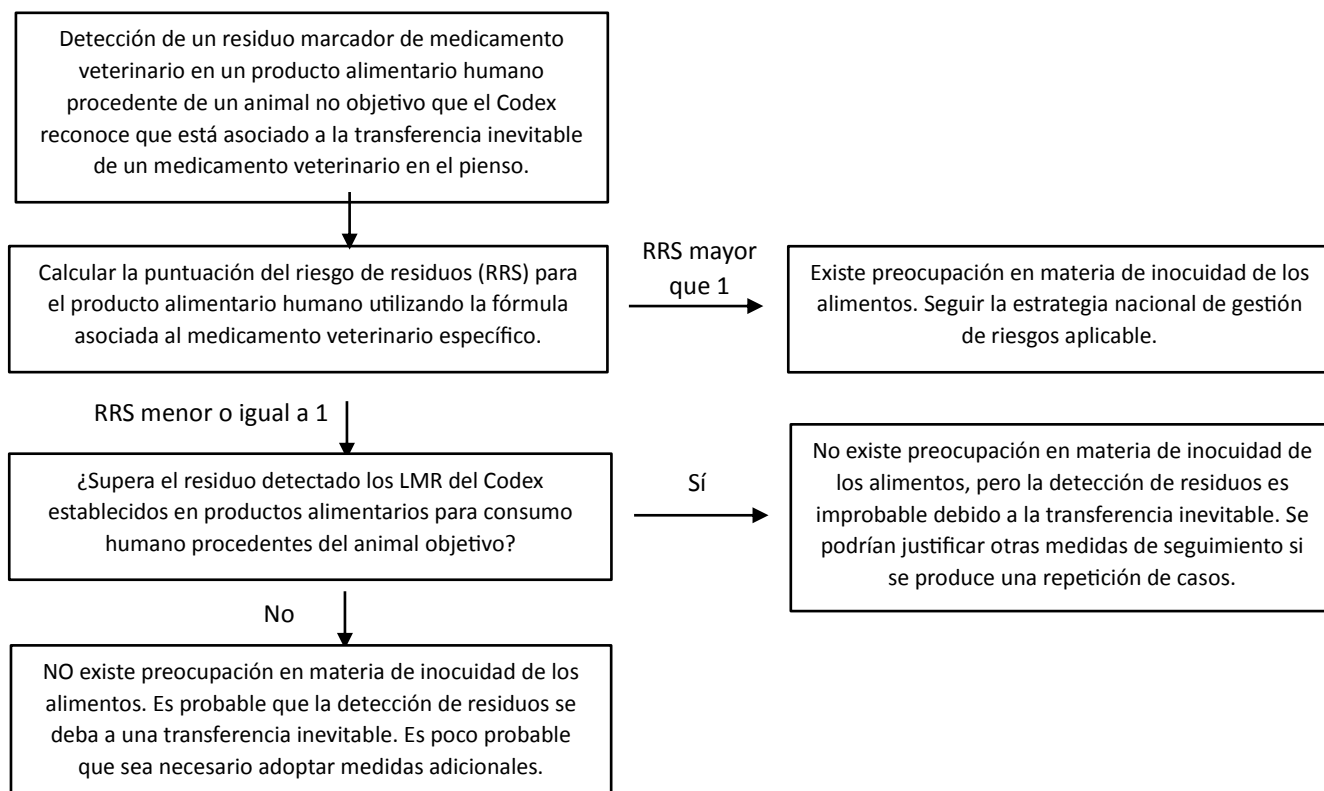
Cuadro. Recopilación de datos de residuos de lasalocid medidos en los tejidos comestibles de aves de corral alimentadas con piensos medicados con lasalocid.

Especie	Nivel en el pienso (mg/kg)	Período de dosificación (días)	Residuo marcador	LD (µg/kg)	LC (µg/kg)	PR (días)	Nivel de residuos (µg/kg)				Referencias
							Hígado	Riñón	Músculo	Piel/Grasa	
Pollo/gallina	125	7	Lasalocid A	20	NE	0	290	130	50	340	EFSA, 2004
						1	90	30	-	70	
						3	20	30	-	40	
						5	40	30	-	40	
						7	-	-	-	-	
Pollo/gallina	90	14	Lasalocid	0,01 (Músculo) 0,09 (Hígado)	0,02 (Músculo) 0,15 (Hígado)	0	400	-	10	-	Kennedy <i>et al.</i> , 1995
						5	30	-	0,5	-	
						7	20	-	0,5	-	
Pollo/gallina	125 después 132	34 después 21	Radiactividad total	NE	NE	0	11930	2480	610	1590,	EMA, 2004
						1	2630	360	60	860	
						2	1720	230	30	220,	
						3	1590	< 200	< 200	140	
						4	1370	< 200	< 200	130,	
						5	1150	< 200	< 200	60 < 200 < 200 < 200	
Pollo/gallina	75 (+50 roxarsona)	56	lasalocid	NE	50	0.	< LC	< LC	< LC	370 ±	NADA 141-488
						1	< LC	< LC	< LC	40	
						2	< LC	< LC	< LC	50	
						3	< LC	< LC	< LC	< LC < LC	
Pollo/gallina	75 (+50 roxarsona + 2.0 lincomicina)	56	Lasalocid	NE	50	0	< LC	< LC	< LC	360 ±	NADA 141-488
						1	< LC	< LC	< LC	30	
						2	< LC	< LC	< LC	< LC	
						3	< LC	< LC	< LC	< LC < LC	
Pollo/gallina	125 (+2,2 lincomicina + 50 roxarsona)	56	Lasalocid	NE	50	0	-	-	-	270 ±	NADA 141-488
						1	-	-	-	110	
						2	-	-	-	70 ±	
						3	-	-	-	20	
						4	-	-	-	< LC < LC < LC	
Pollo/gallina	125 (+55 bacitracina-cinc)	42	Lasalocid	NE	15	0				428 ± 127	NADA 107-996
Pavo	125	14	Radiactividad total	20	NE	0,33	3380 ± 570	430 ± 50	300 ± 10	300 ± 110	NADA 096-298
						1	1430		< LD		
						2	1490	200	< LD	160	
						3	1040	170	< LD	110	
						4	1100	120	< LD	100	
						5	870	120 80	< LD	140 90	
Pavo	125 (+55 bacitracina-cinc)	105	Lasalocid	NE	5	0,25	37,3 ± 30,4	-	-	-	NADA 141-109
Codorniz	90	27	Lasalocid A	NE	NE	0	-	-	-	298,3	EMA, 2004
						3	-	-	-	55	
						6	-	-	-	30,8	
						9	-	-	-	33,7	
Faisán	132	7	Lasalocid A	NE	NE	0	28,5	-	-	30,7	EMA, 2004

NE - No especificado.

APÉNDICE III**PROPUESTA DE ELABORACIÓN DE INFORMACIÓN SOBRE LA GESTIÓN DEL
RIESGO DE TRANSFERENCIA Y DE UNA HERRAMIENTA DE DECISIÓN PARA LA GESTIÓN DEL RIESGO****PROPUESTA ALTERNATIVA DE LOS ESTADOS UNIDOS DE AMÉRICA (EE. UU.)****(Para recabar observaciones)****Introducción**

1. Con el fin de sortear la dificultad de la falta de disponibilidad de datos, los Estados Unidos de América proponen que el Comité del Codex sobre Residuos de Medicamentos Veterinarios en los Alimentos (CCRVDF) elabore información sobre la gestión de riesgo de transferencia, caso por caso, y una herramienta de decisión para la gestión del riesgo (RMDT). A diferencia de los umbrales de intervención, este enfoque no requiere estimaciones cuantitativas de la transferencia y las concentraciones de residuos asociadas en el producto alimentario. Además, este enfoque evita establecer un posible nivel de residuos que sea incompatible con las cantidades de residuos detectadas en los productos alimentarios para consumo humano causadas por la transferencia inevitable en los piensos. En cambio, el presente enfoque proporciona una herramienta que las autoridades competentes pueden decidir utilizar cuando detectan un residuo de medicamento veterinario en un producto alimentario humano procedente de un animal no objetivo que el Codex reconoce y que está asociado a la transferencia inevitable de un medicamento veterinario en el pienso.
2. A continuación, se expone la RMDT propuesta, con la descripción de cómo se calcula la puntuación del riesgo de residuos (RRS) propuesta, el papel del CCRVDF y el modo en que el Comité puede transmitir esta información. Después de ello, se proporciona un ejemplo utilizando la nicarbacina en huevos de gallinas ponedoras.

Propuesta de herramienta de decisión para la gestión del riesgo (RMDT)**Herramienta de decisión para la gestión del riesgo (RMDT) para residuos de medicamentos veterinarios en alimentos asociados a la transferencia inevitable en los pienso**

- La RMDT es un árbol de decisión que permite a las autoridades competentes evaluar el riesgo para la inocuidad alimentaria humana asociada a la detección del residuo de medicamento veterinario en el alimento humano procedente del animal no objetivo cuando se sospecha que la causa es la transferencia inevitable del medicamento veterinario en el pienso. Esto permite a la autoridad competente tomar una decisión de gestión de riesgos basada en el nivel específico de residuos detectado y en el riesgo asociado para la inocuidad alimentaria humana.
- En general, la RMDT exige realizar el cálculo de la puntuación del riesgo de residuos (RRS) que sitúa el valor de residuo detectado en el contexto del valor de referencia basado en la salud (HBGV) del Codex establecido para el medicamento veterinario. Una RRS menor o igual a uno indica que el residuo detectado no constituye un problema de inocuidad de los alimentos. Una RRS mayor que uno indica que el residuo detectado representa un problema de inocuidad de los alimentos. Como se explica en detalle a continuación, la ecuación de la RRS será única para un medicamento veterinario y un producto alimentario humano específicos que el CCRVDF ha determinado que está afectado por una transferencia inevitable. El CCRVDF deberá desarrollar la ecuación de la RRS específica, como se explica más adelante, que se puede comunicar por el *Límites máximos de residuos y recomendaciones de gestión de riesgos para residuos de medicamentos veterinarios en los alimentos* (CXM 2).
- Cuando la RRS es menor o igual a uno, lo que significa que no existe preocupación en materia de inocuidad de los alimentos, el árbol de decisión pregunta entonces si el residuo detectado excede los LMR del Codex establecidos para el animal objetivo. La respuesta a esta pregunta informa al gestor de riesgos si es probable que el residuo detectado se deba a una transferencia inevitable. Si el residuo detectado excede los LMR del Codex establecidos para el animal objetivo, entonces es poco probable que sea causado por una transferencia inevitable, porque los LMR del Codex para el animal objetivo se basan en una dosis farmacológica del medicamento veterinario, y es probable que las verdaderas cantidades de la transferencia Inevitable sean mucho menores que una dosis farmacológica. Del mismo modo, si el residuo detectado es inferior a los LMR del Codex para el animal objetivo, es probable que la causa sea una transferencia inevitable. Esta información permite al gestor de riesgos determinar si es necesario tomar medidas de seguimiento adicionales.

Cálculo de la puntuación del riesgo de residuos

6. La puntuación del riesgo de residuos (RRS) es un indicador utilizado para determinar si existe una preocupación en materia de inocuidad de los alimentos asociada a los residuos de medicamentos veterinarios en productos alimentarios humanos causados por la transferencia inevitable de medicamentos veterinarios en piensos. El valor de la RRS cuantifica el riesgo para la inocuidad de los productos alimentarios humanos en relación con el HBGV del Codex establecido para el medicamento veterinario. De forma general, el cálculo es el siguiente:

- $RRS = (\text{concentración de residuo marcador detectado } (\mu\text{g/kg}) \times \text{factor de corrección de la puntuación del riesgo}) + \text{puntuación del riesgo de las BPV}$
- Donde...
- Factor de corrección de la puntuación del riesgo = un valor numérico que convierte la concentración detectada del residuo marcador en un valor de puntuación del riesgo
- Puntuación del riesgo de las BPV = fracción del HBGV utilizada cuando el medicamento se usa de acuerdo con las buenas prácticas veterinarias (BPV)

7. El CCRVDF deberá establecer la información necesaria para calcular la RRS (es decir, el factor de corrección de la puntuación del riesgo y la puntuación del riesgo de las BPV) caso por caso para un medicamento veterinario y un producto alimentario humano específicos que el CCRVDF determine que están afectados por la transferencia. Una vez desarrollada la RRS, el CCRVDF puede comunicarlo a través del CXM 2. De este modo, la autoridad competente únicamente debe aplicar la ecuación RRS al valor del residuo detectado.

Determinación del factor de corrección de la puntuación del riesgo y de la puntuación del riesgo de las BPV

8. El CCRVDF determinará lo siguiente para un medicamento veterinario y un alimento humano específicos:

8.1 Factor de corrección de la puntuación del riesgo: El factor de corrección de la puntuación del riesgo es un valor numérico que permite convertir rápidamente la concentración detectada de residuos marcadores en el producto alimentario humano en un valor de puntuación del riesgo. Convierte el valor medido del residuo marcador en un número que cuantifica el riesgo del residuo detectado en relación con el HBGV del Codex. En esencia, este valor de la puntuación del riesgo es el porcentaje del HBGV del Codex que sería utilizado por el residuo detectado, expresado como decimal. De forma similar y según se indica en la etapa 4 del documento de debate sobre el umbral de intervención, el factor de corrección de la puntuación del riesgo se basa en el modelo de ingesta diaria máxima teórica (IDMT) y consolida los pasos matemáticos para el cálculo de la IDMT en un único paso para el producto afectado. El factor de corrección de la puntuación del riesgo se deriva de lo siguiente:

- 8.1.1 Factor de consumo de IDMT para el producto (es decir, 0,3 kg de músculo, 0,1 kg de hígado, 0,05 kg de riñón, 0,05 kg de grasa (piel/grasa), 1,5 kg de leche, 0,1 kg de huevos, 0,02 kg de miel).
- 8.1.2 IDMT peso corporal humano (60 kg)
- 8.1.3 Valor de referencia del Codex basado en la salud (por ejemplo, IDA o DRA)
- 8.1.4 Proporción estimada entre el residuo marcador y el residuo total (M:T) determinada por el CCRVDF.
 - 8.1.4.1 La proporción M:T estimada se basará en las relaciones M:T derivadas por el JECFA asociadas al medicamento veterinario en el animal objetivo, aplicando los factores de incertidumbre que se consideren necesarios si no se dispone de una relación M:T derivada experimentalmente para el producto del que se trate.

9. El cálculo es el siguiente:

$$\text{Factor de corrección de la puntuación del riesgo} = \frac{\left(\frac{\text{Factor de consumo de la IDMT (kg)}}{\text{M:T estimada}} \right)}{(\text{HBGV } (\mu\text{g/kg}) \times 60 \text{ kg pc})}$$

8.2 Puntuación del riesgo de las BPV: El CCRVDF identificará la puntuación del riesgo de las BPV en base a la evaluación del JECFA que recomendó los LMR del Codex en el animal objetivo. La puntuación del riesgo de las BPV es el porcentaje del HBGV utilizado cuando el medicamento veterinario se usa de acuerdo con las BPV, expresado como decimal. Por ejemplo, si el JECFA determina que el uso del medicamento veterinario de conformidad con las BPV da lugar a la utilización del 23 % de la IDA, entonces la puntuación del riesgo de las BPV es igual a 0,23.

Comunicación del cálculo de la puntuación del riesgo de residuos y de la herramienta de decisión para la gestión del riesgo

10. El CCRVDF puede comunicar la información necesaria para calcular la RRS a través de la CXM 2 para cada residuo específico de medicamento veterinario y producto alimentario humano que se haya determinado que está afectado por la transferencia inevitable. Esto se podría hacer proporcionando un texto con la descripción del problema y la ecuación RRS que se debe aplicar a la concentración de residuo marcador detectado en el producto alimentario humano afectado.
11. El Comité del Codex sobre Contaminantes de los Alimentos (CCCF) dispone de una herramienta de decisión similar para los contaminantes presentes en los alimentos cuando no existe un nivel reglamentario, y el CCCF lo ha comunicado de acuerdo con las *Directrices para el análisis rápido de riesgos tras la detección de contaminantes en los alimentos para los que no existe un nivel reglamentario* (CXG 92-2019).¹ Del mismo modo, el CCRVDF podría comunicar la información general sobre la RMDT como una directriz del Codex. Esta directriz del Codex remitiría a los *Límites máximos de residuos y recomendaciones de gestión de riesgos para residuos de medicamentos veterinarios en los alimentos* (CXM 2)² para la información necesaria para calcular el RMDT para cada residuo específico de medicamento veterinario y producto alimentario humano que se determine que está afectado por transferencia inevitable.
12. A continuación, se presenta un esquema de cómo podría funcionar este proceso propuesto, utilizando como ejemplo la nicarbacina en huevos.

Ejemplo de nicarbacina en huevos

Etapas 1: Revisión de la información sobre transferencia inevitable

13. El CCRVDF revisaría la información sobre los casos en que se ha producido transferencia inevitable de nicarbacina en alimentos para gallinas ponedoras y su potencial para causar residuos detectables en huevos de gallinas ponedoras.

Etapas 2: Determinación de la puntuación del riesgo de las BPV y del factor de corrección de la puntuación del riesgo

14. Cuando el CCRVDF determine que existe información suficiente que demuestra que los residuos detectables en huevos de gallinas ponedoras están asociados a la transferencia inevitable de nicarbacina en los piensos para gallinas ponedoras, el Comité determinará la puntuación del riesgo de las BPV y el factor de corrección de la puntuación del riesgo apropiados.
 - **Puntuación del riesgo de las BPV:** La 94.^a reunión del JECFA determinó que la utilización máxima estimada de la IDA es del 23 % cuando la nicarbacina se utiliza de conformidad con las BPV³. Por lo tanto, la puntuación del riesgo de las BPV es 0,23.
 - **Factor de consumo IDMT para los huevos:** 0,1 kg
 - **M:T estimada por el CCRVDF para los huevos:** 0,25 (estimación únicamente a modo de ejemplo)
 - **HGBV de nicarbacina (IDA):** 900 µg/kg pc

15. Por lo tanto, el factor de corrección de la puntuación del riesgo para la nicarbacina en los huevos es igual a $7,41 \times 10^{-6}$

$$\text{Factor de corrección de la puntuación del riesgo} = \frac{\left(\frac{0,1 \text{ kg}}{0,25}\right)}{(900 \text{ µg/kg} \times 60 \text{ kg pc})} = 7,41 \times 10^{-6}$$

Etapas 3: Comunicación de la información sobre gestión de riesgos

16. El CCRVDF comunicaría la información sobre la gestión de riesgos para la nicarbacina en los huevos en la CXM 2. El texto siguiente tiene únicamente carácter de ejemplo.

NICARBACINA (coccidiostático)

¹ <https://www.fao.org/fao-who-codexalimentarius/committees/committee/related-standards/es/?committee=CCCF>.

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

³ Evaluación de determinados residuos de medicamentos veterinarios en los alimentos. 94.^a informe del Comité Mixto FAO/OMS de Expertos en Aditivos Alimentarios. Serie de informes técnicos de la OMS n.º 1041.

17. El Codex ha adoptado límites máximos de residuos (LMR) para la nicarbacina en el músculo, el hígado, el riñón y la piel con grasa adherida del pollo/gallina. Las pruebas indican que se puede producir una transferencia inevitable de nicarbacina en piensos para animales no objetivo destinados a gallinas ponedoras, aunque se observen las buenas prácticas veterinarias y las buenas prácticas de fabricación. Esto puede dar lugar a la presencia de residuos de nicarbacina en los huevos de gallinas ponedoras. Por esta razón, las autoridades competentes deberían asegurarse de que se toman las medidas de atenuación adecuadas para reducir la transferencia de nicarbacina a los piensos destinados a las gallinas ponedoras. En el *Código de prácticas sobre buena alimentación animal* (CXC 54) figuran las medidas de atenuación adecuadas. En los casos en que se detecte el residuo marcador de nicarbacina (DNC) en huevos de gallinas ponedoras, las autoridades competentes pueden aplicar los procedimientos descritos en la herramienta de decisión para la gestión del riesgo (RMDT). La ecuación para calcular la puntuación del riesgo de residuos (RRS) utilizada en la RMDT para el residuo marcador de nicarbacina en los huevos de gallinas ponedoras es la siguiente.

$$RRS = (\text{concentración del residuo marcador } (\mu\text{g/kg}) \times 7,41 \times 10^{-6}) + 0,23$$

Etapas 4: Aplicación hipotética de la herramienta de cálculo de la puntuación del riesgo de residuos y de decisión para la gestión del riesgo

18. Hipotéticamente, si una autoridad competente detecta el residuo marcador de nicarbacina (DNC) en los huevos a una concentración de 300 $\mu\text{g/kg}$ y aplica la RMDT, la autoridad competente calcularía una RRS de 0,2322.

$$RRS = (300 \mu\text{g/kg} \times 7,41 \times 10^{-6}) + 0,23 = 0,2322$$

19. En este ejemplo hipotético, la RMDT indicaría que no existe preocupación en materia de inocuidad de los alimentos asociada a los huevos que contienen el residuo marcador para nicarbacina (DNC) a una concentración de 300 $\mu\text{g/kg}$ y que la causa probable es la transferencia inevitable.

APÉNDICE IV
LISTA DE PARTICIPANTES

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

PAÍS/ORGANIZACIÓN MIEMBRO ¹	OBSERVADOR ²
1. Argentina	1. Federación Internacional de Industrias de Piensos (IFIF)
2. Australia	
3. Brasil	
4. Canadá	
5. Chile	
6. Costa Rica	
7. Dinamarca	
8. Egipto	
9. Francia	
10. Alemania	
11. Honduras	
12. Hungría	
13. India	
14. Indonesia	
15. Irán	
16. Italia	
17. Japón	
18. Marruecos	
19. Panamá	
20. República de Corea	
21. Arabia Saudita	
22. Tailandia	
23. Emiratos Árabes Unidos	
24. Estados Unidos de América	