

Informe del Comité Científico de la Agencia Española de Consumo, Seguridad Alimentaria y Nutrición (AECOSAN) en relación al riesgo de la presencia de residuos de sulfonamidas en huevos como resultado de una contaminación cruzada en la producción de piensos

Sección de Seguridad Alimentaria y Nutrición

Montaña Cámara Hurtado, María Pilar Conchello Moreno, Álvaro Daschner, Ramón Estruch Riba, Rosa María Giner Pons, María Elena González Fandos, Susana Guix Arnau, Ángeles Jos Gallego, Jordi Mañes Vinuesa, Olga Martín Belloso, María Aránzazu Martínez Caballero, José Alfredo Martínez Hernández, Alfredo Palop Gómez, David Rodríguez Lázaro, Gaspar Ros Berruezo, Carmen Rubio Armendáriz, María José Ruiz Leal, Pau Talens Oliag, Jesús Ángel Santos Buelga, Josep Antoni Tur Marí

Secretario técnico

Vicente Calderón Pascual

Número de referencia: AECOSAN-2017-002

Documento aprobado por la Sección de Seguridad Alimentaria y Nutrición del Comité Científico en su sesión plenaria de 24 de mayo de 2017

Grupo de trabajo

María Aránzazu Martínez Caballero (Coordinadora)
Gaspar Ros Berruezo

Resumen

Las sulfonamidas pueden ser administradas mediante su adición a piensos en el marco de un uso legal para el tratamiento de enfermedades de animales destinados a la producción de alimentos excepto en gallinas ponedoras. Por otra parte, en la producción de los piensos pueden producirse contaminaciones cruzadas procedentes de piensos medicamentosos que den lugar a la aparición de residuos de estos medicamentos en los productos de origen animal.

En concreto, en algunas ocasiones se han detectado residuos de sulfonamidas en huevos que han podido proceder de una contaminación cruzada en la producción de piensos.

El Comité Científico de la Agencia Española de Consumo, Seguridad Alimentaria y Nutrición (AECOSAN) ha evaluado el riesgo para la salud de los consumidores de la presencia de residuos de sulfonamidas en huevos como resultado de una contaminación cruzada en la producción de piensos. Se han considerado escenarios de hasta un 3 % de contaminación cruzada y se ha determinado que, en ese caso y basándose en el modelo de eliminación de un estudio de depleción de residuos en gallinas ponedoras publicado en 2015, la ingesta diaria máxima estimada de residuos de sulfamida para todos los alimentos de la cesta de la compra incluido el huevo es muy inferior al valor de la ingesta diaria aceptable establecida, por lo que no supondría riesgo para el consumidor.

El Comité Científico opina que, en todo caso, deben aplicarse medidas de buenas prácticas de fabricación de piensos que minimicen la contaminación cruzada y que el uso de los medicamentos antimicrobianos debe responder a una Buena Práctica de Fabricación que disminuya tanto el riesgo de la aparición de residuos como de resistencias antibacterianas.

Palabras clave

Sulfonamidas, huevos, residuos, piensos, contaminación cruzada.

Report of the Scientific Committee of the Spanish Agency for Consumer Affairs, Food Safety and Nutrition (AECOSAN) in relation to the risk of the presence of sulphonamide residues in eggs resulting from cross-contamination in feed production

Abstract

Sulphonamides can be administered by adding them to feed within the framework of legal use to treat diseases in animals intended for use in the production of foods, except laying hens. Furthermore, in feed production, cross-contaminations can occur from medicated feed that lead to the appearance of residues of these medicines in animal by-products.

In particular, on some occasions, sulphonamide residues have been detected in eggs resulting from cross-contamination in feed production.

The Scientific Committee of the Spanish Agency for Consumer Affairs, Food Safety and Nutrition (AECOSAN) has assessed the risk to consumer health of the presence of sulphonamide residues in eggs resulting from cross-contamination in feed production. Cases where there was up to 3 % cross-contamination were considered and it was determined that, in this case and based on the disposal model of a residue depletion study in laying hens published in 2015, the estimated daily intake of sulphonamide residues for all foods in the shopping basket including eggs is far lower than the acceptable daily intake established. Therefore, it would not pose a risk to the consumer.

The Scientific Committee holds the opinion that, in any event, good feed manufacturing practice measures must be applied to minimize cross-contamination and the use of antimicrobial medicinal products must be in accordance with Good Manufacturing Practice, reducing the risk of appearance of residues as well as antibacterial resistance.

Key words

Sulphonamide, eggs, residues, feed, cross-contamination.

1. Introducción

El uso de medicamentos veterinarios con fines terapéuticos presentados en forma de premezcla medicamentosa (o *premix*) para piensos compuestos destinados a los animales puede suponer un riesgo para la sanidad animal y salud humana si no se someten a un proceso tecnológico muy controlado.

Las industrias fabricantes de piensos suelen producir un amplio tipo de piensos compuestos destinados a diferentes especies y categorías de animales y, en este proceso, se pueden retener ciertas cantidades residuales de piensos medicados en varios puntos a lo largo de la cadena de producción, contaminando los lotes subsiguientes de pienso a medida que son procesados.

Es prácticamente inevitable que trazas de un primer producto permanezcan en la línea de producción y se incorporen al inicio de la producción del producto siguiente. Esta transferencia de un lote de producción al siguiente se denomina contaminación cruzada o *carry-over* y provoca que los piensos compuestos puedan contener trazas de contaminación de otras sustancias.

Las características propias de toda premezcla medicamentosa como el poder adhesivo, tamaño de partícula y densidad, y las propiedades electrostáticas de algunos principios activos, particularmente los que se usan en forma de polvo, agravan el problema de la contaminación cruzada (Anadón, 2009).

La Comisión Europea ha propuesto un nuevo 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 (UE, 2014) donde para el uso seguro de los piensos medicados solo se admite, en el caso de sustancias antimicrobianas, un 1 % de contaminación cruzada.

Los residuos de fármacos en los huevos no deberían ser una preocupación ya que muy pocos medicamentos están autorizados en gallinas ponedoras. Sin embargo estos residuos pueden aparecer en ocasiones, bien porque las gallinas son erróneamente medicadas o bien porque han sido alimentadas con piensos contaminados (contaminación cruzada).

Al objeto de poder evaluar el riesgo de los residuos de sulfonamidas en huevos debido a una contaminación cruzada en la producción de piensos, es del todo necesario recoger los datos disponibles sobre estudios farmacocinéticos y datos de depleción en tejidos y en huevos, al objeto primordial de conocer o extrapolar el nivel de residuos de cada sulfonamida en los tejidos diana del animal de consumo (músculo, hígado, riñón y grasa) y analizar si son lo suficientemente bajos para que la exposición al consumidor no pueda en ningún caso exceder la ingesta diaria aceptable (IDA) de cada sulfonamida.

Las investigaciones de residuos en alimentos revelan si existieran casos:

- de venta ilegal de fármacos veterinarios,
- el uso de fármacos fuera de las indicaciones previstas (uso *extra-label*) y con tiempos de espera o de retirada inadecuados, y
- la contaminación cruzada en los piensos de los animales por unas malas prácticas en la fabricación.

La Autoridad Europea de Seguridad Alimentaria (EFSA) y más específicamente el Panel *Additives and Products of Substances Used in Animal Feeds* (FEEDAP) propone los límites máximos de resi-

duos (LMR) de fármacos presentes en los tejidos destinados a consumo humano, parámetro establecido sobre la base de datos toxicológicos, la IDA para el hombre, y los datos de depleción de residuos. El LMR para un medicamento es el residuo marcador (compuesto inalterado y/o metabolito) que no presenta ningún riesgo para la salud de los consumidores, que debe ser siempre compatible con el valor de la IDA.

2. Datos relevantes para evaluar la seguridad alimentaria de residuos de medicamentos veterinarios

Como norma general, cuando se investiga la seguridad para el consumidor de residuos de medicamentos veterinarios en los productos alimenticios de origen animal, se requieren estudios detallados que incluyan (FAO/OMS, 1995):

- La identidad el agente químico y sus propiedades.
- El uso y posología.
- Estudios farmacocinéticos, incluyendo el metabolismo, y estudios farmacodinámicos en animales de laboratorio, en animales de consumo (animales-diana), y cuando sean disponibles también en humanos.
- Una revisión de métodos analíticos para determinar el residuo marcador (compuesto inalterado y/o metabolitos) con una sensibilidad \leq que el valor del LMR (procedimientos analíticos validados).
- Estudios de depleción de residuos en animales-diana (desde un tiempo de retirada cero, hasta un tiempo previo al tiempo de retirada recomendado).
- Estudios de toxicidad a corto-plazo y a largo-plazo/carcinogenicidad, estudios sobre la reproducción y el desarrollo en animales de experimentación, y estudios de genotoxicidad.
- Estudios especiales diseñados para investigar efectos específicos, tales como mecanismos de toxicidad, respuestas inmunes y unión covalente al DNA, entre otros.
- Para compuestos con actividad antimicrobiana, estudios diseñados para evaluar la posibilidad de que el medicamento pudiera tener un efecto adverso sobre la ecología microbiana del tracto intestinal humano.
- Estudios que proporcionen datos relevantes sobre el uso y exposición del medicamento en el hombre, incluyendo estudios de los efectos observados tras la exposición laboral y datos epidemiológicos en el hombre tras el uso clínico.

Todos estos datos son básicos para la identificación de la peligrosidad para la salud pública mediante el establecimiento del nivel sin efecto adverso observado (NOAEL) que aplicando un factor de seguridad apropiado nos proporciona el valor guía basado en criterios de salud como la IDA.

3. Marco regulatorio para sulfonamidas

Las sulfonamidas, como grupo de antimicrobianos, son compuestos de síntesis derivados de la sulfanilamida, comparten un modo de acción común pero varían a menudo en sus características químicas y en su farmacocinética (Bishop, 2001). Todos los derivados activos tiene en común el

núcleo para-amino-benceno-sulfonilurea. En medicina veterinaria, las sulfonamidas juegan un papel importante como medicamentos eficaces para enfermedades bacterianas y protozoarias como la coccidiosis. La actividad antimicrobiana de las sulfonamidas aumenta a partir de su capacidad para inhibir la síntesis del ácido fólico del microorganismo que interfiere con la síntesis del DNA (Botsoglou y Fletouris, 2001). Como análogos estructurales y antagonistas competitivos del ácido para-aminobenzoico (PABA, elemento estructural esencial de ácido fólico), las sulfamidas inhiben la dihidropteroato sintetasa, enzima que cataliza la síntesis del ácido fólico. Las sulfonamidas inhiben el crecimiento de bacterias Gram positivas y Gram negativas, y algunas especies de *Chlamydia*, *Nocardia* y *Actinomyces*. En muchos casos, para aumentar su eficacia, las sulfonamidas se combinan con derivados de diaminopirimidina tales como trimetoprim y con coccidostáticos. En general, las sulfonamidas se absorben moderadamente tras su administración oral, más rápidamente en aves que en mamíferos, se distribuyen ampliamente en los tejidos, se biotransforman en el hígado por glucuroconjugación o acetilación y se excretan rápidamente vía renal y en pequeña cantidad por bilis y heces (Frazier et al., 1995) (Botsoglou y Fletouris, 2001). Los efectos adversos potenciales en el hombre incluyen nefrotoxicidad, fundamentalmente por la aparición de cristaluria, porfiria, y reacciones de hipersensibilidad.

En los huevos, los residuos de sulfonamidas generalmente aparecen y persisten durante más tiempo en la yema que en el albumen, aunque inicialmente se depositan en mayor cantidad en el albumen (Romvary y Simon, 1992) (Atta y El-zeini, 2001) (Roudaut y Garnier, 2002) (Tansakul et al., 2007). La concentración de las sulfonamidas en el albumen declina exponencialmente a las 24 horas tras el tratamiento, pero en la yema persisten durante más tiempo debido a que las sulfonamidas se depositan en la yema durante sus diversos estados de desarrollo (Furusawa et al., 1998). Sin embargo, debido a los múltiples factores que influyen en la distribución de las sulfonamidas en la yema y en el albumen, tales como pH y/o liposolubilidad, es difícil determinar en qué parte pudiera presentarse mayor cantidad de residuos (Alaboudi et al., 2013). Existen datos farmacocinéticos limitados de sulfonamidas en aves, en general las sulfonamidas tras su administración oral se distribuyen ampliamente en los tejidos y la biodisponibilidad oral se encuentra en un amplio rango de 35-80 % (Queralt y Castells, 1985) (Loscher et al., 1990) (Baert et al., 2003). Estudios de depleción de residuos apuntan que se eliminan lentamente de los huevos (de días a semanas), en función de la dosis, de la vía de administración, y de la duración del tratamiento (Blom et al., 1975a,b). Se ha descrito en aves que para obtener niveles de residuos de 10 a 200 µg/kg en huevos se ha de respetar un tiempo de espera o retirada del orden de 7-14 días (Blom et al., 1975a,b) (Oikawa et al., 1977) (Geertsma et al., 1987). Estudios más recientes donde se determinan residuos de sulfamonometoxina en huevos procedentes de gallinas ponedoras tratadas a dosis de 8 y 12 g/l agua de bebida por LC-MS/MS (método muy sensible) se detectan niveles superiores al límite de detección (1,9 µg/kg a los 16-19 días en la yema y a los 37 días en el albumen) (Bilandzic et al., 2015).

Al ser el grupo de las sulfonamidas compuestos muy antiguos, para la mayoría de ellos apenas existen datos toxicológicos, principalmente de datos de genotoxicidad y de carcinogénesis. El número de efectos adversos relevantes descritos en la literatura científica, evaluando bajos niveles de exposición de residuos, es muy limitado, siendo las reacciones alérgicas los principales efectos

detectados en el hombre, efectos no siempre relacionados con la dosis de exposición (Brackett, 2007).

La Agencia Europea del Medicamento (EMA), ha publicado una lista de sulfonamidas de uso en medicina veterinaria, en porcino y vacuno (sulfaclorpiridazina, sulfadiazina, sulfadimetoxina, sulfadimidina, sulfadoxina, sulfaguanidina, sulfamerazina, sulfametoxazol, sulfametoxipiridazina, y sulfamonometoxina) y en pollos de engorde (sulfaclorpiridazina, sulfaclozina, sulfadiazina, sulfadimetoxina, sulfadimidina, sulfametoxazol, sulfametoxipiridazina, sulfamonometoxina, sulfaquinoxalina) (EMA, 2016).

Respecto al establecimiento de los LMR para sulfonamidas en tejidos-diana de animales productores de alimentos, el Comité de Medicamentos Veterinarios (CVMP) de la EMA considera que un LMR de 100 µg/kg puede ser aplicado a todas las sustancias farmacológicas del grupo de las sulfonamidas y dicho límite máximo ha sido establecido mediante el Reglamento (CE) N° 470/2009 (Tabla 1) (UE, 2009), considerando:

- los datos toxicológicos actuales disponibles,
- que los metabolitos de las sulfonamidas tienen el mismo rango de toxicidad que el compuesto inalterado,
- los estudios farmacocinéticos actuales disponibles, incluyendo estudios de depleción de residuos,
- que los residuos de sulfonamidas pueden ser monitorizados por HPLC o HPLC/MS-MS con sensibilidad inferior al valor del LMR.

Tabla 1. Límites máximos de residuos para sulfonamidas en la Unión Europea

Sustancia farmacológicamente activa	Residuo marcador	Especie animal	LMR	Tejidos diana	Otras disposiciones (con arreglo al artículo 14(7) del Reglamento (CE) N° 470/2009)	Clasificación terapéutica
Sulfonamidas (todas las sustancias que pertenecen al grupo de las sulfonamidas)	Medicamento base	Todas las especies destinadas a la producción de alimentos	100 µg/kg 100 µg/kg 100 µg/kg 100 µg/kg	Músculo Grasa Hígado Riñón	Los residuos combinados totales de todas las sustancias del grupo de las sulfonamidas no deben sobrepasar los 100 µg/kg. Para los peces, el LMR en el músculo se refiere a «músculo y piel en proporciones naturales». Los LMR en la grasa, el hígado y el riñón no se aplican a los peces. No debe utilizarse en animales que producen huevos para consumo humano.	Antiinfecciosos/quimioterapéuticos
		Bovinos, ovinos y caprinos	100 µg/kg	Leche		

Fuente: (UE, 2010).

4. Evaluación del riesgo de las sulfonamidas para la salud animal y para el hombre

Los datos sobre los efectos adversos por el uso de sulfonamidas en especies animales no-diana y en el hombre son muy limitados, y la mayoría proceden de intoxicaciones en animales y en el hombre. Se conoce que la mayoría de las sulfonamidas producen efectos antitiroideos en los animales de experimentación rata, ratón y perro (FAO/OMS, 1961, 1962, 1964, 1965a,b) que se traducen generalmente en aumento del peso del tiroides, hiperplasia, pérdida de coloide y algunas veces hiperplasia de las células tirotrópicas de la hipófisis anterior (FAO/OMS, 1961, 1962, 1966a,b, 1967a). Los efectos antitiroideos de las sulfonamidas presentan umbrales bien determinados (FAO/OMS, 1967b); los mecanismos de estos efectos son interrupción del metabolismo normal del yodo tiroideo que reduce la producción de tiroxina y el aumento de la secreción de la hormona hipofisaria estimulante del tiroides que ocasiona hiperplasia de esa glándula (FAO/OMS, 1961, 1964). La administración de sulfametoxazol a las ratas durante periodos prolongados causa carcinoma de tiroides (FAO/OMS, 1962).

Se han descrito los efectos que se producen en la función tiroidea del hombre por el tratamiento con sulfonamidas. El sulfametoxazol (25 mg/kg p.c./día, durante 10 días) redujo considerablemente las concentraciones de triyodotironina y de tiroxina unida y libre en adultos. Se observaron efectos similares con sulfamoxol (12 mg/kg p.c./día, durante 10 días) (FAO/OMS, 1968a,b). Cuando se administró a un grupo de 49 pacientes adultos, excepto seis adolescentes (2-19 años), el sulfametoxazol (10 mg) no tuvo ningún efecto a nivel de la hormona tiroidea (FAO/OMS, 1969a). Se admite que no existen muchas posibilidades de que se presenten efectos sobre el tiroides en sujetos humanos tratados con sulfonamidas, excepto con dosis terapéuticas altas. Las reacciones adversas descritas en humanos se caracterizan por sus efectos hematológicos, así como también en raras ocasiones por agranulocitosis y anemia aplásica (FAO/OMS, 1969b,c, 1970a). Los informes sobre reacciones adversas sugieren que el sulfametoxazol, sulfametizol y sulfametoxipiridazina son las sulfonamidas que han presentado como efecto adverso anemia aplásica (en los pocos casos en que se ha presentado).

Los efectos adversos de las sulfonamidas son mayoritariamente reacciones de hipersensibilidad, que normalmente se manifiestan en forma de erupciones cutáneas (FAO/OMS, 1970b). Comienzan generalmente una semana después de iniciarse el tratamiento pero pueden aparecer más rápido en casos de sensibilización previa. Dado que no hay pruebas que permitan determinar la dosis mínima para producir estos efectos, al objeto de minimizar la aparición de reacciones de hipersensibilidad como resultado de la ingestión de alimentos de origen animal que contengan residuos de sulfonamidas es de gran importancia el control de sus residuos en los alimentos.

5. Evaluación del riesgo de la sulfadimidina (sulfametazina)

La sulfadimidina (o sufametazina) es una de las sulfonamidas más usada para el tratamiento de una gran variedad de enfermedades de origen bacteriano en animales y en el hombre; previamente también se utilizó como promotor del crecimiento en animales productores de alimentos, uso actualmente prohibido. La primera evaluación de esta sulfamida fue realizada por JECFA (Comité Mixto FAO/OMS de Expertos en Aditivos Alimentarios) en 1989 cuando se estableció una IDA temporal de 0-4 µg/kg p.c./día, en base a un NOAEL de 2,2 mg/kg p.c./día para el punto crítico de hiperplasia celular folicular en tiroides de ratas, aplicando un factor de seguridad de 500 (FAO/OMS, 1989). Aunque se siguieron realizando estudios complementarios, en una subsiguiente evaluación, en el año 1991 se conservó el mismo valor de IDA temporal (FAO/OMS, 1991).

En el año 1995 con nuevos estudios disponibles de genotoxicidad, embriotoxicidad y teratogénesis, JECFA realizó una reevaluación que se describe a continuación (FAO/OMS, 1995).

5.1 Datos toxicológicos en animales

Los ensayos de genotoxicidad *in vitro* e *in vivo* resultaron ser negativos.

En un estudio de teratogénesis en ratas tratadas oralmente con dosis de 0, 540, 680 y 860 mg sulfadimidina/kg p.c./día, se observaron incidencias de malformaciones viscerales, identificándose un NOAEL de 540 mg/kg p.c./día.

En un estudio similar en conejos con dosis de hasta 1 800 mg sulfadimidina/kg p.c./día no se

observaron malformaciones, pero con dosis superiores si se presentaron incidencias de muertes fetales en las camadas. El NOAEL establecido para la embriotoxicidad fue 1 200 mg/kg p.c./día.

En estudios de toxicidad a corto-plazo en ratas, una dosis de 600 mg sulfadimidina/kg p.c./día, originó un incremento en el peso del tiroides, disminución de la concentración de las hormonas tiroideas tri-iodotironina (T3) y de tiroxina (T4), y un incremento en la hormona tiroidea-estimulante (TSH); estos cambios estuvieron acompañados por hipertrofia e hiperplasia de las células foliculares del tiroides. En estos estudios se ha identificado un NOAEL de 5 mg/kg p.c./día.

En otro estudio realizado en cerdos, sulfadimidina a dosis de 0, 5, 10, 20, o 40 mg/kg p.c./día, también originó los mismos efectos, siendo el NOAEL también 5 mg/kg p.c./día. Se concluyó que los tumores observados con las dosis más altas de sulfadimidina eran debidos a una estimulación hormonal aumentada de la glándula tiroidea causada por niveles elevados de TSH producidos por la sulfadimidina, no por su acción directa.

A la luz de toda la información disponible, JECFA estableció una IDA de 0-50 µg/kg p.c./día, basado en un NOAEL de 5 mg/kg p.c./día, observado en ratas y en cerdos para cambios en la morfología del tiroides, y aplicando un factor de seguridad de 100 (FAO/OMS, 1995).

5.2 Datos toxicológicos en el hombre

Aunque está reconocido que los primates (incluyendo al hombre) son menos susceptibles que las ratas y los cerdos al efecto antitiroideo de las sulfonamidas, JECFA considera la posibilidad de que en caso de sensibilización a las sulfonamidas, pueden aparecer reacciones de hipersensibilidad como resultado de la ingesta de residuos de sulfonamidas en los alimentos de origen animal.

5.3 Datos de residuos

Solamente se tienen los datos de la evaluación realizada por JECFA (FAO/OMS, 1989). Se obtuvieron datos a partir de un estudio realizado por la FDA (*Food and Drug Administration*) y el USDA (*United States Department of Agriculture*) en el que se administró sulfadimidina [¹⁴C] 110 mg/kg de alimento a cerdos. La sulfadimidina se absorbía y se eliminaba rápidamente. La concentración de residuos se redujo más rápidamente cuando la sulfadimidina se administraba por vía intramuscular que cuando se administraba en el pienso o en el agua de bebida. La sulfadimidina forma tres metabolitos de importancia en el cerdo, N-acetilsulfadimidina, N-glucosulfadimidina y desaminosulfadimidina. El derivado N-acetil se observa tanto en los animales domésticos, como en roedores y en el hombre. El compuesto inalterado y los tres metabolitos representan más del 80 % de los residuos extraíbles en el cerdo tras un tiempo de espera o de retirada de 8 horas; sin embargo, a medida que el tiempo de espera o de retirada aumentaba a 2, 5 y 10 días, el porcentaje de residuos no-extraíbles marcados con ¹⁴C incrementó significativamente. En el tiempo de espera o de retirada de 10 días, los residuos no-extraíbles marcados con ¹⁴C fueron principalmente del medicamento inalterado y fueron concentraciones inferiores a 0,06 mg/kg, que corresponden a un 38 % en músculo, 76 % en hígado, 65 % en riñón y 60 % en grasa. La tabla 2 recoge la ingesta diaria máxima estimada de residuos de sulfadimidina basándose en los valores de la ingesta alimentaria. Una IDA de 0,004 mg/kg sería equivalente a una ingesta diaria de 0,24 mg de sulfadimidina para una persona de 60 kg de peso. Ese valor es mayor a las

8 horas y a los 2 días de tiempo de espera o retirada pero no después de 5 días o más. Estos datos nos confirman que en este estudio en cerdos para alcanzar un LMR de 100 µg/kg se debe respetar antes del sacrificio del animal un tiempo largo de espera o retirada del medicamento.

Tabla 2. Ingesta diaria máxima estimada de residuos de sulfadimidina en tejidos de cerdostratados con 110 mg [¹⁴C]sulfadimidina/kg de pienso

Tiempo de retirada	Ingesta diaria máxima estimada (mg compuesto inalterado) basada en los residuos totales
8 horas	2,43
2 días	0,78
5 días	0,17
10 días	0,01

Nota: se asume que el 80 % de los residuos son extraíbles y que el 90 % de estos tienen una toxicidad equivalente a la del compuesto padre o inalterado.

En vacas lecheras, la sulfadimidina se elimina rápidamente tras inyección intramuscular o administración intramamaria. Las concentraciones de residuos en la leche declinan rápidamente y después de un tiempo de espera o de retirada de 3 días, los niveles en leche son inferiores a 0,1 mg/l (las concentraciones medias alcanzaron valores inferiores a 0,05 mg/l).

En aves, que recibieron 1 ó 2 g de sulfadimidina/litro de agua de bebida, durante 5 días, se han encontrado residuos de sulfadimidina en los huevos:

- en el quinto día del tratamiento (es decir a tiempo de espera cero), se detectaron niveles de 84 mg/kg,
- a los 2 días de tiempo de espera o retirada persisten estos niveles de residuos,
- a los 8-9 días del cese del tratamiento (o periodo de retirada) los niveles encontrados fueron menores de 0,1 mg/kg.

5.4 Límite máximo de residuos

Debido a que no se tiene información sobre las posibles reacciones de hipersensibilidad que se originan a partir de la ingesta de alimentos (de origen animal) que contienen sulfonamidas, la Unión Europea (UE) recomienda que el LMR debe ser tan bajo como sea posible su práctica de acuerdo con las buenas prácticas y buen uso de los medicamentos veterinarios, y para ello está reconocido que estas concentraciones estén por debajo de los niveles considerados como significativos desde el punto de vista microbiológico. JECFA y la UE establecen para la sulfadimidina valores de 100 µg/kg en músculo, hígado, riñón y grasa, y de 25 µg/kg para leche (para leche, la UE 100 µg/kg), sin haberse fijado un LMR para huevos (FAO/OMS, 1995) (UE, 2010).

6. Evaluación del riesgo de residuos de sulfonamidas en huevos por contaminación cruzada

Dado que no existe un LMR para sulfonamidas establecido en huevos ya que no está autorizado su uso en gallinas ponedoras porque se necesitaría establecer un tiempo de espera excesiva-

mente largo que no podría cumplirse desde el punto de vista de producción y desde el punto de vista económico, al objeto de poder realizar una evaluación del riesgo por contaminación cruzada podemos definir diferentes escenarios asumiendo que usamos como referencia la ingesta denominada *foodbasket* o cesta de la compra descrita en la Directiva 2001/79/UE (UE, 2001) y sobre la base del estudio de depleción de residuos de sulfamonometoxina llevado a cabo por Bilandzic et al. (2015).

Analizando el trabajo en gallinas ponedoras realizado por Bilandzic et al. (2015), tenemos:

- Gallinas ponedoras tratadas con dosis de sulfamonometoxina de 8 y de 12 g/l, (648,11 mg/kg de pienso y 973,60 mg/kg de pienso, respectivamente) durante 7 días, equivalente a 43,6 mg/kg p.c./día y a 65,5 mg/kg p.c./día, respectivamente.
- Se determina sulfamonometoxina por LC-MS/MS; los criterios de validación de la técnica utilizada son los siguientes:
 - LOQ= 7,4 µg/kg; LOD= 1,9 µg/kg; precisión <8,5 %; recuperación= 94-106 %.
- Con un tiempo de espera o de retirada cero, es decir al finalizar el tratamiento, los residuos de sulfamonometoxina difieren entre la yema y la clara del huevo:
 - Para la yema se alcanzaron valores de hasta 5 358 µg/kg para la dosis de 43,6 mg/kg p.c. y de hasta 8 101 µg/kg para la dosis de 65,5 mg/kg p.c.
 - Y para la clara se alcanzaron valores de hasta 4 737 µg/kg para la dosis de 43,6 mg/kg p.c. y de hasta 6 018 µg/kg para la dosis de 65,5 mg/kg p.c.
- Con un tiempo de espera o de retirada de 3 días, los residuos de sulfamonometoxina en la yema y la clara de huevo son los siguientes:
 - Para la yema se alcanzaron valores de 6 521 y 7 329 µg/kg para la dosis de 43,6 mg/kg p.c. y de 65,5 mg/kg p.c., respectivamente.
 - Y para la clara se alcanzaron valores de 1 370 y 1 539 µg/kg para la dosis de 43,6 mg/kg p.c. y de 65,5 mg/kg p.c., respectivamente.
- Las concentraciones de sulfamonometoxina en huevo disminuyen gradualmente, observándose valores por debajo de 100 µg/kg entre los días 11 y 13 de retirada para la yema, y entre los días 19 y 22 para la clara.
- Para los dos tratamientos, las concentraciones de sulfamonometoxina disminuyen a valores por debajo del LOQ de 7,4 µg/kg tras un período de espera o retirada de 16 días en la yema y de 25 días en la clara.
- No obstante, concentraciones de sulfamonometoxina superiores al valor del LOD (1,9 µg/kg) se detectaron en la clara a los 37 días después de la administración de la dosis de 65,5 mg/kg p.c.
- Usando una regresión lineal se observa que residuos de sulfamonometoxina se retienen mayor tiempo en la clara que en la yema, con una semivida de eliminación de 8,04 y 9,94 días en la clara para las dos dosis estudiadas. La semivida de eliminación para la yema es de 4,58 y 5,37 días.

En conclusión, Bilandzic et al., (2015) demuestran que ambas dosis originan una prolongada retención de residuos de sulfamonometoxina en huevos. Este trabajo justifica la prohibición del uso de sulfamidas en gallinas ponedoras, por no ser viable aplicar un tiempo de espera o de retirada.

Asumiendo estos datos de Bilandzic et al. (2015), se podría realizar por extrapolación un cálculo de los residuos potenciales por una contaminación cruzada del 1 %, siguiendo la propuesta del Nuevo 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 (UE, 2014), donde para el uso seguro de los piensos medicados solo se admite para el caso de sustancias antimicrobianas un 1 % de contaminación cruzada. No obstante, más recientemente, el Comité de Agricultura y Desarrollo Rural (AGRI) del Parlamento Europeo recomienda adoptar un límite del 3 % de contaminación cruzada hasta que EFSA establezca los límites específicos para cada sustancia activa (AGRI, 2016).

6.1 Escenario: contaminación cruzada de un 1 % para sustancias antimicrobianas

Basándonos en el trabajo experimental de Bilandzic et al. (2015), un 1 % de contaminación cruzada, sería equivalente a una dosis de 0,655 mg/kg p.c. equivalente a 9,74 mg/kg de pienso:

- En el tiempo de espera o de retirada cero, para la dosis de 65,5 mg/kg p.c. (973,60 mg/kg de pienso), los residuos de sulfamonometoxina en yema de huevo son 8 101 µg/kg (Bilandzic et al., 2015). Asumiendo un modelo de eliminación lineal dosis-dependiente, tendríamos que una dosis del medicamento de 9,74 mg/kg de pienso (0,655 mg/kg p.c.) (1 % de la dosis, originada por contaminación cruzada), en el tiempo de espera cero causaría niveles residuales de sulfamonometoxina en yema de huevo de 81,01 µg/kg (1 % de 8 101 µg/kg) equivalente a 8,101 µg/día de ingesta diaria (81,01 µg/kg x 0,1 kg, ingesta de huevos (yema) en la cesta de la compra*).
- En el tiempo de espera o de retirada cero, para la dosis de 65,5 mg/kg p.c. (973,60 mg/kg de pienso), los residuos de sulfamonometoxina en clara o albumen de huevo son 6 018 µg/kg (Bilandzic et al., 2015). Asumiendo un modelo de eliminación lineal dosis-dependiente, tendríamos que una dosis de sulfamonometoxina de 9,74 mg/kg de pienso, (1 % de la dosis, originada por contaminación cruzada), en el tiempo de espera cero causaría niveles residuales de sulfamonometoxina en el albumen de huevo de 60,18 µg/kg equivalente a 6,018 µg/día de ingesta diaria (61,08 µg/kg x 0,1 kg, ingesta de huevos (clara) en la cesta de la compra*).
- Los residuos totales de la ingesta diaria estimada (µg/día) en huevos serían: 8,101 + 6,018= 14,12 µg/día, que junto a la suma de los demás residuos de la ingesta diaria máxima estimada (cesta de la compra*) tendríamos: 87,5 + 14,12= 101,62 µg/día, que corresponde a solo con un 3,38 % de la IDA establecida de 3 000 µg/día, lo que no supondría un riesgo para el hombre.

Teniendo en cuenta los LMR (µg/kg) fijados en cada uno de los tejidos de la cesta de la compra (músculo 100; hígado 100; riñón 100; grasa 100; leche 25) la ingesta diaria máxima estimada de residuos de sulfamonometoxina, para todos estos alimentos incluidos en de la cesta de la compra, sería 87,5 µg/día (sin contar la ingesta por huevo), y 101,62 µg/día (contando la ingesta por huevo,

*Ingesta diaria alimentaria del hombre (correspondiente a carne en forma de músculo (0,3 kg), hígado (0,1 kg), riñón (0,05 kg), grasa (0,05 kg), leche (1,5 kg) y huevo (0,1 kg), ó cesta de la compra, *food basket*) (UE, 2001).

sobreestimada teniendo en cuenta consumo de 0,1 kg clara y 0,1 kg yema) es considerablemente inferior al valor de la IDA establecida de 3 000 $\mu\text{g}/\text{día}$ para una persona de 60 kg de peso corporal, por lo que no supondría riesgo para el hombre.

6.2 Escenario: contaminación cruzada de un 3 % para sustancias antimicrobianas

Basándonos en el trabajo experimental de Bilandzic et al. (2015), un 3 % de contaminación cruzada, sería equivalente a una dosis de 1,965 mg/kg p.c. equivalente a 29,21 mg/kg de pienso:

- En el tiempo de espera o de retirada cero, para la dosis de 65,5 mg/kg p.c. (973,60 mg/kg de pienso) los residuos de sulfamonometoxina en yema de huevo son 8 101 $\mu\text{g}/\text{kg}$ (Bilandzic et al., 2015). Asumiendo un modelo de eliminación lineal dosis-dependiente, tendríamos que una dosis de sulfamonometoxina de 29,21 mg/kg de pienso (1,965 mg/kg p.c.) (3 % de la dosis, originada por contaminación cruzada), en el tiempo de espera cero causaría niveles residuales de sulfamonometoxina en yema de huevo de 243,03 $\mu\text{g}/\text{kg}$ (3 % de 8 101 $\mu\text{g}/\text{kg}$) equivalente a 24,303 $\mu\text{g}/\text{día}$ de ingesta diaria (243,03 $\mu\text{g}/\text{kg}$ x 0,1 kg, ingesta de huevos (yema) en la cesta de la compra**).
- En el tiempo de espera o de retirada cero, para la dosis de 65,5 mg/kg p.c. (973,60 mg/kg de pienso), los residuos de sulfamonometoxina en clara o albumen de huevo son 6 018 $\mu\text{g}/\text{kg}$ (Bilandzic et al., 2015). Asumiendo un modelo de eliminación lineal dosis-dependiente, tendríamos que una dosis de sulfamonometoxina de 29,21 mg/kg de pienso (1,965 mg/kg p.c. o 3 % de la dosis, originada por contaminación cruzada), en el tiempo de espera cero causaría niveles residuales del medicamento en el albumen de huevo de 180,54 $\mu\text{g}/\text{kg}$ equivalente a 18,054 $\mu\text{g}/\text{día}$ de ingesta diaria (180,54 $\mu\text{g}/\text{kg}$ x 0,1 kg, ingesta de huevos (yema) en la cesta de la compra**).
- Los residuos totales de la ingesta diaria estimada ($\mu\text{g}/\text{día}$) en huevos serían: 24,303 + 18,54 = 42,843 $\mu\text{g}/\text{día}$, que junto a la suma de los demás residuos de la ingesta diaria estimada (cesta de la compra**) tendríamos: 87,5 + 42,843 = 130,343 $\mu\text{g}/\text{día}$, que corresponde a solo con un 4,34 % de la IDA establecida de 3 000 $\mu\text{g}/\text{día}$, lo que tampoco supondría causa riesgo para el hombre.

Teniendo en cuenta los LMR ($\mu\text{g}/\text{kg}$) fijados en cada uno de los tejidos de la cesta de la compra (músculo 100; hígado 100; riñón 100; grasa 100; leche 25) la ingesta diaria máxima estimada de residuos de sulfamonometoxina, para todos estos alimentos incluidos en de la cesta de la compra, sería 87,5 $\mu\text{g}/\text{día}$ (sin contar la ingesta por huevo), y 130,343 $\mu\text{g}/\text{día}$ (contando la ingesta por huevo, sobreestimada teniendo en cuenta un consumo diario de 0,1 kg clara y 0,1 kg yema) es considerablemente inferior al valor de la IDA establecida de 3 000 $\mu\text{g}/\text{día}$ para una persona de 60 kg de peso corporal, por lo que no causa riesgo para el hombre.

**Ingesta diaria alimentaria del hombre (correspondiente a carne en forma de músculo (0,3 kg), hígado (0,1 kg), riñón (0,05 kg), grasa (0,05 kg), leche (1,5 kg) y huevo (0,1 kg), ó cesta de la compra, *food basket*) (UE, 2001).

Conclusiones del Comité Científico

Los estudios disponibles en la bibliografía sobre la cinética y de depleción de residuos de sulfonamidas demuestran que altas concentraciones de sulfonamidas pueden persistir en los huevos de gallinas ponedoras tratadas con estos fármacos antimicrobianos. Tomando en consideración el estudio realizado por Bilandzic et al. (2015) en gallinas ponedoras tratadas con 973,60 mg sulfamonometoxina/kg de pienso se demuestra que a tiempo de retirada cero los niveles de sulfamonometoxina alcanzaron valores en huevo de 8 101 $\mu\text{g}/\text{kg}$ en la yema y de 6 018 $\mu\text{g}/\text{kg}$ en la clara, concentraciones inaceptables desde el punto de vista de seguridad alimentaria. Considerando estos estudios se recomienda el control y monitorización de los piensos medicados con antimicrobianos para especies no-diana, en especial para gallinas ponedoras.

La contaminación cruzada de fármacos antimicrobianos en el pienso para las especies animales no diana puede originar niveles residuales inaceptables en los tejidos comestibles de los animales.

El modelo de eliminación utilizado para el cálculo de niveles residuales en huevos de gallinas ponedoras (Bilandzic et al., 2015) para evaluar una hipotética contaminación cruzada de sulfonamidas en el pienso, revela que la contaminación cruzada de un 1 % (equivalente a 9,74 mg/kg de pienso) originaría un nivel de 81,01 $\mu\text{g}/\text{kg}$ yema de huevo y de 6,018 $\mu\text{g}/\text{kg}$ clara de huevo. La ingesta diaria máxima estimada de residuos de sulfonamida para todos los alimentos de la cesta de la compra incluido el huevo (yema y clara) es de 101,62 $\mu\text{g}/\text{día}$, considerablemente inferior al valor de la IDA establecida de 3 000 $\mu\text{g}/\text{día}$ para una persona de 60 kg de peso corporal, por lo que no supondría riesgo para el hombre.

El modelo de eliminación utilizado para el cálculo de niveles residuales en huevos de gallinas ponedoras (Bilandzic et al., 2015) para evaluar una hipotética contaminación cruzada de sulfonamidas en el pienso revela que la contaminación cruzada de un 3 % (equivalente a 29,21 mg/kg de pienso) originaría un nivel de 24,303 $\mu\text{g}/\text{kg}$ yema de huevo y de 18,054 $\mu\text{g}/\text{kg}$ clara de huevo. La ingesta diaria máxima estimada de residuos de sulfonamida para todos los alimentos de la cesta de la compra incluido el huevo (yema y clara) es de 130,343 $\mu\text{g}/\text{día}$, considerablemente inferior a la IDA establecida de 3 000 $\mu\text{g}/\text{día}$ para una persona de 60 kg de peso corporal, por lo que tampoco supondría riesgo para el hombre.

La contaminación cruzada de sulfonamidas para la especie productora de alimento no-diana, gallina ponedora, hasta un nivel de un 3 % que comúnmente podría ser equivalente a 29,21 mg sulfamida/kg de pienso (de una dosis común utilizada de 65,5 mg/kg p.c. equivalente a 973,60 mg/kg de pienso) originaría una ingesta de hasta 42,843 μg sulfamida/día en huevos que no supondría riesgo para el consumidor.

Para el control de este riesgo, la propuesta del 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, establece que si no existen límites específicos de transferencia por contaminación cruzada de un principio activo (como es el caso de la sulfonamida) se debe aplicar para los principios activos antimicrobianos, un 1 % del principio activo del último lote de pienso medicamentoso o de producto intermedio elaborado antes de la producción de piensos destinados a otros animales no-diana

El Comité Científico opina que, en todo caso, deben aplicarse medidas de buenas prácticas de fabricación de piensos que minimicen la contaminación cruzada y que el uso de los medicamentos antimicrobianos debe responder a una Buena Práctica de Fabricación (BFP) que disminuya tanto el riesgo de la aparición de residuos como de resistencias antibacterianas.

Referencias

- AGRI (2016). Committee on Agriculture and Rural Development. 2014/0255(COD)-05/04/2016 Committee report tabled for plenary, 1st reading/single reading. Disponible en: <http://www.europarl.europa.eu/oeil/popups/summary.do?id=1430343&t=e&l=en> [acceso: 9-05-17].
- Alaboudi, A., Basha, E.A. y Musallam, I. (2013). Chlortetracycline and sulfanilamide residues in table eggs: prevalence, distribution between yolk and white and effect of refrigeration and heat treatment. *Food Control*, 33, pp: 281-286.
- Anadón, A. (2009). Seguridad alimentaria en piensos y su repercusión en la cadena alimentaria. Capítulo 7. En libro: *Seguridad Alimentaria e Higiene de los Alimentos*. Instituto Tomás Pascual Sanz para la Nutrición y la Salud, pp: 147-157.
- Atta, A.H. y El-zeini, S.A. (2001). Depletion of trimethoprim and sulphadiazine from eggs of laying hens receiving trimethoprim/sulphadiazine combination. *Food Control*, 12, pp: 269-274.
- Baert, K., De Baere, S., Croubels, S. y De Backer, P. (2003). Pharmacokinetics and oral bioavailability of sulfadiazine and trimethoprim in broiler chickens. *Veterinary Research Communications*, 27, pp: 301-309.
- Bilandzic, N., Bozic, D., Kolanovic, B.S., Varenina, I., Cvetnic, L. y Cvetnic, Z. (2015). Distribution of sulfamonomethoxine and trimethoprim in egg yolk and white. *Food Chemistry*, 178, pp: 32-37.
- Bishop, Y. (2001). En libro: *The Veterinary Formulary*, 5th edn., Pharmaceutical Press, London.
- Blom, L. (1975a). Plasma half-lives and the excretion into egg-white and -yolk of three sulphonamides and pyrimethamine after medication of laying hens. *Acta Pharmacologica et Toxicologica*, 37, pp: 79-93.
- Blom, L. (1975b). Residues of drugs in eggs after medication of laying hens for eight days. *Acta Veterinaria Scandinavica*, 16, pp: 396-404.
- Botsoglou, N.A. y Fletouris, D.J. (2001). En libro: *Drug Residues in Food*. Marcel Dekker, Inc., New York. pp: 692.
- Brackett, C.C. (2007). Sulfonamide allergy and cross-reactivity. *Current Allergy and Asthma Reports*, 7 (1), pp: 41-48.
- EMA (2016). Agencia Europea del Medicamento. Defined daily doses for animals (DDDvet) and defined course doses for animals (DCDvet). EMA/224954/2016. Disponible en: http://www.ema.europa.eu/ema/pages/includes/document/open_document.jsp?webContentId=WC500205410 [acceso: 9-05-17].
- FAO/OMS (1961). Organización de las Naciones Unidas para la Alimentación y la Agricultura/Organización Mundial de la Salud. Evaluation of the carcinogenic hazards of food additives. Fifth report of the Joint FAO/WHO Expert Committee on Food Additives. WHO Technical Report Series, No 220. Disponible en: <http://www.who.int/foodsafety/publications/jecfa-reports/en/> [acceso: 9-05-17].
- FAO/OMS (1962). Organización de las Naciones Unidas para la Alimentación y la Agricultura/Organización Mundial de la Salud. Evaluation of the toxicity of a number of antimicrobials and antioxidants. Sixth report of the Joint FAO/WHO Expert Committee on Food Additives. WHO Technical Report Series, No 228. Disponible en: <http://www.who.int/foodsafety/publications/jecfa-reports/en/> [acceso: 9-05-17].
- FAO/OMS (1964). Organización de las Naciones Unidas para la Alimentación y la Agricultura/Organización Mundial de la Salud. Specifications for the identity and purity of food additives and their toxicological evaluation: emulsifiers, stabilizers, bleaching and maturing agents. Seventh report of the Joint FAO/WHO Expert Committee on Food Additives. WHO Technical Report Series, No 281. Disponible en: <http://www.who.int/foodsafety/publications/jecfa-reports/en/> [acceso: 9-05-17].

- FAO/OMS (1965a). Organización de las Naciones Unidas para la Alimentación y la Agricultura/Organización Mundial de la Salud. Specifications for the identity and purity of food additives and their toxicological evaluation: food colours and some antimicrobials and antioxidants. Eighth report of the Joint FAO/WHO Expert Committee on Food Additives. WHO Technical Report Series, No 309. Disponible en: <http://www.who.int/foodsafety/publications/jecfa-reports/en/> [acceso: 9-05-17].
- FAO/OMS (1965b). Organización de las Naciones Unidas para la Alimentación y la Agricultura/Organización Mundial de la Salud. Specifications for identity and purity and toxicological evaluation of some antimicrobials and antioxidants. FAO Nutrition Meetings. Report Series No 38A. WHO/Food Add./24.65.
- FAO/OMS (1966a). Organización de las Naciones Unidas para la Alimentación y la Agricultura/Organización Mundial de la Salud. Specifications for identity and purity and toxicological evaluation of some food colours, FAO Nutrition Meetings. Report Series No 38B. WHO/Food Add/66.25.
- FAO/OMS (1966b). Organización de las Naciones Unidas para la Alimentación y la Agricultura/Organización Mundial de la Salud. Specifications for the identity and purity of food additives and their toxicological evaluation: some antimicrobials, antioxidants, emulsifiers, stabilizers, flour-treatment agents, acids, and bases. Ninth report of the Joint FAO/WHO Expert Committee on Food Additives. WHO Technical Report Series, No 339. Disponible en: <http://www.who.int/foodsafety/publications/jecfa-reports/en/> [acceso: 9-05-17].
- FAO/OMS (1967a). Organización de las Naciones Unidas para la Alimentación y la Agricultura/Organización Mundial de la Salud. Toxicological evaluation of some antimicrobials, antioxidants, emulsifiers, stabilizers, flour-treatment agents, acids, and bases. FAO Nutrition Meetings Report Series, No 40A,B,C. WHO/Food Add/67.29.
- FAO/OMS (1967b). Organización de las Naciones Unidas para la Alimentación y la Agricultura/Organización Mundial de la Salud. Specifications for the identity and purity of food additives and their toxicological evaluation: some emulsifiers and stabilizers and certain other substances. Tenth report of the Joint FAO/WHO Expert Committee on Food Additives. WHO Technical Report Series, No 373. Disponible en: <http://www.who.int/foodsafety/publications/jecfa-reports/en/> [acceso: 9-05-17].
- FAO/OMS (1968a). Organización de las Naciones Unidas para la Alimentación y la Agricultura/Organización Mundial de la Salud. Specifications for the identity and purity of food additives and their toxicological evaluation: some flavouring substances and non-nutritive sweetening agents. Eleventh report of the Joint FAO/WHO Expert Committee on Food Additives. WHO Technical Report Series, No 383. Disponible en: <http://www.who.int/foodsafety/publications/jecfa-reports/en/> [acceso: 9-05-17].
- FAO/OMS (1968b). Organización de las Naciones Unidas para la Alimentación y la Agricultura/Organización Mundial de la Salud. Toxicological evaluation of some flavouring substances and non-nutritive sweetening agents. FAO Nutrition Meetings Report Series, No 44A. WHO/Food Add/68.33.
- FAO/OMS (1969a). Organización de las Naciones Unidas para la Alimentación y la Agricultura/Organización Mundial de la Salud. Specifications and criteria for identity and purity of some flavouring substances and non-nutritive sweetening agents. FAO Nutrition Meetings Report Series, No 44B. WHO/Food Add/69.31.
- FAO/OMS (1969b). Organización de las Naciones Unidas para la Alimentación y la Agricultura/Organización Mundial de la Salud. Specifications for the identity and purity of food additives and their toxicological evaluation: some antibiotics. Twelfth report of the Joint FAO/WHO Expert Committee on Food Additives. WHO Technical Report Series, No 430. Disponible en: <http://www.who.int/foodsafety/publications/jecfa-reports/en/> [acceso: 9-05-17].
- FAO/OMS (1969c). Organización de las Naciones Unidas para la Alimentación y la Agricultura/Organización Mundial de la Salud. Specifications for the identity and purity of some antibiotics. FAO Nutrition Meetings Report Series, No 45A. WHO/Food Add/69.34.
- FAO/OMS (1970a). Organización de las Naciones Unidas para la Alimentación y la Agricultura/Organización Mundial de la Salud. Specifications for the identity and purity of food additives and their toxicological evaluation.

- ation: some food colours, emulsifiers, stabilizers, anticaking agents, and certain other substances. Thirteenth report of the Joint FAO/WHO Expert Committee on Food Additives. WHO Technical Report Series, No 445. Disponible en: <http://www.who.int/foodsafety/publications/jecfa-reports/en/> [acceso: 9-05-17].
- FAO/OMS (1970b). Organización de las Naciones Unidas para la Alimentación y la Agricultura/Organización Mundial de la Salud. Toxicological evaluation of some food colours, emulsifiers, stabilizers, anticaking agents, and certain other substances. FAO Nutrition Meetings Report Series, No 46A. WHO/Food Add/70.36.
- FAO/OMS (1989). Organización de las Naciones Unidas para la Alimentación y la Agricultura/Organización Mundial de la Salud. Evaluation of certain veterinary drug residues in food. Thirty-fourth report of the Joint FAO/WHO Expert Committee on Food Additives. WHO Technical Report Series, No 788. Disponible en: <http://www.who.int/foodsafety/publications/jecfa-reports/en/> [acceso: 9-05-17].
- FAO/OMS (1991). Organización de las Naciones Unidas para la Alimentación y la Agricultura/Organización Mundial de la Salud. Evaluation of certain veterinary drug residues in food. Thirty-eighth report of the Joint FAO/WHO Expert Committee on Food Additives. WHO Technical Report Series, No 815. Disponible en: <http://www.who.int/foodsafety/publications/jecfa-reports/en/> [acceso: 9-05-17].
- FAO/OMS (1995). Organización de las Naciones Unidas para la Alimentación y la Agricultura/Organización Mundial de la Salud. Evaluation of certain veterinary drug residues in food. Forty-second report of the Joint FAO/WHO Expert Committee on Food Additives. WHO Technical Report Series, No 851. Disponible en: <http://www.who.int/foodsafety/publications/jecfa-reports/en/> [acceso: 9-05-17].
- Frazier, D.L., Jones, M.P. y Orosz, S.E. (1995). Pharmacokinetic considerations of the renal system in birds: Part II. Review of drugs excreted by renal pathways. *Journal of Avian Medicine and Surgery*, 9, pp: 104-121.
- Furusawa, N., Tsuzukida, Y. y Yamaguchi, H. (1998). Decreasing profile of residual sulphaquinoxaline in eggs. *British Poultry Science*, 39, pp: 241-244.
- Geertsma, M.F., Nouws, J.F.M., Grondel, J.L., Aerts, M.M.L., Vree, T.B. y Kan, C.A. (1987). Residues of sulphadimidine and its metabolites in eggs following oral sulphadimidine medication of hens. *The Veterinary Quarterly*, 9, pp: 67-75.
- Loscher, W., Fassbender, C.P., Weissing, M. y Kietzmann, M. (1990). Drug plasma levels following administration of trimethoprim and sulfonamide combinations to broilers. *Journal of Veterinary Pharmacology and Therapeutics*, 13, pp: 309-319.
- Oikawa, H., Nakamoto, K., Hirota, K. y Katagiri, K. (1977). Clearance of sulfamethoxazole in eggs and tissues of chickens. *Poultry Science*, 56, pp: 813-821.
- Queralt, J. y Castells, I. (1985). Pharmacokinetics of sulfamethoxazole and trimethoprim association in hens. *Poultry Science*, 64, pp: 2362-2367.
- Romvary, A. y Simon, F. (1992). Sulfonamide residues in eggs. *Acta Veterinaria Hungarica*, 40, pp: 99-106.
- Roudaut, B. y Garnier, M. (2002). Sulphonamide residues in eggs following drug administration via the drinking water. *Food Additives and Contaminants*, 19, pp: 373-378.
- Tansakul, N., Niedorf, F. y Kietzmann, M. (2007). A sulfadimidine model to evaluate pharmacokinetics and residues at various concentrations in laying hen. *Food Additives and Contaminants*, 24, pp: 598-604.
- UE (2001). Directiva 2001/79/CE de la Comisión de 17 septiembre de 2001 por la que se modifica la Directiva 87/153/CEE del Consejo por la que se fijan líneas directrices para la evaluación de los aditivos en la alimentación animal. DO L 267 de 6 de octubre de 2001, pp: 1-26.
- UE (2009). Reglamento (CE) N° 470/2009 del Parlamento Europeo y del Consejo de 6 de mayo de 2009 por el que se establecen procedimientos comunitarios para la fijación de los límites de residuos de las sustancias farmacológicamente activas en los alimentos de origen animal, se deroga el Reglamento (CEE) N° 2377/90 del Consejo y se modifican la Directiva 2001/82/CE del Parlamento Europeo y del Consejo y el Reglamento (CE) N° 726/2004 del Parlamento Europeo y del Consejo. DO L 152 de 16 de junio de 2009, pp: 11-22.
- UE (2010). Reglamento (UE) N° 37/2010 de la Comisión de 22 Diciembre de 2009 de sustancias activas farma-

cológicamente y su clasificación respecto los límites máximos de residuos en alimentos de origen animal. DO L 51 de 20 de enero de 2010, pp: 1-63.

UE (2014). 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. European Commission, 2014/0255 (COD).