

**UNIVERSIDAD AUTÓNOMA AGRARIA  
“ANTONIO NARRO”  
UNIDAD LAGUNA**

**DIVISIÓN REGIONAL DE CIENCIA ANIMAL**



**ANTIBIOTICOS EN LECHE DE BOVINOS**

**POR:**

**ROBERTO HIDALGO MENDEZ**

**MONOGRAFIA:**

**PRESENTADA COMO REQUISITO PARCIAL PARA  
OBTENER EL TÍTULO DE:**

**MÉDICO VETERINARIO ZOOTECNISTA**

**TORREÓN, COAHUILA, MÉXICO**

**DICIEMBRE DE 2008**

**UNIVERSIDAD AUTÓNOMA AGRARIA  
“ANTONIO NARRO”**

**UNIDAD LAGUNA**

**DIVISIÓN REGIONAL DE CIENCIA ANIMAL**



**ANTIBIOTICOS EN LECHE DE BOVINOS**

**MONOGRAFIA**

**POR:**

**ROBERTO HIDALGO MENDEZ**

**ASESOR PRINCIPAL**

Una firma manuscrita en tinta roja que parece leer 'R. Isidro Simon Alonso'. La firma está escrita sobre una línea horizontal que se extiende a lo largo del ancho del texto.

**MVZ. RODRIGO ISIDRO SIMON ALONSO**

**TORREÓN, COAHUILA, MÉXICO**

**DICIEMBRE DE 2008**

UNIVERSIDAD AUTÓNOMA AGRARIA

**“ANTONIO NARRO”**

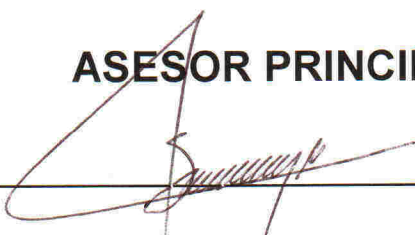
UNIDAD LAGUNA

DIVISIÓN REGIONAL DE CIENCIA ANIMAL  
**ANTIBIOTICOS EN LECHE DE BOVINOS**

**MONOGRAFIA**

**POR:  
ROBERTO HIDALGO MENDEZ**

**ASESOR PRINCIPAL**



---

**MVZ. RODRIGO ISIDRO SIMON ALONSO**

COORDINACIÓN DE LA DIVISIÓN REGIONAL DE CIENCIA ANIMAL



---

**MVZ. JOSÉ LUIS FRANCISCO SANDOVAL ELIAS**

**TORREÓN, COAHUILA, MÉXICO**

**DICIEMBRE DE 2008.**

UNIVERSIDAD AUTÓNOMA AGRARIA  
"ANTONIO NARRO"

**UNIDAD LAGUNA**

**DIVISIÓN REGIONAL DE CIENCIA ANIMAL**

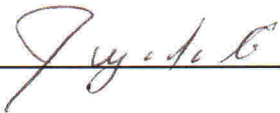
**PRESIDENTE DE JURADO**



---

**MVZ. RODRIGO ISIDRO SIMON ALONSO**

**VOCAL**



---

**MC. JOSE DE JESUS QUEZADA AGUIRRE**

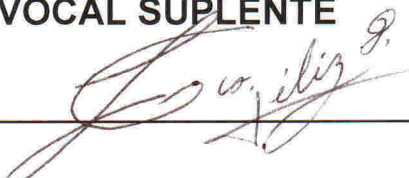
**VOCAL**



---

**MVZ. CUAUHTEMOC FELIX ZORRILLA**

**VOCAL SUPLENTE**



---

**DR. FRANCISCO GERARDO VELIZ DERAS**

TORREÓN, COAHUILA, MÉXICO

DICIEMBRE DE 2008

## **AGRADECIMIENTOS.**

### **A DIOS.**

*Por darme la oportunidad de disfrutar este momento tan importante para mí, como para las personas que me quieren, gracias por llevarme de tu mano en cada momento y cada prueba de la vida, pero sobre todo gracias por existir en mí.*

### **A mis padres.**

*Gracias padres por darme su apoyo incondicional en todo lo que he realizado y por saber que he contado con ustedes desde el momento que me dieron la dicha de ser mis padres, por entenderme en esos momentos difíciles de la vida y saberme guiar en las buenas cosas.*

*Gracias por darme la oportunidad de ser una mejor persona a través del estudio y sobre todo por llevarme en sus corazones, los amo.*

### **A mis hermanos.**

***Emma Rodríguez Méndez Irene Rodríguez Méndez, Delia Rodríguez Méndez, Orlando Hidalgo Méndez, Samuel Hidalgo Méndez y Rosa Hidalgo Méndez.***

*Por las enseñanzas que me han brindado, por los bellos recuerdos que hemos pasamos y por su gran cariño, siempre los llevo en mi corazón.*

*Gracias por ser los mejores hermanos, gracias por todo el apoyo brindado, por los buenos consejos y por guiarme en los momentos difíciles, los quiero con todo mi corazón.*

### **A mis amigos.**

***Juan Roberto, Juan Alfredo, Julián, Mayra L. Álvarez, Bessie, Vannia, Rafael, Alberto Contreras, Alberto Rendívez, Víctor Manuel, Omar Nicolás, Daniel, MVZ. Juan de Jesús Oliva, MVZ Delmar Aguilar.***

*Y a todos los que me hicieron falta nombrar que los llevo conmigo siempre, y gracias por su valiosa amistad que me brindaron durante estos 5 años de carrera y por los momentos que pasamos en la buenas y en las malas gracias, muchas gracias por ese apoyo incondicional.*

### **A mi ALMA TERRA MATERA**

*Por haberme abierto las puertas para realizarme como profesionalista y así concluir con mi carrera de MVZ.*

*A todos los maestros que siempre estuvieron ahí cuando los necesite y me brindaron su amistad y apoyo, aparte de la sabiduría y las enseñanzas que de mucho me han de servir ahora que concluyo mis estudios, por eso y mas, muchas gracias.*

*Y a todas las personas que conciente o inconcientemente formaron parte en el apoyo brindado los cinco años de mi carrera aquí en la comarca lagunera, muchas gracias y espero que siempre siga teniendo ese apoyo.*

## **Dedicatoria.**

### ***A mis padres.***

#### ***Macedonio Hidalgo Martínez (q.p.d).***

*Que aunque ya no se encuentra con nosotros se que donde quiera que este seguramente a de estar orgulloso de mi al igual que yo de el, te quiero mucho papa siempre serás el mejor.*

#### ***Arminda Méndez Villatoro.***

*Como premio a su esfuerzo que día con día realiza con el fin de ver que todos y cada uno de sus hijos salga adelante sin importar lo que cueste, gracias mama por el ejemplo de vida que eres para cada uno de nosotros nunca olvides que te quiero mucho y que eres la mejor mama del mundo.*

## INDICE

<b>Índice</b> .....	<b>6</b>
<b>I. Resumen</b> .....	<b>7</b>
<b>II. Introducción</b> .....	<b>8</b>
<b>III. Antibióticos</b> .....	<b>9</b>
3.1 Descripción.....	9
3.2 Mecanismo de acción y clasificación.....	9
<b>IV. Clasificación de los antibióticos</b> .....	<b>10</b>
<b>V. Antibióticos naturales</b> .....	<b>14</b>
<b>VI. Uso de antibióticos en la ganadería lechera</b> .....	<b>16</b>
<b>VII. Presencia de antibióticos en leche</b> .....	<b>20</b>
<b>VIII. Residuos antimicrobianos en leche</b> .....	<b>23</b>
8.1 Normas sanitarias y conceptos de residuos.....	23
<b>IX. Importancia del análisis de antibióticos en leche</b> .....	<b>28</b>
9.1 Pruebas para el monitoreo de antibióticos en leche.....	28
<b>X. Detección de residuos de antibióticos en leche</b> .....	<b>29</b>
<b>XI. Clasificación de antibióticos por mecanismo de acción</b> .....	<b>32</b>
<b>XII. Uso clínico de antibióticos</b> .....	<b>34</b>
<b>XIII. Uso de antibióticos en la agricultura</b> .....	<b>37</b>
<b>XIV. Residuos de antibióticos en alimentos e implicaciones en salud humana</b> .....	<b>37</b>
<b>XV. Métodos para detección de residuos de antibióticos en leche</b> .....	<b>38</b>
<b>XVI. Ensayos rápidos para detección de antibiótico en leche cruda</b> .....	<b>40</b>
<b>XVII. Bibliografías</b> .....	<b>41</b>

## I. RESUMEN

Sabemos que los antibióticos son capaces de inhibir el desarrollo o destruir bacterias y otros microorganismos capaces de alterar la funcionalidad de un organismo. La presencia de residuos de antibióticos en la leche es un problema que aqueja a toda la industria lechera, debido a que cantidades mínimas de antibióticos en la leche o la carne representan un problema de salud pública que no debe ser aceptado, además de ser ilegal, ya que se ha determinado que pequeñas cantidades de antibióticos en la leche, cantidades mínimas como 0.003 UI (unidades internacionales) de penicilina/ ml, pueden afectar a una persona que sea alérgica a dicho antibiótico con problemas como ardor en la piel, comezón, asma y shock anafiláctico.

Por lo tanto hay que considerar las formulas botánicas que actúan de muchas formas como antibióticos naturales: sus funciones incluyen estimulación del sistema inmunitario aumentando la resistencia a la enfermedad infecciosa, estimulando el crecimiento celular al mismo tiempo que inhibiendo el crecimiento bacteriano, reduciendo la inflamación y eliminando los radicales libres. O en otros casos el uso de algunas cefalosporinas tales como, el ceftiofur y la cefalexina ya que están por debajo de los niveles establecidos por la FDA.

**Palabras Clave:** antibióticos, restricción, calidad leche, ganado bovino, mastitis, presencia antibióticos.



## II. INTRODUCCIÓN

### **Antes De Los Antibióticos.**

Antes de comenzar con la historia vamos primero a establecer las creencias que tenían los pueblos primitivos sobre las enfermedades. Se creía para ese entonces que el mundo estaba lleno de espíritus invisibles buenos y malos, por esta razón para curar a los individuos había que expulsar estos espíritus mediante la administración de sustancias nocivas (que ocasionaran daño).

La experimentación con estas sustancias sentó las bases del comienzo de las medicinas, pues algunos de los medicamentos realmente recuperaban al paciente. Utilizaban hierbas, otras plantas y productos animales para tales compuestos. (2)

Los antibióticos son sustancias químicas producidas por microorganismos vivos tales como, hongos o plantas, que tienen poder de inhibir el desarrollo o destruir bacterias y otros microorganismos en soluciones débiles.

Los antibióticos se pueden clasificar en:

- **Naturales:** Sintetizados directamente por microorganismos
- **Semisintéticos:** Son aquellos que siendo sintetizados por microorganismos, se utiliza su núcleo-estructura y se modifica por agregación de ciertos radicales químicos.
- **Sintéticos:** Son aquellos antibióticos sintetizados por el hombre una vez que se ha conocido su forma natural. (8)

### III. ANTIBIOTICOS

#### 3.1 DESCRIPCION.

Los antibióticos, o agentes antimicrobianos, son sustancias (obtenidas de bacterias u hongos, o bien obtenidas de síntesis química) que se emplean en el tratamiento de infecciones. (12)

La elección de uno u otro antibiótico en el tratamiento de una infección depende del microorganismo (obtenido por *cultivo* o supuesto por la experiencia), de la sensibilidad del microorganismo (obtenida por un *antibiograma* o supuesta por la experiencia), la gravedad de la enfermedad, la toxicidad, los antecedentes de alergia del paciente y el costo. En infecciones graves puede ser necesario combinar varios antibióticos.

La vía de administración puede ser oral (cápsulas, sobres), tópica (colirios, gotas, etc) o inyectable (intramuscular o intravenosa). Las infecciones graves suelen requerir la vía intravenosa. (21)

#### 3.2 MECANISMOS DE ACCIÓN Y CLASIFICACIÓN

Los antibióticos actúan a través de 2 mecanismos principales: Matando los microorganismos existentes (acción bactericida), e impidiendo su reproducción (acción bacteriostática). Su mecanismo de acción predominante los divide en 2 grandes grupos:

##### **Bactericidas**

- Beta-lactámicos (Penicilinas y cefalosporinas)
- Glicopéptidos (Vancomicina, teicoplanina)
- Aminoglucósidos (Grupo estreptomina)
- Quinolonas (Grupo norfloxacino)
- Polimixinas

##### **Bacteriostáticos**

- Macrólidos (Grupo eritromicina)
- Tetraciclinas
- Cloramfenicol
- Clindamicina, Lincomicina
- Sulfamidas

## **IV. CLASIFICACION DE LOS ANTIBIOTICOS.**

### **ANTIBIOTICOS BETA-LACTÁMICOS**

#### **PENICILINAS**

Las **penicilinas** son los antibióticos más antiguos, y siguen siendo los de primera elección en muchas infecciones. Actúan rompiendo la pared bacteriana. Existen muchos tipos de penicilina:

**1. Penicilina G.** Se utiliza por vía intravenosa (penicilina G sódica), intramuscular (penicilina G procaína, penicilina G benzatina), u oral (penicilina V). Es de primera elección en infecciones como las causadas por estreptococos o en la sífilis. Muchas bacterias, sin embargo, la inactivan produciendo un enzima (beta-lactamasa).

**2. Penicilinas resistentes a la beta-lactamasa** (tipo cloxacilina). Pueden con algunas bacterias que producen beta-lactamasa, como el estafilococo.

**3. Aminopenicilinas** (Amoxicilina, ampicilina, etc). Tienen más actividad frente a los microorganismos llamados 'gram-negativos', y si se asocian con sustancias como el ácido clavulánico o el sulbactam, también pueden con las bacterias que producen beta-lactamasa, como el estafilococo.

**4. Penicilinas antipseudomona.** (Tipo carbenicilina o piperacilina). Como su nombre indica, pueden actuar contra *Pseudomona* (una bacteria peligrosa que causa infecciones muy graves). (14)

#### **CEFALOSPORINAS**

Son antibióticos en parte similares a las penicilinas, pero a diferencia de aquéllas (que proceden parcial o totalmente del hongo *Penicillium*), las cefalosporinas son totalmente de síntesis química. Las cefalosporinas se clasifican en "generaciones", según el tipo de bacterias que atacan:

**1. Cefalosporinas de 1ª generación:** cefadroxilo, cefalexina, cefalotina, cefazolina.

**2. Cefalosporinas de 2ª generación:** cefaclor, cefuroxima, cefonicid, cefamandol.

**3. Cefalosporinas de 3ª generación:** cefotaxima, ceftriaxona, ceftazidima, cefixima. (31)

### **OTROS ANTIBIOTICOS BETA-LACTAMICOS**

**Imipenem** y **aztreonam** son los prototipos de nuevos grupos antibióticos beta-lactámicos. El **ácido clavulánico** o el **sulbactam** tienen muy poca actividad, pero inhiben la beta-lactamasa que producen muchas bacterias, por lo que se asocian con otras penicilinas para aumentar su actividad.

### **AMINOGLÚCIDOS**

- **Estreptomina.** Actualmente se usa (generalmente asociada) para tratar tuberculosis y brucelosis, y en infecciones raras como tularemia y peste.
- **Neomicina.** Se usa sólo por vía tópica (pomadas, colirios, gotas para los oídos, etc), por su toxicidad. Puede producir alergias de contacto.
- **Gentamicina, Tobramicina, Amikacina, Netilmicina.** Se usan sólo en infecciones graves por microorganismos de los llamados 'gram-negativos'.

Todos los aminoglucósidos son tóxicos sobre el riñón y el oído.

### **MACRÓLIDOS**

La **eritromicina** y fármacos similares (claritromicina, azitromicina, etc) son activos, sobre todo, frente a microorganismos de los llamados 'gram-positivos' y tienen utilidad en muchas infecciones (amigdalitis, infecciones bucales, neumonías, etc), sobre todo en alérgicos a penicilina. Producen molestias de estómago en muchas personas. (11)

## TETRACICLINAS

Las tetraciclinas (oxitetraciclina, demeclociclina, doxiciclina, minociclina, aureomicina...) tienen un espectro de actividad muy amplio. Se utilizan en infecciones de boca, bronquitis, e infecciones por bacterias relativamente raras como rickettsias, clamidias, brucelosis, etc., y en la sífilis en alérgicos a penicilina. Producen molestias de estómago, sobreinfecciones, manchas en los dientes, y crecimiento anormal de los huesos en niños y fetos de mujer gestante. Nunca deben usarse en niños menores de 8 años ni en el 1er. trimestre de gestación. (28)

## CLORANFENICOL

Es un antibiótico de espectro muy amplio, pero puede producir una **anemia aplásica** (falta completa de glóbulos rojos por toxicidad sobre la médula ósea), que puede llegar a ser mortal. Por ello, su empleo se limita al uso tópico en colirios y gotas para los oídos ("*chemicetina*"); así como para infecciones muy graves cuando los otros antibióticos son menos eficaces o más tóxicos, como por ejemplo fiebre tifoidea y algunas meningitis.

## GLICOPEPTIDOS: VANCOMICINA, TEICOPLANINA

Son antibióticos muy activos frente a microorganismos llamados "gram-positivos", incluso los resistentes a penicilinas y cefalosporinas. Por ello se emplean en infecciones hospitalarias graves, sobre todo en alérgicos a penicilina. (33)

## LINCOMICINA Y CLINDAMICINA

Son activos también frente a microorganismos llamados "gram-positivos", pero además pueden con otros microorganismos llamados anaerobios. También se emplean en infecciones de hospital, sobre todo en alérgicos a penicilina. La clindamicina se utiliza tópicamente en algunas infecciones de piel.

## **METRONIDAZOL**

Se utiliza contra unos microorganismos llamados protozoos (*Giardia*, *Tricomona* y otros), y también contra los llamados anaerobios. Dependiendo del tipo de infección, se puede usar por vía oral, intravenosa o en óvulos vaginales.

## **QUINOLOMAS**

Hay 2 subgrupos de quinolonas. Las más antiguas (**ácido nalidíxico**, **ácido pipemídico**) sólo actúan contra algunos microorganismos de los llamados 'gram-negativos' y se utilizan sólo como antisépticos urinarios (en infecciones leves de orina). Las más recientes, o fluoroquinolonas, incluyen fármacos como **norfloxacino**, **ciprofloxacino** y **ofloxacino**, y son activos frente a otras muchas bacterias, incluyendo la llamada *Pseudomona* (una bacteria peligrosa que causa infecciones muy graves).

## **SULFAMIDAS**

Son agentes antimicrobianos sintéticos, bacteriostáticos, con un espectro amplio que abarca la mayoría de los "gram-positivos" y muchos 'gram-negativos'. Actualmente en relativo desuso, a excepción de algunas sulfamidas tópicas (sulfadiazina argéntica, mafenida), y de la combinación **trimetoprim-sulfametoxazol** (o cotrimoxazol) que se usa en infecciones urinarias y bronquiales, en la fiebre tifoidea y en otras infecciones, y que es de elección para el tratamiento y la prevención de la neumonía por el protozoo *Pneumocystis carinii*, que afecta a los pacientes con SIDA. (17)

## V. ANTIBIOTICOS NATURALES.

### **Alternativas con antibióticos naturales.**

Las formulas botánicas actúan de muchas formas como antibióticos: sus funciones incluyen estimulación del sistema inmunitario aumentando la resistencia a la enfermedad infecciosa, estimulando el crecimiento celular al mismo tiempo que inhibiendo el crecimiento bacteriano, reduciendo la inflamación y eliminando los radicales libres. (23)

Algunas de las hierbas, minerales y vitaminas antioxidantes con propiedades antibióticas que se comentan aquí son las siguientes:

**Sello de oro:** Cura y fortalece las membranas mucosas, incrementando la resistencia a las enfermedades infecciosas e inhibiendo la acción de varios microbios que causan anginas estreptocócicas y otras infecciones.

**Ajo:** Estimula el sistema linfático para luchar contra las infecciones y el crecimiento celular al mismo tiempo que inhibe el crecimiento bacteriano.

**Cayena:** Tiene un efecto tónico sobre el sistema inmunitario, con lo que el organismo se vuelve menos vulnerable a los microorganismos invasores.

**Hipérico:** Limpia el tejido y reduce la inflamación.

**Equinacea:** Estimula la respuesta inmunitaria, aumentando la producción de leucocitos, mejorando así la capacidad del cuerpo para resistir la infección.

**Zinc:** Promueve una función inmunitaria potente. Protege al hígado de las toxinas.

**Vitamina C:** Actúa frente a toxinas y contaminantes que dañan las células y causan mutaciones. También aumenta la inmunidad frente a las enfermedades infecciosas.

**Vitamina E:** Combate la enfermedad, protegiendo a la membrana celular. También asiste defendiendo al organismo del ataque de los radicales libres de los compuestos oxidantes.

Extraído de: Woodland Publishing, P.O. Box 160, Pleasant Grove, EE.UU.

**Propóleo o Própolis:** Es una sustancia que fabrican las abejas con sus propias secreciones y la resina que extraen picando las yemas de los árboles. Actúa como antimicrobiano, para afecciones de las vías respiratorias y en el tratamiento de anginas, faringitis o laringitis. Se sabe que el propolis es muy activo frente a una de las especies patógenas responsables de distintas infecciones respiratorias, como puede ser el staphylococcus aureus, además estudios recientes muestran que actúa conjuntamente con otros antibióticos habituales que conocemos, por ejemplo la penicilina. Otras propiedades de este complemento son su actividad como inmunoestimulante, antioxidante, antifúngico, antiviral y antiparasitario.

**Tomillo:** Tiene actividad sobre el aparato respiratorio, sirve para la tos irritativa y espasmódica, laringitis, bronquitis, asma, enfisema y gripe.

Las plantas medicinales son medicamentos y como tales deben ser consumidos bajo la supervisión de un médico o farmacéutico, ya que son los únicos que pueden “aconsejar al paciente” cual es la posología indicada, como debe administrarse e iniciarse el tratamiento y sobre todo, indicarle el tratamiento fitoterápico más adecuado, para evitar contraindicaciones con otros fármacos. Además para garantizar la eficacia del tratamiento con plantas medicinales, los expertos aconsejan emplear productos controlados y estandarizados. (27)



## **VI. USO DE ANTIBIOTICOS EN LA GANADERIA LECHERA.**

Los antibióticos son drogas que se usan para combatir enfermedades causadas por diversos microorganismos tales como la mastitis, la neumonía o infecciones de las patas. Son administrados a los animales en diferentes formas, siendo las más comunes la intramamaria o la inyección intramuscular.

La presencia de residuos de antibióticos en la leche es un problema que aqueja a toda la industria lechera, debido a que cantidades mínimas de antibióticos en la leche o la carne representan un problema de salud pública que no debe ser aceptado, además de ser ilegal.

Se ha determinado que pequeñas cantidades de antibióticos en la leche, cantidades mínimas como 0.003 UI (unidades internacionales) de penicilina/ ml, pueden afectar a una persona que sea alérgica a dicho antibiótico con problemas como ardor en la piel, comezón, asma y shock anafiláctico. Además, existe el problema de la resistencia de los microorganismos a los antibióticos que puede reducir o eliminar por completo su acción y uso en el tratamiento de enfermedades.

Otro problema relacionado con los antibióticos es la clara interferencia en el procesado de queso, mantequilla y yogurt. Su presencia disminuye el ácido y afecta el sabor característico de la mantequilla. En el caso de los quesos, la presencia de antibióticos disminuye el cuajado de la leche y causa una mala maduración del queso.

Basados en estos problemas los residuos de antibióticos en leche han atraído la atención a nivel mundial de los consumidores y de los legisladores generando reglas estrictas que controlan el uso de antibióticos en los ranchos lecheros. (7)

Hay algunas medidas que todo dueño o responsable del manejo del rancho puede adoptar en su explotación a fin de reducir el riesgo de contaminar la leche con antibióticos:

#### 1.-CREAR UN PROGRAMA PRVENTIVO PARA EL CONTROL DE MASTITIS.

Con ayuda de un veterinario se puede implementar un programa de tratamiento de vacas con mastitis en la etapa de lactación pero enfocándose más en el tratamiento durante el periodo seco.

#### 2.- GUARDAR LOS ANTIBIÓTICOS DE UNA FORMA ADECUADA Y ORDENADA.

Separar las medicinas que se pueden utilizar en las vacas que se están ordeñando, aparte de las que se utilizan para vacas que no están produciendo leche. Las etiquetas de las medicinas deben estar en buenas condiciones para que se puedan leer y de preferencia se deben destruir los antibióticos sin etiqueta o los ya caducados.

Aplicar las dosis de la medicina señalada por el veterinario y no exceder la dosis ya que más antibiótico no elimina más microorganismos, pero si aumenta el tiempo de eliminación del cuerpo de la vaca.

#### 3.- SE DEBE RESPETAR LOS TIEMPOS DE DESECHO DE LA LECHE DE VACAS TRATADAS CON ANTIBIÓTICOS.

Dichos tiempos de retiro son diferentes para la leche o la carne y dependen de la sustancia usada en la medicina. No vender leche o carne de vacas que han sido tratadas con antibióticos antes de que haya pasado el tiempo de retiro.

Si por error se ordeñara una vaca tratada con antibióticos adentro del tanque de leche, se debe tirar toda la leche del tanque y volver a lavarlo antes de seguir ordeñando.

Generalmente los tiempos de retiro de la leche y carne vienen marcados en la etiqueta del producto, pero recuerde siempre preguntar al veterinario. (16)

#### 4.-IDENTIFICAR LAS VACAS TRATADAS CON ANTIBIOTICOS.

Es necesario llevar un registro de las vacas tratadas con antibióticos que contenga la fecha de la aplicación, el número o nombre de la vaca, el diagnóstico de la enfermedad, el antibiótico empleado y el tiempo en que la leche debe ser retirada y la carne no puede consumirse.

Es importante marcar todos los animales que han sido inyectados con antibióticos para que puedan ser reconocidos por los ordeñadores y su leche sea retirada del consumo humano. Un buen método es usar una doble marcación en el ganado por ejemplo usando cadenas en el cuello, pintar con crayón para marcar ganado, las patas y la ubre del animal, o usar bandas en las patas.

Lo más recomendable es separar las vacas tratadas del resto del hato lechero y ordeñarlas al final. Se debe entrenar a los empleados en el uso de los registros y ser consistentes con las marcas para identificar a los animales.

Se debe realizar un examen de la presencia de antibióticos en la leche para cada vaca que ha sido tratada, antes de volver a utilizar su leche para consumo humano.

#### 5.- EXÁMENES DE ANTIBIÓTICOS QUE SE PUEDEN LLEVAR A CABO EN LA GRANJA.

Hay muchos exámenes que se han desarrollado con el fin de que puedan ser usados en la granja sin necesidad de un laboratorio, que ayudarán al ranchero a determinar si la leche esta libre de antibióticos.

Algunos exámenes han sido criticados por que algunas veces dan resultados positivos aún cuando la leche estaba libre de antibióticos; pero en realidad se debe a fallas en el manejo del protocolo o a que muchos de estos productos determinan cantidades mínimas de antibióticos aún por debajo del nivel recomendado. (16)

Hay 2 pruebas, más usadas comercialmente para determinar la presencia de antibióticos en leche en las granjas lecheras. **El Delvotest P**, Introducido en los años 70 que utiliza una bacteria (*Bacillus stearothermophilus* variedad calidolcatis), que produce un ácido y causa que el reactivo de color rosado, se torne amarillo. La presencia de antibióticos reduce la formación del ácido, así un color azul o morado se observa en una muestra positiva. La prueba requiere de 2 ½ horas para incubación aunque es simple de elaborar. Las cantidades mínimas de antibióticos que detecta son 0.004 a 0.005 unidades/ml.

La otra prueba es **el Snap Test**, que es una prueba más rápida que la anterior. El proceso esta compuesto por tres pasos:

a) tomar con la pipeta de la prueba una muestra de la leche contaminada y depositarla en el tubo, dicha muestra es incubada a 45° C +/- 5° C por 5 minutos para detectar beta-lactamatos; por 2 minutos si se quiere para tetraciclinas.

b) verter la leche en la caja de la prueba y activarla cuando la leche este pasando el círculo de activación.

c) leer los resultados después de 4 minutos para las pruebas con beta-lactamatos y a los 7 minutos para las pruebas de tetraciclina. No leer el resultado antes de que haya pasado el tiempo de la prueba. (3)

## **VII. PRESENCIA DE ANTIBIÓTICOS EN LECHE.**

La contaminación de la leche con antibióticos ocasiona graves problemas en la salud pública y en los procesos tecnológicos. Otro riesgo de los antibióticos presentes en la leche, es el desarrollo de microorganismos patógenos y la reducción en la síntesis de vitaminas en el hombre. (23)

La industria lechera tiene como propósito el ofrecer al consumidor, un producto en óptimas condiciones de calidad, por lo tanto la leche que se destina al consumo humano debe estar libre de cualquier tipo de alteración, adulteración y contaminación. El desafío principal para quienes están involucrados en el sector lechero no solo es producir mayor cantidad de leche, sino de alta calidad.

Los residuos de medicamentos en leche, han creado polémica en cuanto a la legislación sanitaria de los alimentos, organismos internacionales como la FAO (Organismo de las Naciones Unidas para la Alimentación) y la OMS (Organización Mundial de la Salud), han establecido límites máximos de residuos de medicamentos presentes en la leche, con el fin de evitar que la leche contaminada en concentraciones mayores a los permitidos sea comercializada.

La consecuencia de la presencia de residuos de antibióticos en la leche radica en 2 grandes problemas:

1.- En Salud pública de forma indirecta, a personas con hipersensibilidad a ciertos medicamentos (generalmente penicilinas), así como la inducción de fenómenos de resistencia bacteriana a los antibióticos por la ingestión de bajas dosis, que puede causar una alteración en la microflora intestinal del hombre.

2.- En la industrialización de leche en la elaboración de derivados lácteos fermentados como el yogurt y el queso, por inhibición de la capacidad de fermentación que provoca un producto de mala calidad. (1)

A continuación se detallan algunos antibióticos usados en ganado lechero y sus periodos de restricción.

<b>PERIODOS DE RETIRO ESTABLECIDO POR LA FDA.</b>		
<b>Ingrediente activo</b>	<b>Numero de ordeños.</b>	<b>Horas de restricción.</b>
Ampicilina	4	48
Dihidroestreptomicina	4	48
Eritromicina	6	72
Furosemida	4	48
Penicilina G procainica	4	48
Penicilina G procainica con Dihidroestreptomicina	4	48
Sulfadimetoxina	5	60
Cefalosporina	0	0

\*Los residuos en leche de la Cefalosporinas, están por debajo de los niveles establecidos como seguros por la FDA, pero el período de retiro depende del caso clínico y de las políticas de restricción de antibióticos en leche. A continuación establecemos el período de retiro general para la Cefalexina y para el Ceftiofur. (6)

<b>SUSTANCIA FARMACOLOGICAMENTE ACTIVA</b>	<b>MRL (µG/KG)</b>
Bencilpenicilina	
Ampicilina	4
Amoxicilina	
Cloxacilina	
Trimethoprim	50
Tylosin	
Sulfonamida	100
Tetraciclina	
Espiramicina	200
Eritromicina	40
Ceftiofur	500
Cefapirina	50
Neomicina	500
Espectinomicina	200
Estreptomicina	
Dihidroestreptomicina	200
Gentamicina	100

\*Cantidades máximas (MRL= maximum residuo limit) de antiinfectivos permitidos en leche.

La tendencia en el uso de antibióticos en vacas en producción debe dirigirse hacia el uso racional de medicamentos, al estricto control del período de retiro y a la prescripción obligada por parte del médico veterinario, con indicaciones claras y precisas. Además de esto, es necesario establecer un programa integral de control de mastitis adecuado a cada explotación lechera. (6)

## **VIII. RESIDUOS ANTIMICROBIANOS EN LECHE.**

### **8.1 Normas sanitarias y conceptos de residuos.**

La presencia de concentraciones de antibióticos en leche que son superiores a las permitidas por normas sanitarias recibe, en general, la denominación de "residuos", "concentraciones residuales" o "inhibidores" y estas son detectadas por diferentes métodos: químicos, químico-físicos o microbiológicos, tarea que realizan organizaciones gubernamentales o privadas con fines de protección de la salud o de evitar alteraciones en procesos de industrialización de la leche.

Como es fácil de comprender, la mayor parte de las muestras de leche que contienen concentraciones residuales corresponden a vacas que han recibido tratamiento con antibióticos por distintas vías, tanto a nivel sistémico como local: intramamario o intrauterino. (29)

Desde el advenimiento de los antibióticos como principal elemento de lucha antibacteriana, ha existido preocupación por organismos de países de gran desarrollo lechero y que han dictado normas que han sido acogidos por otras naciones. Así, en 1962, la Food and Drug Administration (FDA) de Estados Unidos dictó normas de control de antimicrobianos en alimentos de origen animal estableciendo sanciones para quienes contravengan estas disposiciones. Por otra parte, en Inglaterra, algún tiempo después, el Milk Marketing Board introduce, con carácter obligatorio, un test de residuos en leche y dicta normas sobre manejo de antibióticos en la vaca lechera. A fines de la década del 60, la Organización Mundial de la Salud (OMS) y otros organismos internacionales (FAO) establecen normas con fines de información y orientación de los países miembros, respecto de las concentraciones de residuos permitidas en leche de antibióticos de uso frecuente en bovinos de leche, listado que ha ido incrementando en número de acuerdo a la incorporación de nuevos agentes antibacterianos. (32)

En la actualidad se cuenta con un listado que permite conocer las concentraciones máximas permitidas y su detección por diversos métodos.



En el cuadro 1 se presenta una lista de antibióticos y las concentraciones máximas permitidas en la leche. Como ha sido mencionado, el concepto de valor referido a concentraciones máximas aceptadas corresponde a una realidad y no al deseo ideal de exigir un producto totalmente exento, situación no siempre posible de alcanzar. (32)

**Cuadro 1**  
Residuos de algunos antibióticos en leche.  
Niveles de tolerancia\* según recomendaciones OMS y FDA\*\*

Antibióticos (ug/ml)	FDA	OMS
<i>Betalactámicos</i>		
Ampicilina	0,01	0,01
Amoxicilina	0,01	-
Penicilina G (Na, K)	-	0,006
Cloxacilina	0,01	0,02
Cefapirina	0,02	0,01
<i>Aminoglicósidos</i>		
Estreptomina	0,125	0,2
Gentamicina	0,03	-
Neomicina	0,15	0,15
<i>Misceláneos</i>		
Tetraciclina	0,08	0,1
Oxitetraciclina	0,03	0,1
Cloranfenicol	Cero	Cero
Novobiocina	0,15	0,10
Sulfaderivados	0,01	-
Eritromicina	0,05	0,04

\* Concentraciones máximas permitidas en leche para consumo humano.

\*\* Trabajos recientes realizados por alumnos en tesis en el Laboratorio de Farmacología han establecido, de un modo preliminar, períodos de resguardo para una nueva oxitetraciclina de acción prolongada con un cosolvente diferente a la pirrolidona, equivalentes a períodos entre 96-156 horas con la dosis tradicional de 20 mg/kg i.m. Asimismo para Amoxicilina L.A., el período de resguardo fue de 36 horas para la dosis de 10 mg/kg y de 60-72 horas para la dosis de 20 mg/kg que corresponde a un fenómeno de dosis-dependencia.

Las consecuencias de entregar leche con residuos a una planta receptora se expresan por rechazo o menor precio por cuanto no sólo involucran un riesgo para la salud del consumidor humano o animal sino que, además, interfieren con los procesos de industrialización que se llevan a cabo en presencia de microorganismos cuyo desarrollo y función son inhibidos. (15)

Esta situación también puede ocurrir, aunque es raro en la actualidad, a nivel de productos lácteos exportados; sin embargo, cada país que exporta o importa, cuenta con los elementos de control sanitario.

El conocimiento de las "concentraciones residuales" y los estudios sobre cinética de antibióticos, especialmente de la evolución de las concentraciones lácteas post administración sistemática o intramamaria, han permitido establecer el concepto de "período de resguardo", también llamado "tiempo de espera" o "tiempo de supresión" e incluso "período de suspensión" y que corresponde al tiempo, en horas o días, que media entre el fin de una terapia sistémica o local (intramamaria o intrauterina) y el momento en que las concentraciones de antibióticos en leche (o carne) se encuentra en niveles de "máxima tolerancia" de acuerdo a normas dictadas por la Organización Mundial de la Salud o el FDA. El respeto de los períodos de resguardo significa que la leche se encuentra apta para el consumo de la población. (24)

El período de resguardo es variable por los diferentes factores que involucran la estructura fisicoquímica del antibiótico, excipientes y las condiciones de administración, farmacodinamia y cinética en la vaca lechera. Al respecto, es importante recordar las distintas presentaciones farmacéuticas y cuyo desarrollo permite contar con fármacos de larga acción, acción rápida o intermedia y cuya cinética se ha estudiado en parte. Así, en la actualidad el FDA ha desarrollado un sistema o base de datos con estudios cinéticos de numerosos antibióticos y que sirven no sólo para conocer los límites residuales sino, además, información sobre concentraciones útiles desde el punto de vista clínico-farmacológico.

En todo caso, siendo variables los períodos de resguardo y con variaciones entre los de algunos países, se aceptan los valores de la OMS dado que han sido establecidos por numerosos estudios entre los que destacan la incidencia o frecuencia de reacciones alérgicas en humanos en contacto con productos lácteos con residuos, toxicidad en animales experimentales o domésticos, estudios de actividad antimicrobiana "in vitro"; en fin, múltiples investigaciones que concurren al fin de protección de la salud. (4)

Es importante reiterar que en USA y diversos países europeos se actualiza este aspecto y se introducen las modificaciones pertinentes con fines de orientación y educación hacia el sector productivo de tal modo que exista comprensión hacia las medidas de manejo que imponen los médicos veterinarios en los planteles lecheros y en las plantas receptoras.

Como se aprecia, existe legislación sanitaria que cuenta con un control eficiente. Como corolario de estas normas de manejo terapéutico en la vaca lechera fluyen naturalmente con IQ cual el uso de antibióticos se hace más eficiente. En el cuadro 2 se presentan períodos de resguardo de antibióticos de uso frecuente en ganado lechero. (5)

**Cuadro 2**  
 Períodos de resguardo de antibióticos\*  
 de uso en ganado lechero por varias vías

<b>Antibióticos</b>	<b>Períodos de resguardo**</b>
Ampicilina inyectable	48 horas
Ampicilina intramamaria	72 horas
Penicilina sódica inyectable	48 horas
Penicilina procaina inyect., intramamaria	96 horas
Penicilina benzatina	9 días
Cloxacilina benzatina intramamaria	25-30 días
moxicilina inyectable L.A.	96 horas
Oxitetraciclina Iny. HCL	96 horas
Oxitetraciclina L.A. (Pirrolidona)	14 días
Oxitetraciclina Iny. (Acetamida)	9 días
Oxitetraciclina Tab. uterinas	96-112 horas
Cloranfenicol inyectable	72 horas##
Gentamicina inyectable	48 horas
Estreptomicina inyectable	48 horas
Canamicina inyectable	48 horas
Cotrimoxazol inyectable	48-72 horas
Novobiocina mamaria retard.	15 días

\* Períodos de resguardo aceptados.

\*\* Período en que se recomienda u obliga descartar la leche para consumo humano e industrialización.

## Prohibido en Estados Unidos su uso en animales destinados a consumo humano bajo cualquier forma.

## **IX. IMPORTANCIA DEL ANALISIS DE ANTIBIOTICOS EN LECHE.**

El monitoreo de antibióticos en leche es importante dadas las repercusiones que pueden tener en la salud de los consumidores puesto que existen personas alérgicas a los antibióticos y su presencia aun en pequeñas cantidades en la leche pueden traer como consecuencia una reacción alérgica, es también importante su análisis por los problemas tecnológicos que pueden presentarse en la fabricación de algunos productos como queso o yogurt al utilizar materia prima con residuos de antibióticos.

Por la gran importancia que tiene el asegurar que la leche este libre de residuos, la comunidad Europea al igual que la E.U. han establecidos limites máximos de residuos permitidos para la leche, para cumplir con estas especificaciones existen diferentes pruebas que nos permite identificar la presencia de antibióticos en leche. (9)

### **9.1 Pruebas para el monitoreo de antibióticos.**

Las pruebas para el análisis de antibióticos en leche se han clasificado en dos grandes grupos:

-PRUEBAS MICROBIOLÓGICAS. Estas pruebas están basadas en la inhibición del crecimiento microbiano. Ofrece la gran ventaja de detectar una amplia gama de antibióticos además de ser económicas. Su formato puede ser en tubos o en placas y el tiempo de la prueba varia entre 2.15-2.45 hrs.

-PRUEBAS RAPIDAS. Estas pruebas normalmente se utilizan como, complemento a las pruebas microbiológicas, dado que presentan un grupo de antibióticos en particular. Las pruebas se basan en el uso de inmunoreceptores o anticuerpos específicos para el antibiótico que se desea analizar. (13)

## **X. DETECCION DE RESIDUOS DE ANTIBIOTICOS EN LECHE.**

Los antibióticos son sustancias de origen natural simi-sintético o sintético que matan o inhiben el crecimiento de los microorganismos incluyendo bacterias y hongos. Dependiendo de su toxicidad sobre los microorganismos se dividen en antibióticos de tipo bactericida y bacteriostático. Un antibiótico de tipo bactericida es el que disminuye contra el tiempo el número de microorganismos en el hospedero, en tanto que el de tipo bacteriostático mantiene constante la población o número de microorganismos contra el tiempo. El primer antibiótico (penicilina) fue descubierto en 1928 cuando Alexander Fleming descubrió accidentalmente la penicilina y hacia los años 40 la demostración de las sulfamidas como agentes inhibidores del crecimiento de microorganismos.

Desde entonces han sido introducidos como herramienta terapéutica numerosos antibióticos que han sido clasificados en familias dependiendo de su estructura química o por el mecanismo biológico por el cual inhiben la actividad metabólica y crecimiento de los microorganismos (tabla No 2). Dependiendo de tipo de microorganismos sobre los cuales posee un efecto, se dice que los antibióticos pueden ser de amplio espectro si actúa sobre bacterias Gram positivas y Gram negativas o si es sobre un solo grupo se dice que son de espectro reducido. (10)

Los antibióticos han sido utilizados tanto en medicina humana como veterinaria, bien sea como agentes terapéuticos o profilácticos para el control y prevención de infecciones. En 1998, en los Estados Unidos de América (USA), de los aproximadamente 50 millones de libras de antibióticos producidas la mitad fueron utilizadas en pacientes hospitalizados y en cuidado comunitario y el ochenta por ciento de la mitad remanente (20 millones) en el campo veterinario. Además, los antibióticos han sido utilizados en agricultura bajo la denominación de "pesticidas"; dentro de estos encontramos la tetraciclina y estreptomina. De acuerdo con informes de la Agencia de Protección de Ambiente (EPA), 300.000 libras de antibióticos son asperzadas en árboles frutales en USA. (20)

Los antibióticos aprobados para uso en medicina veterinaria pertenecen a alguna de las familias químicas establecidas. De acuerdo con reporte del centro para el control y prevención de enfermedades infecciosas (CDC), en USA han sido aprobados 17 antibióticos para uso en veterinaria incluyendo familias de las penicilinas, eritromicina y tetraciclinas que son importantes para el tratamiento de infecciones en humanos. Las tablas No 2 y 3 describen los antibióticos aprobados para uso en medicina veterinaria en USA y el Reino Unido (UK). En los Estados Unidos (USA) el uso de antibióticos en medicina veterinaria ha sido definido por el Comité Nacional para Estándares de Laboratorios Clínico (NCCLS) y clasificado en cinco categorías.

1. Antibióticos para control. Es la utilización de un antibiótico en un hato dentro de la cual la morbi-mortalidad excede los límites mínimos normales.
2. Prevención/profilaxis. Es la administración de un antibiótico a animales sanos que son considerados estar en riesgo de infección, pero sin que se hayan presentado síntomas ni haya sido aislado un agente etiológico.
3. Metafilaxis. Término utilizado cuando un antibiótico es utilizado en un hato dentro del cual hay algunos animales enfermos pero este es administrado a todos.
4. Terapia, control y prevención. Cuando un tratamiento con antibióticos es necesario, es administrado con la alimentación o con el agua. Tratamiento individual es impráctico en aves pero puede ser considerado en bovinos y porcinos.
5. Promotor de crecimiento. El efecto promotor de crecimiento fue observado en 1940 cuando aves alimentadas con productos derivados de la fermentación de tetraciclinas, mostraron un crecimiento más rápido que aquellos que no recibieron este aditivo. El mecanismo por el cual se produce este efecto es aún desconocido. (26)

Tabla No 2 Antibióticos aprobados por la FDA para uso en hatos de doble propósito como promotores de crecimiento o terapéuticos (1998)

Gentamicina	Tilmicosina	Salinomicina
Furamazona	Tetraciclina	Sulfametoxina
Eritromicina	Estreptomina	Sulfametacina
Dihidrostreptomina	Penicilina	Sulfaetoxipiridazina
Clortetraciclina	Oxytetraciclina	Sulfadimetoxina
Ceftiofur	Neomicina	Sulfaclorpiridazina
Bacitracina	Monensina	Sulfabromometazina
Ampicilina Amoxicilina	Lacalocid	
	Tilosina	

Tabla No 3 Antibióticos de uso terapéutico aprobados en el Reino Unido (UK)

Ampicilina	Amoxicilina	Cloxacilina
Apramicina	Baqueloprina	Dihidrospreptomina
Penicilina	benzatinica	Enrofloxacina
Benzil	Penicilina	Eritromicina
Cefquinoma	Ceftiofur	Lincomicina
Cefalexina	Cefoperazona	Marbofloxacina
Cefuroxime	Cefalonium	Neomicina
Cloranfenicol	Clortetraciclina	sulfato Novobiocina
Acido clavulanico	Tetraciclina	Oxytetraciclina
Hidroclorato	Acido oxolinico	Penicilina procainica Spectinomicina
Fenoximetil	Penicilina.	Spiramicina
		Streptomina
		Sulfadiazina
		Sulfadoxina
		Tiamulina
		Tilmicosina
		Trimetropin
		Tylosina



Mientras algunos de los antibióticos aprobados como aditivos en alimento para animales como promotores de crecimiento y profilaxis como Bacitracina, Bambermicina y Carbadox tiene poca o nula utilización en medicina humana, productos utilizados en profilaxis y terapia están relacionados con antibióticos utilizados en medicina humana.

Estos antibióticos incluyen;  $\beta$ -lactámicos (penicilinas y cefalosporinas), sulfonamidas con o sin trimetropin, tetraciclinas, macrólidos, lincosaminas, estreptograminas y quinolonas incluyendo fluoroquinolonas lo que puede tener algún efecto nocivo en la salud humana. (22)

## **XI. CLASIFICACIÓN DE ANTIBIÓTICOS POR MECANISMO DE ACCIÓN.**

Los antibióticos se clasifican dependiendo de su estructura química en familias (p.e  $\beta$ -lactámicos, macrólidos, tetracilcinas, etc), estructura química que confiere propiedades particulares de afinidad por el sitio blanco de acción donde se ejerce la actividad antimicrobiana.

Así cada grupo de antibióticos posee una afinidad particular por una estructura celular determinada inhibiendo un proceso celular en particular; dentro de las rutas metabólicas afectadas por la acción de los antibióticos se tienen: síntesis de peptidoglicano, síntesis de proteínas, síntesis de RNAm, síntesis de DNA, síntesis de nucleótidos. La tabla No 4 resume el mecanismo de acción de los antibióticos por familia química. (10)

Tabla No 4 Antibióticos: Clasificación por mecanismo de acción	
Mecanismo de acción	Antibiótico
Bloqueo síntesis de pared por inhibición de entrecruzamiento de peptidoglicano	Penicilina, ampicilina, ticarcilina, piperacilina, imipenem, aztreonam, cefalosporinas
Bloqueo síntesis de peptidoglicano	Bacitracina, Vancomicina
Bloqueo síntesis de proteínas a nivel de la sub-unidad 50S	Cloranfenicol, eritromicina/acrolidos, lincosaminas, clindamicina, streptograminas (quinupristina, dalfopristina)
Bloqueo síntesis de proteínas a nivel de la subunidad 30S	Aminoglucosidos y tetraciclinas
Bloqueo síntesis de nucleótidos	Sulfonamidas, trimetropin
Bloqueo de DNA topoisomerasa	Quinolonas
Bloqueo síntesis de UNAM	Rifampicina
Disrupción integridad de membrana bacteriana.	Polimixina.

## **XII. USO CLÍNICO DE ANTIBIÓTICOS.**

El principal objetivo de la administración de un antibiótico para tratamiento de una infección es la erradicación del patógeno tan rápido como sea posible con los menores efectos adversos o tóxicos para el receptor. Para esto el antibiótico debe unirse a un sitio blanco específico sobre el microorganismo. Aun cuando el sitio de unión es diferente para cada familia de antibióticos el principio es el mismo. (25)

Para lograr su efecto el antibiótico debe alcanzar una concentración suficiente en el sitio de la infección para unirse a un número adecuado de moléculas funcionales de la estructura blanco y durante un tiempo determinado con el fin de inhibir el crecimiento bacteriano. El efecto antibiótico está determinado por la farmacocinética y la farmacodinamia de cada antibiótico, parámetros farmacológicos que están relacionados con la estructura química de cada antibiótico y la velocidad de absorción. Los parámetros farmacocinéticos como farmacodinámicos del antibiótico determinan la concentración mínima bactericida (MBC) y concentración mínima inhibitoria (MIC), parámetros relacionados directamente con la concentración máxima de antibiótico en sangre y el tiempo de duración del efecto antimicrobiano está determinado por la velocidad de absorción y de eliminación del antibiótico. Así, la relación área bajo la curva (AUC) de la cinética de absorción-eliminación concentración mínima inhibitoria, (AUC/MIC) es un parámetro farmacodinámico fundamental. Este parámetro determina el grado para el cual la concentración de antibiótico plasmático y el tiempo de exposición exceden el mínimo necesario para interferir con el ciclo celular de la bacteria. Una relación AUC/MIC alta denota una alta probabilidad de erradicación del patógeno causante del proceso infeccioso.

En este contexto, tanto la ubicación del patógeno dentro del hospedero como el tipo de patógeno (Gram positivo/Gram negativo) son de vital importancia para la selección del antibiótico, debido a la distribución del antibiótico en los diferentes tejidos del animal. No todos los antibióticos se distribuyen y alcanzan concentraciones mínimas inhibitorias adecuadas en todos los tejidos. (30)

Para obtener un efecto antimicrobiano efectivo sobre un microorganismo se debe alcanzar una concentración de aproximadamente cinco veces la MIC en el sitio de la infección. La tabla No 5 describe el uso clínico de antibióticos en relación con el patógeno causante del proceso infeccioso y el sitio de infección en algunos casos. (30)

Tabla No 5 Antibióticos: Usos clínicos	
Antibiótico	Uso
Ampicilina / amoxicilina	Espectro extendido; activas contra cocobacilos Gram negativos y Gram positivos (Hemophilus influenzae, Escherichia coli, Listeria monocytogenes, proteus mirabilis, Salmonella, enterococos
Carbenicilina/ticarcilina/piperacilina	Espectro extendido; cocobacilos Gran negativos y especies de Pseudomona
Cefalosporinas de primera generación	Efectivas contra cocos Gram positivos, Proteus mirabilis,, Escherichia coli, Klebsiella pneumoniae
Cefalosporinas de primera generación	Efectivas contra cocos Gram positivos, Haemophilus influenzae, Enterobacter aerogenes, Neisseria species, Proteus mirabilis, E. coli, K. pneumoniae, Serratia marcescens
Aztreonam	Activo contra cocobacilos Gram negativos; Klebsiella, Pseudomona, Serratia, no activo contra cocos Gram positivos ni anaerobios
Imipenem/ciclastatina	Activos contra cocos Gram positivos, anaerobios y cocobacilos Gram negativos, efectivo contra Enterobacter
Vancomicina	Droga de elección contra organismos Gram positivos multiresistentes Staphylococcus aureus, Clostridium difficile

<p>Aminoglucosidos: Gentamicina, neomicina, tobramicina, streptomina, amikacina,</p>	<p>Infecciones severas por cocobacilos Gram negativos, efecto sinergico con <math>\beta</math>-lactamicos</p>
<p>Tetraciclinas: Tetracyclina, doxycyclina, minocyclina, demeclocyclina,</p>	<p>Expectro extendido; efectivos contra Vibrio cholerae, Chlamydiae, Mycoplasma pneumoniae, Borrelia burdorferi, Rickettsia, tularemia</p>
<p>Macrolidos: Erytromycina, azitromycina, claritromycina</p>	<p>Infecciones de tracto respiratorio; Mycoplasma, Legionella, Chlamydia, Neisseria y Streptococcus</p>
<p>Cloranfenicol</p>	<p>Infecciones por Haemophilus influenzae, Neisseria meningitidis, Streptococcus pneumoniae, Chlamydias y Rickettsia</p>
<p>Clindamycina</p>	<p>Infecciones por organismos Gram positivos anaerobios, Bacillus fragilis, Clostridium perfringens</p>
<p>Sulfonamidas</p>	<p>Activo contra microorganismos Gram positivos y Gram negativos, Nocardia y Chlamydias</p>
<p>Trimetropin</p>	<p>Utilizado en combinación con Sulfonamidas (trimetropinsulfatoxazol), activo contra Salmonella y Shigella</p>
<p>Fluoroquinolonas</p>	<p>Activo contra microorganismos Gram negativos (Pseudomona, Neisseria) y algunos Gram positivos</p>
<p>Metronidazol</p>	<p>Activo contra Giardia, Entamoeba, TrichomonasGardnerella vaginalis, bacterias anaerobias (Bacteroides,Clostridium)</p>

### **XIII. USO DE ANTIBIÓTICOS EN AGRICULTURA**

Hace aproximadamente 50 años la FDA aprobó el uso de antibióticos en alimentos veterinarios en concentraciones subterapéuticas o bajas dosis para ayudar a los animales crecer mas rápidamente incrementar la producción de carne y prevenir la enfermedades infecciosas. El incremento en la utilización de antibióticos tanto en animales como humanos durante las dos últimas décadas ha generado problemas en salud pública debido a la aparición de patógenos resistente y multiresistente a antibióticos en bacterias que se diseminan de forma antropro-zoonotica e infectan a las dos especies. De acuerdo con reportes de la CDC, dentro de los patógenos de mayor importancia en salud publica por su incremento el perfil de resistencia se tienen Salmonella, Escherichia coli O157 H7, Campylobacter, Enterococcus y Staphylococcus aureus. Debido a este fenómeno que afecta la salud pública, agencias internacionales como la FDA, la Organización Mundial de la Salud (WHO) y el departamento de Agricultura de los Estados unidos (USDA) han reglamentado en la última década el uso sub-terapéutico de antibióticos en animales. El 90% de los antibióticos utilizados en agricultura se dosifican en dosis sub-terapéuticas y dentro de estos se tienen antimicrobianos de la familia de las tetraciclinas, penicilinas, estreptomycin, quinolonas y sulfonamidas y otros antibióticos de uso humano, que de acuerdo a reportes se estimo un consumo de 24.6 millones de libras anualmente. (8)

### **XIV. RESIDUOS DE ANTIBIÓTICOS EN ALIMENTOS E IMPLICACIONES EN SALUD HUMANA.**

Debido a sus propiedades farmacocinéticas y farmacodinámicas, los antibióticos se distribuyen en los diversos tejidos y fluidos animales permaneciendo por tiempo variable en cada uno de ellos. En los productos de consumo humano derivados de la industria pecuaria (carnicos, lácteos, huevos), los antibióticos puede permanecer por un largo periodo de tiempo. Los antibióticos acumulados en carne y excretados a través de la leche pueden tener efectos nocivos sobre la salud humana en personas susceptibles a estos.

Dentro de las reacciones adversas a antibióticos reportadas en humanos se tiene: alergias ( $\beta$ -lactámicos, sulfonamidas), intolerancia gástrica (macrólidos), discrasias sanguíneas, nefrotoxicidad y ototoxicidad (aminoglucosidos), y efectos teratogénicos (quinolonas/claritromicina).

Debido al desarrollo de reacciones adversas a los antibióticos en humanos y a que la concentración del antibiótico en el alimento puede tener un efecto sobre la flora microbiana intestinal del humano la FDA ha reglamentado el uso de los mismos y determinado el tiempo de retiro con el fin de establecer el tiempo en el cual la concentración del antibiótico ha descendido lo suficiente para hacer seguro el consumo de productos carnicos y lácteos para humanos. (14)

## **XV. MÉTODOS PARA DETECCIÓN DE RESIDUOS DE ANTIBIÓTICOS EN LECHE**

Alimentos derivados de la industria agrícola contaminados con antibióticos pueden afectar seriamente la salud del consumidor causando reacciones alérgicas e incremento de la resistencia a antibióticos, además de las pérdidas económicas para el productor. En algunas ocasiones, los antibióticos son utilizados en alimentos a bajas concentraciones para prevenir infecciones en momento críticos durante la vida del animal como lo son el transporte y el destete. En productos lácteos el riesgo de contaminación de la leche por antibióticos es mayor que en productos carnicos. Algunos de los parámetros más comunes que afectan los límites máximos de residuos (MRL) de antibióticos en leche son:

- Uso extendido y altas dosis
- No tener en cuenta los tiempos de retiro para cada antibiótico
- Fallas en la historia clínica de animales
- Prolongado tiempo de eliminación
- Equipo de ordeño contaminado
- Fallas en la identificación de animales en tratamiento
- Mezclar leche de animales tratados y no tratados
- Compra de animales sin historia clínica
- Utilización de terapias de periodo seco en vaca lactante

Para leche cruda en planta de pasteurización el test más comúnmente utilizado para detección de antibióticos es el Delvo SP, dependiente del rápido crecimiento y acidificación del medio por el *Bacillus stearothermophilus* var. *calidolactis*. Este test requiere un tiempo de incubación de 2 horas 30 minutos. La tabla No 6 describe los métodos microbiológicos más utilizados.

Así, para eliminar las pérdidas de tiempo en los puntos de toma de muestra en la planta se han implementado tests rápidos para detección de MRL antes de la utilización del Delvo test SP.

Un residuo de una droga es definido como toda sustancia con actividad farmacológica, principio activo o su metabolito el cual permanece en todo alimento obtenido de un animal, para el cual el producto médico veterinario en estudio ha sido administrado. Un límite máximo de residuo (MRL) es definido como la concentración máxima de una sustancia resultante del uso de producto médico veterinario el cual está legalmente aceptado y es expresado en microgramos ( $\mu\text{g}$ ) por kilogramo de producto. (12)

<b>Tabla No 6 Ensayos de inhibición microbiana para detección de antibióticos en leche</b>				
<b>Ensayo</b>	<b>Manufacturado</b>	<b>Tiempo por ensayo</b>	<b>Antibiótico detectado</b>	<b>Tipo de reacción</b>
Delvotest SP kit	Gist-brocades/DSM	2h 30 min	Amplio espectro	Cambio de color
Copan test (CH ATK)	Copan Italia SpA	2h 30 min – 3h	Amplio espectro	Cambio de color
Charm Farm test	Charm Sciences	2h 30 min – 3h	Amplio espectro	Cambio de color
Charm AIM-96	Charm Sciences	4 hr	Amplio espectro	Cambio de color



## **XVI. ENSAYOS RÁPIDOS PARA DETECCIÓN DE ANTIBIÓTICO EN LECHE CRUDA.**

**Parallux kit.** Es un ensayo en capilar basado en un inmunoensayo de tipo fluorescente. Permite detectar antibióticos de tipo  $\beta$ -lactámico, sulfonamidas y tetraciclinas. El ensayo tiene un tiempo de ejecución de 8 minutos. Este sistema ha demostrado ser sensitivo y específico de acuerdo con los parámetros de la FDA; detecta penicilina G 5 ppb, ampicilina, amoxicilina y cloxacilina 10 ppb, cefapirina 20ppb y ceftiofur 50ppb.

**IDEXX SNAP kit.** Permite detectar  $\beta$ -lactámicos y tetraciclinas en leche cruda, es un ensayo enzimático de unión a receptor. Detecta penicilina 2-4 ppb, tetraciclina 30 ppb, ticarcilina 50 ppb. Toma alrededor de 10 minutos.

**Charm MRL test.** Permite detección de antibióticos  $\beta$ -lactámicos, sulfonamidas, tetraciclinas y quinolonas; el kit viene con tiras de análisis separadas para cada uno de los antibióticos antes mencionados y toma alrededor de 9 minutos. Puede ser aplicado a leche cruda, animales individuales y leche en tanque de almacenamiento. Detecta penicilina 4 ppb, dicloxaciclina 30 ppb

**Beta STAR kit.** Permite la detección de antibióticos  $\beta$ -lactámicos, es un ensayo de unión a receptor realizado en dos pasos. El tiempo de ensayo es de cinco minutos.

**DSM DELVO X-PRESS  $\beta$ L-II kit.** Es un ensayo rápido competitivo receptor-enzima que detecta un amplio rango de antibióticos  $\beta$ -lactámicos en leche. El tiempo de detección es menor a siete minutos. El color desarrollado es inversamente proporcional a la concentración del antibiótico. (27)

## **XVII. BIBLIOGRAFIA**

- 1.- Acometiendo J.E., D.P. Wensen, Residuos antibióticos de prevención en leche. NC State University, College of Agriculture & Life Sciences, 2005.
- 2.- ACUERDO DE COMPETITIVIDAD DE LA CADENA LÁCTEA COLOMBIANA, Ministerio de Agricultura y Desarrollo Rural Ministerio de Comercio Exterior Ministerio de Desarrollo Económico Ministerio de Salud Instituto Interamericano de Cooperación para la Agricultura- IICA – ACOLECHE ANALAC Asociación de Procesadores Independientes de la Leche ANDI - Cámara de la Industria de Alimentos FEDECOLECHE FEDEGAN. Bogotá, Julio de 2004.
- 3.- Alberts, Bruce y Colaboradores. "Bioquímica Molecular de la Célula" Editorial OMEGA Tercera Edición Barcelona, 2005
- 4.- Althaus, R. L., Torres, A., Montero, S. B, and Molina, M. P. "Detection Limits of Antimicrobials in Ewe Milk by DelvoTest Photometric Measurements." Journal of DairyScience. 2003: Vol. 86, No. 2, pp. 457-463
- 5.- Alaís, C. (1971). *Ciencia de la Leche*. México, D.F., Compañía Editorial Continental.
- 6.- Badui Dargal, Salvador (2006). *Química de los Alimentos*. México, Pearson Educación. ISBN 970-26-0670-5.
- 7.- Bates, J., Jordens, J.Z. and Griffiths D.T. Farm animals as a putative reservoir for vancomycin-resistant enterococcal infection in man. Journal of Antibiotics and Chemotherapy 2004. 34: 507–516.
- 8.- BLAHA, Th. Epidemiología y aseguramiento de calidad: Aplicaciones a nivel de seguridad alimenticia. Preventive Veterinary Medicine, Vol 39, 2007.
- 9.- BLOWEY, Roger; EDMONSON, Peter. Control de mastitis en hatos lecheros; una guía práctica e ilustrada. Farming Press Books, Gran Bretaña, 2006.

- 10.-Brock, Thomas D. " Biología de los Microorganismos" Editorial Omega Primera Edición Barcelona 2005.
- 11.- Bishop J. R. Bodine, A. B., O'Dell, G. D.and Janzen, J. J. Retention Data for Antibiotics Commonly Used for Bovine Infections 2006 J Dairy Sci 67:437-440
- 12.- CALDERON, Alfonso. Cuantificación de factores de riesgo de mastitis en sistemas de producción de leche especializada. Tesis de Magíster, Universidad Nacional de Colombia, Facultad de Medicina Veterinaria y Zootecnia, Posgrado en Ciencias y Salud Animal, Bogota, 2002.
- 13.- Charles Alais, Antonio Lacasa Godina (2004). *Ciencia de la leche: principios de técnica lechera*. México, Pearson Educación. ISBN 84-291-1815-2.
- 14.- Corpet, D.E. An evaluation of methods to assess the effect of antimicrobial residues on the human gut flora. *Veterinary Microbiology*. 2007. 35: 199–212.
- 15.- Droumev D. Review of antimicrobial growth promoting agents available. *Veterinary Research Communications*. 2006;7:85-89.
- 16.- Duarte E. Diaz, Ph.D, Assistant Professor, Gustavo Pena M.V.Z. Ressearch Assistant Utah State University. Enero 2008.
- 17.- Fawcet, DW y Jensch, RP (2003). *Compendio de histología*. McGraw Hill. P. F. Fox, P. L. H. McSweeney (2003): «Volumen 1: Proteínas», en (*inglés*) *Advanced Dairy Chemistry. Proteins, vol. 1 (español) Diario Avanzado de Química*. Londres, Reino Unido, P.F. Fox Elsevier Applied Science, 2003. ISBN 0-306-47271-6
- 18.- Frost AJ. Antibiotics and animal production. In: Woolcock JB, Editor. *World Animal Science. Microbiology of Animals and Animal Products*. New York: Elsevier; 2007;A6:181-194.
- 19.- Goodman y Gilman " Las Bases Farmacológicas de la terapéutica" Volumen II Novena Edición Mc. Graw-Hill Interamericana 2006, México D.F.

- 20.- González G.G., Contaminación de la leche por antibióticos (Obra Inédita), 2004.
- 21.- Hillerton, J. E, Halley, B. I., Neaves, P and Rose, M.D. "Detection of Antimicrobial Substances in Individual Cow and Quarter Milk Samples Using DelvoTest Microbial Inhibitor Tests." Journal of Dairy Science. 2004: Vol. 82, No. 4, pp. 704-711.
- 22.- Luetzow M. Approval procedures for anti-microbial growth promoters: aspects of risk assessment and risk management. In: The Medical Impact of the Use of Antimicrobials in Food Animals.: Geneva: World Health Organization; 2007.
- 23.- McGee, Harold (2004). *On Food and Cooking (Revised Edition)*. Scribner. ISBN 0-684-80001-2.
- 24.- Marianela Abeleida, Roberto Astudillo Cancino Escuela de Medicina Veterinaria Unidad de Microbiología. 2007.
- 25.- Pacheco G.C., Ramírez A.A., "Residuos de antibióticos en leche, perspectivas y realidades", Revista Agricultura, pag 30.
- 26.- Stuart B. Levy. Antibiotic Resistance: Consequences of Inaction Clinical Infectious Diseases 2001; 33(Suppl 3):S124–9)
- 27.- Sumano L.H., Ocampo C.L., Farmacología Veterinaria, McGraw-Hill, 2ª edición, 2007.
- 28.- Suzuki, David T. Y colaboradores "Genética" Quinta Edición Editorial Interamericana Mc. Graw-Hill Madrid, 2005
- 29.- Tammy S. Lundstrom, MD, Jack D. Sobel, MD. Antibiotics for gram-positive bacterial infections: vancomycin, quinupristin-dalfopristin, linezolid, and daptomycin. Infect Dis Clin N Am 18 (2004) 651–668
- 30.- William L. Smallwood, Edna R. Green (2007). *Biología*. México, Publicaciones Cultural. ISBN 968-439-055-6.

31.- Wolter W., Castañeda H., Kloppert B., Zschöck., Mastitis bovina, Prevención, diagnóstico y tratamiento. Universidad de Guadalajara. Editorial Universitaria, 2004.

32.- World Health Organization. "Antimicrobial use in Livestock and the problem of bacterial resistance in humans" 2001. U.S. Food and Drug Administration. FDA Approved Animal Drug Products 2006. Blacksburg, VA: Drug Information Laboratory, Virginia/Maryland Regional College of Veterinary Medicine; 2006.

33.- Ziv, G. Practical Pharmacokinetic Aspects of Mastitis Therapy -1 :Parenteral Treatment. Vet. Med. Small Anim. Clin. 72 : 277-290, 2007.

34.- Ziv, G. Practical Pharmacokinetic Aspects of Mastitis Therapy –2: Practical & Therapeutic Applications. Vet. Med. Small Anim. Clin. 73: 469- 475, 2007.

35.- Ziv, G. Practical Pharmacokinetic Aspects of Mastitis Therapy - 3 : Intramammary Treatment. Vet. Med. Small Anim. Clin. 75: 657-671, 2007.