

**UNIVERSIDAD AUTÓNOMA AGRARIA  
ANTONIO NARRO  
LAGUNA**

**DIVISIÓN REGIONAL DE CIENCIA ANIMAL**



**CONTAMINACION DE LA LECHE POR ANTIBIOTICOS**

**POR**

**LUIS ARNULFO RUIZ VELAZQUEZ**

**MONOGRAFÍA**

**PRESENTADA COMO REQUISITO PARCIAL PARA**

**OBTENER EL TITULO DE:**

**MEDICO VETERINARIO ZOOTECNISTA**

**Torreón, Coahuila, México**

**Mayo 2009**

UNIVERSIDAD AUTONOMA AGRARIA  
ANTONIO NARRO  
UNIDAD LAGUNA

DIVISION REGIONAL DE CIENCIA ANIMAL



CONTAMINACION DE LA LECHE POR ANTIBIOTICOS

MONOGRAFIA

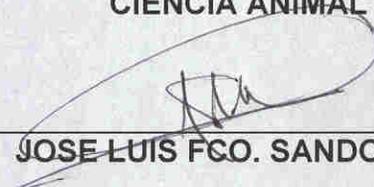
POR

LUIS ARNULFO RUIZ VELAZQUEZ

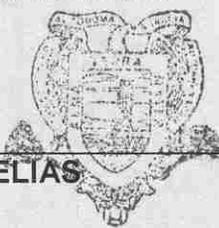
ASESOR PRINCIPAL

  
M.C. JOSE DE JESUS QUEZADA AGUIRRE

COORDINADOR DE LA DIVISION REGIONAL DE  
CIENCIA ANIMAL

  
M.C. JOSE LUIS FCO. SANDOVAL ELIAS

TORREON, COAHUILA, MEXICO

UNIVERSIDAD AUTÓNOMA AGRARIA  
"ANTONIO NARRO"  
UNIDAD LAGUNA  
  
COORDINACION DE LA DIVISION  
REGIONAL DE  
CIENCIA ANIMAL  
MAYO 2009

UNIVERSIDAD AUTONOMA AGRARIA  
ANTONIO NARRO  
UNIDAD LAGUNA

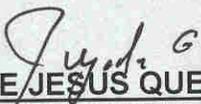
DIVISION REGIONAL DE CIENCIA ANIMAL

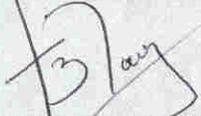
CONTAMINACION DE LA LECHE POR ANTIBIOTICOS

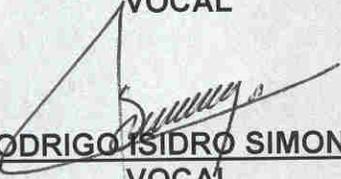
MONOGRAFIA ELABORADA BAJO LA SUPERVISION DEL COMITÉ  
PARTICULAR Y, APROBADA COMOMREQUISITO PARCIAL PARA OBTENER  
EL TITULO DE:

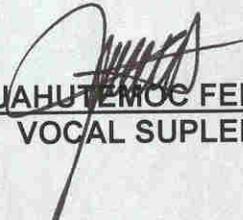
MEDICO VETERINARIO ZOOTECNISTA

PRESIDENTE DEL JURADO

  
M.C. JOSE DE JESUS QUEZADA AGUIRRE  
PRESIDENTE

  
I.Z. JORGE HORACIO BORUNDA RAMOS  
VOCAL

  
M.V.Z. RODRIGO ISIDRO SIMON ALONSO  
VOCAL

  
M.V.Z. CUAHUTEMOC FELIX ZORRILLA  
VOCAL SUPLENTE

TORREON, COAHUILA, MEXICO

MAYO 2009

## **AGRADECIMIENTOS**

### **A DIOS**

Que desde el cielo ilumina mi vida y sobre todo por darme la inteligencia y sabiduría que medio al nacer, ya que sin el nada podemos hacer, el es que medio el privilegio de la vida y me ofreció lo necesario para lograr todas mis metas.

gracias de todo corazón mi señor Jesús por estar siempre a mi lado cuando más te necesitaba en esos momentos de soledad y tristeza y sobre todo por permitirme estar aquí brindándome la dicha de la salud y bienestar físico, espiritual y ponerme todas esas pruebas que hacen crecer como persona y ser humano me permiten dar lo mejor de mí, pero lo mejor de todo me acercan a ti y sobre todo por enseñarme el camino correcto de la vida guiándome y fortaleciéndome cada día gracias me padre celestial por todas la bendiciones que me has dado.

### **A MIS PADRES**

**ARNULFO RUIZ ZAVALA Y TEOFILA VELAZQUEZ MALDONADO** por su apoyo interrumpible, amor, comprensión, motivación, enseñanza; por su eterna paciencia porque ustedes siempre están en la buena y malas y en todo momento de mi vida y saber todo porque me han impartido valores para conducirme correctamente añ ofrecerme un sabio consejo en el momento oportuno y le pido perdón ante mis constantes errores.

Porque gracias a ustedes he podido cumplir y todos mis sueños y metas y a ustedes les dedico todos mis éxitos pues más que míos son de ustedes, por el orgullo de ser su hijo de unos padres extraordinariamente maravillosos.

### **A MIS HERMANOS**

**LALA, JENI, VANCHY, DARWIN Y AMI CACHORRO ALAN** les dedico este éxito y les agradezco su apoyo, comprensión y amor incondicional; porque siempre están en todas mis decisiones y sobre todo porque están ami lado llenándome de afecto, ayuda y a veces alguna rabieta que otra.

Gracias porque siempre están conmigo en todos mis logros y metas al ser fuente de mi inspiración y motivación al ser una de las personas que mas quiero y aprecio en la vida.

### **A MI NOVIA**

**KAREN VANESSA VALENZUELA VAZQUEZ** la mujer que más amo en mundo, gracias mi flakita por tu interrumpible amor, espera y comprensión que en todo esta tiempo ha sido mi apoyo en la toma de mis decisiones que he tomado en mi vida y, por la paciencia y ternura con que respondías en mis momentos de enojo y desesperación.

Porque fuiste mi ayuda idónea, motivación, fuerza y de tu mano seguiré venga lo que venga fuerza y sobre todo por ser la fruta que endulza mi alma y la luz que ilumina mi vida te amo besos...

## **A MIS COMPAS**

**MATEO, JUAN, MARCELINO** y ami mas que amigo mi hermano del alma **TOÑO**, son las personas que han estado más cerca de mí en estos años, impidiendo que me sienta solo, apoyándome y regañándome cuando era necesario y haciéndome pasar momentos inolvidables y a todos mis amigos y compañeros con los que tuve el gran placer de conocer y tomar clases; gracias por su apoyo y motivación que de ellos he recibido los quiero y admiro.

## **M.C JOSE DE JESUS QUEZADA AGUIRRE**

Por ayudarme y apoyarme incondicionalmente en este trabajo de titulación y a todos aquellos profesores que me dieron clases los admiro y los respeto gracias por sus consejos y por compartir desinteresadamente sus amplios conocimientos y experiencias.

## INDICE GENERAL

<b>I. DEDICATORIA</b> .....	<b>I</b>
<b>RESUMEN</b> .....	<b>1</b>
<b>1. INTRODUCCION</b> .....	<b>2</b>
1.1 DEFINICION DE LA LECHE .....	2
<b>2. CALIDAD DE LA LECHE</b> .....	<b>3</b>
2.1 CARACTERISTICAS ORGANOLEPTICAS.....	4
2.2 PROPIEDADES FISICO – QUIMICAS .....	4
<b>3. FACTORES QUE DESMEJORAN LA CALIDAD DE LA LECHE</b> .....	<b>5</b>
<b>4. IMPORTANCIA DE LA BUENA CALIDAD DE LA LECHE</b> .....	<b>6</b>
<b>5. LOS ANTIBIOTICOS</b> .....	<b>7</b>
5.1 DEFINICIÓN.....	7
<b>6. CONTAMINACION DE LA LECHE POR ANTIBIOTICOS</b> .....	<b>7</b>
<b>7. PROBLEMA QUE PLANTEAN LOS ANTIBIOTICOS</b> .....	<b>9</b>
7.1 IMPORTANCIA DE SALUD PUBLICA .....	9
7.2 PROBLEMAS TECNOLOGICOS .....	10
<b>8. PRINCIPALES EFECTO PROVOCADOS POR LA PRESENCIA DE ANTIBIOTICOS EN LOS PROCESOS INDUSTRIALES</b> .....	<b>11</b>
<b>9. RESIDUOS DE ANTIBIOTICOS EN LA LECHE</b> .....	<b>12</b>
9.1 RESIDUOS ANTIMICROBIANOS EN LA LECHE .....	13

<b>10. FACTORES QUE AFECTAN LA EXCRECION MAMARIA DE LOS ANTIBIOTICOS.....</b>	<b>14</b>
<b>11. CAUSA MÁS COMUN DE APARICION DE RESIDUOS DE ANTIBIOTICOS EN LA LECHE .....</b>	<b>15</b>
<b>12. TIEMPO O PERIODO DE RETIRO O SUPRESION DE LOS ANTIBIOTICOS .....</b>	<b>16</b>
<b>13. METODOS DE DETECCIÓN .....</b>	<b>20</b>
13.1 RESIDUOS DE ANTIBIOTICOS .....	20
<b>14. LIMITES MAXIMOS RESIDUALES DE UN ANTIBIOTICO.....</b>	<b>21</b>
<b>15. PREVENCION DE LOS RESIDUOS DE MEDICAMENTOS EN LA LECHE.</b>	<b>21</b>
15.1 GUIA DE PREVENCION.....	22
<b>16. CONSIDERACIONES FINALES.....</b>	<b>23</b>
<b>17. PORQUE SE PROHIBIERON LOS ANTIBIOTICOS.....</b>	<b>24</b>
<b>18. HISTORIA DE LOS ANTIBIOTICOS .....</b>	<b>27</b>
<b>19. TIPOS DE ANTIBIOTICOS .....</b>	<b>30</b>
19.1 LOS BETALACTAMICOS LAS PENICILINAS.....	30
19.2 PENICILAS DE 2da GENERACION.....	30
19.3 PENICILINAS DE 3era GENERACION.....	31
19.4 PENICILINA DE 4ta GENERACION .....	31
<b>20. CEFALOSPORINAS .....</b>	<b>32</b>
20.1 CEFALOSPORINAS DE 1era GENERACION	
ACTVAS FRENTE A LA MAYORIA DE BACTERIAS GRAM (+).....	32
20.2 CEFALOSPORINAS DE 2da GENERACION.....	33
20.3 CEFALOSPORINAS DE 3era GENERACION .....	33

<b>21. OTROS BETALACTAMICOS .....</b>	<b>35</b>
21.1 MONOBACTAMICOS ANTIBIOTICOS BETALACTAMICOS MONOCICLICOS .....	35
<b>22. OTROS GRUPOS DE INTERES.....</b>	<b>38</b>
<b>23. ANTIBIOTICOS PRESENTES EN LA LECHE .....</b>	<b>40</b>
<b>24. NORMAS QUE LAS ESTABLECEN .....</b>	<b>42</b>
<b>25. ANTIBIOTICOS NATURALES.....</b>	<b>44</b>
<b>26. COMO ESTA LA LECHE EN LA ACTUALIDAD CON RESPECTOS A LOS ANTIBIOTICOS.....</b>	<b>45</b>
<b>27. CONCLUSIONES .....</b>	<b>46</b>
<b>28. REFERENCIAS.....</b>	<b>47</b>

## RESUMEN

La leche como secreción de la glándulas de la hembra mamíferas, cuya función es alimentar a los recién nacidos, es una mezcla homogénea de un gran número de sustancias. Estando en emulsión en suspensión y disolución verdadera, la grasa varía entre razas y obtenida por varias ordeñas, sin adición y sustracción de su conformación física – química como también sus cualidades organolépticas y microbiológicas; definiéndose como el producto integro normal y fresco obtenido higiénicamente e ininterrumpido de vacas sanas libres de calostro y materia extraño asu naturaleza. Es un producto que se contamina fácilmente debido asu composición química y asu alto porcentaje de agua. El insuficiente cuidado en el tratamiento y almacenamiento de la ubre la puede convertir en un producto nocivo a la salud humana, así como el uso de medicamentos unidos al fenomenol de la contaminación ambiental. La contribución a mejorar la calidad de la leche es por ser un alimento de alto nivel nutritivo en la dieta del ser humano en sus primeros meses de vida. La única restricción en el comercio se basa en la composición bacteriológica, ausencia de tóxicos y nocivos para el consumidor. La contaminación más importante son los residuos de antibióticos por ocasionar problemas social y tecnológicos, ocasionado por el tratamiento de las vacas enfermas con mastitis u otros padecimientos; así en la actualidad la leche en los mercados nacionales e internacionales se prefiere la que está libre de cualquier toxico.

**PALABRAS CLAVES:** leche, antibiótica, calidad, toxico, nutrición, tiempo de retiro, composición.

## **1. INTRODUCCION**

### **1.1 DEFINICION DE LA LECHE**

Desde el punto de vista biológico es el producto de la secreción de la glándula que a tal fin tiene las hembras mamíferas, cuya función natural es la alimentación de los recién nacido.

Desde el punto de vista fisicoquímico, la leche es una mezcla homogénea de un gran número de sustancias (lactosa, glicéridos, proteínas, sales, vitaminas, encimas) que están unas en emulsión (la grasa y sustancias asociadas), algunas de suspensión (las caseínas ligadas a sales minerales) y otras disolución verdadera (lactosa, vitaminas hidrosolubles, proteínas del suero, sales).

Las grasas que son el componente que mas varía entre razas, es inversamente proporcional a la cantidad de leche producida (Andersen, 2003).

De acuerdo con la FAO (Organización para la Alimentación y la Agricultura), la leche es el producto de la secreción mamaria obtenido por uno o varios ordeños, sin adición y sustracción alguna; según salud pública, la leche es el producto integral de ordeño completo de vacas sanas, sin contenido de calostro (Sanchez, 1997).

## COMPOSICION DE LA LECHE Y VALOR NUTRITIVO

FACTOR	MALA	REGULAR	BUENA	EXCELENTE
Grasa %	< 3.0	3.0 – 3.3	3.3 – 3.5	> 3.5
Proteínas %	< 2.6	2.6 – 2.8	2.8 – 3.2	>3.2
Lactosa %	<4.6	4.6 – 4.9	4.9 – 5.3	>5.3
Sólidos totales %	<11.3	11.3 – 11.8	11.8 – 12.0	>12.2
Sólidos no graso	<8.0	8.0 – 8.4	8.4 – 8.7	>8.7
Reductosas (horas) %	<3.0	3.0 – 4.0	4.0 – 5.0	>5.0
Densidad (g/ml)	<1.028	1.028 – 1.029	>1.029	>1.029
Crioscopia	<500	520 – 500	530 – 520	530 – 545
Recuento bacteriano UFC /ml (x1000)	>300	100 – 300	50 – 100	<50
CCS/ml en tanque (x1000)	>400	200 - 400	100 - 200	<100

## 2. CALIDAD DE LA LECHE

Se refiere al ajuste del mismo a las especificaciones establecidas. En esta caso en particular la conforman tres aspectos bien definidos: composición físico – químico, cualidades organolépticas y cualidades microbiológicas. Desde la definición: se entiende por leche el producto integro normal y fresco obtenido del ordeño higiénico e ininterrumpido de vacas sanas; requisitos generales: debe estar limpia de calostro y materia extraña a su naturaleza. Requisitos organolépticos: la leche deberá presentar olor, sabor y aspectos característicos del producto.

El producto integro. Se entiende como tal aquel que comprende el inicio de la secreción láctea, la mayor parte de ella y su final; no alterado no adulterado y sin calostro. Aunque el contenido de grasa, proteína, carga microbiológica, puede variar leche la secreción mamaria después de las primeras cuarenta y ocho horas de emisión de los calostros; el ordeño higiénico, regula, completo e ininterrumpido de vacas sanas y bien alimentadas. Se establece un periodo de ordeño de 305 días y el animal productor de leche por excelencia es la vaca (Triana, 2006).

## **2.1 CARACTERISTICAS ORGANOLEPTICAS**

La leche es un compuesto líquido, opaco de color blanco marfil y el doble de viscosidad que el agua. Esa coloración se torna ligeramente azulada cuando se añade agua o se elimina la grasa. Es precisamente, esta componente, la porción lipídica, el que da aspecto amarillento a la superficie cuando la leche se deja un tiempo en reposo; los causantes son; los pigmentos carotinoides que hay en los piensos con que se alimenta a los animales. El sabor de la leche es delicado, suave, ligeramente azucarado; su olor tampoco es muy intenso aunque si característico, la grasa que contiene presenta una acuosa tendencia a captar los olores fuertes o extraños procedentes del ambiente (Triana, V. 2006).

## **2.2 PROPIEDADES FISICO – QUIMICAS**

La leche tiene una estructura física compleja con tres estados de agregación de la materia: la emulsión, en la que se encuentra principalmente las grasas. Suspensión o disolución coloidal de parte de las caseínas. Disolución verdadera del resto de las proteínas, la lactosa y parte de los minerales. Por lo tanto podemos definir la leche como una suspensión coloidal de partículas en un medio acuoso dispersantes. Las partículas son de dos tipos: unas tienen forma globular de

1.5 a 10 micras de diámetro y están constituidas por lípidos y las otras son más pequeñas de 0.1 micras de diámetro y corresponden a micelas proteicas que llevan adosadas minerales (Tafur, 1997).

### **PRINCIPALES CARACTERÍSTICAS FÍSICO – QUÍMICAS DE LA LECHE SON:**

Densidad a 15 °C	1.027 – 1.040
PH	6.5 – 6.7
Calor específico	0.93
Punto de congelación	-0.55 °C
°Dornic (dg de ácido láctico/litro)	16 – 18

De tal manera la calidad de la leche depende de las condiciones climáticas y de los factores fisiológicos normales de los animales que la producen, de factores genéticos, de la nutrición y salud de las vacas, de las condiciones en que se ordeña, y del manejo dado al producto hasta llegar al consumidor. La calidad de la leche puede estar afectada igualmente por el contenido de residuos de origen químico (Cabrera 2003).

### **3. FACTORES QUE DESMEJORAN LA CALIDAD DE LA LECHE**

La leche es una sustancia que se contamina fácilmente, debido a su composición química y a su elevada cantidad de agua; por lo tanto una deficiente higiene durante el ordeño y el insuficiente cuidado en el tratamiento y almacenamiento al igual que las enfermedades de la ubre, desmejoran la calidad de la leche y la pueden convertir en un producto nocivo. (Benavides, 2001)

Además, el uso de medicamentos aunado al fenómeno de la contaminación ambiental, hace que se pueda almacenar residuos de compuesto químicos o sus

matabolitos en tejidos u órganos animales, que al ser consumidos por la población humana puede convertirse en un problema de salud pública. Por ello es necesario adoptar medidas de control, para minimizar los riesgos de contaminación (Benítez, 1997).

#### **4. IMPORTANCIA DE LA BUENA CALIDAD DE LA LECHE**

Es importante contribuir al mejoramiento de la calidad de la leche, porque es un alimento de alto nivel nutritivo, y es esencial en la dieta del ser humano en sus primeros meses de vida; además, con la apertura de los mercados, la única restricción de comercio de la leche está basado en la composición bacteriológica, así como en la ausencia de residuos considerados como tóxicos y nocivos para el consumidor. Por lo tanto se deben desarrollar programas para el uso racional de y medicamentos y sustancias químicas para el control de enfermedades y procesos de limpieza y desinfección en los establos (Botero, 1997).

Las sustancias inhibidoras en la leche dificultan los procesos de acidificación y maduración en el proceso para convertirlas en productos de leche acida y en queso. Al mejorar la calidad de la leche se obtienen mayores rendimientos en la industria e incrementos de calidad, vida útil y aceptación de los productos en el mercado. Además se obtienen bonificaciones con mejores ingresos para los productores (Chertcoff, 2000).

Los consumidores y autoridades encargados de la reglamentación son cada vez consientes de los riesgos que los microorganismos y residuos químicos en el entorna agrícola, representa para la salud pública. La implementación de programas alimentaria, en la granja, que prevén el manejo cotidiano de cada unidad de producción para garantizar la sanidad bienestar de los animales, y a la

salud pública y medio ambiente debe ser el objetivo de los productores y veterinarios(Cotrino, 2003).

## **5. LOS ANTIBIOTICOS**

### **5.1 DEFINICIÓN**

Los antibióticos son todas las sustancias antimicrobianas independientemente de su origen, ya sea derivado de microorganismos (bacteria, hongo) de productos químicos, sintéticos o de ingeniería genética. Tienen la propiedad de inhibir los procesos metabólicos de la bacteria bien sea destruyéndolas o inhibiendo su reproducción (Goodman, 1996).

## **6. CONTAMINACION DE LA LECHE POR ANTIBIOTICOS**

La cantidad de antibióticos que llegan a la leche dependen del tipo de producto, tiempo de aplicación y vías de administración (Wensen, 2005).

La administración oral, intramuscular e intravenoso, tienen menos importancia, desde el punto de vista de higiene de leche, que la aplicación por vía intramamaria. Esta última es la más usada para el tratamiento de la mastitis, dependiendo de la cantidad de antibióticos eliminada por la leche, del tipo de preparados, dosis e intervalos entre tratamiento y ordeña, numero de ordeñas, producción de leche y factores individuales (Pacheco, 2005).

Los preparados con base hidrófoba, presentan un tiempo de eliminación mas prolongado que aquellos con base acuosa. Cuando se introduce un antibiótico en la ubre este se destruye en el tejido mamario por las conductos galactóforos y son transferidos al torrente sanguíneo por mecanismo físico – químico que depende del valor del pka (es la fuerza que tienen las moléculas de disociarse, logaritmo negativo de la constante de disociación de un acido débil) preparados, valor del

pH del plasma sanguíneo, proteína ligada al antibiótico y valor del pH de la leche (6.5 – 6.7). Debido a esto, la reabsorción del producto es muy variables de acuerdo al preparado y al animal (Gonzales, 2004).

De la dosis administrada a la glándula mamaria, una parte es absorbida pasando el torrente sanguíneo, otra es inactivada por la leche y los productos generados por la infección, y el resto que es la mayor parte, es excretada a la leche durante los ordeños posteriores (Pascual, 1992).

Existen una relación negativa entre el tiempo de eliminación del antibiótico y el volumen de la leche producido por el animal. Los animales de baja producción demoran en excretar el preparado, principalmente por la mala absorción y secreción de los cuartos afectados, la ordeña frecuente aumenta el efecto de dilución y por lo tanto acorta el tiempo de eliminación del antibiótico (Campos 2001).

Por otra parte, no solo la leche de los cuartos tratados es la que se elimina. Se ha podido comprobar, en algunos casos, actividad antibiótica en los cuartos vecinos no tratados, actividad que permanece por lo general durante un período de tiempo igual a la mitad de lo observado para los tratados. Es posible que esta situación se produzca por difusión entre la sangre y la leche y también por difusión directa entre los tejidos mamarios. Debido a que los antibióticos de aplicación intramamaria son de fácil aplicación y generalmente baratos, ya que generalmente no se consulta al médico veterinario para su aplicación, se ha hecho muy populares en las explotaciones lecheras y en la consecuencia inmediata de estos es su reconocimiento como la primer causa de aparición de residuos en la leche (Franco, 2007).

## **7. PROBLEMAS QUE PLANTEAN LOS ANTIBIOTICOS**

Los antibióticos sulfamidas y nitrofurados cuando se encuentran presentes en la leche ocasiona graves problemas en la salud pública y en los procesos tecnológicos (Sanz, 2001).

### **7.1 IMPORTANCIA EN LA SALUD PÚBLICA**

En la actualidad no se conoce informe sobre intoxicaciones provocadas por antibióticos de uso común ingeridos a través de la leche y se explica porque sus concentraciones resultan ser muy baja como para provocar un efecto tóxico, con la excepción, posiblemente del cloranfenicol, que es capaz de producir de acuerdo con algunos investigadores anemias aplásicas, por depresión de la médula ósea, al suministrarse dosis bajas por periodos cortos de tiempo. No obstante lo anterior, subsiste la duda de que si el consumo de antibióticos por el hombre, a través de alimentos contaminados, puede alcanzar niveles que determinen una toxicidad de tipo crónico, motivo más que suficiente para prohibir la presencia de estos en los alimentos (Blanca, 2002).

Otro de los problemas que ocasionan los antibióticos presentes en la leche en el ser humano son las reacciones de tipo alérgico, que se producen luego de un periodo de sensibilización, en cual se genera en el sistema retículo endotelial, anticuerpos contra la droga administrada, que actúa como antígeno. El contacto continuo o periódico en el tiempo con los antígenos, provoca la reacción alérgica que resulta desproporcionada con la dosis ingerida (Hazard, 1999).

## 7.2 PROBLEMAS TECNOLOGICOS

La producción de productos fermentados es más afectado en la industria cuando la leche recepcionada están presentes los residuos de antibióticos, provocando grandes pérdidas en calidad y, por ende, económicas (Mateos, 2001).

Por ejemplo, las bacterias empleadas en la fabricación de yogurt, L.bulgaricus y Strep. Termophilus resultan ser una de las más sensibles a los antibióticos. Las bacterias, por efecto de los antibióticos presentan cambios morfológicos y pueden darse situaciones, en que los cultivos iniciadores sean remplazados por microorganismos indeseables provocando la inutilización del producto o peligroso para su consumo (Heeschen, 1997).

Además de los efectos de los productos lácteos fermentados, la industria se ve perjudicada en pruebas de control de calidad, a la que es sometida la leche de nivel de recepción. Tal es el caso test de reducción del azul metileno (TRAM), que se ve prolongado su tiempo de reducción cuando la leche está contaminada con antibióticos (FAO/OMS, 1995).

Sin embargo, un informe de 1967 de la Federación Internacional de la Lechería señala que la penicilina pierde solamente un 8 % de su actividad luego de la pasteurización.

Un tratamiento térmico más eficiente (90 °C por 30 minutos), destruyen el 20 % de la actividad de la penicilina y la esterilización un 50 %.

## TERMOESTABILIDAD DE LOS ANTIBIOTICOS

ANTIBIOTICO	% de destrucción según el tratamiento térmico		
	Pasteurización	90 °C/30 min.	100 °C/30 min.
Penicilina	8 %	20 %	50 %
Estreptomicina	-	-	66 %
Neomicina	-	-	66 %
Cloro tetraciclina	-	-	90 %
Oxitetraciclina	-	-	90 %
Cloranfenicol	-	-	-

## 8. PRINCIPALES EFECTO PROVOCADOS POR LA PRESENCIA DE ANTIBIOTICOS EN LOS PROCESOS INDUSTRIALES.

Quesos y productos fermentados

- Demora en la acidificación
- Demora en la coagulación
- Coagulación deficiente
- Disminución de la reacción de agua
- Desarrollo de microorganismos indeseables
- Alteración de las características normales del producto:
  - Cuerpo débil
  - Textura blanda
  - Sabor amargo (excesiva acción del cuajo)
  - Consistencia arenosa (yogurt)
- Interferencia en la formación de aroma en la mantequilla fermentada.

## **9. RESIDUOS DE ANTIBIOTICOS EN LA LECHE**

Es toda sustancia química o biológica que al ser administrada o consumida por el animal, se elimina y/o permanece como metabolito en la leche, en la carne o en los huevos, con efecto nocivo para el consumidor (Contrino, 2001).

El residuo ilegal es el que está presente cuando se exige la ausencia, o bien, el que está en cantidad o proporción superior a un límite máximo permitido o autorizado de residuos.

Los residuos más problemáticos presentes en la leche son los que se derivan de fármacos antibacterianos, hormonas promotoras del crecimiento y de ciertos pesticidas, metales pesados y productos químicos. El uso de estos compuestos hacen que tomen contacto con diferentes tejidos comestibles de los animales; así se ve expuesto a ellos el ser humano (García, 1995).

Los residuos químicos afectan la calidad de la leche, al igual que su proceso de industrialización y son un peligro para la salud humana ya que por efectos acumulativos, causan manifestaciones toxicas, afecciones orgánicas diversas, alergia e incluso cáncer. Por lo tanto, es muy importante que se respeten los tiempos indicados, entre la ultima administración del compuesto a los animales y el ordeño (conocido “periodo de retiro o suspensión”) para garantizar al consumidor que la carecen y la leche que ingiera no contenga residuos por encima de los límites máximos establecidos, que son los niveles superiores seguros, compatibles con la ausencia de riesgos para la salud humana. Se han determinados niveles que son indicativos de buenas prácticas agrícolas (BPA) (Calvinho, 2003) y de ausencia de riesgo para la salud humana.

Existe un límite superior de aceptación para la mayoría de los residuos potenciales. Como medida extrema, para aquellos materiales altamente tóxicos, no existe tolerancia (tolerancia cero indica que la sustancia no debe ser detectable en el alimento). Cuando el efecto de una droga en los seres humanos depende de la dosis ingerida los valores de ingestión diaria aceptable (IDA) se establecen en niveles muy seguros y cuando no se cuenta con datos acerca de la toxicología de los límites máximos de residuos (LMR) se establece para asegurar que el abuso de esta droga no lleve a niveles innecesariamente altos en los alimentos (Cullor, 1997).

#### **9.1 RESIDUOS ANTIMICROBIANOS EN LA LECHE**

La presencia de residuos de antibióticos en alimentos se debe a que no existen controles sobre el manejo de dichos medicamentos, ni orientación veterinaria respecto a los antibióticos a suministrar de acuerdo con análisis previos y tiempo de duración del tratamiento. Además, por intereses económicos, no se deja un tiempo prudencial entre el último suministro y la total eliminación del medicamento para poder disponer de los productos alimentarios. La única condición para que estos medicamentos aparezcan como residuos es que pasen de la sangre a la leche en la cantidad mínima necesaria para que sea considerado un residuo violatorio (Carmona, 2003).

## NIVELES DE TOLERANCIA DE ALGUNOS MICROBIANOS

POR GRAMO O ML DE	MUSCULO	RIÑON	LECHE
Clortetraciclina	0.05 ug	0.5 ug	0.015 ug
Oxitetraciclina	0.5 ug	0.5 ug	0.1 ug
Penicilina	0.5 Un	0.5 Un	0.1 Un
DH-Estreptomicina	0.5 ug	0.5 ug	0.2 ug
Eritromicina	0.3 ug	0.3 ug	0.04 ug
Lincomicina	0.6 ug	0.6 ug	0.15 ug
Espectinomicina	1.0 ug	0.1 ug	No evaluado
Tilosina	0.3 ug	0.3 ug	0.04 g

### 10. FACTORES QUE AFECTAN LA EXCRECION MAMARIA DE LOS ANTIBIOTICOS

El principio activo: las sales benzatinicas de las penicilinas se eliminan por más tiempo (pueden eliminarse hasta por 20 – 30 días en la leche), que las sales sódicas. El porcentaje de macrolidos que pasa a la leche es de 1 % aproximadamente y el 0.001 % de las penicilinas (Bouillet, 1992).

El excipiente: los antibióticos vehículos acuosos se eliminan más rápidos que los de vehículos oleosos. Una penicilina procaina en vehículo oleoso, tendrá una duración de excreción de 125 % mayor que la misma penicilina en medio acuoso.

La dosis: para una penicilina procainica una aplicación intramuscular que pase de 3 a 6 millones de UI, incrementa la excreción en 33 %.

La vía de administración: la administración mamaria tiene una duración de excreción mayor que la vía intramuscular. Los antibióticos aplicados vía

intramamaria se eliminan por los cuatro cuartos mamarios. Existen algunos reportes de que el 61 % de los casos positivos arrecidos en leche se deben en al uso de antibióticos intramamarios, en mastitis clínicas; 31 % a tratamientos intramamarios en periodo fuera de lactancia (tratamiento para vaca seca); 6 % a inyectables y 1 % a otras causas (Vallejo, 1993).

Igualmente, las aplicaciones de antibióticos intrauterinos producen residuos en la leche. La administración vía oral, puede generar residuos dependiendo metabolismo del antibiótico y de su absorción por la mucosa intestinal (Brouillet, 1992).

La duración del tratamiento: siempre el tiempo de retiro para los antibióticos y de mas medicamentos deben ser durante, y con base en el ultimo tratamiento, (Botero, 1997).

## **11. CAUSA MÁS COMUN DE APARICION DE RESIDUOS DE ANTIBIOTICOS EN LA LECHE**

La presencia de inhibidores en leche es responsabilidad del ganadero. La mayoría de las veces se debe a un mal manejo en el establo. Entra las principales causas de residualidad de antibióticos están las siguientes:

- ❖ No respetar los tiempos de retiro de los medicamentos
- ❖ Ordeño de vacas que han presentado aborto o con periodos secos muy cortos, y que hayan sido tratadas con antibióticos de larga acción.
- ❖ Uso de medicamentos no aprobados.
- ❖ Carencias de registros de medicación.
- ❖ Sobredosificación de medicamentos.
- ❖ Aplicación de medicamentos sin recomendación del médico veterinario.

- ❖ Administración de medicamentos por vías, no recomendadas por laboratorios fabricantes.
- ❖ Residuos de soluciones desinfectantes en el equipo de ordeño.
- ❖ Mezcla con leches contaminadas.
- ❖ Descarte de leche, solamente del cuarto mamario tratado con antibiótico (Botero, 1997).

Se calcula que la leche de una vaca tratada con 200 mg de penicilina G tiene potencial de contaminar la leche de 8000 vacas.

## **12. TIEMPO O PERIODO DE RETIRO O SUPRESION DE LOS ANTIBIOTICOS**

El “tiempo periodo de retiro o supresión” es el periodo de tiempo que se debe esperar para destinar la leche al consumo humano o animal, desde el momento que se suministro el ultimo tratamiento a la vaca en producción con el objeto que no exista residuos de dicho medicamento en el alimento (tolerancia 0), a que dicho residuo se encuentre en proporción inferior al límite máxima admitido o permitido (LMR), para dicho medicamento y alimento (concentración legal o inocua). Las compañías farmacéuticas fijan el tiempo de retiro de la leche fundamentada en las propiedades farmacéuticas en las distintas formulaciones en vacas en ordeño, y en los estudios toxicológicos en humanos. En general los periodos de retiro oxidan entre 4 a 6 días para los antibióticos más comúnmente administrados y es raro que se eliminen residuos de antibióticos por un periodo mayor que el tiempo de retiro declarado por el fabricante del fármaco. Sin embargo se debe tener en cuenta que en las enfermedades en las cuales se disminuyen significativamente la producción, el tiempo de la retención de la droga en la ubre puede aumentarse. Otros factores que pueden prolongar el tiempo de

retiro, pueden ser la enfermedades renales y hepáticas, y la administración de varias drogas simultáneamente, en estos casos se recomienda extender el periodo de retiro de la leche o consultar de otras medidas que podría adoptarse (PrÜssing, 2002).

### **ANTIMICROBIANOS INYECTABLES**

INGREDIENTE ACTIVO	PERIODE DE RETIRO LECHE
Amoxicilina trihidrato	96 horas
Ampicilina trihidrato	48 horas
Cefquinoma	168 horas
Ceftiofur	12 horas
Ciprofloxaica	No usar en vacas en producción
Enrofoxacina	No usar en vacas en producción
Eritromicina	72 horas
Espiramicina	168 horas
Florfenicol 300 mg/ml	No usar en vacas en producción
Gentamicina	72 horas
Kanamicina	72 horas
Oxitetraciclina hidrocloreuro	72 horas
Oxitetraciclina L.A 200 mg/ml	96 horas
Oxitetraciclina L.A 300 mg/ml	144 horas
Penicilina G procaina + sulfato de estreptomina 20/20	36 horas
Penicilina G procainica	48 horas
Penicilina G procainica + estreptomina	168 horas

Sulfadimetoxina	96 horas
Sulfadoxina + trimetropim	96 horas
Sulfametazina	96 horas
Tilosina	96 horas

### **ANTIBIOTICOS INTRAMAMARIOS**

INGREDIENTE ACTIVO	PERIODO DE RETIRO LECHE
Amoxicilina	60 horas
Cefacetrlum (UTC. Natrium)	96 – 120 horas
Cefalexina monohidrato	36 – 48 horas
Cefapirina benzatinicas – secado	No usar en vacas en producción
Cefapirina sódica	96 horas
Cefopera zona sódica	84 horas
Cloxacilina benzatinicas – secado	No usar en vacas en producción
Cloxacilina sódica	72 horas
Espiramicina – secado	No usar en vacas en producción
Hetacilina potásica	72 horas
Penic. G procaina + dihidroestnacilina – secado	No usar en vacas en producción
Pirlimicina	36 horas

### PERIODO DE RETIRO DE ALGUNOS ENDOPARASITICIDAS

INGREDIENTE AVTIVO	PERIODE DE RETIRO LECHE
Eprinomectina	0 días
Abamectina	No usar en vacas en producción
Doramectina	No usar en vacas en producción
Ivermectina	No usar en vacas en producción
Ivermectina (formula tixotrópica)	No usar en vacas en producción
Ivermectina pourn on	No usar en vacas en producción
Moxidectina	No usar en vacas en producción

### PERIODO DE RETIROS DE ALGUNOS ECTOARASITICIDAS

INGREDIENTE ACTIVO	PERIODO DE RETIRO LECHE
Clorpirifos	72 horas
Coumaphos	72 horas
Cyamizol	72 horas
D.D.V.P	120 horas
Ethion	
Fenthion	
Fluazuron	No usar en vacas en producción
Flumetrina + ciflutrin	24 horas
Formamidinas (amitraz9	24 horas
Triclorfon	72 horas
Triclorfon + coumaphos	72 oras

## 13. METODOS DE DETECCIÓN

### 13.1 RESIDUOS DE ANTIBIOTICOS

Existen varios métodos cuantitativos para detectar residuos en leche. Entre si pruebas de rutina están: técnicas bacteriológicas, inmunológicas, y de radio inmunoensayo (RIA). Las pruebas bacteriológicas están basadas en la inhibición del crecimiento de algunos de estos organismos: *basillus stearothermophilus*, *streptococcus thermophilus*, *bacillus subtilis* y *micrococcus luteus* (sarchine lútea). Existen en el mercado distintas pruebas que detectan estos organismos y tienen distinta sensibilidad a los antibióticos; en cada caso se consigna el límite de detección para cada antibiótico. Las pruebas bacteriológicas son relativamente rápidas (2 o 3 horas), baratas y fáciles de realizar; sin embargo no indican el tipo de drogas presentes en la leche y en algunos casos pueden ser sensibles a sustancias naturales de defensa de la glándula mamaria, produciendo casos de falsos reactores positivos. Las pruebas inmunológicas utilizan anticuerpos monoclonales, para ligar los antibióticos. La prueba de ELISA también se usa en esta tipo de pruebas, componentes enzimáticos. Existen otros métodos como los de cromatografía líquida y de gases, que son pruebas más sofisticadas; sin embargo la literatura científica sugiere la propuesta de un proceso válido, que mantenga la especificidad y la sensibilidad o un valor predictivo alto (Literio y col, 2003).

#### **14. LIMITES MAXIMOS RESIDUALES DE UN ANTIBIOTICO**

Tras la administración de un antibiótico a un animal tiene lugar a una metabolización que favorece su eliminación y en conjunto, la dosificación. Ahora bien, los antibióticos de los piensos medicamentosos pueden originar la presencia de residuos de dichos fármacos en los alimentos de origen animal destinados al consumo humano. Los residuos de cualquier medicamento veterinario, en general son sustancias farmacológicas activas (ya sean principios activo excipiente o bien o productos de degradación y matabolitos) que permanecen en los productos alimenticios obtenidos a partir de animales a los que se le ha administrada el medicamento veterinario. La localización de estos residuos es variable. El tejido muscular y la grasa son los lugares preferentes, aunque también se han identificados en los tejidos menos consumidos como son el hígado o el riñón. La toxicidad de estos residuos varía desde la inocuidad hasta presentar consecuencias clínicas hematológicas, biológicas, anatomopatologicas o incluso, causar la muerte. La desaparición de estos residuos pueden ser rápidas no dejando restos o muy pocos en los tejidos comestibles. En cambio pueden originar residuos cuya desaparición es difícil necesitando un largo periodo para su eliminación o incluso, la prohibición de su uso (Diez, 2000).

#### **15. PREVENCIÓN DE LOS RESIDUOS DE MEDICAMENTOS EN LA LECHE**

La prevención de la contaminación de la leche es la responsabilidad de todo productor. La venta de leche contaminada causara que el productor involucrado sea sujeto a graves sanciones que pueden culminar en la suspensión de su permiso y la paga de multa. Leche con residuo de medicamento de un solo ordeño puede adulterar la totalidad del tanque de almacenamiento. La administración de

alimentos y medicamentos no acepta la presencia de residuos de medicamentos en la leche. Un bajo porcentaje de personas es extremadamente sensitiva a los antibióticos. Esto significa que dosis pueden ser muy fatales. El continuo consumo de antibióticos en bajo niveles provenientes de alimentos contaminados. Puede resultar en un incremento en el número de microorganismo a dicho antibiótico dentro del cuerpo humano en aquellos individuos que no son alérgicos a estos antibióticos. Los antibióticos interfieren con crecimiento de los cultivos iniciadores que utilizan en la fabricación de yogurt y requesón. El mayor problema con residuos de medicamentos es la precepción del consumidor hacia la leche. La leche contaminada no podrá ser procesada y deberá ser desechada. Los residuos de antibióticos en la leche se descubrieron que la mayoría de estos casos, se descubrió que ocurrió debido al tratamiento de mastitis y otros tratamientos. Inyecciones y tratamientos intrauterinos también fueron señalados como fuente de residuos. Las razones más comunes:

- ❖ El no mantener por el monto de tiempo adecuado
- ❖ Traspaso accidental de leche de vaca en tratamiento antibiótico hacia el tanque de almacenamiento
- ❖ Una prolongada excreción del antibiótico en vacas tratadas.(Carrillo, 2002 )

### **15.1 GUIA DE PREVENCION**

- 1) Leer la etiqueta de los medicamentos
- 2) Almacenar todos los antibióticos apropiadamente
- 3) Administrar los medicamentos adecuadamente
- 4) Prestar atención al tiempo de retiro del medicamento

- 5) Solo un médico veterinario podría usar un medicamento de alguna otra forma medicamento no indicada en la etiqueta (extra – label).
- 6) Marcar e identificar todas las vacas tratadas.
- 7) Mantenga registros escritos de todos los tratamientos.
- 8) Ordeñar todas las vacas en tratamiento a lo último o tome precauciones especiales. Mantenga vacas secas tratadas separadas del rebaño en lactancia.
- 9) Desechar la leche de las cuatro cuartos de vacas tratadas
- 10) Siempre remueva la tubería de relleno del tanque de almacenamiento antes de colocar los pezones en la primera vaca tratada
- 11) No exceder la dosis recomendada en la etiqueta o instrucciones de aquellos medicamentos.
- 12) No combinar muchos antibióticos por su parte aquellos “cocteles” de medicamentos pueden ser contaminados por organismos infecciosos en predio de ordeño, el tiempo de retiro no se podría predecir.
- 13) Si se usa alimentos que contiene medicamentos en la granja siempre habrá que seguir las instrucciones respecto a la forma que se deberán alimentar y su tiempo de retiro.
- 14) Analizar cada vaca con una prueba de residuo de medicamentos antes que su leche vuelva hacer depositada en el tanque de almacenamiento (Carballo, 2001).

## **16. CONSIDERACIONES FINALES**

La calidad de la leche es uno de los pilares fundamentales de una industria lechera desarrollada y comprende bien alimentado y criado, leche con una

capacidad de conservación adecuada para su transporte a la industria, óptima, las citadas cualidades reanudarán en beneficios de todos:

- ❖ Al productor ya que recibirá mayor ingreso económico por una mayor producción de leche evitando pérdidas de orden y en los casos que exista un pago en base a la calidad, mayores ingresos por este concepto, para la industria lechera, debido a que la calidad de leche resultará de un nivel tal que no será necesario el suministro insatisfactorio a otros usos, de mayor valor de utilización y mejor calidad de los productos terminados.
- ❖ Para el consumidor porque recibirá un producto de alto nivel nutricional y sin riesgo para la salud.

Lo anterior establece un incentivo importante para que no solo la industria lechera sino que también organismos de salud y el propio gobierno, se incline hacia la implantación del pago de leche en base a la calidad, medida integradora a nivel nacional que permita alcanzar los beneficios anteriormente señalados (Canalejo, 2002).

## **17. PORQUE SE PROHIBIERON LOS ANTIBIOTICOS**

La cría de ganado moderno depende en gran parte, del uso de antibióticos para control de enfermedades y promoción de crecimiento. En 1969, el comité Swann recomendó que los antibióticos usados para el tratamiento de infecciones en animales y humanos no se utilicen como promotores de crecimiento, una política que fue parcialmente adoptada por la Unión Europea. Incluso durante los primeros años de la década de 1990 se usaron más antibióticos para promoción de crecimiento para tratar infecciones. Durante este mismo tiempo los investigadores del laboratorio veterinario Danés notaron

un incremento en ocurrencia de resistencia antimicrobiana entre bacterias causantes de infecciones en animales. Después de esto y del descubrimiento en 1994 y 1995 del que el uso del glucopeptido, avoroparacina para promoción del crecimiento se asocio con la ocurrencia de enterococo resistentes a la vancomocina. La información reunida ha formado la base de recomendaciones prácticas para uso veterinaria de agentes microbianas, y el uso de fármacos selectos para promoción de crecimientos se ha prohibido. Se prohibió la avoroparacina a causa de su selección de ERV y potencial de diseminación atreves de la cadena alimenticia, y en 1997 todos los países de UE prohibieron su uso. Además de los cambios obligados en el consumo la industria ganadera ha hecho esfuerzos voluntarios para terminar con todo el uso de antimicrobianos como promotores de crecimiento para finales de 1999. En consecuencia de de agentes subterapeuticos disminuyo durante 1998, y se espera que las cifra para 1999 muestren mayor reducción (Swann, 1996).

El abuso de antibióticos como aditivo alimenticio puede provocar bacterias resistentes a estos medicamentos, poniendo en riesgo la salud animal, y de la de los consumidores. Muchos de los antibióticos usados en las grandes grajas fabricas como la penicilina, tetraciclina y Eritromicina son los mismos o parecidos para el tratamiento de una gran numero de infecciones en los humanos. El 1997 la organización mundial de la salud (OMS), recomendó el uso de antibióticos para promover el crecimiento de los animales. En 1998 la UE prohibió el uso de antibióticos de uso humano como aditivos en alimento animal. Sin embargo los intereses comerciales de la transnacionales de la industria farmacéutica veterinaria han sido mayores que de protección al con

consumidor. El servicio nacional de sanidad, inocuidad y calidad agroalimentaria de la sagarpa y la comisión federal de protección contra riesgos sanitarios de la secretaria de la salud debe establecer claros mecanismos de coordinación para verificar y certificar la calidad e inocuidad de los alimentos que se consumen en México. La propuesta de la comisión para la nueva regulación en aditivos en el pienso prohíbe la utilización de los cuatros antibióticos en pienso que todavía están en el mercado de la Unión Europea en junio del 2006. Estos son la monensina sódica, la salinomocina sódica, la avilamicina y el flavofosfolipol. Estos cuatro antibióticos no están actualmente utilizados en medicina humana para evitar que un antibiótico usado para curar humanos no sea eficiente por que la persona en que es administrado puede haber desarrollado resistencia anti-microbiana. Se prohibieron cinco aditivos antibióticos en pienso y su autorización de retirase en 1997 y 1998 (avoparcina, bacitracina de zinc, spiramicina, virgiamicina y fosfato de Tilosina) para disminuir la resistencia a los antibióticos usados en terapia médica. Estas cinco sustancias fueron prohibidas en una primera fase debido a que pertenecen a clases de compuestos que también son usados en medicina humana. Su retirada del mercado fue una medida protectora debido al desarrollo de resistencias a los antibióticos usados en terapéutica. Los cuatro antibióticos autorizados que quedaron para sus uso en pienso como promotores de crecimiento (flavofosfolipol, salinomocina sódica, avilamicina, monensina sódica) pertenecen de compuestos no usados en medicina humana (Casewell, 2004).

## 18. HISTORIA DE LOS ANTIBIOTICOS

Hasta el siglo pasado muchos operados morían de infecciones generalizadas lo mismo les pasaba a las parturientas (se conocía como “enfermedades de los hospitales”). Hacia el año 1865 el francés Davaine demostró la presencia de microorganismo en la sangre de enfermos de carbunco. Años después el alemán Koch, descubridor de los bacilos del carbunco y de la tuberculosis y del vibrión colérico (premio nobel 1905) y es especialmente el francés Pasteur defendieron la tesis según la cual todas las enfermedades eran producidas por microbios (término acuñado en 1887 por Sedillot), que se encontraba en el aire en las manos del cirujano en el instrumental. El cirujano inglés Lister pensó que eliminado dichos microbios la “enfermedad de los hospitales” desaparecería. Ya Tucídides observó durante una epidemia de peste que asolaba Atenas, que aquellos individuos que había tenido la enfermedad y habían sobrevivido no volvían enfermar. Este mismo hecho se había observado en el caso de la viruela (hacia más de 1000 años que en China se pinchaba a los individuos con agujas contaminadas). El inglés Jenner en el siglo XVIII había comprobado la veracidad de la creencia popular por la que los individuos que habían pasado la “vacuna” (una enfermedad de las vacas) no padecían la viruela; esto llevó a practicar “varioliciones” (vacunar viruelas a individuo que había pasado la vacuna. El ruso Metchnikoff (premio nobel de 1908) pensaba que está hecho se había a que los microorganismos eran fagocitados por células especiales (teoría celular de la inmunidad). Sin embargo la escuela alemana representada por Von Behring (premio nobel de 1901, que descubrió las antitoxinas contra el tétano y la difteria), Ehrlich (premio nobel en 1908), defendía que los individuos

vacunados producían sustancias “anticuerpos” contra los microbios. El inglés Wright aunó ambas teorías (el poder de fagocitosis de las células defensivas dependía de activación por sustancias que se producían acuosa de la “vacuacion” y se invento la palabra opsonina (opsono: “preparo alimento para”). El químico alemán Ehrlich ya citado observo que unos tejidos se teñían mejor con unos colorantes que con otros y lo mismo le pasaba a las células y pensó que se debía a la diferente afinidad que presentaba por dicho tinte y que también había colorantes que se unían a la toxina y la destruyera. Por eso dedico a buscar “proyectiles coloreados” contra diversas enfermedades, así descubrió el rojo y el azul tripan contra el tripanosoma, el salbasan (significa: “salva por medio del arsénico”) contra la sífilis. Otro investigador buscaba sustancias naturales con actividad contra los microbios, así Fleming, descubre en 1922, que la lisosima de las lagrimas disuelve la capsula que envuelve a muchas bacterias (esta sustancia está presente en casi todos los tejidos y en especial en la clara de huevo). En 1928, cuando Fleming trabaja con el mercurocromo repitió unas experiencias que ya había realizado su paisano Payce con los estafilococos y para observar el crecimiento de las colonias debía de abrir las cajas de petri. Durante una visita de su colega esta le comento que en cuanto habría las cajas caían cosas del aire. Fleming mirando una de ellas comento de repente (“esto es curioso”), en esas casas habían crecido moho y su alrededor no habían colonias de estafilococos. Al moho lo clasifico como *penicillium chrisogenum*. Posteriormente el norte americano Thom lo clasifico como *p. notatum*. Fleming comprendió rápidamente de un caso de antibiosis (término utilizado por el francés Vuillemin en 1929) y llamo

penicilina a la sustancia producida por el hongo. Este producto era muy inestable y además el hongo producía muy poca cantidad por lo que después de unos pocos ensayos terapéuticos y dada la poca preparación en bioquímica de Sir Alexander, la penicilina quedó un poco renegada (los primeros los individuos tratados con ella fueron Stuart Craddock, ayudante de Fleming, que padecía sinusitis y una mujer que al salir de la estación de Paddington fue atropellada por un autobús y tuvieron que amputarle una pierna y que, a pesar con el tratamiento con penicilina murió de septicemia). Al tiempo seguían buscándose productos químicos con acción bactericida y en el 1928 Domagk (premio Nobel de 1939) descubrió un colorante rojo el prontosil, que protegía contra estafilococos. El 1939 el estadounidense René Dubos aisló el primer antibiótico utilizado contra una enfermedad humana la tirotrixina, que por ser muy tóxica solo es de uso tópico, el mismo año el australiano Florey, que trabaja en Oxford sobre la actividad biológica utilizando la penicilina, y un componente de su equipo, el alemán Chain utilizando el proceso de liofilización consiguieron que estas sustancias se mantuviese estable y activa. La primera prueba, con la penicilina obtenida por liofilización, la hicieron en un policía que, aunque en principio tuvo una gran mejoría de la septicemia que padecía murió al acabarse la penicilina. Recordemos la *penicillium* utilizado en aquella época producía muy poca cantidad de antibióticos. El elevado número de bajas que ocasionaba la gangrena gaseosa en los soldados heridos de la segunda guerra mundial llevó a un gran esfuerzo de investigador para conseguir cepas de *penicillium* que produjeran mayor cantidad de antibiótico. Aunque parezca mentira se da la paradoja que, la guerra además de producir muchos

sufrimientos, suponen avances espectaculares en muchos campos de la ciencia, pues los continentes investigan como eliminar muchos enemigos al tiempo que buscan como salvar a los suyos. La investigación se traslado a E.E.U.U y en 1943 se conseguía rendimientos aceptables utilizando penicillium chrisogenum, cultivados sobre melón podrido. Había comenzado la era de los antibióticos. En el 1945 Fleming, Florey y Chain, fueron reconocidos con el premio nobel de medicina (Harrison, 2008).

## **19. TIPOS DE ANTIBIOTICOS**

### **19.1 LOS BETALACTAMICOS LAS PENICILINAS**

Es uno de los grupos más conocidos, pues incluye las penicilinas y algunos de sus derivados, las cefalosporinas y otros.

Penicilina G: es activa contra un gran número de gérmenes, en los que se incluye el Streptococo grupo A, meningococo, Treponema, Pallidum, Streptococcuss viridans, S.pneumoniae, Staphylococcus aureus no productor de penicilinasa, Neisseria meningitis y N. gonorrhoeae, Clostridium, Actonomicys israelí, y lestopira.

### **19.2 PENICILAS DE 2da GENERACION**

AMPICILIN:

- ❖ Mayor rango de actividad que penicilina G. (neumococo, meningococo, gonococo, varios estreptococos, solo unos bacilos gran negativos).
- ❖ Lo inactivan los betalactamasas.
- ❖ Ha aparecido resistencia: salmonella typhi, haemophilus influenzae, nisseria, gonorreae, echerichia coli, salmonella no tifoideas.

#### AMOXACILIN:

- ❖ Espectro idéntico a ampicillin
- ❖ Absorción intestinal mucho más eficiente
- ❖ Puede usarse dosis única en infección del tracto urinario no complicada en hembras.

#### BANCAMPICILLIN:

- ❖ Se hidroliza en vivo a ampicillin
- ❖ No ventajas sobre ampicillin o amoxicillin.

### 19.3 PENICILINAS DE 3era GENERACION

#### CARBACELINAS DE ESPECTRO EXTENDIDO

- ❖ Activas frente la mayoría de los microorganismos resistentes a ampicillin.
- ❖ Ventaja: su espectro extendido frente a bacilos gran negativo, incluyendo pseudomonas aeruginosa, proteus que no son proteus mirabilis y algunos enterobasilos.

#### CARBACELINA

Indicaciones: infecciones graves

#### TICARCELINA

Es dos veces más activa por gramo que carbacelina contra pseudomonas aeruginosa.

### 19.4 PENICILINA DE 4ta GENERACION

#### ACYLAMINOPENICILINAS: MEZLOCILLIN, PIPERACILLIN, AZLOCILLIN.

- ❖ Poseen mayor tiempo de activad de todas las penicilinas.
- ❖ Derivadas del ampicillin.

- ❖ Mismo espectro pero no superior a penicilina G o ampicillin para estos gérmenes.
- ❖ Inefectiva contra *S. Aereus* productor de penicilinas pero: tiene efectividad aumentada contra muchos anaerobios gram (-) y bacilos gram (-) resistentes.
- ❖ Activos contra la mayoría de la klebsiellas y serratias.

## **20. CEFALOSPORINAS**

Son uno de los grupos antibióticos dentro del gran grupo de los betalactámicos, y son del mayor uso en la actividad. Son antibióticos bactericidas que inhiben la síntesis de la pared celular y tienen baja toxicidad intrínseca. Tradicionalmente se les ha clasificado por generaciones que se atienden más bien a su actividad ante antibióticos gram (-) y gram (+) y a su capacidad para llegar al líquido cefalorraquídeo (LCR).

### **20.1 CEFALOSPORINAS DE 1era GENERACION**

#### **ACTIVAS FRENTE A LA MAYORIA DE BACTERIAS GRAM (+)**

*S. aureus*, pneumococos, estreptococos excepto enterococo, actinomices, mayoría de anaerobios gram (+). Cepas de *S. aureus* resistentes a penicilinas (ineficaz para *S. aureus* resistente a metecillin), muchas cepas de Klebsiellas, *E. Coli*, *P. Mirabilis*, pero ineficaces contra la mayoría de gram (-).()

- ❖ Cefalotina, Cefapirina.
- ❖ Cefradina, Cefalexina.
- ❖ Cefradoxil.
- ❖ Cefazolina.

## 20.2 CEFALOSPORINAS DE 2da GENERACION

### CEFOTIXIN

- ❖ Espectro: 1era generación + cepas de E. Coli, Klebsiellas, Serratias y proteus; gonococo, mayoría de cepas productoras de penicilinasa.
- ❖ Su mayor ventaja: actúa contra anaerobios gram (+) y gram (-).

### CEFOTETAN

- ❖ Espectro similar a cefoxitina + H. influenzae

### CEFMETAZOLE

- ❖ Similar cefotetan + B. Fragilis y otros anaerobios

### CEFAMANDOLE

- ❖ Como cefotixin, pero ineficaz contra fragilis, muchos gonococos y cepas de serratias.

### CEFUROXIMA

- ❖ Más activa que cefamandole contra H. influenzae
- ❖ Es la única cefalosporinas de 2da generación aprobada para meningoencefalitis.

## 20.3 CEFALOSPORINAS DE 3era GENERACION

Difieren de las otras generaciones en importantes aspectos:

- ❖ Espectro antimicrobiano expandido
- ❖ Logran niveles terapéuticos en líquido cefalorraquídeo y pueden usarse en las meningoencefalitis.
- ❖ Tienen potencia aumentada contra muchos bacilos gram (-) incluyendo E. Coli, Klebsiellas, Prorteus, Serratias y Citobacter.
- ❖ Muy activas contra H. influenzae productor y no productor de penicilinasa.

- ❖ Activos frente la mayoría de las especies de salmonellas.
- ❖ Mayoría de las especies de enterobacter son sensibles.

#### CEFOTAXIMINA

- ❖ Meningitis causada por bacilos gran negativos, que no sean de pseudomonas.
- ❖ Meningitis neumococica, neumonías, S. aureus sensible al metecillin.

#### CEFTRIANAXONA

- ❖ Tiene la mayoría vida media de las cefalosporinas de 3era generación.
- ❖ Espectro similar a cefotaxina altamente activa contra bacilos entéricos gram (-) Neisseria, salmonella y especies de H. influenzae.
- ❖ Menos activo frente a B. Fragilis y P. Aeruginosa.

#### CEFOPERAZONA

- ❖ Menos activa contra bacilos entéricos gram (-).
- ❖ Buena actividad antipseudomona

#### CEFTAZIDIMA

- ❖ Uso en amplio espectro de infecciones, incluyendo meningoencefalitis
- ❖ Amplia actividad contra pseudomonas, la más alta salvo cefepime.
- ❖ Es la única cefalosporinas activa contra P. Cepacica.
- ❖ B. Fragilis es resistente.

#### CEFEXIMA

- ❖ Es una nueva cefalosporinas de 4ta generación, tan activa contra pseudomonas aeruginosa con ceftazidima.

## CEFIXIMA

- ❖ No es activa contra anaerobios

## 21. OTROS BETALACTAMICOS

### CARBAPENEMICOS

- ❖ Tiene el mayor espectro antibacteriano de todos los betalactamicos
- ❖ Mayoría de bacterias gram (+), aerobios y anaerobias.
- ❖ Algunos difteroides son resistentes, también algunos enterococo
- ❖ La mayoría de los S. Aureos son muy sensibles
- ❖ Bacterias gram (-), casi todas las entero bacterias, haemophilus, Neisseria.
- ❖ Serratias, salmonella, citrobacter, yersenia, brucella.
- ❖ Anaerobios gram (-), incluyendo B. fragilis
- ❖ Pseudomonas aeruginosa

### MEROPENEM

- ❖ Similar a imipenem, pero puede administrarse sin cilastina.
- ❖ Llega al líquido cefalorraquídeo.

## 21.1 MONOBACTAMICOS

## ANTIBIOTICOS

## BETALACTAMICOS

### MONOCICLICOS

#### AZTREONAM

- ❖ Tiene actividad restringida frente a bacterias gram (-) aerobias o anaerobias.
- ❖ No es nefrotóxico
- ❖ No produce reacción alérgica cruzada con penicilina ni cefalosporinas.

## AMINOGLUCOSIDOS

### ESTREPTOMICINA

- ❖ Fue el 1er aminoglicosido
- ❖ Tratamiento de infecciones por enterococo donde se desea sinergismo entre penicilina y aminoglicosido.

### KANAMICINA

- ❖ Amplio espectro contra gram (-) que no sean pseudomonas
- ❖ Alguna actividad contra S. aureus.
- ❖ No activa frente a estreptococos y neumococo.
- ❖ Con las penicilinas resistentes a las penicilinas y las cefalosporinas, no hay razón para el uso de Kanamicina y sucesores como 1ra elección de tratamiento en infecciones en estafilocócicas.
- ❖ Su uso en la actualidad se restringe a preparados tópicos, por elevada toxicidad.
- ❖ Al igual que los otros aminoglicosido, solo debe administrarse cuando pueden monitorearse los datos clínicos y de laboratorios sobre efectos adversos.
- ❖ Si insuficiencia renal crónica, disminuir la dosis.

### GENTAMICINA

- ❖ Activa frente a bacilos gram (-) y P. Aeruginosa
- ❖ Penetra líquido pleural, ascítico, y sinovial en presencia de inflamación.
- ❖ Difunde pobremente en otros fluidos como líquidos cefalorraquídeos, secreciones del tracto respiratorio.

- ❖ Ante este y otros aminoglucosido chequear frecuentemente por disfunción vestibular.
- ❖ Monitorear creatinina, guiarse por nivel sérico del antibiótico.

#### TOBRAMICINA

- ❖ Muy similar a Gentamicina, misma dosis
- ❖ No ofrece ventajas frente a Gentamicina, salvo que es mucho más activa frente a P. Aeruginosa.

#### AMIKACINA

- ❖ Derivado semisintético de la Kanamicina
- ❖ De las enzimas bacterianas que inactivan aminoglucosido, Gentamicina es afectada por 6, tobramicina por 5 y amikacina solo por 1. Poca resistencia, aun ante uso intensivo
- ❖ Amplio espectro
- ❖ Activa frente a P. Aeruginosa y muchas entero bacterias resistentes a genta y tobra.
- ❖ No utilizar con penicilina para tratar enterococo, puede antagonizar con ella.
- ❖ Uso principal: infecciones causadas por bacilos gram (-) resistentes a gentamicina y tobramicina.

#### NETELMICINA

- ❖ Similar a la gentamicina
- ❖ Monos activa frente P. Aeruginosa
- ❖ Mas nefrotóxico y menos eficaz que amikacina

## 22. OTROS GRUPOS DE INTERES

### TETRACICLINAS

- ❖ Tienen amplio espectro gram (-) y gram (+).
- ❖ Se usa poco ante la disponibilidad de otros antibióticos.
- ❖ Droga de elección en fiebre de las montañas rocosas y otras rickettsiosis.
- ❖ Neumonía por micoplasma pneumoniae o clamidia pneumoniae y otras clamidias.

### MACROLIDOS

Son compuestos de 14, 15 o 16 átomos de carbono unidos en una molécula circular, central y compleja, unida a varias cadenas laterales.

### ERITROMICINA

- ❖ Espectro: mayoría de bacterias gram (+) y algunas gram (-), como legionella pneumophila, campylobacter, bordetella pertussis.
- ❖ Se excreta fundamentalmente por bilis y menos por orina, penetra pleura y fluido peritoneal.

### CLARITROMICINA

- ❖ Altamente efectiva frente a organismos sensibles a Eritromicina (estreptococo, estafilococo, neumococo, legionella, campylobacter, mycoplasma)

### AZITROMICINA

- ❖ Actividad igual a claritromicina + C. Tracomatis, C. Pneumoniae, Hemophilus dureyi y algunos anaerobios.
- ❖ Vida promedio 68 horas.

## CLINDAMICINA

- ❖ S. Aereus, S. neumoniae, estreptococos grupo A y otros (excepto enterococo), bacteroides, fusobacterium, estrepto anaerobios, Clostridium perfringens y tetanii.

## CLORANFENICOL

- ❖ Su uso se ha restringido por su toxicidad elevada.
- ❖ Utilizar solamente en tratamiento de infecciones en que esta claramente indicado.
- ❖ Evite cursos repetidos.

## VANCOMICINA

- ❖ Es un glucopeptido bactericida activo frente a estafilococos, estreptococos, neumococo, enterococo, clostridium, especies de corinebacterium, algunas otras bacterias gram (+).

## TRIMETROPIN – SULFAMETOXAZOL

- ❖ Prevención de bacteriuria recurrente.
- ❖ Infecciones por cepas sensibles de H. influenzae y S. neumoniae.
- ❖ Infecciones sistémicas causadas por cepas de salmonella resistentes a ampicillin y cloranfenicol; shigellosis.
- ❖ Prevenir y tratar diarrea.

## METRONIDAZOL

- ❖ Es bactericida contra todos los bacilos gram (-) anaerobios, actinomices.
- ❖ Ha curado inf. Anaerobias en SNC, articulaciones, endocarditis, fallo de inf. Pleuropulmonares.

## QUINOLONAS

Son bactericidas de amplio espectro

- ❖ Son altamente susceptibles los bacilos gram (-): E. Coli, Proteus, Klebsiellas, Enterobacter.
- ❖ Muy sensible los patógenos gastrointestinales comunes: Salmonella, Shigella, Campylobacter.
- ❖ Otros gram (-): H. Influenzae
- ❖ Menos sensibles: S. Aureus, Estreptococo.
- ❖ Efectos secundarios: temblor, somnolencia, insomnio, tendinitis, ruptura de tendón, artropatías en animales jóvenes (Fresno, 2008).

### **23. ANTIBIOTICOS PRESENTES EN LA LECHE**

Después de la administración de un tratamiento veterinario aparecerán residuos de los productos empleados en los alimentos y por lo tanto en la leche. Los posibles peligros para la salud a causa de estos residuos pueden ser tóxicos, microbiológicos e inmunopatológicos. Se ha demostrado que los residuos de medicamentos o productos químicos empleados pueden presentar efectos alérgicos, hipersensibilidad o ser mutagénicos, teratogénicos y/o carcinogénicos.

Las penicilinas, de las cuales se han identificado cuarenta especies, pertenecen al grupo de los antibióticos betalactámicos. Una son naturales y otras son parcial o totalmente sintéticas. En el tratamiento de mastitis se administra la penicilina tanto por vía intramamaria como parenteral, ya que algunos casos de mastitis bovina requiere un tratamiento general con los fármacos antimicrobianos, en lo que reside otra posibilidad de generar Residualidad en la leche. Un ejemplo del grado de afectación que puede representar el tratamiento con penicilina para el

procesamiento industrial refiere que un tratamiento con 200 mg de penicilina G es capaz de contaminar la leche de 8000 vacas (Llanos, 2005).

Las tetraciclinas se llaman antibióticos de amplio espectro porque se muestran el amplio rango de actividad antibacteriana de la penicilina, la estreptomina y el cloranfenicol y en general, son consideradas como bacteriostáticas. Los residuos de las tetraciclinas se registran en la leche en concentraciones relativamente elevadas (Llanos, 2005).

Entre los aminoglicosidos, se encuentran la estreptomina, la gentamicina, la Neomicina y su efecto está basado en que definen la síntesis proteica y son activos contra especies gram (-) (Llanos, 2005).

El cloranfenicol tiene un gran espectro de actividad contra rickettsias, bacterias gram (+) y gram (-) y es más activo que la penicilina y la estreptomina. Ha sido usado ampliamente por vía oral y parenteral en el tratamiento de infecciones urinarias, mastitis, salmonelosis aguda y otras infecciones resistentes a otros antibióticos. La prohibición de uso en muchos países tiene origen en su propiedad de producir en los humanos una reacción adversa fatal, la anemia aplásica, aun en concentraciones subterapéuticas. Por razón, su uso ha decrecido notablemente. Algunos valores de concentración máxima de antibióticos permisibles en leche (Llanos, 2005).

#### **ANTIBIOTICOS Y QUIMIOTERAPEUTICOS EN LECHE**

ANTIBIOTICO	LMR (mg/L)
Bencilpenicilina	4
Ampicilina	4

Amoxicilina	4
Oxacilina	30
Cloxacilina	30
Dicloxacilina	30
Tetraciclina	100
Oxitetraciclina	100
Clorotetraciclina	100
Espiramicina	200
Tilosina	50
Eritromicina	40
Espectinomicina	200
Estreptomicina	200
Dihidroestreptomicina	200
Gentamicina	100
Neomicina + framisetina	500
Colistina	50
Cloranfenicol	0
Dapsona	0

## 24. NORMAS QUE LAS ESTABLECEN

NOM – 012 – ZOO – 1993

Que un buen control en el proceso de producción de los productos químicos, farmacéuticos, biológicos, y alimenticios para uso en animales o consumo por estos en un factor importante que coadyuva a garantizar la eficacia e inocuidad de los mismos.

NOM – 059 – ZOO – 1997

Especificaciones de productos químicos, farmacéuticos, biológicos y alimenticios para uso en animales o consumo por estos.

NOM – 155 – SCFI – 2003

Leche formula láctea y producto lácteo, combinado, denominaciones, especificaciones físico – químico, información comercial y método de prueba.

NOM – 184 – SSA – 2002

Productos y servicios, leche, formula láctea y producto lácteo combinado, especificaciones sanitarias.

NOM – 033 – SSA1 – 1993

Bienes y servicios, irradiación de alimentos, dosis permitidas en la leche, materias primas y aditivos en alimentos.

NOM – 185 – SSA1 – 2002

Productos y servicios, productos lácteos, condensado azucarado, productos lácteos fermentados y acidificaciones a base de leche.

NOM – 002 – SCFI – 1993

Productos preservados, contenido neto y métodos de verificación. Real decreto 1054 / 2003 del 1 de agosto, por el que se aprueba la norma de calidad para determinados tipos de leche conservado o parcial o totalmente deshidratado destinados a la alimentación humana.

NOM – NMX – F- 700 – COFOCALEC – 2004

Sistema de producto leche, alimento lácteo, leche cruda de vaca, especificaciones físico – químicos y sanitarios y método de prueba.

## 25. ANIBIOTICOS NATURALES

La tierra produce a través de diversos procesos naturales en los que intervienen sol, aire y lluvia, infinidad de reinos vegetales que permiten el desarrollo de sustancias que proporcionan inmunidad frente a gérmenes causantes de infecciones. Podría afirmarse que esta hallazgo indica que nueva corriente de salud está llevándonos a redescubrir que otro suministrador de antibióticos son las plantas, hortalizas y frutos, comestibles y son capaces de inhibir el crecimiento de microorganismos o de eliminarlos que pueden ser capaces de evitar muchas enfermedades. Los antibióticos naturales se diferencian de los antibióticos sintéticos, es decir aquellos producidos por síntesis en el laboratorio en las siguientes características (Azparran, 2000):

- ❖ No tienen efecto secundario; en general no producen reacciones alérgicas.
- ❖ Son capaces de respetar los microorganismos beneficiosos para el organismo.
- ❖ No resultan peligrosos por acumulación.

## **26. COMO ESTA LA LECHE EN LA ACTUALIDAD CON RESPECTOS A LOS ANTIBIOTICOS**

Las consecuencias de entregar leche con residuos a una planta receptora se expresan por rechazo o menor precio por cuanto no se involucran un riesgo para la salud del consumidor humano o del animal sino que, además, interfieren con los procesos de industrialización que se llevan acabo en presencia de microorganismos cuyo desarrollo y función son inhibidos. Esta situación también puede ocurrir, aunque es raro en la actualidad, a nivel de productos lácteos exportados, cuanto los elementos de control sanitario. En el mercado actual (nacional e internacional) no se admite la presencia de residuos de antibióticos u otras drogas veterinarias en la leche. Por tal motivo el problema, deriva de consecuencias económicas y los productores que no cumplen con las normas son penalizados (Montero, 2006).

## **27. CONCLUSIONES**

La leche como una secreción de la glándula mamaria que tiene como fin las hembras mamíferas cuya función es la alimentación de los recién nacidos; teniendo una composición física – química y organoléptica, mezcla homogénea de un gran número de sustancias que la componen con cualidades organolépticas, microbianas. Para de ser de consumo humano se requiere ser un producto integral normal, fresco e higiénico sin tener ningún residuo ya sea sustancias contaminantes, químicas y biológicas, que repercutan en la salud pública y en los procesos tecnológicos, así también se llega al conocimiento de la existencia de métodos de detección de residuos de antibióticos en las vacas tratadas con fármacos por alguna enfermedad padecida.

Los antibióticos han de ser un aliado para el ganadero con debidas observancias ya que en la vida productiva como la del ser humano son un recurso adoptado ante el ataque microbiano. Los residuos de antibióticos en la leche se vuelven tóxicos al ser ingeridos constantemente en bajas concentraciones atacando al sistema inmunológico al presentar efectos alérgicos. En consecuencia en los mercados como nacionales e internacionales no se aceptan ningún residuo en la leche ya sea químico, biológicos y minerales, bajo normas ya establecidas para la leche de vaca que estable la calidad y la supresión de cualquier toxico.

## 28. REFERENCIAS

Andresen, H. y S, F. 2003. Control de calidad de medicina veterinaria obtenido en la red mundial [en línea] [www.visionveterinaria.com/prion/control.html](http://www.visionveterinaria.com/prion/control.html). [Fecha de consulta 04/04/09].

Sánchez, G. 1997. Residuos de fármacos antimicrobianos en alimentos de origen animal problemática general. En: seminario de residuos químicos en alimentos: implicaciones de salud pública y comercio internacional. [En línea] Bogotá, revista ACOVEZ. [www.lmvtda.com/programas](http://www.lmvtda.com/programas) [fecha de consulta 18/01/09].

Triana, V. y J, T. 2006. Guía practica de análisis bromatológicos [en línea] fundación INLACA [www.consumer.es/web/es/alimentacion/2006/01/17/148611](http://www.consumer.es/web/es/alimentacion/2006/01/17/148611). [Fecha de consulta 18/01/09].

Triana, V. y J, T. 2006 Reglamento General y Resolución sobre la leche y sus derivados [en línea] [www.consumer.es/web/es/alimento/2006/01/17/148611](http://www.consumer.es/web/es/alimento/2006/01/17/148611). [Fecha de consulta 18/01/09].

Tafur, M y R, C, 1997. Residuos en alimentos. Fundamentos para la formulación de una política de control de residuos. Bogotá. Revista ACOVEZ. 16 p.

Cabrera, M. 2003. Como obtener leche de buena calidad. [En línea] [www.turipana.org.co/leche.htm](http://www.turipana.org.co/leche.htm). [Fecha de consulta 19/01/09].

Benavides, 2001. Manejo integrado de plagas y enfermedades en explotaciones ganaderas. Control de pérdidas ocasionadas por los parásitos en el ganado. [En línea] carta fedegan. [www.fedegan.org.co/69manual.html](http://www.fedegan.org.co/69manual.html). [Fecha de consulta 19/01/09].

Benítez, G. 1997. El codex alimentarius de la FAO/OMS y el control de residuos de plaguicidas. Bogotá. Revista ACOVEZ. 11 p.

- Botero, J. 1997. Estrategias para el control de fármacos y otros residuos en leche. Revista ACOVEZ. 14 p.
- Chertcoff, R. 2000. Terapia antibiótica [en línea] [www.e-campo.com/media/news/nl/lechtambosanidad21.htm](http://www.e-campo.com/media/news/nl/lechtambosanidad21.htm). [Fecha de consulta 19/01/09].
- Cotrino, V. 2003. Residuos de antibióticos. Como producir leche de óptima calidad. Bogotá. 41- 45 p.
- Goodman y G.1996. Las bases farmacológicas de la terapéutica. Volumen II. Tercera edición. Barcelona.
- Wensen, 2005. Residuos antibióticos de prevención de leche. NC State University, college of Agriculture y Life Scinces.
- Pacheco, G.C y Ramírez A. 2005. Residuos de antibióticos en leche, perspectiva y realidades. Revista agricultura. 30 p.
- Gonzales, G. G, 2004, Contaminación de la leche por antibióticos (obra inédita).
- Pascual, A. 1992. Microbiología de los alimentos para alimentos y bebidas. Editorial Díaz de los Santos S.A. Madrid.
- Campos, 2001. Ocurrencia de residuos de antibióticos no leite comercializado en piracicaba, 119 – 129 p.
- Franco, B. 2007. Residuos de antibióticos Cienc, tecnol. Aliment. 391 – 393 p.
- Sanz, B. 2001. Residuos de antibióticos e inhibidores de leche cruda.
- Blanca, R.M, 2002. Problemática de la Unión Europea sobre la utilización de antibióticos en la alimentación ganadera. 55 – 71 p.
- Hazard, T. Sergio. 1999. Variación de la composición de la leche. Curso taller calidad de la leche. 33 – 44 p.

Mateos, G, G. 2001 Alternativas de origen natural al uso de antibióticos en alimentación animal. Jornadas técnicas.

Heeschen, W. 1997. Factores determinantes de calidad i higiene de la leche. XIV jornadas del grupo de técnicos especialistas en mastitis y calidad de leche.

FAO/OMS, 1995. Expertos en aditivos alimentarios. Evaluación de ciertos fármacos de uso veterinario en alimentos 71 p.

Contrino, V. 2001. Los antibióticos recurso no renovable. [En línea] Carta fedegan. [www.fedegan.org.co/81sanidad](http://www.fedegan.org.co/81sanidad). [03/02/09].

García, A. 1995. Tratamiento durante el periodo seco. Clave del éxito en el control de mastitis. Revista Holstein. 48 – 52 p.

Calvinho, L. 2003. Como producir leche sana. Contaminantes en leche [en línea] [www.cuencarural.com.ar/lecheria/le0013](http://www.cuencarural.com.ar/lecheria/le0013). [04/02/09].

Cullor, J. 1997. Rev. Sci. Tech. Off. Int. Epiz. 472 – 481p.

Carmona, G. 2003 Periodos de retiro de medicamentos. Guía de referencia. Farmaconoticias.

Brouillet, P. 1992. Les residues inhibiterurs dans le lait vache a la production.

Vallejo, M. 1993. Residualidad de los plaguicidas en alimentos. Toxicología y seguridad de los alimentos. Primera edición. 139 – 151 p.

PrÜssing, P. 2002. Antibióticos. Sus periodos resguardados. [En línea] [www.e-cooprinsem.cl/softagri/cooprinforma64/articulo\\_13](http://www.e-cooprinsem.cl/softagri/cooprinforma64/articulo_13).

Literio, N. y col. 2003. Validación de un test cualitativo de inhibición microbiológico para la detección de Tilosina en muestras individuales de leche bovina. [En línea] [www.inta.gov.ar/rafaela/info/documentos/anuarios2002/htm](http://www.inta.gov.ar/rafaela/info/documentos/anuarios2002/htm) [04/02/09].

Diez, J. 2000. Presentación oral en la III conferencia – salón de fabricantes de pienso. Problemática del uso de antibióticos.

Carrillo, B. 2002. Calidad higiénica de la leche cruda. Instituto de desarrollo agropecuario.

Carballo, J. 2001. Eficiencia de lavado y higienización de estanques de leche en centros de acopio lechero.

Canalejo, J. 2005. Protocolos de tratamiento elaborados por la comoción clínica de profilaxis y terapéutica antibiótica.

Swann, MM.1996. Joint committee on the use of antibiotics in animal husbandry and veterinary medicine. HMSO. London.

Casewell, M. y C, F. 2004. The europea ban on growth promoting antibiotics and emerging consequences for human and animal. 159 – 164 p.

Harrison, 2008. Principios de medicina interna 16ª edición. Fundamentos de la terapéutica de las enfermedades bacterianas.

Fresno, 2008. El diseño de nuevos antibióticos. Revista cubana [en línea] [www.issn.ar/anuarios0864-2125/htm](http://www.issn.ar/anuarios0864-2125/htm). [06/04/09].

Llanos, C. y G, A.2005. Determinación de residuos antibióticos en leche fresca. Revista amazónica de investigación alimentaria.

Azparran, A, 2000. Boletín de información farmacéutica navarra. 1 – 13 p.

Montero, E. 2006. Situación actual y perspectiva del mercado mundial de los productos lácteos. Conferencia internacional aseguramiento de la calidad en la industria láctea.