

**UNIVERSIDAD AUTONOMA AGRARIA
ANTONIO NARRO
UNIDAD LAGUNA
DIVISIÓN REGIONAL DE CIENCIA ANIMAL**



**ANTIBIÓTICOS UTILIZADOS EN TRATAMIENTOS DE
BOVINOS Y SUS RESTRICCIONES EN LECHE PARA
CONSUMO HUMANO**

**POR
DIEGO ARMANDO SÁNCHEZ CASAS
MONOGRAFÍA**

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

MEDICO VETERINARIO ZOOTECNISTA

TORREÓN COAHUILA

NOVIEMBRE 2010

UNIVERSIDAD AUTÓNOMA AGRARIA
ANTONIO NARRO
UNIDAD LAGUNA

DIVISIÓN REGIONAL DE CIENCIA ANIMAL



MONOGRAFÍA

ANTIBIÓTICOS UTILIZADOS EN TRATAMIENTOS DE
BOVINOS Y SUS RESTRICCIONES EN LECHE PARA
CONSUMO HUMANO

POR

DIEGO ARMANDO SÁNCHEZ CASAS

ASESOR PRINCIPAL



MVZ. RODRIGO ISIDRO SIMÓN ALONSO

Torreón, Coahuila.

Noviembre de 2010

UNIVERSIDAD AUTÓNOMA AGRARIA
ANTONIO NARRO
UNIDAD LAGUNA

DIVISIÓN REGIONAL DE CIENCIA ANIMAL

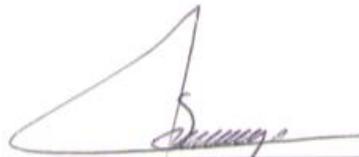
MONOGRAFÍA

ANTIBIÓTICOS UTILIZADOS EN TRATAMIENTOS DE BOVINOS
Y SUS RESTRICCIONES EN LECHE PARA CONSUMO HUMANO

POR

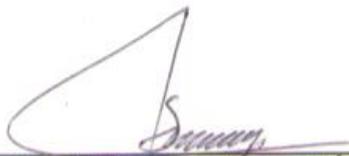
DIEGO ARMANDO SÁNCHEZ CASAS

ASESOR PRINCIPAL



MVZ. RODRIGO ISIDRO SIMÓN ALONSO

COORDINADOR DE LA DIVISIÓN REGIONAL
DE CIENCIA ANIMAL



MVZ. RODRIGO ISIDRO SIMÓN ALONSO



Coordinación de la División
Regional de Ciencia Animal

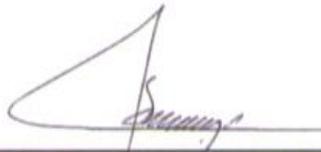
Torreón, Coahuila.

Noviembre de 2010

UNIVERSIDAD AUTÓNOMA AGRARIA
ANTONIO NARRO
UNIDAD LAGUNA

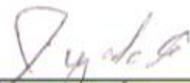
DIVISIÓN REGIONAL DE CIENCIA ANIMAL

PRESIDENTE DEL JURADO



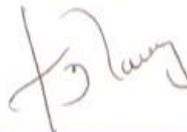
MVZ. RODRIGO ISIDRO SIMÓN ALONSO

VOCAL



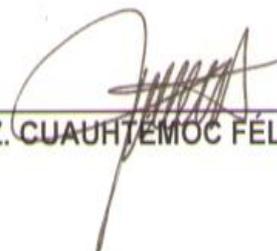
MC. JOSÉ DE JESÚS QUEZADA AGUIRRE

VOCAL



IZ. JORGE HORACIO BORUNDA RAMOS

VOCAL SUPLENTE



MVZ. CUAUHEMOC FÉLIZ ZORRILLA

DEDICATORIA

Este trabajo se lo dedico en especial a mis padres, por todo el apoyo brindado durante mi formación académica, gracias por confiar en mi y darme la oportunidad de culminar esta etapa de mi vida, ha mis hermanos por todo el cariño, apoyo y comprensión que he recibido, les agradezco a todos y doy gracias a Dios por tener una familia maravillosa, los quiero mucho.

A mis abuelitos por estar siempre en los momentos importantes de mi vida, por ser los ejemplos para salir adelante y por los consejos que han sido de gran ayuda para mi vida y crecimiento.

AGRADECIMIENTOS

A DIOS, por sobre todas las cosas, por darme la vida y permitirme realizar cada uno de los sueños que hasta el día de hoy he tenido, uno de ellos el ver culminada mi preparación profesional.

A MI UNIVERSIDAD AUTÓNOMA AGRARIA ANTONIO NARRO, por ser un semillero de ilusiones y por cobijarnos este tiempo ALMA TERRA MATER,

A MIS TÍOS Y TÍAS, por su ayuda que ha sido discreta pero igual de valiosa.

A MIS PRIMOS Y PRIMAS, por su apoyo que ha sido importante en todo momento que lo he llegado a necesitar.

A MIS AMIGOS, por haberme brindado su amistad.

A MIS PROFESORES, M.C. José de Jesús Quezada Aguirre por la amistad brindada y su valioso apoyo, M.V.Z. Rodrigo Isidro Simón alonso mi asesor principal, por el apoyo incondicional, experiencia y tiempo brindado para realizar este trabajo, gracias médicos.

RESUMEN

el termino residuos, se refiere a pequeñas concentraciones de estos fármacos que quedan en leche después de finalizado un tratamiento, independiente de la vía de administración del producto (parenteral, intrauterina o intramamaria). Es importante descartar, que estos residuos causan algunos problemas en la industria lechera, ya que la elaboración de derivados lácteos como queso y yogurt necesitan el desarrollo de la flora ácido láctico. Esta flora, es inhibida por la presencia de concentraciones pequeñas de antibióticos, razón por la cual las industrias realizan rutinariamente un control interno, para separar la leche ausente de estos residuos y destinarla a la elaboración de estos productos.

Los riesgos de estos fármacos en la población humana se centran fundamentalmente en los siguientes aspectos: reacciones de hipersensibilidad, efectos tóxicos específicos, aparición de cepas resistentes y susceptibles de ser transmitidas al hombre y alteraciones de la flora intestinal.

Palabras claves: residuos de antibióticos, leche, salud pública, bovinos, tratamientos, restricción.

ÍNDICE

I.- INTRODUCCIÓN	1
1.1 INOCUIDAD	1
II.- CALIDAD DE LA LECHE	2
2.1.- CARACTERÍSTICAS ORGANOLÉPTICAS	2
2.2.- CARACTERÍSTICAS FÍSICO – QUÍMICAS	3
2.2.1.- COMPONENTES DE LA LECHE	3
2.3.- CARACTERÍSTICAS MICROBIOLÓGICAS	5
III.- GLÁNDULA MAMARIA	7
3.1.- SISTEMA DE SOPORTE	7
3.2.- CONDUCTOS Y SISTEMA SECRETOR DE LA LECHE	9
3.3.- SECRECIÓN Y COMPOSICIÓN DE LA LECHE	12
3.4.- ACTIVIDAD DE SÍNTESIS DE LA GLÁNDULA MAMARIA O LACTOGENESIS	13
IV.- ANTIBIÓTICOS	14
V.- HISTORIA	16
VI.- CLASIFICACIÓN DE ANTIBIÓTICOS	18
6.1.- ANTIBIÓTICOS BETA – LACTAMICOS	19
6.1.1.- PENICILINAS NATURALES	19

6.1.2.- PENICILINAS SEMISINTETICAS -----	20
6.1.3.- AMINOPENICILINAS -----	21
6.1.4.- PENICILINAS ANTIPSEUDOMONAS -----	23
6.1.5.- CEFALOSPORINAS -----	23
6.2.- AMINOGLUCOSIDOS -----	27
6.3.- MACRÓLIDOS -----	29
6.4.- LINCOSAMIDAS -----	33
6.5.- TETRACICLINAS -----	34
6.6.- CLORAMFENICOL -----	35
6.7.- QUINOLONAS Y FLUOROQUINOLONAS -----	36
6.8.- SULFONAMIDAS -----	36
VII.- CONTAMINACIÓN DE LA LECHE CON ANTIBIÓTICOS -----	36
VIII.- RESIDUOS DE ANTIBIÓTICOS Y SALUD -----	39
8.1.- REACCIONES ALÉRGICAS -----	39
8.2.- RESISTENCIA BACTERIANA -----	42
8.3.- IMPACTO DE LOS RESIDUOS EN LA INDUSTRIA LÁCTEA -----	43
IX.- BIBLIOGRAFÍA -----	44

I.- INTRODUCCIÓN

En la leche y sus derivados, así como en cualquier otro alimento, la inocuidad constituye un factor obligante, no es posible obviar la inocuidad cuando se habla de alimentos. (3)

1.1 INOCUIDAD: Es la condición de los alimentos que garantiza que no causaran daño al consumidor cuando se preparen y /o consuman de acuerdo con el uso al que se destinan. (CAC/RCP 2003 Codex Alimentarius Principios Generales de Higiene de los Alimentos.)

La inocuidad es uno de los cuatro grupos básicos de características que junto con las nutricionales, las organolépticas, y las comerciales componen la calidad de los alimentos.

Dentro del concepto de inocuidad es necesario referirse a los llamados peligros: agentes biológicos, químicos o físicos presentes en los alimentos que puedan afectar la salud . (COVENIN 3802)

Peligros biológicos: Gérmenes o toxinas de variado origen

Peligros químicos: Sustancias contaminantes indeseables o añadidas que pueden ocasionar daños a la salud del consumidor.

Peligros físicos: Objetos, partículas, plástico, metal etc. que pueden llegar al alimento accidental o intencionalmente. (3)

Para asegurar la inocuidad de la leche y sus productos, debe hacerse la evaluación de los Peligros y sus métodos de control y el recurso para prevenirlos o reducirlos en forma eficiente lo proporcionan los sistemas de Buenas Prácticas de Fabricación, el SSOP, el sistema HACCP y los sistemas de Gestión de calidad ISO 9000. (4)

II.- CALIDAD DE LA LECHE

Leche: Es un producto íntegro, no alterado ni adulterado y sin calostros, del ordeño higiénico, regular, completo e ininterrumpido de vacas sanas y bien Alimentadas.

La leche de alta calidad debe poseer las siguientes características:

1. Estar libre de todo organismo patógeno.
2. Estar libre de sedimentos y materias totales.
3. Tener un ligero sabor dulce, un gusto y aroma suave, estar libre de olores extraños.
4. Cumplir con los requisitos estatales. (15)

Calidad: “Grado en que un conjunto de características inherentes a bienes y servicios cumple con unas necesidades o expectativas establecidas, generalmente implícitas u obligatorias (requisitos).”

Los requisitos para la leche lo conforman tres aspectos bien definidos: características organolépticas, físico-químicas, y microbiológicas. (15)

2.1.- Características organolépticas.

La leche es un compuesto líquido, opaco, de color blanco marfil y con el doble de viscosidad que el agua. Esa coloración se torna ligeramente azulada cuando se añade agua o se elimina la grasa. Es, precisamente, este 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 carotenoides que hay en los pastos con que se alimenta a los animales. El

sabor de la leche es delicado, suave, ligeramente azucarado; su olor tampoco es muy intenso, aunque sí característico. La grasa que contiene presenta una acusada tendencia a captar los olores fuertes o extraños procedentes del ambiente.

2.2.- Características físico-químicas.

La leche tiene una estructura física compleja con tres estados de agregación de la materia:

- Emulsión, en la que se encuentran, principalmente, las grasas.
- Disolución coloidal de parte de las proteínas.
- Disolución verdadera del resto de las proteínas, la lactosa y parte de los minerales.

Por tanto, podemos definir la leche como una suspensión coloidal de partículas en un medio acuoso dispersante. (4)

2.2.1.- Componentes de la leche

Es importante destacar que en la leche encontramos representantes de todos los nutrientes esenciales: proteínas, lípidos, glúcidos, sales minerales, agua y vitaminas. Otros componentes importantes son las enzimas.

Proteínas: La leche contiene de 30 a 35 g/l de proteínas de alta calidad nutritiva, que se suelen clasificar en caseínas y proteínas del suero. Todas las caseínas se integran en complejos hidratados que contienen fosfato cálcico formando micelas. Por las propias características de las caseínas y del complejo micelar, las proteínas pueden separarse fácilmente en las dos fracciones indicadas. (16)

Lípidos: Aproximadamente un 4% de la leche lo constituyen los lípidos, cuya composición es muy variada; en la leche bovina, la más compleja, se han identificado más de 400 ácidos grasos diferentes. Los triglicéridos tienen la mayor proporción, de modo que constituyen hasta un 97% o un 98%. Los triglicéridos es lo que más diferencia a la leche de las diversas especies animales.

Glúcidos: La lactosa es el principal glúcido de la leche, el menos variable y el que le confiere su típico sabor dulce. Si se tiene en cuenta el requisito de osmolaridad constante de la leche, resultado de sus condiciones de síntesis, sería de esperar una relación recíproca entre las sales de la leche y la lactosa. Se ha comprobado esta relación inversa entre los contenidos de sodio y lactosa y entre el sodio y el potasio.

Minerales: Son una pequeña parte de los constituyentes de la leche, oscilando entre 3 y 8 g/l. Sin embargo, en algunos casos son fundamentales, tanto desde el punto de vista tecnológico como del nutritivo. Las materias minerales se encuentran como sales solubles o como fase coloidal insoluble y su determinación es importante para despistaje de fraudes o alteraciones de la leche.

Agua: Por otra parte el contenido en agua es de un 87%. Al tratarse de un alimento líquido, lógicamente, el mayor contenido es acuoso. Por ello, no podemos considerar la leche como un alimento demasiado energético y aún lo es menos si se elimina su grasa. Precisamente por eso, llama la atención el hecho de que, a pesar de ser tradicionalmente considerada como un alimento pobre en azúcares y rico en lípidos y proteínas, el porcentaje de glúcidos es superior al de los otros componentes. (4, 16)

Vitaminas.

En la leche encontramos representadas todas las vitaminas liposolubles: A, D, E y K, y una gran mayoría de las hidrosolubles: tiamina, niacina, ácido pantoténico, biotina, piridoxina, ácido fólico y cobalamina. Su cantidad varía considerablemente en función de la época del año y de la alimentación del animal. Es muy elevada la cantidad de riboflavina y, en menor cuantía, la de las vitaminas, A, B1 y B12. Sin embargo, las cifras de vitaminas C y D son relativamente bajas.

Enzimas

La leche contiene diversas enzimas, entre ellas: fosfatasa alcalina, lisozima, lactoperoxidasa, catalasa, lipasa. Las tres últimas desempeñan una función inhibidora del crecimiento bacteriano.

En general, se puede afirmar que estas enzimas son escasas, pero las reacciones y transformaciones que producen son de tal importancia que pueden condicionar la composición y propiedades de la leche. Son muy sensibles a las variaciones de pH y de temperatura, de modo que una elevación de ésta hace que se inactiven rápidamente y de este modo permiten valorar la calidad y manejo del producto.

2.3.- Características Microbiológicas.

La leche tiene como sistema biológico recién obtenido, un gran número de géneros bacterianos que generan diversas alteraciones (benéficas y perjudiciales) al alimento y sus propiedades:

Los datos de las bacterias aquí nombradas están presentes en mayor o menor proporción en todos los tipos de leches. (4,16)

Tipo de bacteria	Efectos sobre el alimento	Condiciones necesarias para su activación o desarrollo
Lácticas	Son las bacterias que convierten mediante la fermentación la lactosa en ácido láctico. Pueden generar una alteración en la consistencia, como <i>Lactobacillus bulgaricus</i> , que puede hacer espesar la leche, paso principal para elaborar yogurt. Genera que el porcentaje de acidez suba y el pH baje a 4.5.	Se requiere de temperaturas ya sea ambientales o superiores. A temperaturas ambientales se genera un cultivo láctico y puede tardar hasta 2 días, aplicando calentamiento el proceso se hace menos lento.
Propiónicas	Generan liberación de dióxido de carbono (CO ₂). Actúan sobre las trazas de ácido propiónico de la leche para generar ácido acético. Pueden generar un exceso burbujeante sobre la leche y dar un olor excesivamente ácido.	Requieren de temperaturas de 24°C para comenzar a actuar.
Butíricas	Generan coágulos grasos en la leche no acidificada. La alteración de la grasa puede generar un espesor muy poco deseado.	Requieren de poca acidez y de un pH superior a 6.8.
Patógenas	Alteran todas las propiedades. La acidez disminuye, el pH comienza a hacerse básico, existe una separación irregular de las grasas y la caseína (se "corta") y el olor se hace pútrido. Su presencia, como la de coliformes, puede indicar contaminación fecal. Producen liberación de CO ₂ y dióxido de nitrógeno (NO ₂). Generan burbujas grandes y pareciera efervescer.	Requieren de temperaturas de 37°C y de acidez baja. Usualmente, la leche fuera de refrigeración experimenta estos cambios.

III.- GLANDULA MAMARIA

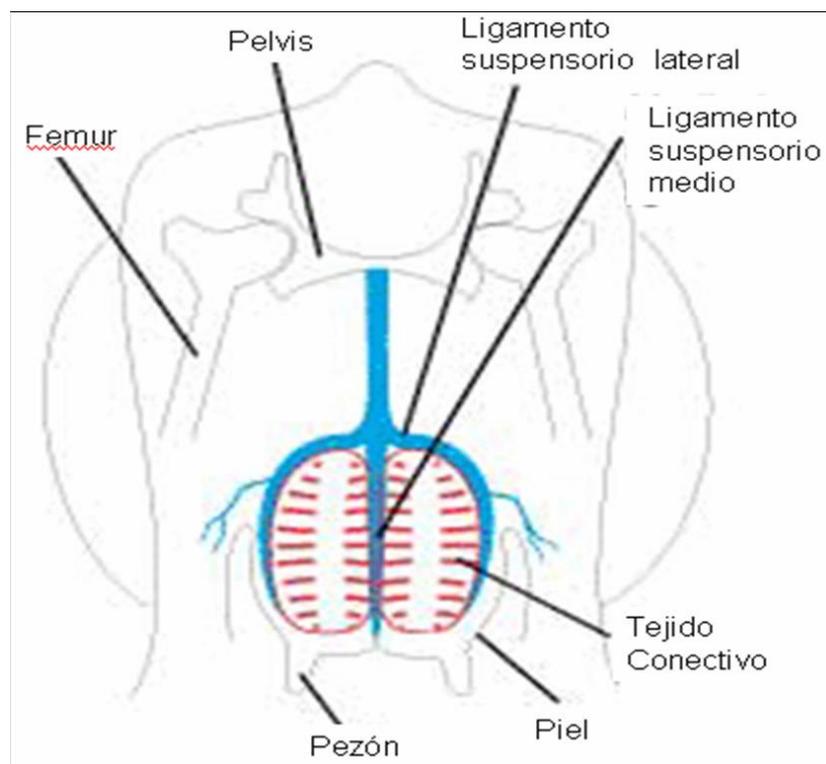
La ubre de la vaca es diseñada para producir y ofrecer al ternero recién nacido un fácil acceso a la leche. Se encuentra suspendida por fuera de la pared del abdomen posterior y no se encuentra fijada, soportada o protegida por ninguna estructura ósea. La ubre de la vaca está constituida por cuatro glándulas mamarias o "cuartos". Cada cuarto es una unidad funcional en sí misma que opera independientemente y drena la leche por medio de su propio canal. Generalmente, los cuartos posteriores son ligeramente más desarrollados y producen más leche (60%) que los cuartos anteriores (40%). Los principales componentes de la ubre se listan aquí con una corta explicación de su importancia y función. (23)

3.1 Sistema de soporte

Un grupo de ligamentos y tejido conectivo mantienen a la ubre cerca de la pared corporal. Fuertes ligamentos son deseables debido a que ayudan a prevenir la ocurrencia de una ubre pendiente, minimizar el riesgo de lesiones, y evitan dificultades cuando se utiliza el equipo de ordeño. En las vacas lecheras actuales, la ubre puede llegar a pesar más de 50 Kg. debido a la gran cantidad de tejido secretor y de leche que se acumula entre los ordeños. Las principales estructuras que soportan a la ubre son el ligamento suspensorio medio y el ligamento suspensorio lateral (Figura 1). El ligamento suspensorio medio es un tejido elástico que fija la ubre a la pared abdominal. Cuando la vaca se observa desde atrás, un surco medial distintivo, marca la posición del ligamento suspensorio medio.

La elasticidad del ligamento medio le permite actuar como un amortiguador cuando la vaca se mueve y también adaptarse a los cambios de tamaño y peso de la ubre con la producción de leche y la edad. Los daños o debilidades en el ligamento suspensorio pueden causar el descenso de la ubre, esto hace difícil el ordeño y expone a los pezones a ser dañados. La selección genética para un ligamento suspensorio fuerte es efectiva para minimizar estos problemas.

En contraste con el ligamento suspensorio medio, el ligamento suspensorio lateral es un tejido fibroso poco flexible. Alcanza los lados de la ubre desde los tendones alrededor de los huesos púbicos para formar una estructura de soporte. (4, 23)



La estructura suspensoria de la ubre (Adaptado de The Bovine Udder and Mastitis, ed Sandholm et al. 1995).

3.2 Conductos y sistema secretor de leche

La ubre es conocida como una glándula exocrina, debido a que la leche es sintetizada en células especializadas agrupadas en alvéolos, y luego excretada fuera del cuerpo por medio de un sistema de conductos que funciona de la misma forma que los afluentes de un río. El alvéolo es la unidad funcional de producción en la que una sola capa de células secretoras de leche se encuentra agrupada en una esfera con una depresión en el centro (Figura 2). Los capilares sanguíneos y células mioepiteliales (células similares a las musculares) rodean el alvéolo, y la leche secretada se encuentra en la cavidad interna (lumen).

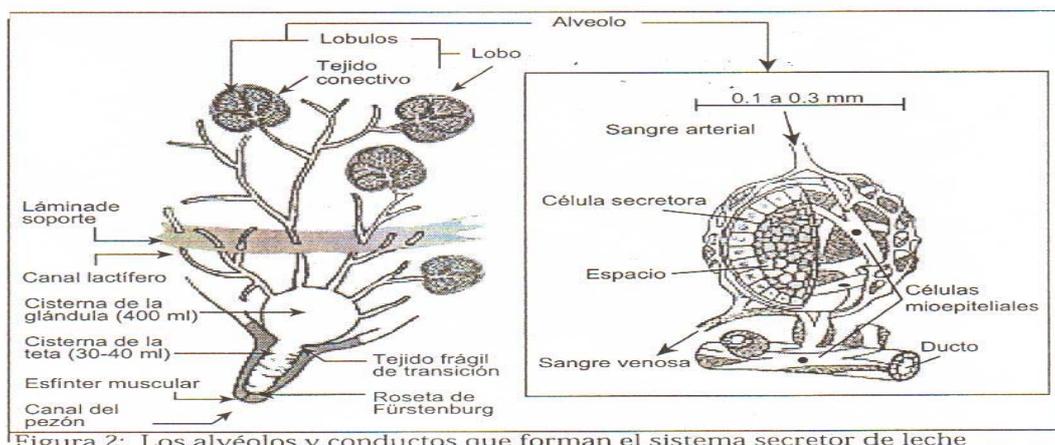
Las funciones del alvéolo son:

- Remover los nutrientes de la sangre;
- Transformar estos nutrientes en leche;
- Descargar la leche dentro del lumen.

La leche deja el lumen por medio de un tubo colector. Un lóbulo es un grupo de 10 a 100 alvéolos que drenan por medio de un conducto en común. Los lóbulos en sí se encuentran organizados en unidades de mayor tamaño, que descargan la leche dentro de un conducto colector de mayor tamaño que conduce a la cisterna de la glándula, que descansa directamente encima del pezón de la glándula (Figura 2). Entonces la ubre se encuentra compuesta de millones de alvéolos donde se secreta la leche. Los conductos forman canales de drenaje en los que la leche se acumula entre los ordeños. Aún así, es solamente cuando las células mioepiteliales que recubren el alvéolo y que los

pequeños conductos se contraen en respuesta a la hormona oxitocina (reflejo de bajada de leche) que la leche fluye dentro de los tubos galactóforos y hacia la cisterna de la glándula. (23)

El pezón forma un pasadizo por medio del cual la leche puede ser extraída de la glándula. Posee una piel suave que lo recubre y un sistema muy rico de inervación e irrigación sanguínea. La punta de la teta se cierra con un anillo de músculo liso o esfínter llamado canal del pezón. En su extremo superior, el pezón se encuentra separado de la cisterna de la glándula por solamente una serie de delicados pliegues de células sensitivas particularmente sensibles al daño. Estos pliegues de tejido se encuentran también en el otro extremo del pezón directamente por encima del canal del pezón (Roseta de Fürstenburg). El pezón está entonces diseñado como una barrera para las células invasoras. La preservación de las estructuras normales del pezón es esencial para mantener los mecanismos de defensa normales contra las bacterias productoras de mastitis. Las diferencias en la estructura del pezón, particularmente el diámetro y el largo, se encuentran relacionados con la susceptibilidad de la infección. (23)



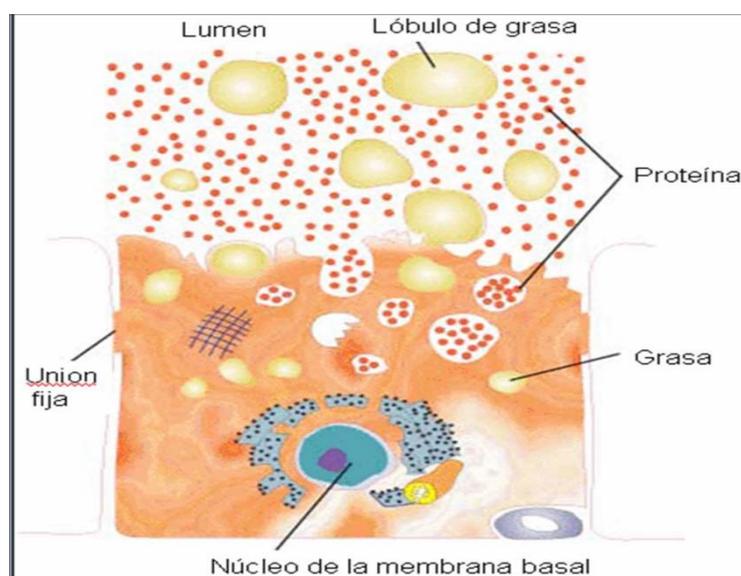
Irrigación sanguínea y estructuras capilares. La producción de leche demanda de gran cantidad de nutrientes, traídos a la ubre por la sangre. Para producir 1 Kg. de leche, 400 a 500 Kg. de sangre deben pasar por la ubre. Además, la sangre lleva hormonas que controlan el desarrollo de la ubre, la síntesis de leche, y la regeneración de células secretoras entre lactancias (durante el período de seca). (23)

Sistema linfático. La linfa es un fluido claro que proviene de tejidos altamente irrigados por la sangre. La linfa ayuda a balancear el fluido circulando hacia y adentro hacia afuera de la ubre y ayuda prevenir infecciones. Algunas veces, el incremento de flujo sanguíneo en el comienzo de la lactancia conduce a una acumulación de fluidos en la ubre hasta que el sistema linfático es capaz de remover este fluido adicional. Esta condición, llamada edema de ubre, es más prevalente en novillas de primera parición y vacas más viejas con ubres pendientes. (23)

Inervación de la ubre. Los receptores nerviosos en la superficie de la ubre son sensibles al contacto y a la temperatura. Durante la preparación de la ubre para el ordeño, estos receptores son estimulados y se inicia la "bajada de la leche", reflejo que permite la liberación de leche. Las hormonas y el sistema nervioso se encuentran también involucrados en la regulación del flujo sanguíneo a la ubre. Por ejemplo, cuando una vaca se encuentra asustada o siente dolor físico, la acción de la adrenalina y del sistema nervioso reduce el flujo de sangre a la ubre, inhiben el reflejo de "bajada de la leche" y disminuyen la producción de leche. (23)

3.3 Secreción y composición de la leche

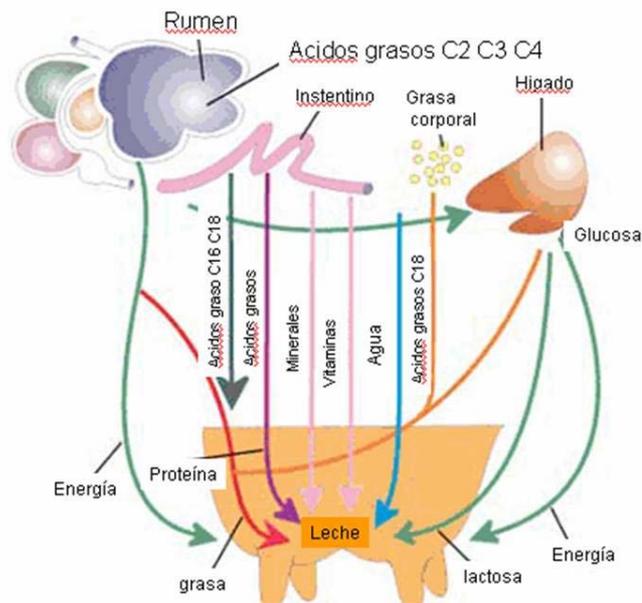
La síntesis de leche se produce en el alveolo donde las células de la glándula mamaria son provistas continuamente por nutrientes, demostrado en el esquema abajo. (4)



[www.delaval.com.co/.../La glándula mamaria.htm](http://www.delaval.com.co/.../La_gl%C3%A1ndula_mamaria.htm)

La grasa de la leche consiste principalmente en triglicéridos, los cuales son sintetizados desde gliceroles y los ácidos grasos. Los ácidos grasos de cadena larga son absorbidos desde la sangre. Los ácidos grasos de cadena corta están sintetizados en la glándula mamaria desde los componentes de acetato y beta hidroxibutirato lo cual tiene sus orígenes en la sangre. La proteína de la leche es sintetizada a partir de los aminoácidos también originados de la sangre, y consiste principalmente de caseína y de una pequeña cantidad de proteínas. La lactosa es sintetizada desde la glucosa y la galactosa a partir de las células secretorias. Las vitaminas, minerales, sales y anticuerpos son

transformados desde la sangre a lo largo del citoplasma de las células al lumen alveolar, demostrado en la figura abajo. (4)



[www.delaval.com.co/.../ La glándula mamaria.htm](http://www.delaval.com.co/.../La_gl%C3%A1ndula_mamaria.htm)

3.4 Actividad de síntesis de la glándula mamaria o lactogénesis

La glándula mamaria efectúa la síntesis de la mayor parte de los componentes orgánicos de la leche: lactosa, materia grasa (triglicéridos), caseínas, β -lactoglobulina y α -lactalbumina, y ácido cítrico. Estas sustancias secretadas representan alrededor del 92% del extracto seco de la leche de vaca. Los otros componentes proceden directamente del circuito sanguíneo; sin embargo, en lo que se refiere a las globulinas inmunizantes se indica que

parte de ellas podría sintetizarse en la glándula. La glándula mamaria tiene, por consiguiente, una gran actividad de síntesis a partir de los materiales aportados por la sangre. (3)

Esta actividad se limita en algunos se limita en algunos casos de unión, mediante un enlace químico, de moléculas orgánicas relativamente grandes, como son los ácidos grasos superiores; pero en otros casos es más importante y se hace a partir de moléculas pequeñas: aminoácidos y ácidos grasos volátiles. La leche contiene elementos que atestiguan esta actividad de síntesis; se trata de sustancias solubles presentes en pequeñas proporciones, que son productos intermedios de los procesos bioquímicos que conducen a la formación de los glúcidos, lípidos y prótidos: ésteres fosfóricos de los azúcares, ácidos grasos volátiles, cetoácidos, nucleótidos, ácido orótico (precursores de los nucleótidos), etc. En los rumiantes, la actividad sintetizadora de la glándula mamaria tiene un aspecto particular por el hecho de la producción en el rumen de importantes cantidades de ácidos volátiles; acético y propiónico principalmente. la sangre transporta estos ácidos a la mama, donde son almacenados. (3)

IV.- ANTIBIÓTICOS

Los antibióticos se pueden definir como sustancias químicas producidas por microorganismos y que tienen la capacidad, en las concentraciones adecuadas, de inhibir el crecimiento (efecto bacteriostático), o bien de matar (efecto bactericida), a otros microorganismos. En la actualidad la definición incluye sustancias sintéticas y semi sintéticas, algunas existiendo en ciertas plantas superiores y otras producidas por animales, hongos y bacterias.

La palabra antibiótico tiene su origen en "anti " y " bios " , palabras griegas que significan " contra " y " vida "cualquier compuesto químico utilizado para eliminar o inhibir el crecimiento de organismos infecciosos. (10, 12)

El uso de antibióticos es sin lugar a dudas una de las principales herramientas en el control y erradicación de numerosas enfermedades infecciosas de origen bacteriano en animales de producción y compañía. Sin embargo su empleo requiere de evaluaciones y pruebas que demuestren la inexistencia de concentraciones de estas drogas en leche, carne y otros productos de origen animal, con el fin que la población humana reciba un alimento de buena calidad exenta de residuos de estas drogas.

El término residuos, se refiere a pequeñas concentraciones de estos fármacos que quedan en leche o carne después de finalizado un tratamiento, independiente de la vía de administración del producto (parenteral, intrauterina o intramamaria).

Los riesgos de estos fármacos en la población humana se centran fundamentalmente en los siguientes aspectos: reacciones de hipersensibilidad, efectos tóxicos específicos, aparición de cepas resistentes y susceptibles de ser transmitidas al hombre y alteraciones de la flora intestinal.

Por ello en la actualidad se debe conocer las concentraciones máximas permitidas, y como herramienta para su detección existen diversos métodos para estimar las concentraciones máximas permitidas en la leche. (2)

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. (11)

V.- HISTORIA

El mecanismo de acción de los antibióticos no ha sido conocido de forma científica hasta el siglo XX; sin embargo, la utilización de compuestos orgánicos en el tratamiento de la infección se conoce desde la antigüedad. Los extractos de ciertas plantas medicinales se han utilizado durante siglos, (En la civilización egipcia era corriente el uso de aceite de ricino, menta, opio, aloe, así como distintos minerales. (22)

También era conocido el uso de la ipecacuana por los indios del Amazonas, o de la quinina y la cocaína por los incas.) y existe evidencia de la utilización de los hongos que crecen en ciertos quesos para el tratamiento tópico de las infecciones. La primera observación de lo que hoy en día se denominaría efecto antibiótico fue realizada en el siglo XIX por el químico francés Louis Pasteur, al descubrir que algunas bacterias saprofitas podían destruir gérmenes del carbunco (enfermedad también conocida como ántrax). Hacia

1900, el bacteriólogo alemán Rudolf von Emmerich aisló una sustancia, capaz de destruir los gérmenes del cólera y la difteria en un tubo de ensayo. Sin embargo, no eran eficaces en el tratamiento de las enfermedades.

En la primera década del siglo XX, el físico y químico alemán Paúl Ehrlich ensayó la síntesis de compuestos orgánicos capaces de atacar de manera selectiva a los microorganismos infecciosos sin lesionar al organismo huésped. Sus experiencias permitieron el desarrollo, en 1909, del salvarsán, un compuesto químico de arsénico con acción selectiva frente a las espiroquetas, las bacterias responsables de la sífilis. El salvarsán fue el único tratamiento eficaz contra la sífilis hasta la purificación de la penicilina en la década de 1940. En la década de 1920, el bacteriólogo británico Alexander Fleming, que más tarde descubriría la penicilina, encontró una sustancia llamada lisozima en ciertas secreciones corporales como las lágrimas o el sudor, y en ciertas plantas y sustancias animales. La lisozima presentaba una intensa actividad antimicrobiana, principalmente frente a bacterias no patógenas. La penicilina, el arquetipo de los antibióticos, es un derivado del hongo *Penicillium notatum*. Fleming descubrió de forma accidental la penicilina en 1928; esta sustancia demostró su eficacia frente a cultivos de laboratorio de algunas bacterias patógenas como las de la gonorrea, o algunas bacterias responsables de meningitis o septicemia. Este descubrimiento permitió el desarrollo de posteriores compuestos antibacterianos producidos por organismos vivos. Howard Florey y Ernst Chain, en 1940, fueron los primeros en utilizar la penicilina en seres humanos. Actualmente poseemos una amplia variedad de antibióticos que nos permiten enfrentarnos a las más diversas infecciones

bacterianas y el gran reto es asegurar la sanidad y bienestar de los animales, produciendo carne y derivados seguros, sanos y de gran calidad para el consumo, utilizándolos de forma prudente y racional para evitar la aparición de resistencias en humanos. (4, 22)

VI.- Clasificación de Antibióticos

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.
- Lincosamidas.
- Sulfamidas.

Los antibióticos pueden ser bacteriostáticos (bloquean el crecimiento y multiplicación celular) o bactericidas (producen la muerte de las bacterias). Para desempeñar estas funciones, los antibióticos deben ponerse en el contacto con las bacterias. (5)

6.1.- ANTIBIÓTICOS BETA-LACTÁMICOS

6.1.1.- Penicilinas naturales

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. Muchas bacterias, sin embargo, la inactivan produciendo un enzima (beta-lactamasa).

Tiempo de retiro: Las penicilinas sódica y potásica también se absorben por vía intrauterina y dan lugar a residuos detectables en leche durante 12 h como mínimo. Sin embargo, basta un solo día para eliminar los residuos y poder reincorporar al animal a la ordeña. En otros países se requieren cinco a seis días de retiro de rastro.

Es necesario recomendar que se retire de la ordeña al ganado tratado, por lo menos durante una semana posterior a la ultima aplicación de penicilina G procaínica. también se absorbe por vía intramuscular, dando lugar a residuos detectables en leche por 36 h como mínimo.

Cuando esta leche se da a los becerreros, se requerirán 24 h de retiro para la eliminación de residuos de penicilina. (22)

Dosis en bovinos: 10,000 – 66,000 UI/Kg/12-24 h, IV,SC,IM.

6.1.2.- Penicilinas semisintéticas.

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

La cloxacilina se distribuye hacia el pulmón, riñón, hueso, bilis y líquidos pleural, sinovial y ascítico. Solo una pequeña cantidad se absorbe hacia el tejido nervioso. La cloxacilina se une en 20% a las proteínas plasmáticas. Se metaboliza en hígado y se convierte en compuestos inactivos, los cuales se eliminan en orina vía filtración glomerular secreción tubular. Una pequeña porción se elimina por heces.

Indicaciones y dosis: El principal uso de esta penicilina es el tratamiento de infecciones en hueso, piel y tejidos blandos producidas por estafilococos productores de penicilinas; se utiliza en vacas con mastitis ha dosis de 200-500 mg/2 días, intramamaria.

Tiempo de retiro: Para la leche, el tiempo de retiro es de 48 h (con 500mg/cuarto afectado); cinco días después hay una concentración sérica de menos de 25 ppb y en la leche hay menos de 5 ppb, que son niveles considerados como seguros, aun para el consumo humano. El limite establecido de residuos de cloxacilina en leche es de 0.01 ppm.

Oxacilina

La oxacilina es resistente al medio ácido del estomago, pero su absorción es parcial. Por vía IM se absorbe rápidamente y alcanza una concentración máxima en 30 min. Se distribuye hacia pulmones, riñones, hueso, bilis y líquidos pleural, sinovial y ascítico. (22)

Dosis: 500 mg/12-14 h, vía intramamaria.

Tiempo de retiro: se recomiendan 4 ordeños.

6.1.3.- 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.

Amoxicilina

La amoxicilina es una aminopenicilina que se encuentra comercialmente disponible en forma trihidratada para administración por V.O, y de sal sódica para aplicación parenteral. Prácticamente no tiene olor, es un polvo cristalino, como base es poco soluble en agua, pero soluble como sal.

Indicaciones y dosis: Su actividad es muy similar a la propia de la ampicilina, pero se absorbe mejor y la concentración sérica es mayor, así que las indicaciones son similares.

Bovinos: 6-11mg/Kg/24 h por vía SC o IM.

Tiempo de retiro: Para la amoxicilina de uso oral se requiere un tiempo de retiro de 20 días. En el caso de la presentación inyectable el tiempo de retiro es de 96 h para la leche. Para la infusión intramamaria es de 60 h para leche.

Ampicilina

La ampicilina como otras aminopenicilinas, tiene buena actividad contra microorganismos resistentes a las otras penicilinas, entre las que se encuentran E. Coli, Klebsiella y Haemophilus sp., pero al igual que las penicilinas naturales, es susceptible a la inactivación por lactamasas.

Indicaciones y dosis: Si se aplica por vía IM tiene biodisponibilidad de 70-80%, y por VO en monogástricos la cifra fluctúa entre 20-40%, dependiendo si se aplica sola, en el alimento o en bolo.

Cuando se combinan las penicilinas con otros fármacos, generalmente se inactivan debido a que son muy inestables, pero existen casos en que se logran estabilizar y se forman compuesto de gran eficacia clínica; por ejemplo, la combinación de ampicilina con sulbactamo ácido clavulánico ha demostrado gran eficacia contra infecciones a nivel respiratorio, digestivo y en casos de mastitis por microorganismos gramnegativos y grampositivos, aun los resistentes a B-lactamasas.

Bovinos: 11-12 mg/Kg/12 h SC, IM. 4-10 mg/Kg/12-24 h VO. 500 mg/cuarto intramamaria.

Tiempo de retiro: En el caso de un preparado acuoso por vía intramamaria es de 48 h para leche. (7)

6.1.4.- Penicilinas antipseudomonas.

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

La carbenicilina se considera una penicilina de amplio espectro, que incluye Enterobacter sp., Bacillus fragilis, Pseudomonas sp, y Proteus sp., resistentes a otras penicilinas.

Se absorbe muy rápido por la vía IM, pero de modo incompleto. Alcanza una concentración plasmática máxima a los 30 min. de su administración y se hidroliza rápidamente. Se encuentran cantidades pequeñas en la leche. En la leche de vacas tratadas y que tienen mastitis, la concentración puede ser hasta el doble de la observada en vacas que no lo padecen. Se elimina por secreción tubular y filtración glomerular.

Tiempo de retiro: no se tienen datos en vacas, y se le debe usar solo cuando haya certeza de una mastitis por Proteus sp., o Pseudomonas sp., en cuyo caso será mas prolongada que el tiempo de retiro. (7)

6.1.5.- Cefalosporinas □

Es un grupo de antibióticos, que tienen un anillo beta-lactámico, que derivan del hongo Cephalosporium acremonium. Las Cefalosporinas ofrecen mejor espectro de actividad que muchos otros fármacos, y han demostrado baja toxicidad y perfiles farmacocinéticos favorables.

Las Cefalosporinas se clasifican por generaciones, de esta manera tenemos:

1ª Generación	2ª Generación	3ª Generación	4ª Generación
Cefalexina	Cefprozil	Cefpodoxima	Ceftiofur
Cefacetil	Cefamandol	Cefoperazona	Cefepima
Cefazolina	Cefonicid	Cefotaxima	
Cefalotina	Cefotetan	Ceftazidima	
Cefapirina	Cefoxitina	Ceftizoxima	
Cefradina	Cefuroxima	Ceftriaxona	
Cefalodirina	Cefmetazol	Cefsulodina	
	Ceforanida	Cefmenoxima	
		Cefquinoma	

Las Cefalosporinas de 1ª generación son resistentes a las penicilinasas de estafilococos, por lo tanto tienen buena actividad contra bacterias Gram positivas y moderada actividad contra Gram negativas.

Conforme las generaciones de Cefalosporinas han evolucionado, la actividad contra bacterias Gram negativas se incrementa, así mismo se reduce su concentración mínima inhibitoria (MIC), de tal forma que las Cefalosporinas de 4ª generación tienen un amplio espectro de acción, comparadas con las de 3ª generación.

Las Cefalosporinas actúan de igual forma que las penicilinas. Inhiben el proceso de transpeptidación, último paso de la síntesis de peptidoglicanos, los cuales forman parte de la estructura de la pared bacteriana que le proporcionan dureza y rigidez. Las Cefalosporinas provocan la síntesis de una pared defectuosa y osmóticamente inestable. (17)

Cefalexina

La Cefalexina tiene características que la hacen el antibiótico ideal para el tratamiento de la mastitis. Alcanza niveles terapéuticos antes de 2 horas. La Cefalexina tiene una tasa baja de fijación a las proteínas plasmáticas, esto le permite fracciones libres del 90% que serán las responsables del efecto terapéutico.

La Cefalexina actúa contra bacterias Gram positivas y algunas Gram negativas. Es efectiva aún en presencia de bacterias productoras de betalactamasa, específicamente contra bacterias causantes de mastitis y otros problemas clínicos en bovinos y cerdos.

Dentro de las bacterias causantes de mastitis tenemos:

Staphylococcus aureus, *Streptococcus* spp, *Escherichia coli* y *Arcanobacterium pyogenes* (antes *Corynebacterium pyogenes*).

Bacterias causantes de otros problemas tenemos: *Klebsiella pneumoniae*, *Pasteurellas* spp, *Histophilus somni* (antes *Haemophilus somnus*) y *Fusobacterium necrophorum*.

Su efecto bacteriolítico y bactericida y su gran poder de penetración, reducen el riesgo de desarrollo de resistencia bacteriana.

Dosis: 7 mg/kg (1 ml cada 28/kg). Se utiliza por vía IM o intramamaria (cefalexina monohidratada y benzatínica, 200mg/cuarto) para el tratamiento de mastitis por bacterias grampositivas y para el secado, respectivamente.

Tiempo de retiro: Cuando se administra cefalexina única en vacas a razón de 7 mg/Kg./día/5 días, no se detectan residuos en leche a las 24 h. En vacas con dosis de 200mg/cuarto, después de 12 h del último tratamiento se encuentran los siguientes residuos: tejido mamario: 513-1267 ppb; riñón: 553-1378 ppb;

hígado: 47-94 ppb; grasa: 37-299 ppb y músculo: 20-199 ppb. Estas concentraciones decaen rápidamente hasta valores no detectables en 24-36 horas. (8)

Cefoperazona

Solo se utiliza contra infecciones graves del aparato respiratorio y en ocasiones para mastitis. Es un excelente opción en neumonías y diarreas en becerros. Es particularmente activa en casos de infecciones sistémicas por enterobacterias.

Dosis: Se ha usado con éxito en el tratamiento de la mastitis debido a su amplio espectro y a que no es un producto irritante. Mantiene valores significativos en el cuarto mamario tratado con una dosis de 250 mg, aun después de la tercera o cuarta ordeña. también se puede utilizar una dosis 5-10 mg/Kg./1-2 veces/día.

Tiempo de retiro: Para ordeña, el tiempo de retiro no es mas prolongado que el de otras cefalosporinas y puede establecerse en mas de cuatro ordeñas.

Ceftiofur sódico

Tiene actividad contra bacterias grampositivas, incluyendo una buena actividad contra estreptococos. Sin embargo, su actividad es deficiente contra *Pseudomonas* sp. Actúa contra bacterias anaerobias que producen B-lactamasas, como *fusobacterium necrophorum* y *bacteroides melaninogenicus*.

Después de la administración por vía IM en vacas, se logran concentraciones máximas a los 45 min. El medicamento se distribuye en todo el organismo y llega en concentraciones adecuadas a la mayoría de los tejidos, incluyendo

próstata y en particular a vías respiratorias, donde alcanza concentraciones óptimas antibacterianas por 12 h.

Dosis: bovino es de 1.1 – 2.2 mg/Kg./día/3-5 días, vía IM

Tiempo de retiro: El clorhidrato de ceftiofur en solución inyectable puede provocar en los tejidos áreas muertas o de regeneración, que se observan decoloradas. Se recomienda el decomiso de las partes afectadas de la canal. Cuando se utiliza ceftiofur sódico no hay tiempo de retiro, ni para leche ni para carne. (8)

6.2.- Aminoglucósidos

Estreptomina. Actualmente se usa (generalmente asociada) para tratar tuberculosis y brucelosis, y en infecciones raras como tularemia y peste. □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. (2)

Estreptomina

La estreptomina se utiliza especialmente en el tratamiento e infecciones por bacterias gramnegativas. Sigue siendo la primera opción en el tratamiento de la leptospirosis bovina, y la dosis que se recomienda es de 6-2g/animal/día/no más de tres días por vía IM. Puede ser útil en infecciones por la subespecie *Campylobacter fetus venereal*, utilizando una infusión (concentración de 500mg/ml) en dosis de 10ml/tres días consecutivos en la cavidad prepucial, junto con una dosis de 22 mg/Kg. por vía SC. Se utiliza sola o combinada con penicilina para el tratamiento de fiebre de embarque, onfalitis y pododermatitis.

Se menciona que es particularmente eficaz contra Haemophilus sp., Salmonella sp. Y Klebsiella sp.

Tiempo de retiro: Para la leche de por lo menos siete y hasta 21 días.

Kanamicina

Su espectro incluye cepas de Campylobacter sp., Proteus sp., Staphylococcus sp., E. Coli, micobacterias y algunas enterobacterias, pero su efecto es casi nulo contra pseudomonas y anaerobios. Un dato clínico que puede ser de gran utilidad es el hecho de que algunas cepas de Klebsiella sp. Resistentes a la mayoría de los antimicrobianos conservan una sensibilidad especial a la kanamicina por vía intramuscular. (2)

Dosis: Se sugieren dosis de 5 mg/Kg/8 h por vía IM para el tratamiento de la neumonía provocada por la Pasteurella sp. En vacas puede utilizarse para tratar metritis con una dosis de 500 mg en solución salina fisiológica.

Tiempo de retiro: La FDA no ha aprobado su uso en especies destinadas a la producción de alimentos. Se menciona que la kanamicina aplicada por vía IM se elimina en leche mucho más rápidamente que otros aminoglucósidos, lo que representa una ventaja estratégica en el uso de aminoglucósidos para bovinos productores de leche.

Gentamicina

La gentamicina se absorbe bien y rápidamente desde los sitios de aplicación vía IM y SC y tiene biodisponibilidad superior al 90%; incluso se absorbe en el útero para alcanzar considerables valores séricos y tisulares. En vacas con

mastitis se absorbe bien con dosis de 1.1 mg/Kg. por vía intramamaria. La concentración que se alcanza en la glándula mamaria es baja después de su aplicación por vía IM, pero este fármaco tiene elevada potencia contra las bacterias que produce mastitis. Su efecto por vía intramamaria en una glándula bien ordeñada puede ser muy notorio clínicamente. Cuando se administra por vía parenteral no alcanza concentraciones terapéuticas en glándula mamaria, y cuando se usa para el tratamiento de mastitis por E. Coli.

Dosis: 5-6 mg/Kg/ IM

Tiempo de retiro: en estados unidos no se aprueba el uso de gentamicina para el animales de abasto por ninguna vía, incluyendo las uterina. El tiempo de retiro en leche varia entre cuatro y 13 ordeñas. En microorganismos por mastitis no específicos hasta 28 días. (8)

6.3. 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.

La Eritromicina es un antibiótico macrólido producido por el actinomiceto *Streptomyces erythreus*. Tiene la propiedad de ser una base débil, poco soluble en agua, con un pKb (constante de disociación) de 7,8. Se diferencia de otros antibióticos porque sus moléculas no ionizadas son altamente liposolubles, atravesando las barreras biológicas fácilmente por difusión pasiva,

para alcanzar idénticas concentraciones en ambos lados de la membrana.

Se distribuye a través del cuerpo en la mayoría de los fluidos, células y tejidos incluyendo próstata, pulmón, macrófagos, neutrófilos PMN, glándula mamaria y líquido cefalorraquídeo. La penetración de este fármaco a los tejidos de difícil acceso es debida a su gran liposolubilidad, de tal manera que la concentración que alcanza en ellos está influenciada por su unión a proteínas plasmáticas (73% a 81%), y por la velocidad con que disminuye su concentración en plasma. (13)

En altas concentraciones (10 mg/kg), se comporta como un agente bacteriostático y contra organismos susceptibles es bactericida. Este macrólido actúa uniéndose a la subunidad ribosomal 50 S de las bacterias inhibiendo a la síntesis protéica y desacoplando los puentes de aminoácidos. Tiene actividad contra cocos Gram+ (Staphylococcus, Streptococcus), bacilos Gram+ (Bacillus anthracis, Corynebacterium, Clostridium spp, Listeria, Erysipelothrix), y algunas cepas de bacilos Gram- incluyendo Haemophilus, Pasteurella, y Brucella. Ciertas cepas de Actinomyces, Micoplasma, Chlamydia, Ureoplasma y Rickettsia también son inhibidas por este antibiótico.

La Eritromicina estimula la motilidad gastrointestinal. La actividad prokinética de este fármaco se ejerce principalmente sobre el cuerpo abomasal, antro pilórico y duodeno proximal, este efecto es beneficioso en el periparto, período en el cual es muy frecuente la hipomotilidad rúmimo intestinal, por lo que su actividad es preventiva del desplazamiento abomasal.

Indicaciones: La Eritromicina está indicada para el tratamiento de infecciones causadas por organismos susceptibles en bovinos, potrillos, cerdos, ovejas, perros y gatos. Es muy eficaz contra ciertos microorganismos, principalmente *Staphylococcus aureus* Coagulasa Positivo en la mastitis bovina, en infecciones por *Rhodococcus equi* en el potrillo y en pleuroneumonía fibrinosa por *Pasteurella* en los terneros.

En el tratamiento de las mastitis clínicas, es de muy alta eficacia el uso parenteral de este antimicrobiano liposoluble, con óptima difusión desde la circulación sistémica hacia el tejido glandular para lograr altas concentraciones (fenómeno de atrapamiento) en el foco infeccioso. El mecanismo habitual de distribución de la Eritromicina en la glándula mamaria, está relacionado a su constante de disolución o pK, que es el grado de ionización y liposolubilidad a un mismo pH de la leche (6,8). Como la Eritromicina está poco ionizada al pH plasmático (7,4) se difunde en la leche, se ioniza y queda retenida al encontrar un pH más ácido de (6,5 a 6,8). La relación leche/plasma de la Eritromicina es de 8,70 por presentar el pKb más alto y la liposolubilidad mayor.

Dosis: Es totalmente atóxica aún en altas dosis (20 mg/kg o mayores) en bovinos y ovinos. No tiene efectos teratogénicos, pudiéndose aplicar también durante la gestación.

Bovinos: Dosis: 4 a 8 mg/kg (2 a 4 ml cada 100 Kg. kg) cada 12 a 24 horas, de acuerdo a la gravedad del cuadro a tratar.

Tiempo de restricción: Industrialización o consumo de leche: bovinos 5 días (10 ordeños). □ (13)

Tilosina

Bovinos: neumonía, septicemia hemorrágica (fiebre del embarque). Acción sobre *Pasteurella multocida*, *Corynebacterium pyogenes* y los gérmenes sensibles de la pododermatitis necrótica. Para mastitis agudas causadas por *Streptococcus* spp y *Staphylococcus* spp, metritis. Reduce la incidencia de abscesos hepáticos por *Fusobacterium necrophorus* y *Actinomyces pyogenes*. Es útil en la administración de tilosina después de aplicar inmunizaciones o de cualquier tipo de estrés. (14)

Dosis: 1 ml cada 20 a 40 kg. (5 a 10 mg kg.), por día, durante 5 días.

Tiempo de retiro: las vacas lactantes se deben retirar de la línea de ordeña durante 120 h para evitar el consumo de la leche por el ser humano, ya que en la leche hay una elevada concentración desde el principio. Se pueden encontrar residuos aun después de tres días y hasta lo cinco días. Las concentraciones en la leche pueden ser mas altas que las séricas. En vacas libres de mastitis, la tilosina se distribuye hacia la leche, donde alcanza concentraciones terapéuticas, y aumenta su afinidad cuando disminuye el pH.

Tilmicosina

Es un macrólido sintético que tiene efecto antimicrobiana y antimicoplasma semejante a la eritromicina y tilosina. Además tiene actividad contra *Haemophilus somnus*, *Pasteurella haemolytica* y *P. Multocida*. Este fármaco se ha desarrollado como una formulación de larga duración para su uso en enfermedades respiratorias del bovino; por ejemplo, una inyección por vía SC de 10mg/Kg. produce una concentración pulmonar que rebasa la CMI para

pasteurella multocida, durante 72 h.

Tiempo de retiro: su uso no esta permitido en bovinos de menos de un mes de edad. No debe administrarse a vacas productoras de leche, debido a que la tilmicosina mantiene su actividad antimicrobiana por periodos prolongados.

(14)

6.4.- Lincosamidas

Las lincosamidas son bacteriostáticos o bactericidas según la concentración. Su actividad es mayor a pH alcalino. La lincomicina tiene un espectro limitado frente a gérmenes aerobios, pero bastante amplio frente a anaerobios, la absorción desde lugares de inyección intramuscular es buena; se obtiene concentraciones plasmáticas máximas en 1-2 h. Se absorbe aproximadamente el 90% de una dosis oral de clindamicina, y las concentraciones plasmáticas eficaces se logran mas rápidamente que con la lincomicina. El antibiótico inalterado y varios metabolitos pueden excretarse a través de la bilis y orina. La cantidad depende de la vía de administración. Las concentraciones permanecen elevadas en las heces durante varios días, la leche también es una vía de excreción muy importante.

Efectos secundarios y toxicidad. No se ha registrado una toxicidad orgánica grave, aunque sí aparecen trastornos gastrointestinales. La enterocolitis pseudomembranosa inducida por la clindamicina (causada por Clostridium difficile toxigenico) es una reacción adversa grave que aparece en el hombre. Las lincosamidas están contraindicadas en el caballo debido a que puede desarrollarse colitis grave e incluso mortal. Con concentraciones elevadas

puede aparecer parálisis del músculo esquelético. En ocasiones de producen reacciones de hipersensibilidad. Las lincosamidas deben evitarse en neonatos debido a que su capacidad de metabolizar fármacos es limitada.

Dosis: 10 mg/Kg., IM, dos veces al día. (8, 11)

6.5.- 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. Producen molestias de estómago, sobre infecciones, manchas en los dientes, y crecimiento anormal de los huesos en cachorros y neonatos. Nunca deben usarse en animales infantiles ni en el 1.er trimestre de gestación.

La clortetraciclina es utilizada en tratamientos de anaplasmosis, tratamientos de enteritis o neumonías bacterianas, incrementar eficacia alimenticia, tratamiento de pododermatitis.

Oxitetraciclina se puede utilizar para infecciones uterinas administrada por vía IV en dosis de 11-20 mg/Kg. Para vacas con mastitis por E. Coli se administra 20 mg/Kg. por vía IV, y para tratamiento de la endometritis infecciosa se recomienda una dosis de 11 mg/Kg./12 h por vía parenteral. Es útil contra actinomicosis, actinobacilosis, queratoconjuntivitis, leptospirosis, anaplasmosis y dematofitos.

Tiempo de retiro: El retiro de la ordeña debe ser por lo menos de dos días. En cuanto a las oxitetraciclinas de larga acción, es necesario establecer la persistencia en leche para cada preparado, debido a que no son bioequivalentes. De tres a seis días sea el intervalo de retiro de la ordeña, dependiendo de la técnica analítica para cuantificar los residuos. (19)

6.6.- Cloramfenicol

Es un antibiótico de espectro muy amplio, actuando sobre aerobios grampositivos, enterobacterias y la mayoría de los anaerobios. En cantidad pequeña como 1ppm es capaz de producir una anemia aplásica en el ser humano (falta completa de glóbulos rojos por toxicidad sobre la médula ósea), que puede llegar a ser letal. Es importante señalar que el cloranfenicol causa dos tipos de anemia en el ser humano, pero no en los animales domésticos:

- Anemia dependiente de la dosis, la cual es reversible.
- Anemia aplásica reactiva independiente de la dosis, que resulta irreversible y fatal.

Tiempo de retiro: Después de la administración de sistémica del cloranfenicol. Sus residuos persisten en los tejidos durante varios días. Tanto las autoridades mexicanas, como la comunidad Económica Europea y la FDA prohíben el uso de cloranfenicol en animales de abasto. Cuando se administra a razón de 11 mg/Kg. por vía IV, es posible encontrarse residuos del antibiótico en sangre y leche después de 36 horas. (25)

6.7.- Quinolonas y fluoroquinolonas

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). Su tiempo de retiro en leche es de 48 h – hasta 6 días. (24)

6.8.- Sulfonamidas

Son agentes antimicrobianos sintéticos, bacteriostáticos, con un espectro amplio que abarca la mayoría de los "gram-positivos" y muchos 'gram-negativos'. Actúa sobre enfermedades como: actinobacilosis, actinomicosis, coccidiosis, mastitis, colibacilosis, neumonía, salmonelosis, poliartritis infecciosa.

Las sulfonamidas se excretan en la leche en concentraciones muy similares a las de la sangre. Su tiempo de retiro va desde 48 h – 96 h. (6)

VII.- 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. 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.

A continuación se detallan algunos antibióticos usados en ganado lechero y sus periodos de restricción. (7)

PERIODOS DE RETIRO ESTABLECIDOS POR LA FDA
--

INGREDIENTE ACTIVO	NUMERO DE ORDEÑOS	HORAS DE RESTRICCIÓN
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

SUSTANCIA FARMACOLOGICAMENTE ACTIVA	MRL (Mg/Kg)
BENCILPENICILINA	
AMPICILINA	4
AMOXICILINA	
CLOXACILINA	
TRIMETHOPRIM	50
TILOSINA	
SULFONAMIDA	100
TETRACICLINA	
ESPIRAMICINA	200
ERITROMICINA	40
CEFTIOFUR	500
CEFAPIRINA	50
NEOMICINA	500
ESPECTINOMICINA	200
ESTREPTOMICINA	
DIHIDROESTREPTOMICINA	200
GENTAMICINA	100

Cantidades máximas (MRL= limite máximo de residuos o LMR).

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. (18)

VIII.- RESIDUOS DE ANTIBIÓTICOS Y SALUD

El término salud incluye los riesgos tanto para el hombre como para los animales expuestos al consumo de leche o derivados con presencia de residuos de antibióticos en concentraciones superiores a las autorizadas o sugeridas por organismos competentes. La alergia, como término genérico para englobar reacciones inmunológicas ligadas a hipersensibilidad individual, la toxicidad directa y la resistencia bacteriana constituyen la trilogía de reacciones adversas de mayor preocupación actual. (21)

8.1.- Reacciones alérgicas

Este aspecto ha sido bien estudiado en medicina humana y menos en veterinaria aún cuando ha sido constatado en la mayoría de las especies domésticas. Potencialmente todos los antimicrobianos de uso en el ganado lechero tienen la capacidad de inducir hipersensibilidad, siendo las penicilinas las más estudiadas y, al parecer, con mayor incidencia lo cual puede ser también atribuido al gran uso de antibióticos betalactámicos cuyas ventajas terapéuticas condicionan esta situación. Diversas manifestaciones clínicas han sido descritas en individuos y en variadas condiciones. La mayoría de éstas consisten en prurito, erupciones cutáneas o mucosas, edemas localizados u otras, casi siempre visibles en el tegumento. El contacto de una concentración mínima de antibiótico con células del individuo sensible activa la reacción que, a veces, puede determinar un fenómeno anafiláctico severo, afortunadamente, poco común. La importancia de este hecho radica en la posibilidad de aparecer la reacción con bajas concentraciones de fármacos, incluso inferiores a las

permitidas por las normas sanitarias. No es, como se recuerda, un fenómeno dosis – dependiente, sino que de "contacto" para utilizar un término didáctico. La dosis, mayor o menor, parece condicionar más bien la intensidad del fenómeno. En todo caso, la inmensa mayoría de los cuadros alérgicos remite con la suspensión de la administración del producto con antibióticos y la consecuente eliminación desde el individuo. Sin embargo, existen algunas situaciones con un tenue límite entre hipersensibilidad y toxicidad como ocurre con el cloranfenicol, cuya presencia en carne y leche en USA es de tolerancia cero, es decir, no se permite concentración alguna en fluidos y tejidos de animales destinados al consumo humano. La razón deriva del efecto de cloranfenicol sobre órganos hematopoyéticos del hombre. En efecto concentraciones sanguíneas terapéuticas determinan, en algunos individuos, alteraciones de la hematopoyesis de carácter reversible; en otros fenómenos alérgicos y, por último, en muy pocos, una reacción consistente en la depresión total de la formación de elementos sanguíneos que recibe el nombre de "anemia aplásica" y que para muchos investigadores, es una respuesta inmunitaria, de hipersensibilidad y no dependiente de la dosis y que puede tener un curso fatal, situación que justifica la medida adoptada por el FDA.

Para muchos autores, la posibilidad de inducir resistencia bacteriana tiene relación con la gran diversidad bacteriana que contacta con numerosos antibióticos y la habilidad de adquirir y transferir esta resistencia. Es difícil en todo caso categorizar respecto del rol de residuos en la resistencia a nivel humano pero tampoco se puede desconocer la opción; sin embargo, donde si

parece existir un problema de mayor magnitud es en los animales durante la lactancia dado que la leche descartada es, casi siempre administrada a los terneros y aun cuando no siempre ha sido posible establecer una correlación, no cabe duda que existe un riesgo potencial de inducir este fenómeno. Patologías comunes en el ternero, especialmente ligadas a la presencia de cepas de E. coli parecen confirmar esta posibilidad. Trabajos recientes consideran que las tasas de resistencia observadas en animales y humanos no parecen ser debidas a interdependencia sino que tienen un carácter muy específico. En todo caso, tampoco parece adecuado nutrir a lactantes, terneros especialmente, con leche de alto contenido en antibióticos. La posibilidad de aumentar la resistencia bacteriana de patógenos comunes o distintos en el hombre y animales parece más fácil en el uso prolongado de dosis subterapéuticas como ocurre cuando los antibióticos se incorporan en la ración con fines diferentes a los terapéuticos como se observa en porcinos o aves y que ha originado recomendaciones de la OMS en el sentido de utilizar antibióticos diferentes a los empleados en medicina humana, situación que se ha considerado en algunos casos, como ha sido mencionado para el cloranfenicol, pero es necesario agregar que en veterinaria se incentiva también el uso de algunos antimicrobianos que ya no se usan en medicina humana por razones de resistencia. En este sentido debería también existir reciprocidad en las recomendaciones.

Se ha constatado que el calor o frío que se utilizan en los procesos de industrialización de leche y pasteurización no destruyen totalmente la molécula de antibióticos. Incluso la cocción no destruye productos de degradación

metabólica del cloranfenicol, hecho que confirma la necesidad de profundizar las investigaciones y la implantación de normas conforme a los resultados de los estudios.

Toxicidad puede ser inducida por ingestión continua de leche con residuos de tetraciclinas, sobre todo cuando los preparados de larga acción son utilizados en vacas lecheras sin respetar períodos de resguardo y no sometidas a los controles habituales. La tetraciclina, en lactantes o niños en estado de desarrollo óseo y dentario acelerado, puede determinar alteraciones de estos sistemas por sus propiedades quelantes de calcio y otros cationes, con los que forma compuestos estables que interfieren en la osificación y dentición normal. Afortunadamente, esta situación no parece ser un fenómeno frecuente, dado que los períodos de resguardo en vacas lecheras tratadas con estos antibióticos, son respetados.

8.2.- Resistencia bacteriana

La resistencia bacteriana constituye un problema que afecta por igual a la medicina humana y veterinaria. En ambos casos, razones similares se han invocado para interpretar este fenómeno. Uso indiscriminado, mal uso por carencia de diagnósticos etiológicos, uso de dosis subterapéuticas y presencia de antibióticos en alimentos de origen animal y también vegetal. Este último aspecto, pese a su importancia, no parece haber recibido la atención suficiente. Basta recordar el uso de algunos antibióticos en tomates para admitir el riesgo de contaminación. Pero en el caso de la leche, se ha postulado que es posible que la exposición continua con bajas concentraciones pueda condicionar la

aparición de cepas resistentes a la selección que facilita la supervivencia de las mismas.

En efecto, existen algunos preparados de uso en patologías bacterianas de la glándula mamaria que contienen antibióticos que ya no se usan en medicina humana por la resistencia de cepas bacterianas, especialmente estafilococos, pero se promueven como buenas alternativas en veterinaria. No se trata de una mayor o menor eficacia, el problema reside en que la resistencia creciente mantiene el riesgo que implica esta condición. No existen disposiciones que velen por estos aspectos en nuestros países.

8.3.- El impacto de los residuos en la industria láctea

La inhibición de bacterias que participan en los distintos procesos de obtención de derivados de leche, queso, crema, yogurt y otros, es una consecuencia de la presencia de residuos de antibióticos y que produce pérdidas para la industria y el productor. Esto último ha permitido que los productores que cuentan con asesoría profesional eviten esta situación y, en este aspecto, se observa en nuestro país un progreso excelente gracias a la gestión del profesional. Sin embargo, este conocimiento no alcanza a pequeños productores que sólo advierten el problema cuando el precio de la leche es rebajado. Se hace, en consecuencia, necesario mejor aún más la divulgación de los riesgos de los residuos y su relación directa con el respeto por los períodos de resguardo. La tendencia al uso de antibióticos de larga acción sin prescripción profesional favorece la mantención del problema, afortunadamente, cada vez menos frecuente. Por otra parte, el avance

tecnológico de la industria de la leche permite que el consumidor reciba leche fluida o en polvo, como asimismo derivados, en excelentes condiciones de seguridad.

IX.- BIBLIOGRAFIA

1. Acometiendo J.E., D.P. Wensen. 2005, Residuos antibióticos de prevención en leche. NC State University, College of Agriculture & Life Sciences.

2. Adams. H.R. 2003. Farmacología y Terapéutica Veterinaria. (8va ed.) Ed. Acribia, S.A. Zaragoza, España.

3. Alais Charles. 1985. Ciencia de la Leche. (4ª Ed.), Edit. Reverte, España.

4. Amiot Jean, et al. 1991. Ciencia y tecnología de la Leche. Edit. Acriba S. A., Zaragoza España.

5. Claudia S, Betancourt. 2007. antibióticos utilizados en veterinaria

<http://claumvz.blogspot.com/2007/06/antibioticos-utilizados-en-veterinaria.html>

6. Duarte E. Díaz., Gustavo P. 2010. Uso de Antibióticos en la Ganadería Lechera.

[http://www.extension.org/pages/Uso de Antibióticos en la Ganadería Lechera](http://www.extension.org/pages/Uso_de_Antibioticos_en_la_Ganaderia_Lechera)

7. Flores T.A.R. Tratamiento de mastitis con Antibióticos de corto periodo de Retiro. No. 8 de mayo 2006.

8. Fraser, C.M. 2007. El Manual de Merck de Veterinaria. (6ta ed.) Ed. Océano/Centrum. Barcelona, España.

9. González G.G., Contaminación de la leche por antibióticos (Obra Inédita), 2004.
10. Higiene y Patología aviar, recursos terapéuticos, capítulo 20, 2007.
www.avicultura.com/hp2/hp2capitulo20.pdf
11. Hitner. H.; Nagle. B. 2007. Introducción a la Farmacología. (5ta ed.) Ed. Mc Graw- Hill interamericana. México, D.F.
12. <http://www.mailxmail.com/curso-usos-clinicos-antibioticos-animales/usos-clinicos-antibioticos>
13. http://www.sani.com.ar/producto.php?id_producto=4824
14. John H. Kirk, DVM, MPVM. Los antibióticos comúnmente usados en las lecherías. 2004
<http://www.vetmed.ucdavis.edu/vetext/INF-DA/Antibiotics-Dairies.pdf>
15. Judkis N.; F y Kenner H. La leche, su producción y sus procesos industriales, Ed. Continental, 2da. Edición. (1984).
16. Larrañaga, I. Control e Higiene de los Alimentos, McGraw Hill, 1999
17. Marianela Abeleida., Roberto Astudillo C. Antibióticos y antibiogramas en medicina veterinaria.
<http://www.monografias.com/trabajos17/antibioticos/antibioticos.shtml>

18. Pacheco G.C., Ramírez A.A., “Residuos de antibióticos en leche, perspectivas y realidades”, Revista Agrocultura, Pág. 30.

19. Prohibición de la Unión Europea antibióticos para estimular el crecimiento.

http://www.ucsusa.org/food_and_agriculture/solutions/wise_antibiotics/europea-n-union-bans.html

20. Ramírez, A., Gutiérrez, R., González, C., Escobar, I., Castro, G., Díaz, G., Noa, M. Detección de antibióticos en leche comercializada en la ciudad de México. Rev. Salud Anim. 2001, vol. 23, n°1.

21. REDVET. Revista electrónica de Veterinaria 1695-7504. Vol. 11, N° 02, Febrero/2010. Antibiotic residues in raw milk marketed in the region Tierra Caliente of Guerrero, México.

<http://www.veterinaria.org/revistas/redvet/n020210/021009.pdf>

22. Sumano, L.H.S.; Ocampo, C.L. 2006. Farmacología Veterinaria, (3ra ed.) Ed. Mc Graw-Hill interamericana. México, D.F.

23. Wattiaux, M. A. 2004. Secreción de Leche por la Ubre de una Vaca Lechera. Instituto Babcock para la investigación y desarrollo internacional de la industria lechera, universidad de Wisconsin – Madison USA.

24. Wolter W., Castañeda H., Kloppert B., Zschöck., Mastitis bovina,

Prevención, diagnóstico y tratamiento. Universidad de Guadalajara. Editorial Universitaria, 2004.

25. Zurich Z., Lázaro C.; Hermosilla R., Ricardo E. Asociaciones de antibióticos. Indicaciones y limitaciones en terapéutica veterinaria. Monografías de Medicina Veterinaria, Vol.15, N°1 y N°2, diciembre, 1993