



1859

UNIVERSIDAD NACIONAL DE LOJA

**FACULTAD AGROPECUARIA Y DE RECURSOS
NATURALES RENOVABLES**

CARRERA DE MEDICINA VETERINARIA Y ZOOTECNIA

**“DETECCIÓN DE ANTIBIÓTICOS EN LECHE CRUDAS EN LAS FINCAS
DE LA PARROQUIA CUMBARATZA QUE SE EXPENDEN EN ZAMORA
CHINCHIPE”**

TESIS DE GRADO PREVIA A LA
OBTENCIÓN DEL TÍTULO DE MÉDICO
VETERINARIO ZOOTECNISTA

AUTOR:

Herman Dalix Reyes Calva

DIRECTOR:

Dr. Segundo German Barragán Fierro, Mg. Sc.

LOJA – ECUADOR

2017

CERTIFICACIÓN DE DIRECTOR DE TESIS

Loja, 29 de marzo de 2017

Dr. Segundo German Barragán F. Mg. Sc

CERTIFICA:

Que el trabajo de investigación **“DETECCIÓN DE ANTIBIÓTICOS EN LECHES CRUDAS EN LAS FINCAS DE LA PARROQUIA CUMBARATZA QUE SE EXPENDEN EN ZAMORA CHINCHIPE”**, realizado por el egresado Herman Dalix Reyes Calva, previo a la obtención del título de **MÉDICO VETERINARIO ZOOTECNISTA**, ha sido minuciosamente revisado, por lo tanto, se autoriza su presentación final para los trámites correspondientes.

Atentamente:


.....
Dr. Segundo Germán Barragán F. Mg. Sc.
DIRECTOR DE TESIS

CERTIFICACIÓN DEL TRIBUNAL DE GRADO

Que luego de haber procedido a la calificación de tesis escrita del trabajo de investigación titulado: “DETECCIÓN DE ANTIBIÓTICOS EN LECHE CRUDAS EN LAS FINCAS DE LA PARROQUIA CUMBARATZA QUE SE EXPENDEN EN ZAMORA CHINCHIPE”, del Sr egresado HERMAN DALIX REYES CALVA, y al haber constatado que se ha incluido en el documento las observaciones y sugerencias realizadas por los miembros del tribunal, autorizamos continuar con los tramites como requisito previo , a la obtención del título de MEDICO VETERINARIO ZOOTECNISTA.

APROBADO

Loja 17 de abril del 2017

Dr. Galo Vinicio Escudero Sánchez, Mg. Sc.
PRESIDENTE DEL TRIBUNAL

Dr. José Yaguana Jiménez, Mg. Sc.
VOCAL DEL TRIBUNAL

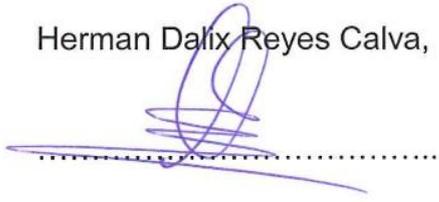
MVZ. Jhuliana Luna Herrera, Mg. Sc.
VOCAL DEL TRIBUNAL

AUTORÍA

Yo, **Herman Dalix Reyes Calva**, declaro ser autor del presente trabajo de tesis y eximo expresamente a la Universidad Nacional de Loja y a sus representantes jurídicos, de posibles reclamos o acciones legales, por el contenido del mismo.

Adicionalmente acepto y autorizo a la Universidad Nacional de Loja, la publicación de mi tesis en el Repositorio Institucional – Biblioteca Virtual.

Autor: Herman Dalix Reyes Calva,

Firma: 

Cedula: 1900604230

Fecha: Loja, 19 de abril de 2017

**CARTA DE AUTORIZACIÓN DE TESIS POR PARTE DEL
AUTOR PARA LA CONSULTA, REPRODUCCIÓN PARCIAL O
TOTAL Y PUBLICACIÓN ELECTRÓNICA DEL TEXTO
COMPLETO.**

Yo, **Herman Dalix Reyes Calva**, declaro ser autor, de la tesis titulada: **“DETECCIÓN DE ANTIBIÓTICOS EN LECHE CRUDAS EN LAS FINCAS DE LA PARROQUIA CUMBARATZA QUE SE EXPENDEN EN ZAMORA CHINCHIPE”**, como requisito para optar el título de: **Médico Veterinario Zootecnista**; autorizo al sistema bibliotecario de la Universidad Nacional de Loja, para que con fines académicos demuestre al mundo la producción intelectual de la universidad, a través de la visibilidad de su contenido de la siguiente manera en el repositorio digital institucional:

Los usuarios podrán consultar el contenido de este trabajo en el repositorio digital institucional (RDI), en las redes de información del país y del exterior, con las cuales tenga convenio la Universidad.

La Universidad Nacional de Loja, no se responsabiliza por el plagio o copia de la tesis que realice un tercero.

Para constancia de esta autorización, en la ciudad de Loja, a los 19 días del mes de abril de dos mil diecisiete, firma el autor.

Firma:

Autor: 
Herman Dalix Reyes Calva

Número de cédula: 1900604230

Dirección: Loja, Esteban Godoy

Correo electrónico: rherman49@hotmail.com

Celular: 0993355074

DATOS COMPLEMENTARIOS

Director de tesis: Dr. Segundo Germán Barragán Fierro, Mg. Sc.

Tribunal de grado: Dr. Galo Vinicio Escudero Sánchez, Mg. Sc.
Dr. José Yaguana Sánchez, Mg. Sc.
MVZ. Jhuliana Luna Herrera, Mg. Sc.

AGRADECIMIENTO

Mis sinceros agradecimientos a todas las personas que me colaboraron para poder realizar este trabajo investigativo se realice, a la Universidad Nacional de Loja, la Facultad de Agropecuaria y de Recursos Naturales Renovables y la Carrera de Medicina Veterinaria y Zootecnia, por acogerme en su seno y propiciar mi formación profesional; así mismo a los docentes, que me brindaron lo mejor de sus conocimientos y experiencias.

Además, mi agradecimiento para el Dr. Segundo German Barragán Fierro Mg. Sc, Director de la tesis quien, con su gran conocimiento, paciencia, responsabilidad aportó para el desarrollo de la presente investigación, al Dr. Teddy Maza y al Dr. Rodrigo Abad quien de una y otra manera siempre ha demostrado interés y por su apoyo brindado durante el desarrollo de las actividades de la presente investigación.

Un agradecimiento especial a mis padres, a mis hermanos por su apoyo y comprensión; a mis amigos y compañeros que han sido soporte fundamental en mi formación profesional, con quienes he compartido durante todo este tiempo.

Herman Reyes

DEDICATORIA

Este trabajo va dedicado de manera muy especial a mis padres: Sergio Reyes y Rosa Calva, que son el pilar fundamental en mi vida, su incondicional esfuerzo y sacrificio, apoyo, amor y confianza en todo momento para finalizar mis estudios. A mis hijos Efraín y Camila a mis hermanos por su comprensión y apoyo en todo momento y a mis sobrinos y Cuñada/os.

También quiero dedicar al resto de familiares, mis amigos y compañeros que de una u otra forma ayudaron a plasmar este objetivo tan importante en mi vida.

Herman Reyes

ÍNDICE GENERAL

CONTENIDO	Pág.
CARÁTULA	i
CERTIFICACIÓN DE DIRECTOR DE TESIS	ii
CERTIFICACIÓN DEL TRIBUNAL DE GRADO	iii
CARTA DE AUTORIZACIÓN DE TESIS.	v
AGRADECIMIENTO	vi
DEDICATORIA	vii
ÍNDICE GENERAL	viii
ÍNDICE DE CUADROS	xii
ÍNDICE DE FOTOS	xiii
TEMA	xiv
RESUMEN	xv
1. INTRODUCCIÓN	1
2. REVISIÓN DE LITERATURA	3
2.1. IMPORTANCIA DE LA LECHE	3
2.3. RIESGOS PARA LA SALUD HUMANA	4
2.4. RIESGOS PARA LA INDUSTRIA LÁCTEA	6
2.5. FAMILIAS DE ANTIBIÓTICOS DE USO FRECUENTE EN MEDICINA VETERINARIA	7
2.5.1. Betalactámicos	7
2.5.2. Estructura química de los betalactámicos	10
2.5.3. Sulfamidas	15
2.5.4. Tetraciclinas	19
2.6. ANTIBIÓTICOS APROBADOS EN LA MEDICINA VETERINARIA	21
2.6.1 Periodo de retiro de los antibióticos en vacas lactantes	22

2.6.2.	Límite máximo de residuos de antibióticos en la leche cruda.	23
2.7.	MÉTODOS DE DETERMINACIÓN DE RESIDUOS ANTIBIÓTICOS EN LECHE	24
2.7.1	TRISENSOR	24
2.7.2.	El TriSensor Detecta Tres Grupos de Familias de Antibióticos	25
2.8.	TRABAJOS SIMILARES	26
3.	MATERIALES Y MÉTODOS	28
3.1.	MATERIALES	28
3.1.1.	Materiales de Campo	28
3.1.2.	Materiales de Laboratorio	28
3.1.3.	Materiales de Oficina	28
3.2.	MÉTODOS	29
3.2.1.	Ubicación del Área de Estudio	29
3.2.2.	Muestreo	29
3.2.3.	Análisis de las muestras	31
3.2.3.	Análisis Estadístico	32
3.2.4.	Variables de Estudio	32
3.2.5.	Propuesta educativa sobre el uso y manejo de antibióticos a los ganaderos de la parroquia Cumbaratza.	33
4.	RESULTADOS	34
4.1.	Análisis de las Muestras	34
4.2.	Presencia de residuos de antibióticos de leche a nivel de Fincas y mercado	35
4.3.	Muestras Analizadas Según el Número de Partos	35
4.5.	Socialización de Resultados	36
5.	DISCUSIÓN	37
6.	CONCLUSIONES	39
7.	RECOMENDACIONES	40

8.	BIBLIOGRAFÍA	41
9.	ANEXOS	47
9.1	MEMORIAS FOTOGRÁFICAS DE LA EJECUCIÓN DE LA TESIS	47

ÍNDICE DE FIGURAS

FIGURA	Pág.
Figura 1. Estructura química de los betalactámicos (Ortiz, et al, 2008).	12
Figura 2. Estructura química de las sulfamidas (Camacho, 2001).	17
Figura 3. Estructura química de las tetraciclinas (Jara, M. 2007)	20
Figura 4. Interpretación de resultados del trísensor (Unisensor 2016).	32

ÍNDICE DE CUADROS

CUADRO	Pág.
Cuadro 1. Cuadro Clasificación de sulfamidas utilizadas en medicina veterinaria, basada en concentración plasmática versus tiempo de permanencia.	15
Cuadro 2. Clasificación de las tetraciclinas	19
Cuadro 3. Tiempo de retiro de las tetraciclinas más usadas en la medicina veterinaria.	21
Cuadro 4. Antibióticos aprobados por medicina veterinaria	22
Cuadro 5. Periodo de retiro de los antibióticos en vacas lactantes.	22
Cuadro 6. Límite máximo de residuos de antibióticos según varias organizaciones en el mundo	23
Cuadro 7. Los límites de detección del kit TRISENSOR en los principales antibióticos de cada familia (ppb).	26
Cuadro 8. Cantidad de muestras tomadas en los cuatro predios y tres intermediarios	30
Cuadro 9. Análisis de residuos de antibióticos en leche a nivel de finca y del mercado en la ciudad de Zamora	34
Cuadro 10. Análisis de residuos antibióticos encontrados en leche	35
Cuadro 11. Muestras analizadas según el número de partos desde el primer	36

ÍNDICE DE FOTOS

FOTO		Pág.
Foto 1.	Vista satelital de los barrios de estudio.	29
Foto 2.	Socialización con los vendedores del mercado Municipal de Zamora	47
Foto 3.	Lugar de expendio de la leche en el mercado Municipal de Zamora	47
Foto 4.	Observación por parte del director de tesis.	47
Foto 5.	Recolección de muestras en las fincas	47
Foto 6.	Inicio del análisis de las muestras	48
Foto 7.	Verificación del análisis por parte del director de tesis.	48
Foto 8.	Análisis de las muestras con la tirillas de trísesor	48
Foto 9.	Interpretación de las tirillas	48
Foto 10.	Organización de las tirillas para su lectura	49
Foto 11.	Numeración de las tirillas	49
Foto 12.	Preparación de la exposición en el GAD de Cumbaratza	49
Foto 13.	Socialización con los ganaderos de la parroquia Cumbaratza	49

TEMA

“DETECCIÓN DE ANTIBIÓTICOS EN LECHE CRUDAS EN LAS FINCAS DE LA PARROQUIA CUMBARATZA QUE SE EXPENDEN EN ZAMORA CHINCHIPE”

RESUMEN

El presente estudio permitió determinar la presencia de residuos de antibióticos en leche bovina no procesada expendida en el mercado de la ciudad de Zamora, provincia de Zamora Chinchipe. Se analizaron muestras de leche de cuatro fincas de cuatro barrios de la parroquia Cumbaratza, en cada finca se clasificaron las vacas de acuerdo al número de partos, desde el primero al séptimo; además se recolectaron muestras de leche expendida en el mercado de la ciudad. Tanto de las fincas como del mercado el muestreo se realizó durante tres días con intervalo de ocho días. Las muestras se analizaron con un kit TRÍSENSOR, que determina a presencia de tres familias de antibióticos (betalactámicos, sulfamidas y tetraciclinas) en la “Planta Piloto de Procesamiento de Lácteos de la Universidad Nacional de Loja”, obteniéndose los siguientes valores: 46,45% muestras positivas y 56,55% muestras negativas.

En las muestras recolectadas a nivel de finca el 25,9% correspondieron betalactámicos y 16% tetraciclinas; de las muestras recolectadas en los recipientes del mercado, en 42,9% se identificó la presencia de betalactámicos y en el 14,3% tetraciclinas. De acuerdo al número de partos, se encontró mayor presencia de antibióticos en el tercer y cuarto, con un valor más elevado, en el tercero para betalactámicos con un 28,6% y tetraciclinas 9,5%, en vacas del cuarto parto se determinó el 26,7% de betalactámicos y 40% de tetraciclinas. Con los resultados obtenidos se concluye que se incumple con la norma técnica ecuatoriana INEN 9 (2012) en lo referente a residuos de antibióticos.

Palabras claves: leche bovina, residuos de antibiótico.

ABSTRACT

The present study made it possible to determine the presence of antibiotic residues in unprocessed bovine milk sold in the market of the city of Zamora, province of Zamora Chinchipe. Milk samples were analyzed from four farms in four neighborhoods of the Cumbaratza parish, in each farm the cows were classified according to the number of deliveries, from the first to the seventh; In addition samples of milk expended in the market of the city were collected. Both the farms and the market sampling was performed for three days with an interval of eight days. The samples were analyzed with a TRISENSOR kit, which determines the presence of three families of antibiotics (beta-lactams, sulfamides and tetracyclines) in the "National Dairy Processing Pilot Plant", obtaining the following values: 46,45% Positive samples and 56.55% negative samples.

In the samples collected at farm level, 25.9% corresponded to beta-lactams and 16% to tetracyclines; Of the samples collected in the market containers, 42.9% identified the presence of beta-lactams and 14.3% tetracyclines. According to the number of deliveries, a higher presence of antibiotics was found in the third and fourth, with a higher value, in the third for beta-lactams with 28.6% and tetracyclines 9.5%, in fourth calving cows was determined 26.7% of beta-lactams and 40% of tetracyclines. With the results obtained, it is concluded that the INEN 9 (2012) Ecuadorian technical standard regarding antibiotic residues is not complied with.

Key words: bovine milk, antibiotic residues.

1. INTRODUCCIÓN

La provincia de Zamora Chinchipe se caracteriza por poseer una amplia producción ganadera; la producción lechera va destinada para el consumo de la población local y de la ciudad de Loja convirtiéndose en una de las principales fuentes de ingresos para sus habitantes.

La leche fluida es el principal producto de la industria láctea, sus características nutricionales la hacen un alimento completo para la dieta de los seres humanos, sin embargo, desde su síntesis en la glándula mamaria hasta que llega al consumidor, está sometida a un gran número de riesgos que hacen peligrar la calidad original del producto, convirtiéndola en un medio de cultivo ideal para el crecimiento de microorganismos patógenos o que producen alteraciones como acidificación, proteólisis y lipólisis que la hacen del producto poco apto para el consumo, por consiguiente, tanto su producción como su elaboración y distribución debe ser objeto de máxima vigilancia (Aguirre, 2011).

El consumo de leche con residuos de antibióticos es un peligro para la salud humana, sus efectos tóxicos pueden afectar a órganos como los riñones, hígado, sangre, médula, microbiota intestinal, además intervienen en la reducción de la síntesis de vitaminas y producen reacciones alérgicas graves (Valbuena *et al*, 2004). En animales lactantes que consuman leche con residuos de antibióticos, existe un riesgo potencial muy alto de inducir resistencia patógena bacteriana, disminuye la eficacia de los fármacos administrados en dosis terapéuticas. Es por ello que no es adecuado nutrir a terneros lactantes, especialmente, con leche de alto contenido antibióticos (Zurich, L y San Martín, B. 2004.).

En la parroquia Cumbaratza de la provincia de Zamora Chinchipe no existen reportes publicados sobre la presencia de residuos de antibióticos, por lo cual que en la presente investigación se plantearon los siguientes objetivos:

- Determinar la presencia de residuos de antibióticos en leches crudas que se expenden en la parroquia Cumbaratza del Cantón Zamora, provincia de Zamora Chinchipe

- Determinar qué tipos de antibióticos son los que más se usan en los bovinos productores de leche.
- Analizar qué tipo de antibiótico es usado con mayor frecuencia en fincas de la parroquia Cumbaratza
- Socializar a los ganaderos la importancia de la presencia de residuos antibióticos en leche expendida.

2. REVISIÓN DE LITERATURA

2.1. IMPORTANCIA DE LA LECHE

La leche es uno de los alimentos más completos, obtenido de hembras mamíferas domésticas, que por su elevado valor nutritivo y alta digestibilidad es de gran importancia en la alimentación humana y animal. Se trata de una suspensión líquida con contenido equilibrado de todos los macronutrientes (hidratos de carbono, proteínas y grasas), distintos minerales, vitaminas y electrolitos, por tal razón su control higiénico-sanitario debe realizarse en forma cuidadosa y constante ya que es un producto que se lo consume a diario. (Torres, 2015).

2.2. ANTIBIÓTICOS UTILIZADOS EN LA INDUSTRIA PECUARIA

Los antibióticos son compuestos químicos producidos por microorganismos que tienen la capacidad de inhibir el crecimiento o destruir bacterias u otros microorganismos, incluyendo compuestos antimicrobianos obtenidos por síntesis. Estas sustancias se clasifican de acuerdo en tres familias principales:

- Betalactámicos
- Sulfamidas
- Tetraciclinas

Los antibióticos β -lactámicos inhiben la síntesis de la pared bacteriana constituida por peptidoglucano. El sitio de acción de estos antibióticos es la muramoilpentapéptido carboxipeptidasa, enzima indispensable para el entrecruzamiento de la pared celular bacteriana. Su consumo puede producir reacciones adversas como: erupciones maculopapulares, urticaria, fiebre, broncoespasmo, vasculitis, enfermedad del suero, dermatitis exfoliativa, síndrome de Stevens-Johnson y anafilaxia en el ser humano (Dániza *et al* 2009).

Las tetraciclinas tienen como punto de ataque los ribosomas bacterianos. Ejercen su efecto sobre un número grande de bacterias Gram positivas y negativas,

aerobias y anaerobias, micoplasmas, rickettsias, clamidias y espiroquetas (Vicente & Prez, 2010).

Los antibióticos se usan en las actividades ganaderas de tres formas básicas:

- Terapéutica
- Profiláctica
- Promotores del crecimiento

En los animales domésticos es común el uso de antibióticos como la penicilina, estreptomicina, tetraciclina y eritromicina pero en años recientes su uso indiscriminado ha contribuido a generar serios problemas en el tratamiento de procesos infecciosos en el ser humano y las especies domésticas., haciéndose necesaria su detección e identificación en los productos y subproductos de origen animal destinados al consumo humano (Camacho, *et al* 2009).

2.3. RIESGOS PARA LA SALUD HUMANA

El consumo de pequeñas cantidades de un mismo antibiótico puede determinar manifestaciones tóxicas a largo plazo, por efectos acumulativos, los efectos tóxicos producidos por residuos antibióticos en la leche pueden agruparse en directos e indirectos. Los efectos directos son aquellos producidos por la utilización de antibióticos en condiciones terapéuticas y se manifiestan de varias formas clínicas incluyendo toxicidad renal, hepática y sanguínea, ototoxicidad, problemas medulares, efectos teratogénicos, carcinogénicos y alergias súbitas graves. Los efectos indirectos están asociados a los fenómenos de resistencia bacteriana y a las reacciones alérgicas retardadas. Además, los antibióticos presentes en la leche pueden inducir la alteración de la flora intestinal, desarrollo de microorganismos patógenos y reducción de la síntesis de vitaminas (Parra *et al.*, 2003; Máttar *et al.*, 2009).

El consumo de antibióticos β -lactámicos puede producir reacciones adversas como erupciones máculo-papulares, urticaria, fiebre, broncoespasmo, vasculitis,

dermatitis exfoliativa, síndrome de Stevens-Johnson y anafilaxia, mientras que el consumo de tetraciclinas origina irritaciones digestivas con dolor epigástrico y abdominal, náuseas, vómitos y diarreas. También pueden producir fotosensibilización, toxicidad hepática o renal, manchas oscuras en los dientes y depresión del crecimiento óseo (Guerrero *et al* 2009).

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, así mismo consumo de tetraciclinas origina irritaciones digestivas con dolor epigástrico y abdominal, náuseas, vómitos y diarreas. También pueden producir fotosensibilización, toxicidad hepática o renal, manchas oscuras en los dientes y depresión del crecimiento óseo (Guerrero *et al*, 2009).

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.

La OMS establece que para el caso de administración Contaminación de la leche por antibióticos Producción higiénica de la leche cruda oral de 40 UI de penicilina, esta dosis puede provocar graves reacciones, lo que permite suponer que no deberían permitirse la presencia de cantidades trazas en la leche. Además del problema de las reacciones alérgicas, los antibióticos presentes en la leche pueden provocar los siguientes efectos en el consumidor:

- Alteración de la microbiota intestinal
- Estimulación de bacterias antibiótico-resistentes
- Desarrollo de microorganismos patógenos
- Reducción de la síntesis de vitaminas.

Desde el punto de vista de la salud pública, el establecer límites máximos permisibles en cuanto a contenido de antibióticos en la leche resulta muy difícil y el uso de un límite inferior sólo debe considerarse como solución transitoria, siendo imperioso llevar a cabo mayores investigaciones en el tema. Por lo anterior, la

tendencia debe inclinarse hacia la limitación en el uso de estos preparados, por la vía de una adecuada selección genética, buen manejo del ganado, control sobre su utilización y principalmente, toda medida que contribuya a disminuir la incidencia de enfermedades (Magariños, 2000).

La resistencia bacteriana podría llegar a considerarse también como un problema ecológico, ya que cepas que son resistentes a algunos antibióticos no afectan solamente a las personas que están siendo tratadas, sino a otros individuos que comparten el ambiente con éstas, además muchas bacterias resistentes pueden pasar de animales a humanos y viceversa, lo cual hace difícil el tratamiento de infecciones en ambos, tomando en cuenta que todas las bacterias de un organismo son afectadas cuando se implementa un tratamiento a base de antibióticos (Caproica 2003)

2.4. RIESGOS PARA LA INDUSTRIA LÁCTEA

Los residuos antibióticos en leche inhiben los procesos bacterianos necesarios para la elaboración de productos derivados como el queso y el yogurt, se reduce la producción de acidez y aroma durante la fabricación de la mantequilla y se retrasan procesos como la acidificación, el cuajado y la maduración del queso, llegando incluso a inhibir completamente la fermentación en algunos casos o disminuyendo la retención de agua, originando una textura blanda y sabor amargo (Crosby, 1997; Fernández, 2012). Por ejemplo, las bacterias empleadas en la fabricación de yogurt, *L. bulgaricus* y *Strep. Termophilus* resultan ser unas 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 reemplazados por microorganismos indeseables, provocando la inutilización del producto o que se convierta en peligroso para su consumo (Duarte, E. & Pena, G. 2016).

Esto ocasiona mayores costos de elaboración, de materia prima y alteración de la producción que implica una pérdida de rentabilidad para los productores (Parra *et al.*, 2003).

Los antibióticos en la leche no desaparecen totalmente con los tratamientos térmicos. Por ejemplo, la penicilina pierde solamente el 8% de su actividad luego de la pasteurización y 50% con la esterilización; la ebullición de la leche destruye aproximadamente el 66% de los residuos de estreptomicina y 90% de los residuos de tetraciclina (Parra *et al.*, 2003).

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 exigente (90°C por 30 minutos), destruye el 20% de la actividad de la penicilina y la esterilización un 50% (Magariños, 2000).

2.5. FAMILIAS DE ANTIBIÓTICOS DE USO FRECUENTE EN MEDICINA VETERINARIA

2.5.1. Betalactámicos

Los betalactámicos son una familia de antibióticos comúnmente Medicina Veterinaria, dentro de los cuales se clasifican:

- Penicilinas
- Carbapenémicos
- Monobactámicos
- Cefalosporinas

2.5.1.1. Clasificación de los betalactámicos

Actúan a las bacterias Gram positivas, Gram negativas y espiroquetas. No son activos sobre los micoplasmas porque estos carecen de pared celular, ni sobre bacterias intracelulares como Chlamydia y Rickettsia. La resistencia natural de las micobacterias se debe a la producción de betalactamasas, probablemente unida a una lenta penetración por las características de la pared. Se pueden clasificar en cuatro grupos diferentes en la medicina veterinaria solo se usa los dos grupos de antibióticos son: (Duarte, 2016)

2.5.1.2. Penicilinas

Este grupo de antibióticos de origen natural y semisintético que contienen el núcleo de ácido 6-aminopenicilánico, que consiste en un anillo betalactámico unido a un anillo tiazolidínico. Los compuestos de origen natural son producidos por diferentes especies de *Penicillium spp.* Las penicilinas difieren unas de otras por sustituciones en la posición 6 del anillo, donde cambios en la cadena lateral pueden inducir modificaciones en la actividad antibacteriana y en las propiedades farmacocinéticas.

Se ha determinado que la mala evolución de ciertas enfermedades causadas por organismos con susceptibilidad disminuida a la penicilina, como la neumonía neumocócica invasiva en principalmente en niños, tiende a ser independiente de la susceptibilidad a la penicilina del microorganismo. Sin embargo, como la resistencia a la penicilina y otros antibióticos continúa en aumento gracias al mal uso en los animales, se ha estimulado el interés en nuevos medicamentos con propiedades bactericidas en contra de organismos resistentes (Rodríguez, 2000).

2.5.1.3. Tipos de penicilina

- **Penicilina G.** Se utiliza por vía intravenosa (penicilina G sódica), intramuscular (penicilina G procaína, penicilina G benzatina), u oral (penicilina V). Es de primera elección en infecciones como las causadas por estreptococos o en la sífilis. Muchas bacterias, sin embargo, la inactivan produciendo un enzima (beta-lactamasa).
- **Penicilinas resistentes a la beta-lactamasa (tipo cloxacilina).** Pueden con algunas bacterias que producen beta-lactamasa, como el estafilococo.
- **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.

- **Penicilinas antipseudomona.** (Tipo carbenicilina o piperacilina). Como su nombre indica, pueden actuar contra *Pseudomona* (una bacteria peligrosa que causa infecciones muy graves) (Hidalgo, 2008).

2.5.1.4. Carbapenemicos

Son un tipo de antibiótico betalactámico con amplio espectro de actividad bactericida y son sumamente resistentes a las betalactamasas. Esta clase de antibióticos fueron descubiertos originalmente del microorganismo *Streptomyces cattleya*, el cual, produce su propio antibiótico llamado tienamicina.

Las características que diferencian a los carbapenemicos de las penicilinas y cefalosporinas, es que en su anillo presenta un átomo de carbono en la posición 1, en sustitución del átomo de azufre que comúnmente tienen la mayoría de las penicilinas y cefalosporinas, de ahí se deriva su nombre. Además, su espectro de actividad frente a bacterias es el más amplio de todos los antibióticos betalactámicos, los cuales incluyen bacterias Gram (+) y Gram (-), pero no actúan sobre bacterias que se desarrollan intracelularmente como *Chlamydia* (Guerrero, 2009).

2.5.1.5. Monobactámicos

Su núcleo fundamental, es un anillo 2-oxoazetidina-1-sulfónico, grupo que sirvió posteriormente para la obtención sintética del primer antibiótico producido en clínica, Aztreonam, el que actúa exclusivamente frente a Gram (-) (Gurrero, 2009).

2.5.1.6. Cefalosporinas

Son agentes antibacterianos que pertenecen al grupo de los β -lactámicos, es decir, poseen un anillo β -lactámicos fusionado con un anillo dihidrotiazínico constituyendo el núcleo *cefem* del que derivan todas las cefalosporinas, a diferencia de las penicilinas que también poseen el anillo β -lactámico pero fusionado a un anillo tiazolidínico de 5 miembros. Sobre la base de esta comparación, se puede entender que el núcleo *cefem* presente ventajas con relación al núcleo *penam*. En primer lugar, el núcleo de las cefalosporinas es intrínsecamente resistente a muchas penicilinasas; así, bacterias que producen estas enzimas permanecen susceptibles a las cefalosporinas; esta propiedad explica el amplio espectro de actividad de las cefalosporinas, particularmente sobre *Staphylococcus* spp (Mella *et al.* 2001).

Son antibióticos en parte similares a las penicilinas, pero a diferencia de aquellas (que proceden parcial o totalmente del hongo *Penicillium*), las cefalosporinas son totalmente de síntesis química.

Las cefalosporinas se clasifican en "generaciones", según el tipo de bacterias que atacan:

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

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

Cefalosporinas de 3ª generación: cefotaxima, ceftriaxona, ceftazidima, cefixima.

Farmacología de las cefalosporinas.- la mayoría de las cefalosporinas son de administración parenteral, aunque existe un número creciente de formulaciones para vía oral como la cefalexina, cefradina, cefadroxil, cefuroxime axetil y otras. La absorción gastrointestinal de estos compuestos es buena. Se obtienen buenas concentraciones en líquidos biológicos y suero. No se obtienen buenas concentraciones intracelulares. Cefotaxime, ceftriaxona, cefoperazona y cefepime entran en el LCR alcanzando altas concentraciones. Todas las cefalosporinas, excepto cefoperazona de excreción biliar, se excretan primariamente por el riñón. Ceftriaxona tiene la vida media más larga (8 horas) lo que permite su administración 1 o 2 veces al día, mientras las demás tienen un esquema de dosificación cada 6 u 8 horas (Seija & Vignoli, 2008).

2.5.2. Estructura química de los betalactámicos

La presencia de un anillo betalactámico define químicamente a esta familia de antibióticos, de la que se han originado diversos grupos: penicilinas, cefalosporinas, Carbapenemicos, monobactámicos e inhibidores de las betalactamasas (Ortiz, *et al*, 2008).

Las penicilinas son un grupo de antibióticos que contienen un anillo betalactámico y un anillo de tiazolidina, formando el ácido 6-aminopenicilánico, estructura que deriva de la condensación de una molécula de valina y una de cisteína para dar lugar al doble anillo característico y presenta una cadena lateral, que varía de unas

penicilinas a otras en la posición 6 del anillo betalactámico y que es la que define sus propiedades (Ortiz, *et al*, 2008).

Las cefalosporinas son fármacos estructuralmente similares a las penicilinas, cuya estructura básica está constituida por el núcleo cefem, que consiste en la fusión de un anillo dihidrotiacínico (en lugar del anillo tiazolidínico característico de las penicilinas) y un anillo betalactámico. La introducción de modificaciones en las cadenas laterales origina las diversas cefalosporinas (Duarte, 2016).

El ácido clavulánico es un inhibidor de β -lactamasas que se combina en preparaciones antibióticas con alguna penicilina para vencer ciertos tipos de resistencias a antibióticos. Se usa para vencer la resistencia en bacterias que secretan β -lactamasa, como varias cepas de *Staphylococcus aureus* y algunas bacterias gram negativas, que de otra forma inactivaría la mayoría de las penicilinas.¹ En su forma más común, la sal de potasio clavulanato de potasio es combinada con amoxicilina o ticarcilina (Benites, A. & Ramos, V. (2003).

El sulbactam es una sulfona semisintética del ácido penicilánico. El tazobactam se diferencia del sulbactam por la presencia de un grupo triazol. La estructura básica de las carbapenemas consiste en un anillo betalactámico fusionado a uno pirrolidínico compartiendo un nitrógeno, que nos ayuda a tener un incremento de la potencia, del espectro antibacteriano y de la resistencia a las betalactamasas, siendo los betalactámicos de más amplio espectro y actividad. Los monobactámicos son derivados del ácido 3-aminomonobactámico (3-AMA). Tienen una estructura betalactámicos sencilla con una estructura monocíclica en la que el anillo betalactámicos no está fusionado a otro secundario (Ortiz, *et al*, 2008).

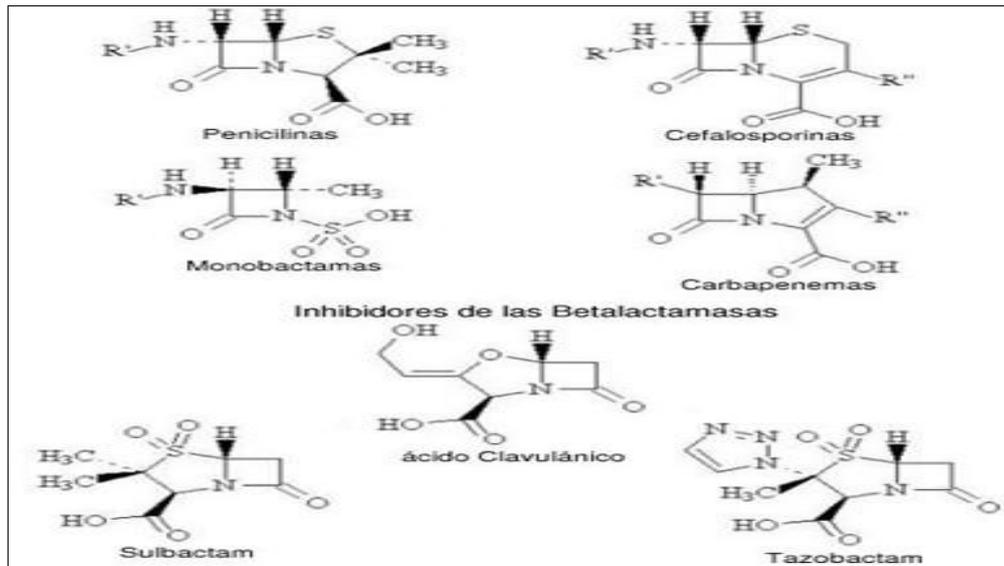


Figura 1. Estructura química de los betalactámicos (Ortiz, et al, 2008).

b) Mecanismo de acción de los Betalactámicos

Los antibióticos betalactámicos son agentes bactericidas que inhiben la síntesis de la pared celular bacteriana e inducen además un efecto autolítico. La destrucción de la pared celular bacteriana se produce como consecuencia de la inhibición de la última etapa de la síntesis del peptidoglicano. El peptidoglicano está constituido por largas cadenas de glúcidos, formadas por la repetición de moléculas de ácido N-acetilmurámico y N-acetilglucosamina. El ácido murámico fija cadenas de tetrapéptidos que se unen entre sí para formar una malla, directamente (gramnegativos) o mediante un pentapéptido (Gram positivos).

Para un mayor efecto los betalactámicos es necesario que la bacteria se halle en fase de multiplicación, ya que es cuando se sintetiza la pared celular.

Los betalactámicos también actúan activando una autolisina bacteriana endógena que destruye el peptidoglicano. La lisis se produce con concentraciones que superan entre 4 y 10 veces la CIM de un determinado microorganismo. Las bacterias que carecen de autolisina son inhibidas pero no destruidas, por lo que se dice que son tolerantes. Se define el fenómeno de tolerancia como la necesidad de una concentración al menos 32 veces mayor a la CIM para que un antimicrobiano destruya una cepa bacteriana (Duarte L. , 2015).

c) Resistencia contra Betalactámicos

Aparece porque las bacterias sintetizan unas enzimas que son las betalactamasas, que rompen el anillo betalactámicos. Son más eficaces las betalactamasas de las Gram negativo que las de la Gram positivo.

c) Farmacocinética y farmacodinámica de los Betalactámicos

Las propiedades farmacocinéticas de los betalactámicos, que varían según los compuestos las penicilinas como la procaína y benzatina se depositan a nivel muscular y se reabsorben lentamente; la administración intramuscular de ceftriaxona consigue concentraciones plasmáticas elevadas, con niveles terapéuticos durante 24 h.

d) Absorción de los betalactámicos

Las sustancias nativas se absorben poco o nada por vía digestiva, mientras que la absorción de algunos derivados sintéticos y semisintéticos es mejor (amoxicilina, cloxacilina, cefalosporinas orales). En la sangre circulan como sustancias libres o unidas a las proteínas plasmáticas, relacionándose esta unión con la semivida del antibiótico es activa y capaz de penetrar al espacio extracelular.

La mayoría de betalactámicos es casi nulo, manteniéndose en forma activa hasta su eliminación renal. En algunos preparados predomina la excreción por vía biliar (cefoperazona, ceftriaxona). Muy pocos sufren metabolismo, como la desacetilación (cefalotina, cefotaxima) o la inactivación por las hidroxipeptidasas renales.

Se considera que los betalactámicos son antibióticos de actividad bactericida lenta, relativamente independiente de la concentración plasmática alcanzada, siempre que ésta exceda la concentración inhibitoria mínima (CIM) del agente causal. El efecto postantibiótico (EPA) consiste en la acción residual del antibiótico sobre la bacteria después de descender las concentraciones terapéuticas en la sangre y los tejidos por debajo de la CIM. En el caso de los antibióticos betalactámicos, el EPA es de corta duración, con la excepción de los carbapenémicos, que presentan un

EPA apreciable tanto sobre Gram positivos como sobre Gram negativos (Marin & Gudiol, 2003).

e) Daños producidos por el consumo de Betalactámicos

La alergia humana producida por antibióticos contenidos en la leche se da efectos bien establecidos, sobre todo para los antibióticos de tipo β -lactámicos. Estos efectos son reacciones alérgicas comprendido entre un espectro que va desde salpullidos superficiales apacibles hasta angiodema e inclusive anafilaxis. Las consecuencias sobre la salud son más graves en aquellos sectores de la población más débiles, como son las poblaciones anciana e infantil ambas tradicionalmente consumidoras de productos lácteos.

f) Vida media de los betalactámicos

La vida de acción de los betalactámicos, como las penicilinas que no son destruidas en el estómago, se absorbe a nivel del duodeno. Los alimentos pueden reducir la absorción y retardar los niveles del pico sérico. Las penicilinas se unen a las proteínas séricas en un rango variable, de 15% para las aminopenicilinas a 97% para la dicloxacilina. Sólo el compuesto libre ejerce acción antibacteriana. Como la unión a las proteínas es un fenómeno reversible, es posible que al liberarse en la sangre o los tejidos y mantienen su actividad. La vida media en suero es corta: 30 minutos para la penicilina G acuosa, 60 minutos para las penicilinas de espectro ampliado. Son poco o nada metabolizadas en el organismo y especialmente eliminadas por el riñón a través de excreción tubular y filtración glomerular.

g) Tiempo de retiro

En la penicilina G potásica esta se absorbe por vía intrauterina, dando lugar a residuos detectables en leche por 12 h como mínimo. Para carne de cerdos y bovinos se recomiendan seis días de retiro, y para leche, 24 h. Por su parte el Tiempo de retiro de la Penicilina G procaínica es por lo menos de una semana posterior a la última inyección de penicilina G procaínica; en algunos países se extiende el periodo a 14 días (López, S & Ocampo, C 2006).

Asimismo el tiempo de retiro de la penicilina G benzatínica para vacas productoras de leche es de 20-30 días, aunque esto depende de la técnica analítica. Para la FDA, la tolerancia es de cero residuos, y por lo tanto no se recomienda su uso o se ha especulado sobre el tiempo de retiro señalado. Para bovinos de carne ese tiempo es de 30 días (López, S & Ocampo, C 2006).

2.5.3. Sulfamidas

2.5.3.1 Clasificación de las sulfamidas

De acuerdo a la concentración plasmática y tiempo de permanencia de las mismas, se las puede clasificar en sulfamidas de corta, intermedia y de larga acción. Son de corta acción si luego de una dosis terapéutica la concentración en sangre se mantiene por encima de 50 µg/ml por menos de 12 horas después de la administración. De acción intermedia si ese nivel plasmático es mantenido entre 12 y 24 horas; y de larga acción si la concentración indicada se mantiene por más de 24 horas después de la dosis administrada. Se considera una cuarta clase de sulfamidas a aquellas que no son absorbidas (o mínimamente) por el tracto gastrointestinal luego de administradas oralmente y actuando en forma local en el mismo teniendo esta una acción entérica (Spoo & Riviere, 2001).

Cuadro 1. Cuadro Clasificación de sulfamidas utilizadas en medicina veterinaria, basada en concentración plasmática versus tiempo de permanencia.

Acción Corta	Acción Intermedia	Acción Prolongada	Acción Entérica
Sulfacetamida	Sulfadimetoxina	Sulfametilfenazole	Succinilsulfatiazole
Sulfatiazol	Sulfametacina	Sulfabromometazina	Sulfaguanidina
Sulfisoxazol	Sulfametoxazol	Sulfabrometazina	Sulfaquinoxalina
			Pftalilsulfatiazol
Sulfametazole	Sulfapiridina	Sulfadimetoxina	(Sulfatalidina)
Trisulfapyrimidina (triple sulfa)	Sulfacloropiridazina	Sulfametacina	Sulfasalazine
	Sulfadiazina	Sulfaetoxipiridacina	
	Sulfisoxazol		

Fuente: (Spoo & Riviere, 2001).

La conversión de una molécula de sulfamida no absorbible se realiza bloqueando el N4. Con ello se bloquea también, inicialmente, su actividad terapéutica hasta que la hidrólisis producida por las bacterias del intestino liberan dicho N4 y con ello la

sulfamida recupera su actividad. La importancia de este proceso reside en el hecho de que esta liberación del N4 se realiza en la zona del intestino en la que se hallan, generalmente, los microorganismos patógenos (coccidios, colibacilos) pero en la que ya no se produce absorción medicamentosa, con lo que se cumple el objetivo de incrementar la eficacia al mantener una elevada concentración de dicho fármaco en el tracto digestivo y evitar la presencia de residuos del mismo en las canales (Costa, B. 1996)

Su mecanismo de acción se basa en la inhibición de la síntesis de los ácidos nucleicos bacterianos. Dentro de las sulfamidas existen numerosos compuestos con diferentes propiedades farmacocinéticas y efectos secundarios. Sin embargo, todos comparten el mismo modo de acción y es frecuente la resistencia cruzada entre ellos. Actúan sinérgicamente con algunos componentes de la familia de las diaminopirimidinas, como la pirimetamina y el trimetoprima, contra bacterias y algunos protozoos. El cotrimoxazol (TMP-SXT), una asociación de trimetoprima y sulfametoxazol en proporción 1/5, es la combinación empleada más frecuentemente.

En la actualidad, el uso de sulfamidas solas es excepcional, debido a su relativa baja actividad comparada con otros antimicrobianos, al problema de la resistencia adquirida y su perfil de toxicidad. Las únicas sulfamidas de uso sistémico comercializadas en España, excluyendo alguna asociación múltiple de dudosa utilidad, son la sulfadiazina y la combinación de sulfametoxazol con trimetoprima. La combinación sulfadoxina con pirimetamina no está comercializada en España, aunque puede obtenerse a través de medicamentos extranjeros. Estos 3 preparados se encuentran en la lista de medicamentos esenciales de la Organización Mundial de la Salud (Vicente & Prez, 2010).

2.5.3.2. Estructura química

El término sulfonamida ha sido utilizado como nombre genérico para designar los derivados del para aminobenzene sulfonamide (sulfanilamida); la mayoría de ellas son relativamente insolubles en agua, siendo muy soluble su sal sódica. El grupo SO_2NH_2 no es esencial para su actividad antimicrobiana, que depende del grupo sulfur, unido directamente a un anillo de benceno (Camacho, 2011).

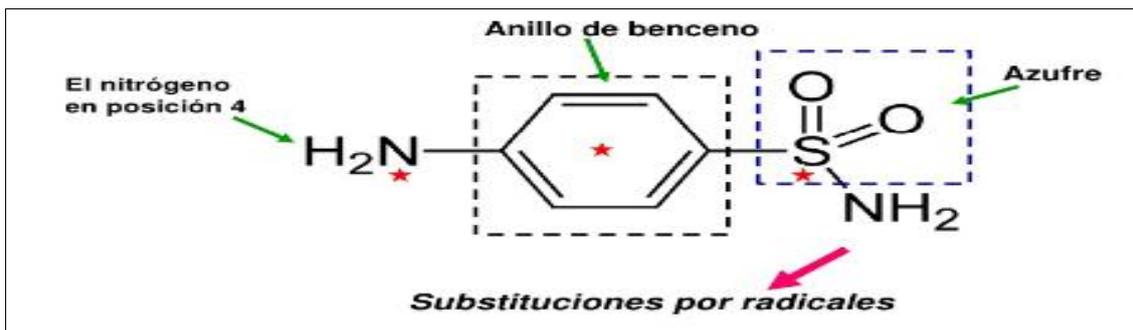


Figura 2. Estructura química de las sulfamidas (Camacho, 2001).

2.5.3.3. Mecanismo de acción

Las cefalosporinas son un grupo de antibióticos cuyo espectro fluctúa desde muy específico contra bacterias Gram positivas, hasta amplio espectro con marcada actividad contra Gram negativas; por ello se les utiliza para el tratamiento de una gran variedad de infecciones. Las cefalosporinas constituyen un gran recurso en el tratamiento de la mastitis por vía intramamaria, aunque la penetración en esta glándula es variable luego de una aplicación parenteral. (Sumano & Ocampo, 2006) Al parecer, la eficacia de todas las cefalosporinas no está relacionada con las concentraciones que logran en leche, pues muchas de ellas llegan hasta el epitelio y no se difunden hacia la leche; por lo tanto, sus periodos de eliminación de la línea de ordeña son muy cortos. Para la mayoría de las cefalosporinas la eliminación se realiza por secreción tubular renal, por filtración glomerular o por ambas vías. (López S & Ocampo C, 2006)

2.5.3.3.1 Absorción de las sulfamidas

Estas drogas son rápidamente absorbidas en el tracto gastrointestinal, con excepción de las especialmente designadas para su efecto local en el intestino. Aproximadamente entre el 70 al 100%, de la dosis oral es absorbida, apareciendo en la orina 30 minutos después. Los niveles plasmáticos picos se alcanzan entre las 2 y las 6 horas, en dependencia del tipo de droga. El intestino delgado es el sitio de mayor nivel de absorción, aunque parte de la droga también es absorbida desde el estómago. La absorción desde otros sitios como vagina, tracto respiratorio, abrasiones de la piel, es variable y poco relevante, aunque quizás pueda explicar algunos fenómenos de toxicidad y sensibilización atribuidos a la droga. Todas las

Sulfonamidas se unen en grado variable a las proteínas plasmáticas, particularmente la albúmina.

Las Sulfonamidas se distribuyen ampliamente a través de todo el organismo. La fracción difusible de sulfadiazina se distribuye uniformemente, a través del agua corporal total, mientras que el sulfisoxazole es mayormente confinado al espacio extracelular. Las Sulfonamidas penetran ampliamente en el espacio pleural, sinovial y ocular. Después de su administración sistémica a dosis adecuadas, sulfadiazina y sulfisoxazole alcanzan concentraciones en LCR, que resultan efectiva. Las concentraciones varían entre el 10 y el 80% de las plasmáticas. Aunque debido a la emergencia de microorganismos sulfamida-resistente, son utilizadas raramente en el tratamiento de las meningoencefalitis bacteriana (Volfredo, *et al* 2011).

2.5.3.3.2. Tiempo de retiro

Las cefalosporinas se distribuyen hasta la leche, pero cuando se utilizan las dosis recomendadas no se encuentran residuos, o son tan bajos que no rebasan la concentración máxima permitida. Así, para el ceftiofur se reconoce un periodo de cero días de retiro. Otras cefalosporinas de tercera generación tienen la misma dinámica de eliminación por leche, pero su retiro posiblemente sea de una o dos ordeñas. Esto se debe a que para el ceftiofur se ha establecido el NOEL (no effect level) y para otras cefalosporinas no (Sumano & Ocampo, 2006).

En animales lactantes, las sulfonamidas se excretan en la leche en concentraciones muy similares a las de la sangre. Por ejemplo el tiempo de retiro de algunos tipos de sulfonamidas son los siguientes: El tiempo de retiro de la sulfametazina para bovinos de engorda, con una dosis de 150-247 mg/kg es de 10-12 días, y de 96 h para vacas lecheras. Al administrar bolos de liberación prolongada (250-500 mg/kg) se recomienda un tiempo de retiro de 28 días para bovinos de carne. (Sumano & Ocampo, 2006). Por su parte el tiempo de retiro de sulfadimetoxina cuando se administra en forma inyectable (400mg/ ml) por vía IV, el tiempo de retiro es de cinco días para carne y 60 h para leche (Sumano & Ocampo, C 2006).

2.5.4. Tetraciclinas

2.5.4.1. Clasificación de las tetraciclinas

Se clasifica tres modos de tetraciclinas: Por su origen, por su vida media y por su año de aparición.

Por su origen las tetraciclinas se dividen en: naturales (tetraciclina, clortetraciclina, oxitetraciclina y demeclociclina) y semisintéticos (doxiciclina, minociclina y tigeciclina)

Por su vida media se las clasifica en tetraciclinas de vida media corta (tetraciclina y oxitetraciclina), vida media intermedia (demeclociclina) y vida media prolongada (doxiciclina, minociclina y tigeciclina) (Vicente & Prez, 2010).

Cuadro 2. Clasificación de las tetraciclinas

GENERACION	FARMACO
PRIMERA GENERACION	Clortetraciclina
	Oxitetraciclina - ecuador
	Tetraciclina – ecuador
	Demeclociclina
SEGUNDA GENERACION	Rolitetraciclina
	Limeciclina
	Metaciclina
	Minociclina – ecuador
TERCERA GENERACION	Doxiciiclina – ecuador
	Tigeciclina

Fuente: Vicente & Pres 2010.

2.5.4.2. Estructura de las tetraciclinas

La nomenclatura genérica de estos compuestos se deriva de las sustituciones de 4 anillos en el núcleo hidronaftaceno (son derivados análogos de la naftaceno-carboxaneda policíclica) son una familia de productos naturales derivados de diferentes especies de *Streptomyces* spp. Son agentes básicamente bacteriostáticos, con actividad frente a una gran variedad de microorganismos, por lo que se convirtieron en antibióticos de uso habitual tanto en seres humanos como

en animales, y también se utilizaron en algunas áreas de la agricultura (Vicente & Prez, 2010).

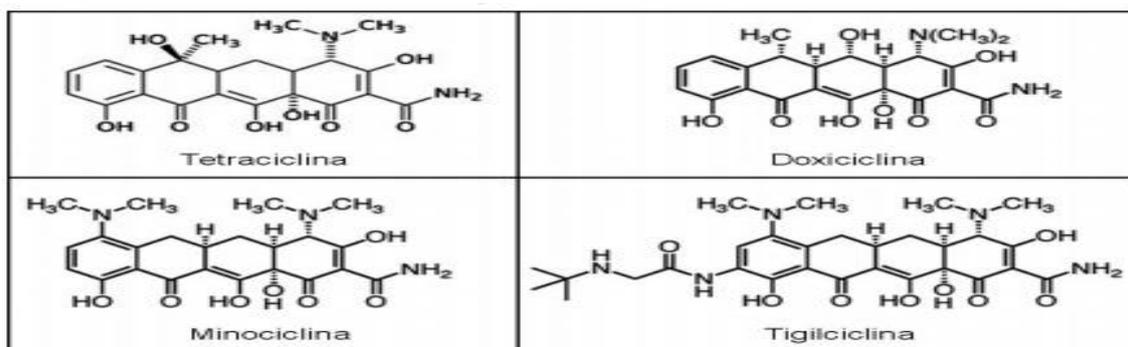


Figura 3. Estructura química de las tetraciclinas (Jara, M. 2007)

a) Efectos adversos y contraindicaciones de las Tetraciclinas

Las tetraciclinas son generalmente bien toleradas y actualmente tienen relativamente pocos efectos secundarios. Antiguamente, las tetraciclinas tras dosis elevadas fueron causa frecuente de insuficiencia renal y toxicidad hepática, especialmente en mujeres embarazadas. En la actualidad están contraindicadas en estos casos, por lo que son efectos raramente observados. La doxiciclina es la tetraciclina mejor tolerada, los efectos secundarios más habituales son gastrointestinales, pero se presentan menos frecuentemente que en otras tetraciclinas. (Hidalgo, 2008).

La intolerancia gastrointestinal (náuseas, vómitos, diarreas) es el efecto secundario más importante y es dependiente de la dosis. Ésta es la reacción adversa más frecuente acaecida tras la administración de tigeciclina. Excepcionalmente, con las tetraciclinas orales se han notificado úlceras esofágicas. Para evitar estas úlceras se aconseja que al tomar la medicación se ingiera agua en abundancia y no tumbarse durante las 2h siguientes. Todas las tetraciclinas pueden producir fotosensibilidad, por lo que no debe olvidarse recomendar al paciente que limite su exposición solar. Las reacciones de hipersensibilidad son diversas (urticaria, dermatitis exfoliativa, exantema fijo medicamentoso) y suelen ser manifestaciones de fotosensibilidad; se presentan menos frecuentemente asociadas a doxiciclina y minociclina que a otras tetraciclinas; edema periorbitario y anafilaxia son raros. No es infrecuente observar micosis (oral o vaginal en mujeres) y diarrea como

consecuencia de la alteración de la flora saprofita. Una consecuencia grave, aunque rara, de esta alteración de la flora es la colitis pseudomembranosa. Tras la administración intravenosa pueden observarse localmente fenómenos de toxicidad tisular (Vicente & Prez, 2010)

b) Farmacocinética de las Tetraciclinas

La absorción oral es buena en todas. Esta absorción oral disminuye en presencia de alimentos sobre todo con la leche. También los antiácidos inhiben la absorción de tetraciclina. Una vez absorbida la tetraciclina atraviesa bien las barreras del organismo (hematoencefálica, placentaria) y se distribuye por todo el organismo.

c) Tiempo de retiro

Siendo las tetraciclinas productos de uso común en veterinaria, se debe llevar un control estricto de los tiempos de retiro de ordeña

Cuadro 3. Tiempo de retiro de las tetraciclinas más usadas en la medicina veterinaria.

Tetraciclina	Retiro (VO)	Retiro (IM)
Oxitertraciclina	5 días	45 días
Clortetraciclina	5 días	-
Doxiciclina	10 días	60 días
Tetraciclina	5 días	-

Fuente: (López, S & Ocampo, C 2006)

2.6. ANTIBIÓTICOS APROBADOS EN LA MEDICINA VETERINARIA

Los antibióticos aprobados para uso en medicina veterinaria pertenecen a alguna de las familias químicas establecidas. De acuerdo con reporte del centro para el control y prevención de enfermedades infecciosas (CDC), en USA han sido aprobados 17 antibióticos para uso en veterinaria incluyendo familias de las penicilinas, eritromicina y tetraciclinas que son importantes para el tratamiento de infecciones en humanos (Hidalgo, 2008)

Cuadro 4. Antibióticos aprobados por medicina veterinaria

Gentamicina	Tilmicosina	Salinomicina
Furazona	Tetraciclina	Sulfametyoxina
Eritromicina	Estreptomina	Sulfametacina
Dihidroestreptomina	Penicilina	Sulfaetoxipiridazina
Clortetraciclina	Oxitetraciclina	Sulfadimetoxina
Ceftiofur	Noemicitina	Sulfaclopiridazina
Bacitracina	Monensina	Sulfabromometazina
Ampicilina	Lacalocid	
Amoxicilina	Tilosina	

Fuente: Hidalgo, 2008

2.6.1 Periodo de retiro de los antibióticos en vacas lactantes

Periodo de retiro de los antibióticos veterinarios que se utiliza con mayor frecuencia en la producción pecuaria, sobre todo en vacas lactantes que su leche es utilizada para el consumo humano.

Cuadro 5. Periodo de retiro de los antibióticos en vacas lactantes.

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

*No usar en vacas de en periodo de lactancia

Fuente: (Ruiz, L. 2000)

2.6.2. Límite máximo de residuos de antibióticos en la leche cruda.

El límite máximo de residuos (LMR), según el CODEX alimentarius, la Unión Europea (UE) y la sensibilidad del TRISENSOR, que nos permite establecer la concentración aceptable de fármacos veterinarios en leche y tejidos comestibles de un animal (Camacho et al. 2000).

Cuadro 6. Límite máximo de residuos de antibióticos según varias organizaciones en el mundo.

TIPO ANTIBIOTICO	SENSIBILIDAD		LMR Codex Alimentarius	LMR UE 2010
	DE	KIT TRISENSOR		
PENICILINA		Ppb	Ppb	Ppb
Penicilina G		2,5 - 3,5	4	4
Ampicilina		3 - 4	4	4
Amoxicilina		3 - 4	4	4
Oxacilina		13 - 15	30	30
Cloxacilina		7 - 9	30	30
Dicloxacilina		4 - 6	30	30
Nafcilina		50 - 70	-	
CEFALOSPORINAS		Ppb	ppb	Ppb
Ceftiofour		8 - 12	100ug/l	100
Cefquinoma		16 - 20	20	20
Cefapirina		4 - 6	60	60
Cefalexina		700 - 800	100	100
Cefalofium		3 - 5	-	-
SULFAMIDAS		Ppb	ppb	Ppb
Sulfadiazina		8 - 10	10	100
Sulfapiridina		0,5 - 1	25	100
Sulfatiazol		7,8 - 8,5	25	100
Sulfatiazina		2	25	100
Sulfadimetoxina		10 - 15	25	100
Sulfaquinolaxina		2 - 3	25	100
TETRACICLINAS		Ppb	Ppb	Ppb
Tetraciclinas		80 - 100	100	100
Oxitetraciclina		60 - 70	100	100
Clortetraciclina		50 - 60	100	100
Doxiciclina		20 - 30	-	-

Fuente: Paguay, T., & Coronel, A. (2015)

2.7. MÉTODOS DE DETERMINACIÓN DE RESIDUOS ANTIBIÓTICOS EN LECHE

2.7.1 TRISENSOR

Este método consiste en una prueba comparativamente atrayente que incluye dos receptores y anticuerpos genéricamente monoclonales en una sola operación. La prueba requiere la utilización de dos componentes.

El primer componente es un micropocillo que contiene cantidades previamente determinadas de ambos receptores y anticuerpos enlazados con partículas de oro. El segundo componente consiste de una tira indicadora constituida por un conjunto de membranas con las líneas de la captura específicas (Unisensor 2016).

Para que la prueba sea válida, la línea roja de control tiene que ser visible al final de la segunda incubación, las otras tres son las líneas de “prueba” específicas que se encuentran debajo de la línea de control. La línea para los antibióticos β – lactámicos (penicilinas y cefalosporinas) está localizada debajo de la línea de sulfamidas mientras la línea que mide tetraciclinas se encuentra arriba.

Cuando el reactivo del micro pocillo se vuelve a poner en suspensión con una prueba de leche, si estuvieran presentes, ambos receptores se enlazarán con los analitos correspondientes durante los 3 primeros minutos de incubación a 40°C. A continuación, cuando la tira indicadora se sumerge en la leche, el líquido comienza a correr verticalmente en la tira indicadora y pasa a través de las zonas de captura (Unisensor 2016).

Cuando la muestra no contiene antibióticos, se produce un revelado de color en las líneas de captura específicas, indicando la ausencia de los analitos buscados en la muestra de leche. Por el contrario, la presencia de antibióticos en la muestra no provocará el surgimiento de la señal de color en las líneas de la captura específicas. Es un ensayo competitivo rápido en un formato de varilla de nivel que implica dos receptores específicos y un anticuerpo específico y la detección de las 3 principales familias de antibióticos pertinentes en la leche en una operación (Unisensor 2016).

2.7.2. El TriSensor Detecta Tres Grupos de Familias de Antibióticos

Simultáneamente los betalactámicos, tetraciclinas y sulfonamidas en o por debajo de los límites máximos de residuos (LMR). El formato de tira reactiva conveniente hace que las pruebas fáciles, precisas y económicas. La prueba se puede utilizar in situ para controles diarios o en los laboratorios para análisis de series de muestras de leche (Unisensor 2016).

Betalactámicos, sulfamidas y tetraciclinas son las 3 grandes familias de antibióticos ampliamente utilizados por los agricultores para controlar o prevenir los animales enfermedades bacterianas. Debido a su nocividad humana y con respecto a las regulaciones de la UE, controles eficaces de estos antibióticos (Unisensor 2016).

No se necesitan residuos de antibióticos en los alimentos, especialmente en la leche. Por ello, hemos desarrollado recientemente la primera prueba de selección rápida fácil y capaz de detectar simultáneamente todos los compuestos de las 3 principales familias de antibióticos (Unisensor 2016)

Cuadro 7. Los límites de detección del kit TRISENSOR en los principales antibióticos de cada familia (ppb).

B-LACTAMAS (ppb)		SULFAMIDAS (ppb)		TETRACICLINAS (ppb)	
PENICILINAS		Sulfadiacina	5-6	Tetraciclina	80-100
Penicilina G	2-3	Sulfapiridina	0,5-1	Oxitetraciclina	50-60
Ampicilina	3-5	Sulfatiazol	4-8	Clortetraciclina	50-55
Amoxicilina	3-5	Sulfamethoxazole	150-300	Doxiciclina	20-30
Oxacilina	12-18	Sulfametacina	1-1.5		
Cloxacilina	6-8	Sulfametoxipiridona	1-3		
		Sulfadimetoxina			
Nafcilina	30-40	(Sdm)	10-15		
CEFALOSPORINAS		Sulfacetamida	300-600		
Ceftiofur	10-15	Sulfameracina	1.5-2,5		
Cefquinoma	30-35	Sulfamonometoxina	7-14		
Cefasolina	18-22	Sulfaquinoxalina	15-30		
Cefapirina	6-8	Sulfaclorpiridacina	5-10		
Cefaceptrila	30-40	Sulfaguanidina	15-25		
Cefaperazone	3-4	Sulfametizol	75-100		
	1000-				
Cefalexina	1200	Sulfasalacina	250-350		
Cefalonium	3-5				

Fuente: (Unisensor 2016)

2.8. TRABAJOS SIMILARES

- **Ochoa Byron, Chicaña, cantón Yanzatza – Ecuador (2016).** En la Facultad de Medicina Veterinaria de la Universidad Nacional de Loja, realizo un muestreo de los productores de leche de la parroquia chicana 28,70% casos positivos esta leche es destinada para el consumo humano de la parroquia.
- **Paguay Tatiana & Coronel Ángel, provincia del Azuay - Ecuador 2015.** En el presente trabajo de investigación se determinó la incidencia de adulterantes e inhibidores de leche cruda en diez centros de acopio con capacidad de

recepción de 2000 a 10000 litros que corresponden a 7 Cantones de la Provincia del Azuay. Se recolectó un total de 90 muestras tomadas en 3 visitas a cada centro durante los meses de Julio y agosto. Para la detección de antibióticos se utilizó el kit Trisensor para leche Cruda. Se analizaron 141.500 litros de leche, que demostraron que el 64.7% del total de litros muestreados durante el estudio, no son aptos para el consumo humano, según lo establecido en la Norma INEN 0009: 2012 y el CODEX. La incidencia de antibióticos fue de un 13.3% de casos positivos a betalactámicos y no hubo presencia de sulfonamidas y tetraciclinas. El 16.4% de leche cruda estuvo adulterada con peróxido y el 60% con neutralizantes.

- **Aroca Noemí, Naranjal, Provincia del Guayas – Ecuador 2016.** Un estudio realizado por la, Unidad Académica de Ciencias Agropecuarias, Machala (UTMACH), para lo cual se utilizó como metodología de cuantificación de residuos de antibióticos el Kit AuroFlow™ BTS Combo Strip Test de la marca Bioo Scientific, que es un ensayo de flujo lateral rápido y cualitativo diseñado para detectar betalactámicos, tetraciclinas y sulfonamidas en la leche cruda, salieron positivas 19,4%, en leche no procesada.
- **Noa et al, Jalisco - México 2009.** En el departamento de salud pública del departamento de Guadalajara, Jalisco – México se determina la aparición de antibióticos en leche cruda en el estado de Jalisco en 10 centros de acopio con 264 muestras obtenidas un 5% casos positivos a residuos de antibióticos.
- **Lozano María, Colombia 2008.** La revista colombiana en ciencias pecuarias de la Universidad de Antioquía – Colombia la presente revisión, expone aspectos importantes relacionados con esta clase de residuos: su regulación nacional e internacional los principales efectos potenciales que tienen sobre la salud humana, la evaluación del riesgo, los métodos más comunes con los cuales pueden ser detectados y el estado actual de la investigación y el control de estos residuos en Colombia.

3. MATERIALES Y MÉTODOS

3.1. MATERIALES

3.1.1. Materiales de Campo

- Libreta de apuntes
- Hojas para toma de datos
- Esferográficos
- Cámara fotográfica.
- Botas.
- Overol
- Recipientes para recolectar muestras.
- Guantes
- Mascarilla
- Desinfectantes
- Marcador para identificar los recipientes
- Hielera con sus respectivos hielos
- Mandil
- Corrector
- Lápiz
- Borrador

3.1.2. Materiales de Laboratorio

- Kit (TriSensor), Kit para detectar presencia de antibióticos en leche. N° de lote 0956 fecha de caducidad: 24/11/17
- Micro pipeta de 200µl
- Micropocillos
- Sensor de calor (Heatsensor)

3.1.3. Materiales de Oficina

- Computadora
- Impresora
- Hojas de tamaño INEN A

3.2. MÉTODOS

3.2.1. Ubicación del Área de Estudio

Este trabajo de investigación se realizó en la parroquia de Cumbaratza, ubicada a 13 km del cantón Zamora provincia de Zamora Chinchipe a una temperatura que oscila entre los 20 y 22 °C y se encuentra 910 msnm, esta parroquia cuenta con una población 5624 habitantes y está conformado por 22 barrios. La investigación se llevó a cabo en los barrios Namírez Bajo, Namírez Alto, Chamico y el Lucero.



Foto 1. Vista satelital de los barrios de estudio.

3.2.2. Muestreo

El muestreo se llevó a cabo durante los meses de julio y agosto del año 2016. Se consideró para este estudio a cuatro predios cuya producción lechera, a través de tres intermediarios, llega a diversos mercados en la zona de estudio.

Se colectaron muestras de leche, de acuerdo al número de animales en producción en cada finca, en una cantidad de 100 ml tomados de los cuatro pezones en frascos estériles durante el ordeño y de los contenedores de los intermediarios en los mercados de la ciudad de Zamora. La colección de muestras se realizó en tres oportunidades con un intervalo de ocho días

(Cuadro 8).

Dichas muestras se transportaron, en un tiempo menor a seis horas, en termos refrigerantes a 11 °C hasta la Planta Piloto de Procesamiento de Lácteos de la Universidad Nacional de Loja en donde fueron analizadas.

Los animales de los cuales se obtuvieron las muestras de leche, fueron clasificados de acuerdo al número de parto, para la interpretación correspondiente al final del estudio.

Cuadro 8. Cantidad de muestras tomadas en los cuatro predios y tres intermediarios

Cantidad de muestras de leche colectadas				
Identificación de la procedencia	Número de muestras por semana			
	Semana 1	Semana 2	Semana 3	Total
Fincas				
1	10	10	6	26
2	3	5	3	11
3	8	10	7	25
4	6	8	5	19
Total	27	33	21	81
Intermediarios*				
1	2	2	2	6
2	3	3	3	9
3	2	2	2	6
Total	7	7	7	21

*El número de muestras colectadas en cada intermediario se realizó en función del número de recipientes

Fuente: Investigación de campo (Julio- agosto, 2016)

Elaboración: El autor.

3.2.3. Análisis de las muestras

El análisis de residuos de antibióticos en leche se realizó mediante el kit TRISENSOR. Esta prueba con tira reactiva múltiple es un ensayo de flujo lateral (LF) con receptores específicos y genéricos anticuerpos monoclonales. Los resultados se visualizan en las 3 líneas de captura específicas por el uso de coloidales de oro conjugados. Una línea de " control dinámico " refleja el uso correcto de la prueba y excluye los resultados no válidos potenciales. Esta línea de control sirve también para establecer un valor límite umbral para cada prueba de línea de interpretación de los resultados (Unisensor, 2016).

3.2.3.1. Protocolo de análisis para prueba del TriSensor

- Se añadió 200µl de leche en micro pocillos reactivo
- Se incubó 3 minutos a 40 ° C
- Sumergir una tira reactiva en el pocillo de reactivo
- Continuar la incubación durante 3 minutos a 40 ° C
- Leer las líneas de prueba intensidades de color y los comparan con la línea de control para la interpretación de los resultados.

3.2.3.2. Interpretación de resultados del TriSensor

- Esta prueba de varilla múltiple es un ensayo de Flujo Lateral (LF) usando receptores específicos y anticuerpos monoclonales genéricos.
- Los resultados se visualizan en las 3 líneas de captura específicas mediante el uso de conjugados de oro coloidales.
- Para la leche, tarda 6 minutos en funcionar y no requiere ninguna limpieza o preparación de la muestra.
- Es capaz de detectar, el límite de resultados (LOD) las 3 familias de antibióticos en concentraciones cercanas a sus respectivos límites máximos de residuos (LMR) (Unisensor 2016).

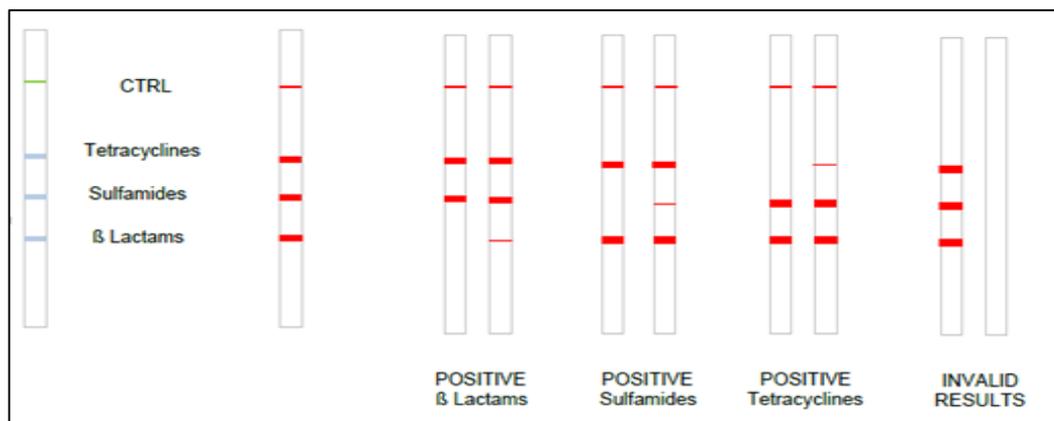


Figura 4. Interpretación de resultados del trísensor (Unisensor 2016).

3.2.4. Análisis Estadístico

Para la presentación de resultados se empleó estadística descriptiva a través de la elaboración de cuadros.

Para el análisis de resultados de la presencia de residuos de antibióticos con respecto al número de partos de las vacas, se aplicó la prueba de bondad de ajuste “Chi cuadrado”, que permitió determinar asociación estadística entre estas variables, considerándose un valor de p menor a 0,05 y un nivel de confianza del 95%, para lo cual se empleó paquete epi R del programa estadístico R.

Se determinó la concentración de residuos de antibióticos de acuerdo al número de partos en las hembras bovinas.

3.2.5. Variables de Estudio

En este estudio se consideraron las siguientes variables:

La concentración de residuos de antibióticos en hembras bovinas de acuerdo a número de partos

Que grupo de antibióticos: betalactámicos, sulfamidas y tetraciclina, son utilizados con mayor frecuencia en la ganadería lechera.

3.2.6. Propuesta educativa sobre el uso y manejo de antibióticos a los ganaderos de la parroquia Cumbaratza.

La parroquia Cumbaratza se caracteriza por ser una zona con una elevada producción de leche que sirve para el auto consumo y la comercialización. Debido al elevado número de productores de bovinos, se presentan problemas sanitarios como mastitis y otras enfermedades infecciosas, razón por la que el productor recurre a la aplicación de fármacos sin prescripción veterinaria. De acuerdo a los objetivos planteados los resultados de la investigación fueron dados a conocer de la siguiente manera:

- a)** Organización de charlas y elaboración de folletos con contenidos sobre manejo de los antibióticos y el riesgo implicado en la mala utilización en animales productores de leche destinada al consumo humano.

4. RESULTADOS

4.1. Análisis de las Muestras

A partir de las tres jornadas de muestreo, se analizaron 102 muestras de leche, de las cuales resultaron 46 positivas a alguno de los grupos de antibióticos que detecta el kit Trisensor, lo que equivale al 45,1%. De las 81 muestras colectadas a nivel de finca, 34 resultaron positivas, es decir el 41,98%; y, de las 21 muestras recolectadas en el mercado (intermediarios) 12 fueron positivas, es decir el 57,14% (Cuadro 9).

Cuadro 9. Análisis de residuos de antibióticos en leche a nivel de finca y del mercado en la ciudad de Zamora

Lugar de experimento	N° de muestras	Muestras Positivas	Porcentaje Positivos %
Fincas	81	34	41,98%
Intermediarios	21	12	57,14%
total:	102	46	45,1%

Fuente: Investigación de campo (julio – agosto 216).

Elaboración: El autor.

4.2. Presencia de residuos de antibióticos de leche a nivel de fincas y mercado

A nivel de finca se analizaron 81 muestras, 21 de las cuales fueron positivas a betalactámicos, es decir el 25,9% de ellas; en segundo lugar, se encuentran las tetraciclinas con 13 muestras positivas es el 16%. De las 21 muestras analizadas provenientes de mercado, 9 resultaron positivas a betalactámicos (42,9%) y 3 tetraciclinas (14,3%) (Cuadro 10).

Cuadro 10. Análisis de residuos antibióticos encontrados en leche

Familias de antibióticos	Nº. muestras	Muestras positivas	
		Número	Porcentaje (%)
Fincas			
Betalactámicos	81	21	25,9
Sulfamidas	81	0	0
Tetraciclinas	81	13	16
Total	81	34	41,9
Recipientes			
Betalactámicos	21	9	42,9
Sulfamidas	21	0	0
Tetraciclinas	21	3	14,3
Total	21	12	57,1

Fuente: Investigación de campo (julio – agosto 216).

Elaboración: El autor.

4.3. MUESTRAS ANALIZADAS SEGÚN EL NÚMERO DE PARTOS

Se analizaron muestras de leche a partir de vacas con parto uno hasta siete partos; encontrándose residuos de antibióticos de alguna de las familias estudiadas con mayor frecuencia en muestras de leche de las vacas con tres y cuatro partos (Cuadro 11).

Cuadro 11. Muestras analizadas desde el primer parto hasta el séptimo parto .

Familia de Antibióticos	Muestras con residuos de antibióticos						
	Número de partos del 1 al 7						
	1	2	3	4	5	6	7
Betalactámicos	0	3	6	4	5	3	0
Sulfamidas	0	0	0	0	0	0	0
Tetraciclinas	1	3	2	6	1	0	3
Muestras negativas	17	3	9	5	6	0	0
Total muestras positivas	1	6	8	10	6	3	3

Fuente: Investigación de campo (julio – agosto 216).

Elaboración: El autor.

4.4. Análisis estadístico

Mediante la prueba de bondad de ajuste Chi cuadrado se logró determinar que las variables: número de partos y presencia de residuos de antibióticos, son independientes, es decir, que no existe asociación estadísticamente significativa entre ambas.

4.5. Socialización de Resultados

Los resultados se dieron a conocer en la junta parroquial de Cumbaratza a los ganaderos, estudiantes, profesionales y ciudadanía en general; vinculando a la colectividad a la investigación que se realiza en la Carrera de Medicina Veterinaria y Zootecnia.

5. DISCUSIÓN

De acuerdo a las normativas del Instituto Ecuatoriano de Normalización (NTE INEN 9 2012), la leche cruda que no ha sido procesada que es destinada para el consumo humano, no debe contener residuos de antibióticos veterinarios; sin embargo, en el presente estudio se encontró un 25,9% de muestras positivas para betalactámicos, 16% para tetraciclinas y 0% para sulfamidas.

Los resultados obtenidos por Ochoa (2016) en la parroquia Chicaña, Cantón Yanzatza, provincia de Zamora Chinchipe, no concuerdan con nuestro estudio a pesar de haber empleado el mismo método de detección (TriSensor), en el referido estudio los resultados fueron: 8,33% muestras positivas a betalactámicos, a sulfamidas 9,26% y 17,59% a tetraciclinas.

En otras provincias del Ecuador, otras investigaciones han dado a conocer resultados positivos a la presencia de residuos de antibióticos empleando el mismo método de detección (TriSensor), así por ejemplo: en la provincia de Cañar, cantón Biblián, Ortiz (2014) reportó la presencia de residuos de antibióticos en 17 de 22 fincas muestreadas; mientras que en la provincia del Azuay, Paguay & Coronel (2015) reportaron la presencia únicamente de residuos de betalactámicos (13,3%), mientras que Castro (2017) en las parroquias la Victoria, el Portete y Tarqui del cantón Cuenca utilizando el mismo método (triSensor), obtuvo resultados positivos en un 26.93% a cualquiera de las familias de antibióticos.

En países como Colombia se ha detectado hasta el 65,2% de muestras positivas (Ramírez *et al*, 2012), resultados que muestran ser muy superiores a los encontrados en Ecuador, y más específicamente a los de la presente investigación. Los resultados publicados por Noa *et al* (2009), Jalisco – México, no concuerdan con nuestro estudio, ya que encontraron el 13,8% de muestras de leche procesada positivas a residuos de antibióticos, mientras que en leche cruda el porcentaje fue inferior al 5%.

Por otro lado, Lozano (2008) determinó que los residuos de antibióticos en alimentos de origen animal son considerados como factor de riesgo en la salud

pública y como limitante en el desarrollo económico de cualquier país, mientras, lo que apoyado por Duarte *et al* (2016) quien indicó que el mal uso de fármacos, produce resistencia de los microorganismos a los antibióticos reduciendo o eliminando por completo su acción y uso en el tratamiento de enfermedades.

El mal uso de antibiótico dentro del sector pecuario que conduce al expendio leche contaminada puede atribuirse a la falta de conocimiento o de ética de quienes forman parte del sector productivo, lo que lo convierte en un problema preocupante que va en detrimento de la salud animal y de la salud pública a nivel nacional y mundial.

6. CONCLUSIONES

En base a los resultados obtenidos se llegó a las siguientes conclusiones:

- En el 100% de las muestras de leche colectadas, se encontraron residuos de antibióticos por lo menos de una de las familias testeadas; de las muestras de leche recolectadas en las fincas el 25,9% presentaron residuos de betalactámicos y un 16% residuos de tetraciclinas; mientras que de las muestras provenientes del mercado se encontró el 42,9% con residuos de betalactámicos y el 14,3% con residuos de tetraciclinas.
- No existe una asociación estadísticamente significativa (valor de $p > 0,05$) entre el número de partos y la presencia de residuos de antibióticos en leche.
- La familia de los Betalactámicos fue detectada con mayor frecuencia en muestras de leche de la parroquia Cumbaratza.
- Los resultados obtenidos en la investigación fueron socializados con los ganaderos de la zona, sin embargo, no fueron acogidos de la manera esperada, ya que estas personas muestran aún una actitud de desconfianza o no credibilidad con lo que recomienda el profesional

7. RECOMENDACIONES

- Se recomienda a las autoridades competentes del Ministerio de Salud Pública, MAGAP y AGROCALIDAD que se continúe capacitando a los ganaderos, propietarios de farmacias veterinarias y médicos veterinarios acerca del perjuicio de la administración de antibióticos sin prescripción veterinaria sobre la salud animal y humana.
- Se recomienda realizar controles frecuentes en centros de acopios y en lugares de expendio de leche y poner medidas más estrictas para poder evitar el expendio de leche contaminada.
- Por último, se recomienda que la Carrera de Medicina Veterinaria y Zootecnia de la Universidad Nacional de Loja, se sume a la concientización sobre este tema a través de sus estudiantes de pregrado para que a la vez sean ellos quienes difundan el contenido de interés a los sectores vinculados con la producción ganadera.

8. BIBLIOGRAFÍA

- Abril, A. & Pillco, V. (2013), Calidad fisicoquímica de la leche cruda que ingresa a la ciudad de Cuenca, para su comercialización. Tesis publicada, dspace.ucuenca.edu.ec
- Aroca, N. (2016), Detección cualitativa de residuos de antibióticos en leche cruda comercializada en el cantón Naranjal provincia del Guayas. Repositorio digital de la UTMACH, base de datos catálogo en línea.
- Aguirre, S. J. (2011). Obtenido de: dspace.ucuenca.edu.ec/bitstream/123456789/3045/1/mv181.pdf
Bactecef 34: higiene.edu.uy/cefa/2008/BacteCEFA34.pdf.
- Barrera, A., M., Pérez, O., & Mauricio, E. (2012). Determinación de residuos de antibióticos β -lactámicos y Tetraciclinas en leche cruda de cinco ganaderías ubicadas en el municipio de San Luis Talpa y en leche pasteurizada (Doctoral dissertation, Universidad de El Salvador).
- Borras, M. (2011), Evaluación de los métodos de cribado para el control de la presencia de antibióticos en la leche cruda de vaca. Universidad Politécnica de Valencia. Departamento de ciencia animal.
- Botsoglou NA., Fletouris, DJ. (2001), Drug residues in foods. Pharmacology, food safety, and analysis. New York: Marcel Dekker, Inc. 1211 p
- Camacho, L.; Cipriano, M.; Cruz, B., Gutiérrez, I., Hernández, P., Peñalosa, I. & Nambo, O. (2010), Residuos de antibióticos en leche cruda comercializada en la región de tierra caliente, Guerrero México. Revista electrónica veterinaria, 1695- 7504.
- Castro, M.(2017). Determinación de la presencia de antibiótico en leche cruda de bovino comercializada directamente en las viviendas de las parroquias de Victoria del Portete y Tarqui”(Azuay–Ecuador) (Master's thesis, Universidad del Azuay).
- Camacho, V. (2011), sulfamidas. Publicado por [ecuredAssef](https://ecuredAssef.com), Especialista de

Segundo Grado en Medicina Intensiva y Emergencias. Especialista de Segundo Grado en Medicina, ecured.cu/Sulfonamidas

Crosby NT. (1997). Determination of veterinary residues in food. Cambridge: Woodhead Publishing Limited. 234 p

Dániza, M.; Gurrero, A.; Mota, R., Gamarra, G.; Benavides, E.; Roque, M.; & Salazar, M. (2009), Detección de antibióticos, betalactámicos y tetraciclinas en leche cruda comercializada en Callao. Revista de investigación de la facultad de farmacia y bioquímica de la Universidad de San Marcos.

Duarte, E. & Pena, G. (2016), Uso de antibióticos en la ganadería lechera. Artículo publicado, Issues, Innovación, Impac. Contenido, publicado por Uploads.

Duarte, L. (2015). *google*. Obtenido de <http://farmcologiabetalactamicos.blogspot.com/>

Fernanda, t., Abril Torres, A. F., & Pillco Orosco, V. E. (2013). Recuperado el 02 de 03 de 2016, de *google academico*: <http://dspace.ucuenca.edu.ec/bitstream/123456789/4825/1/TESIS.pdf>

Fernández, J. F. (2001). Obtenido de <https://lalechera12.wordpress.com/la-leche-y-su-historia/>

Fernández D. (2012), Evaluación de los métodos de unión a receptores proteicos para la detección de antibióticos en la leche cruda de cabra. Tesis de Master. Valencia: Universidad Politécnica de Valencia. 60 p.

Garza Polanco, L. A. (2015). Determinación de residuos antibióticos β -lactámicos y tetraciclinas en carne e hígado de bovinos faenados en el rastro municipal de Santa Ana, El Salvador (Doctoral dissertation, Universidad de El Salvador).

Guerrero DM, Motta R, Gamarra G, Benavides ER, Roque M, Salazar ME. (2009). Detección de residuos de antibióticos β -lactámicos y tetraciclinas en leche cruda comercializada en el Callao. Ciencia e Investigación 12(2): 79-82.

- Hidalgo, H. (2008), Antibioticos de leches de bovinos, publicado por la división general de ciencias, animal, de la universidad autónoma agraria de Antonio Narro, Torreón Coahuila MEXICO.
- INEN (2015), Leche cruda requisitos normalizacion.gob.ec/wp-content/uploads/downloads/2015/07/nte_inen_009_6r.pdf
- Jara, M. (2007), Tetraciclinas: un modelo de resistencia antimicrobiana Tetraciclinas: a modelo of antimicrobial resistance. Users/Usuario-Pc/Downloads/915-3268-1-PB%20(3).pdf
- Lozano, M. (2008), Residuos de fármacos en alimentos de origen animal: panorama actual en Colombia. Publicado por la revista de ciencias pecuarias de Colombia de la Universidad de Antioquia. Vol 21, N° 1.
- Llanos, G. (2002), Determinación de residuos de antibióticos en la leche fresca que consume la población de Cajamarca. Revista Amazónica de Investigación Alimentaria de la Facultad de Ingeniería en Industrias Alimentarias UNAP, Iquitos Perú, v.2 n° 2 p. 35 – 43.
- Magariños, H. (2000). *Google academico*. Obtenido de <http://www.vet.unicen.edu.ar/ActividadesCurriculares/MateriaPrima/images/Documentos/2010/Produccion%20higi%C3%A9nica%20de%20la%20leche%20cruda-Magari%C3%B1os-2000-OEA-GTZ.pdf>
- María, C.; Lozano, A. & Armijos, M. (2008) Residuos de fármacos en alimentos de origen animal: panorama actual en Colombia. Revista Colombiana de Ciencias pecuarias de la Universidad de Antioquia vol. 21.
- Marín, M., & Gudiol, F. (2003), Antibióticos betalactámicos. Servicio de Enfermedades Infecciosas. Hospital de Bellvitge. Universidad de Barcelona. Hospitalet de Llobregat. Barcelona. España. 42-55.
- Máttar S, Calderón A, Sotelo D, Sierra M, Tordecilla G. (2009), Detección de antibióticos en leches: un problema de salud pública. Rev. Salud pública 11(4): 579-590.

- Mella, S., Semelman, C., Bello, H., Dominguez , M., Gonzales , G., & Zemelman, R. (2001). *Google Academico*. Obtenido de http://www.scielo.cl/scielo.php?pid=S071610182001000100002&script=sci_arttext&tlng=pt
- Noa,L., Noa, M., González, D., Landeros, P., & Reyes, W. (2009). Evaluación de la presencia de residuos de antibióticos y quimioterapéuticos en leche en Jalisco, México. *Revista de Salud Animal*, 31(1), 29-33.
- Occhi, L. (2013), Métodos para la detección de residuos de antibióticos en leche para ser utilizado en el tambo. Universidad del litoral, Santa Fe Argentina, [Bibliotecavirtual.unl.edu.ar tesis handle 11185/417](http://Bibliotecavirtual.unl.edu.ar/tesis/handle/11185/417).
- Ochoa, B. (2016), Detección de residuos de antibióticos en. Leche cruda fluida en la parroquia. Chicaña del cantón Yantzaza de la. Provincia ZamoraChinchipe. dspace.unl.edu.ec/jspui/bitstream/.Byron%20Fabián%20Ochoa%20Trelles.pdf
- Ortiz, Z., Vera, A. & Cayro, J. (2008). Frecuencia de β -lactámicos y tetraciclinas en leche fresca en la Cuenca de Arequipa. *Revista de Investigaciones Veterinarias del Perú*, 19(2), 140-143.
- Ortiz Alvarado, M. (2014). Detección de la presencia de Aflatoxina M1 y Antibióticos en leche cruda de las fincas de mayor producción del cantón Biblián (Master's thesis, Universidad del Azuay).
- Parra M, Peláez L, Londoño JE, Pérez N, Rengifo G. 2003. Los residuos de medicamentos en la leche. Problemática y estrategias para su control. Neiva: CORPOICA. 80 p.
- Paguay, T., & Coronel, A. (2015), Determinación de la incidencia de adulterantes e inhibidores de leche cruda almacenada en diez centros de acopio de la provincia del Azuay. Estudio realizado en la Universidad de Cuenca; facultad de ciencias agropecuarias carrera de medicina veterinaria y zootecnia.

- Ramírez, G. D., Vélez, G., & Rondón, L. S. (2012). Determinación de residuos de antibióticos y tiempo de retiro en leche proveniente del municipio de Cartago (Valle del Cauca) - Colombia.
- Rodriguez, S. (2000), Lo que no sabemos de la penicilinas. Obtenido de monografias.com: <http://www.monografias.com/trabajos95/lo-que-no-sabemos-penicilina/lo-que-no-sabemos-penicilina.shtml>
- Ruiz, L. (2009). Contaminación de la leche por Antibióticos. División regional de ciencia animal en la Universidad Autónoma Agraria Antonio Narro Laguna, Torreón, Coahuila, México.
- Seija, & Vignoli. (2008), Tesis btenido de <http://www.higiene.edu.uy/cefa/2008/BacteCEFA34.pdf>
- Sumano López, & Ocampo Camberos, L. (2006), Farmacología veterinaria. México, Mc Graw-Hill Interamericana. 3 ed. 1061 pg.
- Torres, V. (2015), Produccion de leche bovina.Publicada por la facultad de ciencias de producción de Paraguay.
- Valbuena, E., Castro, G., Lima, K., Acosta, W., & Bríñes, W. (2004), Calidad microbiológica de las principales marcas de leche pasteurizada distribuida en la ciudad de Maracaibo, Venezuela. Revista Científica. FCV-LUZ. 2004. Vol. XIV, N°1. 59-67.
- Vignoli, S., & Vignoli, R. (2008), Principales grupos de antibioticos. Temas de bacteriología y virología médica.
- Vicente, D., & Prez, E. (2010). Enfermedades infecciosas. Elseiver, 7. Vincentchabottauxwww.noackgroup.com/live/publish/templates/resources/4/ps_productgroups/\$d_vdr_01_06/poster%20trisor_v5.pdf.
- Vignoli, S. (2008). Obtenido de Bacte cefa 34: <http://www.higiene.edu.uy/cefa/2008/BacteCEFA34.pdf>
- Zurich, L y San Martín, B. 2004. Residuos antimicrobianos en leche: Normas sanitarias y conceptos de residuos. 1994. (En Línea). Monografías de

Medicina Veterinaria, V16 N°1 y 2. CL, SISIB. Consultado 19 abr 2011. Disponible en <http://www.monografiasveterinaria.uchile.cl/>

9. ANEXOS

9.1. MEMORIAS FOTOGRÁFICAS DE LA EJECUCIÓN DE LA TESIS



Foto 2. Socialización con los vendedores del mercado Municipal de Zamora



Foto 3. Lugar de expendio de la leche en el mercado Municipal de Zamora



Foto 4. Observación por parte del director de tesis.



Foto 5. Recolección de muestras en las fincas



Foto 6. Inicio del análisis de las muestras



Foto 7. Verificación del análisis por parte del director de tesis.

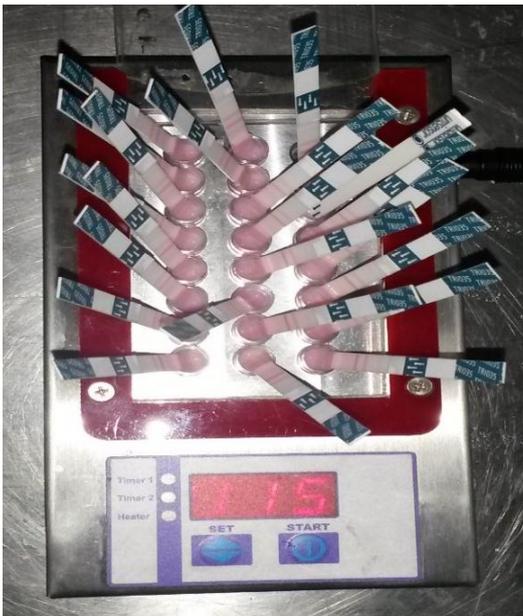


Foto 8. Análisis de las muestras con la tirillas de trísesor



Foto 9. Interpretación de las tirillas



Foto 10. Organización de las tirillas para su lectura



Foto 11. Numeración de las tirillas



Foto 12. Preparación la exposición en el GAD de Cumbaratza



Foto 13. Socialización con los ganaderos de la parroquia Cumbaratza