

193
2ej



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO

FACULTAD DE MEDICINA VETERINARIA Y ZOOTECNIA

**RESIDUOS DE FARMACOS EN LA LECHE
DE BOVINOS: ESTUDIO RECAPITULATIVO**

T E S I S

**QUE PARA OBTENER EL TITULO DE
MEDICO VETERINARIO ZOOTECNISTA**

P R E S E N T A

EDUARDO MOCTEZUMA TORRE



**ASESORES: MVZ. HECTOR SUMANO LOPEZ,
MVZ. GABRIELA MATEOS TRIGOS.**

MEXICO, D. F.

FALLA DE ORIGEN

1991



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas Tesis Digitales Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS © PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis está protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

C O N T E N I D O

	<u>Página</u>
RESUMEN	1
INTRODUCCION	2
PROCEDIMIENTO	5
REGLAMENTACIONES INTERNACIONALES	6
REGLAMENTACIONES NACIONALES	10
PRINCIPIOS FARMACOLOGICOS	12
METODOLOGIAS PARA LA DETERMINACION DE RESIDUOS	18
CUADROS	28
ANALISIS DE LA INFORMACION	49
LITERATURA CITADA	52

RESUMEN

MOCTEZUMA TORRE EDUARDO. "Residuos de fármacos en la leche de bovinos: Estudio recapitulativo. Asesorado por: MVZ Héctor Sumano López y MVZ Gabriela Mateos Trigos.

Dado el incremento del uso de fármacos en el tratamiento de los bovinos productores de leche, se considero de interés el llevar a cabo un estudio recapitulativo en el cual se contemplaran los diversos aspectos de la reglamentación en cuanto al uso de fármacos en los animales de producción y los residuos de éstos hallados en los diversos productos de origen animal. Se consultaron 104 citas bibliográficas, donde se detallaron los tiempos de eliminación de 124 medicamentos especificándose en 41 casos los límites inferiores permitidos por la Organización Mundial de la Salud (OMS).

RESIDUOS DE FARMACOS EN LA LECHE DE BOVINOS: ESTUDIO
RECAPITULATIVO.

INTRODUCCION:

La contaminación de la leche con diferentes fármacos como son: antibióticos, antisépticos, promotores de crecimiento, etc., es una secuela frecuente posterior al tratamiento o prevención de enfermedades que afectan al ganado productor de leche (5.39.46.99). Existen pérdidas económicas evidentes si se retiran de la ordeña de manera muy estricta y sin datos específicos a los animales tratados con fármacos. Por otro lado, las consecuencias de permitir la distribución de esa leche para la población, puede acarrear serios problemas de salud (5.45,46,48,80,96). Por ejemplo, se ha comentado que la presencia de residuos antibióticos en la leche, puede inducir alergias y resistencias bacterianas; a otro nivel puede afectar los procesos de industrialización de la misma (5.17,46,89,96). Y quizá el aspecto que más temor causa, es la incertidumbre de que aún no se sabe cuales y que tan graves efectos tendrán los residuos de tantos fármacos ingeridos de manera crónica. De tal suerte que existen en la mayoría de los países industrializados diversas reglamentaciones que pretenden lograr un equilibrio entre la pérdida económica para el productor y el nivel de residuos inocuos tolerables por el hombre (39,56,97,99). Para encontrar este límite se requiere del conocimiento de la farmacocinética básica de los medicamentos y de metodologías

cada vez más precisas para ubicar el nivel de los residuos (26,42,29,49,50,53,65,79,93,100).

En contraste con las legislaciones de otros países, el Código Sanitario de México ¹, menciona este problema de manera muy superficial en su capítulo VIII artículos 82, 83, y 89 como se puede observar en el cuadro 1. En nuestro país no se cuenta con datos precisos, legales de los niveles de tolerancia, para cada medicamento utilizado en bovinos productores de leche. Además de existir el Código mencionado con anterioridad, se han hecho intentos para lograr que la reglamentación sea más específica, como se puede ver en el Diario Oficial de la Federación², en el Reglamento de la Ley General de Salud en Materia de Control Sanitario de Actividades, Establecimientos, Productos y Servicios, en el Título IV artículo 299 mencionado en el Cuadro 1. Sin embargo, sigue sin establecerse un parámetro con el que se pueda determinar si la leche es apta o no para el consumo humano, en cada caso particular.

Por su lado, muchos productos comerciales como son antibióticos y otros medicamentos en nuestro país especifican dentro del envase el número de días de retiro de la ordeña o del rastro o simplemente especifican que los animales tratados con ese producto no son aptos para el consumo

¹ Diario Oficial de la Federación (Órgano del Gobierno Constitucional de los Estados Unidos Mexicanos). Tomo CDLII, No. 11, México D.F. Lunes 16 de enero de 1966. Primera sección índice. Poder Ejecutivo, Secretaría de Salud, Reglamento de la Ley General de Salud en Materia de Control Sanitario de Actividades, Establecimientos, Productos y Servicios. Pp. Primera Sección 29.
² Código Sanitario. Ed. Porrúa, Decimo Novena Ed. México D.F. 1966.

humano, sin indicar el lapso durante el cual se deben quitar de la producción para favorecer su eliminación.

En estos casos, y dada la falta de control sanitario al respecto, se percibe que los tiempos sugeridos no son los correctos: situación ésta que priva aún en países desarrollados (15).

Así pues, resulta evidente que no existe en el país una reglamentación detallada de los tiempos de retiro de la ordeña, necesarios para prevenir el consumo de leche con residuos de fármacos. Así mismo, se puede mencionar que resultan necesarios conocimientos básicos sobre la relación entre la cinética medicamentosa y las características físico-químicas de los fármacos (13,79,84,102). Lo anterior resulta especialmente relevante si se considera que en México existe un déficit marcado de producción de leche y que el consumo per capita de este producto es sumamente bajo en la población infantil (96).

Por lo expuesto, se consideró que era necesaria la estructuración de un criterio farmacológico y de salud pública en lo que a residuos de fármacos en leche se refería; para ello se llevo a cabo un estudio recapitulativo, que pretende identificar en la mayoría de los casos los niveles mínimos de fármacos que se permiten en la leche de bovinos. Así mismo se pretenden definir los factores farmacológicos necesarios útiles para predecir si un fármaco se acumula o no en la leche

PROCEDIMIENTO:

Para realizar este trabajo se llevó a cabo una recopilación bibliográfica utilizando el Index Veterinarius y el Veterinary Bulletin. Además se consultaron textos de Farmacología, Higiene Veterinaria, Salud Pública y Zootecnia de bovinos, disponibles en la biblioteca y hemeroteca de la Facultad de Medicina Veterinaria y Zootecnia de la UNAM, así como la biblioteca personal, tanto de los asesores como del tesista.

También se recurrió a una búsqueda bibliográfica por computadora en el Centro de Información Científica y Humanística de la UNAM, utilizando como descriptores generales las palabras: Milk, Residues, Antibiotics, Antimicrobials, Drugs, como descriptores intermedios las siguientes palabras: Ampicillin, Hormones, Chloranphenicol, Penicillin, Cloxacillin, Pesticides, Anthelmintics y como limitantes de la búsqueda se tomó la especie bovina con las palabras: Cattle, Cow, Dairy cattle, Calf y Bovine.

La información fué resumida y sintetizada, seleccionando y enfatizando los aspectos de reglamentación sobre los residuos de los diferentes fármacos en la leche y aspectos teóricos farmacológicos que definen su tasa de acumulación en la leche.

REGLAMENTACIONES INTERNACIONALES:

Como se ha manifestado , el Reglamento Sanitario de la leche de la S.S.A. resulta poco específico, ya que estipula, que ésta y sus derivados destinados al consumo humano deben de estar libres de antibióticos y otros agentes bacteriostáticos Cuadro 1. Sin embargo, la palabra libres implica la ausencia total de éstos productos en la leche, cuando en la mayoría de los países se acepta un nivel de residuos Cuadro 9. Esto da lugar a que en el sentido legal se transgredan los reglamentos sanitarios en muchas ocasiones, al tiempo en que se presenta un aspecto vago de la problemática de residuos antibióticos en leche.

Una reglamentación correcta en lo que respecta a residuos de fármacos en leche pudiera incluir tanto el nivel máximo aceptable, como el tiempo mínimo en que se debe retirar a la vaca de la línea de ordeña. Por ejemplo, existen organismos internacionales que revisan el tiempo de retiro de un animal tratado con un producto determinado; tal es el caso de los preparados farmacéuticos intramamarios que se listan en el Cuadro 2. Por referencia a dicho cuadro se puede observar que existen cambios constantes en el número de días de retiro de la ordeña, ya sea para aumentar o disminuir el plazo del mismo. Otro punto importante acerca de éste cuadro es que se presentan tiempos de retiro de la ordeña para productos farmacéuticos registrados, ya que se sabe que existe una notable influencia del excipiente sobre el tiempo de

eliminación de un fármaco Cuadro 3: por lo tanto, resultaría de utilidad que los laboratorios farmacéuticos llevaran a cabo este tipo de ensayos antes de que su producto se expenda.

Si se acepta que en México tanto los Médicos Veterinarios Zootecnistas como los productores utilizan una gran cantidad de fármacos, en particular antibióticos para el tratamiento de enfermedades básicas, se puede aceptar la hipótesis de Burgat-Sacaze, V. (17), en el sentido de que es necesario un programa constante de educación como los que se han implementado en otros países (The Residue Avoidance Program of United States of America) (5). En nuestro país no existe fuera del reglamento de la Secretaría de Salubridad y Asistencia y del Instituto Nacional de la Leche un programa de seguimiento de educación para los productores y mejoramiento de métodos de detección de antibióticos por los veterinarios.

Se ha comentado que es importante detectar los residuos antibióticos en la leche por tres razones principales: (A) no hacerlo es un procedimiento ilegal, (B) es posible que esta leche contenga patógenos además de antibióticos puesto que generalmente provienen de una infección; y (C) la presencia de fármacos y metabolitos activos puede facilitar el desarrollo de reacciones anafilácticas (17). Se puede añadir un argumento más para evitar la presencia de residuos y es que éstos afectan la industrialización de la misma así como su sabor (25). Más aún, la calidad de la leche que se produce y comercializa en nuestro país no está sujeta a las restricciones que en otras naciones

se observan. Por ejemplo el Milk Marketing Board de Inglaterra y País de Gales estipula que la leche que se comercializa no debe ser aquella que:

- a) Provenza de vacas con 4 días de postparto.
- b) Provenza de animales no sanos o que presenten cualquier signo de enfermedad de la ubre en el momento de la enfermedad durante la producción.
- c) Provenza de vacas que estén siendo tratadas con estrógenos o el alimento contenga esteroides (esto incluye el uso de ergotrópicos hormonales implantados).
- d) Provenza de animales que hayan sido tratados con antibióticos o con cualquier producto que inhiba el crecimiento de microorganismos en la leche, a menos de que se haya observado un tiempo de retiro de la ordeña considerado como adecuado (8).

Las sanciones por no observar éstos 4 puntos incluyen principalmente multas que aumentan de precio conforme se reincide en la falta.

El problema de residuos de fármacos, en particular de antibióticos en la leche, se manejó de manera formal por la Food and Drug Administration de los Estados Unidos de Norteamérica (F.D.A.) a partir de 1956, y se calculó que el 10% de la población estadounidense resultaba hipersensible a la penicilina y que aproximadamente el 5% de la leche utilizada en ese país contenía antibióticos. En México se establecen los primeros lineamientos al respecto con la expedición del Código

Sanitario en el año de 1976 y posteriormente con la expedición del Diario Oficial de la Federación el 18 de enero de 1988. En el Reglamento de la Ley General de Salud en Materia de Control Sanitario de Actividades, Establecimientos, Productos y Servicios, en el año de 1988, se realizan ajustes de poca trascendencia. Dichos reglamentos no han cambiado sustancialmente del original de 1976 presentado en el Cuadro 1.

A la fecha la única reacción de hipersensibilidad que ha recibido suficiente importancia y que es originada por este problema, es el de la penicilina (37). Aún así, a la fecha se reconoce que no se puede estimar la magnitud de los daños para el organismo del ser humano derivados del consumo de leche tratada con penicilina.

REGLAMENTACIONES NACIONALES

En el contexto nacional los reglamentos que rigen la presencia de residuos de fármacos en la leche, no son muy específicos, ya que no mencionan de manera detallada los rangos mínimos ni máximos de fármacos que se pueden encontrar en la leche.

Así pues el Código Sanitario de México*, menciona éste problema de manera muy superficial en su capítulo VIII artículos 82,83,89 (Véase Cuadro 1), sin embargo la Ley General de Salud publicada en el Diario Oficial el martes 7 de febrero de 1984, menciona que: "Se deroga el Código Sanitario de los Estados Unidos Mexicanos del 26 de febrero de 1973, publicado en el Diario Oficial de la Federación** el 13 de marzo de 1973". Habiendo sido derogado el Código mencionado, se han hecho intentos para lograr que la reglamentación sea más específica, como se puede ver en el Diario Oficial de la Federación en el Reglamento de la Ley General de Salud en Materia de Control Sanitario de Actividades, Establecimientos, Productos y Servicios en el Título IV artículos 248 y 299 (Vér Cuadro 1).

* Diario Oficial de la Federación (Órgano del Gobierno Constitucional de los Estados Unidos Mexicanos), Tomo CDLIII, No 11, México D.F., lunes 13 de enero de 1986 Primera Sección Índice, Poder Ejecutivo, Secretaría de Salud, Reglamento de la Ley General de Salud en Materia de Control Sanitario de Actividades, Establecimientos, Productos y Servicios, Fo. Primera Sección 29.

** Código Sanitario. Ed. Porrúa, Decimonovena Ed. México D.F. 1968.

Cabe señalar que la Ley de Sanidad Fitopecuaria de los Estados Unidos Mexicanos y el Reglamento para el control de productos químicos, farmacéuticos, biológicos, alimenticios, equipos y servicios para animales, unicamente hacen mención en sus artículos 78, 97 y 98 de algunos elementos básicos como son la inocuidad de los productos utilizados y de la determinación del periodo residual de los mismos, pero sin establecer jamás rangos mínimos de tolerancia de los distintos fármacos utilizados, ni el periodo de eliminación de los mismos, después de la última aplicación. Sin embargo sigue sin establecerse un parámetro con el que se pueda determinar si la leche es apta o no para el consumo humano, para cada caso en particular.

Así pues resulta evidente que no existe en el país una reglamentación detallada de los tiempos de retiro de la ordeña, necesarios para prevenir el consumo de leche con residuos de fármacos.

Ley de Sanidad Fitopecuaria de los Estados Unidos Mexicanos y Reglamento para el Control de productos químicos, farmacéuticos, biológicos, alimenticios, equipos y servicios para animales.

PRINCIPIOS FARMACOLOGICOS:

Los medicamentos llegan a la leche, tanto por vía intramamaria como por vía parenteral y se eliminan por esta vía de acuerdo con características individuales de orden físico-químico, en función del número de días que duró el tratamiento y dada la naturaleza del vehículo o excipiente en el que se encontraba (14.24.60).

El estudio de las características físico-químicas y la repercusión de éstas en la farmacocinética de cada medicamento, resultan de particular importancia para países en los que se ha desarrollado la mecánica de detección de residuos medicamentosos en leche. Esto es, resulta un conocimiento útil para el Médico Veterinario encargado de la inspección de leche el conocer por ejemplo, que la eritromicina tiende a acumularse en ésta secreción mientras que la gentamicina no (38), conocimiento éste que se basa únicamente en las características físico-químicas de los medicamentos.

Los medicamentos se distribuyen en el organismo con base principalmente en el grado de perfusión sanguínea de un órgano y en función de las propiedades físico-químicas del mismo. De tal suerte, los medicamentos con un pH alcalino tenderán a acumularse en fluidos de reacción ácida y por el contrario, los de pH ácido tenderán a acumularse en fluidos de reacción básica. lo que se explica más fácilmente con la relación de Henderson-Hasselbach para ácidos y bases débiles:

$$pka = pH + \log \frac{I}{NI} \quad \text{Para ácidos}$$

$$pka = pH + \log \frac{NI}{I} \quad \text{Para bases}$$

Que modificada a la relación de proporción en 2 fluidos en equilibrio equivale a:

$$Rx/y = \frac{1 + \text{antilog}(pka - pHx)}{1 + \text{antilog}(pka - pHy)} \quad \text{Para ácidos}$$

$$Rx/y = \frac{1 + 10^{(pka - pHx)}}{1 + 10^{(pka - pHy)}} \quad \text{Para bases}$$

En donde: R=proporción.
 x=un compartimento(glándula mamaria).
 y=otro compartimento(sangre).
 pka=logaritmo negativo de la proporción de fármaco disociado (constante de disociación).
 pH=logaritmo negativo de la concentración de hidrogeniones.
 I=fármaco ionizado.
 NI=fármaco no ionizado.

En palabras, el significado de las fórmulas anteriores es:

-Un medicamento de reacción ácida tiende a ionizarse en un pH alcalino y por lo tanto a ser más hidrosoluble, limitándose su difusión fuera de ése lugar.

-Un medicamento de reacción básica tiende a ionizarse en un pH ácido y por lo tanto a ser más hidrosoluble, limitándose su difusión fuera de ése lugar.

-A más ionizado un fármaco en un fluido más se concentrará en éste con respecto a compartimentos contiguos. Por ejemplo, la eritromicina tiene un pH alcalino y un pka de 8.8; por su tendencia a ionizarse en la leche de pH menor a 7, se concentrará en ella con una Rx/y equivalente a 8.5 con respecto al plasma.

En el Cuadro 3 se presenta la influencia de la ionización de los fármacos en su excreción mamaria. En el Cuadro 4 se presenta la influencia del pka y la liposolubilidad de diversos antibacterianos en la leche.

En el Cuadro 2 se hace una relación de los medicamentos más utilizados en bovinos y su pH y pka. Con éstos elementos un médico veterinario puede predecir con un error mínimo la tendencia del fármaco a acumularse en leche:

Así pues una sustancia con un pK de 4 que se deposite por ejemplo en el jugo gástrico con un pH de 2 o la misma sustancia que se difunda en el agua corporal que tiene un pH de 7 a través de la mucosa gástrica, en la cual se da la

difusión para equilibrar las sustancias ionizadas y las no-ionizadas.

Por ejemplo: En un medio ácido como el jugo gástrico.

Log <u>no-ionizado</u>	=	pKa - pH
ionizado	=	4 - 2
	=	2
antilog 2	=	100

Por lo tanto el rango de concentración entre las moléculas ionizadas y las no-ionizadas es de 100:1 o bien de 1:0.01

Por ejemplo: en un medio básico como el agua corporal

log <u>no-ionizado</u>	=	pKa - pH
ionizado	=	4 - 7
	=	-3
antilog -3	=	.001

Por lo tanto el rango de concentración entre las moléculas ionizadas y las no ionizadas es de .001:1 o bien de 1:1000.

Evidentemente los datos obtenidos en una relación aritmética no son exactos pues están sujetos a otras variables de distribución como sería el grado de unión a la proteína plasmática, la capacidad excretora de cada individuo, la unión del fármaco a componentes específicos, como es el caso de las tetraciclinas a los iones de calcio y la presencia de otros fármacos. Sin embargo, el clínico puede predecir la tendencia a acumularse en leche del fármaco que está aplicando y con fundamentos. determinar el período de retiro de la ordeña

cuando las condiciones así lo exijan.

Es claro indicar que ésta no es la solución al problema, las consideraciones que se deben tomar para residuos de fármacos en leche administrados por vía intramamaria representan un reto más difícil de establecer dado que su permanencia en el tejido mamario varía enormemente con el excipiente Cuadro 3. Más aún, puede haber variación en la persistencia de un antibiótico entre vacas sanas a las que se les aplicó un producto para fines experimentales o preventivos, y vacas con mastitis (12). Aunado a esto, pueden haber diferencias en la detección de residuos dependiendo de las características de la enfermedad.

Los medicamentos que generalmente se aplican por vía intramamaria son antibacterianos y debe distinguirse entre preparados de uso intramamario para el tratamiento de mastitis y preparados utilizados para el secado de una vaca. En el primer caso la eliminación es más rápida y por lo tanto los medicamentos utilizados para el secado de las vacas no deben utilizarse con fines terapéuticos Cuadro 2. Otro punto importante a considerar en el retiro de los animales de la ordeña es que las recomendaciones de los fabricantes en cuanto a retiro de los animales de la línea de producción son siempre menores que los tiempos reales necesarios para que se elimine completamente el fármaco Cuadro 2; De manera general se ha estimado que el promedio de horas necesarios para que desaparezcan los residuos es de 168

horas después del último tratamiento intramamario, con un máximo de 214 horas Cuadro 2. Es importante observar que éste es un largo período de retiro por lo que deberá limitarse la aplicación intramamaria a los casos clínicos que verdaderamente lo ameriten.

METODOLOGIAS PARA LA DETERMINACION DE RESIDUOS:

Los diferentes métodos para la detección de residuos como los antibióticos en la leche se han dividido en 2 grupos debido a su aparición a través de la historia, así pues existen antiguas técnicas y nuevas técnicas.

Las antiguas técnicas comprenden los métodos de difusión en gelosa y acidificación.(11)

Las nuevas técnicas que se basan en el uso de microorganismos en gelosa a un pH diferente y que sirve para detectar antibióticos y sulfonamidas. También se han empleado otros métodos como son la electroforesis, la resonancia magnética nuclear y la cromatografía de alta performance.

La electroforesis y la resonancia magnética nuclear se han utilizado para la identificación de diferentes antibióticos, mientras que la cromatografía líquida de alta performance se ha utilizado para determinar la dosificación de los antibióticos empleados.(11)

Los métodos son muy diversos pero todos están encausados a determinar la presencia de residuos en la leche.

Difusión en gelosa: Este fue el primer método utilizado y que consiste en empapar un papel filtro con leche y colocarlo en una caja de Petri con una mezcla de un medio de cultivo y una bacteria hipersensible como el Bacillus stearothermophilus variedad calidolactis. Con este método se tenía la posibilidad de determinar penicilina y otros - lactámicos incubando por 2 horas y media a 55 grados

centígrados el cultivo mencionado. Así se obtiene un halo de inhibición de 12 mm que equivale a 0.01 UI/ml de leche. Sin embargo la eficacia para determinar residuos de cloranfenicol, espiramicina y sulfonamidas es bastante pobre, más de 10 μ g/ml para cloranfenicol, para espiramicina más de 10 UI/ml y para sulfonamidas es de 150 a 200 μ g/ml. Este método no registra sustancias naturales de actividad inhibitoria microbiana presentes en la leche. (11)

Difusion en gelosa y acidificación: Utilizando el mismo microorganismo mencionado en el método anterior y mediante sofisticados métodos de acidificación, se puede aumentar la sensibilidad de 5 a 10 veces con respecto al método simple de difusión en gelosa, para determinar cloranfenicol y neomicina, sin embargo el método es poco práctico y caro. Alternativamente se ha empleado el Streptococcus thermophilus, que resulta más sensible a éstos últimos fármacos. (11)

Empleo de otros Microorganismos: Para aumentar la sensibilidad lograda con los microorganismos ya mencionados, se recurrió a otros en particular siendo éstos: Bacillus subtilis, Bacillus megaterius, Bacillus cereus y Micrococcus luteus. De ésta manera se lograron límites de detección de residuos de antibióticos mucho más aceptables, como se muestra en el cuadro 5. Para aumentar la sensibilidad del método para las sulfonamidas se agregó trimetoprim a un pH de 7.2 y se logró un nivel de detección de 0.1 ppm. (11)

Electroforesis: Resulta éste método especialmente útil para detectar residuos que no tienen actividad antimicrobiana, evitando las interpretaciones falsas dadas por aglutininas de la leche como la lactotransferrina. Este método se puso en práctica en 1979 por Tao y Billon. Este método presenta las siguientes ventajas como son:

1.- Eliminación de sustancias de actividad antimicrobiana como son los antibióticos naturales, incluyendo lacto-peroxidasa, aglutininas y lactotransferrinas del calostro.

2.- Aumentan la sensibilidad de detección con respecto a los métodos de gelosa.

3.- Permite una cierta clasificación de los principales grupos de antibióticos. El método consiste a grosso modo en aplicar 0.1 ml de la leche problema en una capa de gelosa, haciendo pasar una corriente eléctrica de 150 a 160 volts con un potencial diferencial a la gelosa de 100 volts, aplicado por 4 horas a una intensidad de 40 mA. La gelosa debe tener un pH de 5 o de 8.6; así pues la fracción que migró del antibiótico, se determina en base a una relación estandar. La presencia del antibiótico se revela con algún microorganismo de los antes citados en un medio de cultivo similar. De ésta manera la penicilina migra al ánodo y la neomicina migra a los dos polos, el resto de los antibióticos migran al cátodo. (11)

ESPECTOFOTOMETRIA CON LUZ ULTRAVIOLETA VISIBLE

Este método consiste en colocar la sustancia problema, que puede ser gas, líquido o sólido en el espectrofotometro y el vapor que de ellas emane es introducido a una cámara marcadora a una presión de 1 a 150 micrones. Después el vapor es filtrado hacia afuera lentamente para llegar al compartimiento del analizador, del cual es bombeado posteriormente hacia afuera del sistema. Para mantener una presión constante la muestra es filtrada de manera continua hacia la cámara marcadora durante el período en el cual el espectro es corrido. Existe un calibrador, el cual detecta cuando la condición de estabilidad se logra, y en esta condición el espectro es observado con una lámpara de gas, según los experimentos la prueba es capaz de detectar hasta menos de 1 mg de acetona. (11)

Con este método se han logrado detectar diversos elementos en combinación con la absorción atómica Fitzgerald P. R. (27) encontró los siguientes residuos en la leche.

Zn	2.94	ug/gr
Cu	0.14	ug/gr
Cd	0.003	ug/gr
Cr	0.248	ug/gr
Ni	0.086	ug/gr
Pb	0.013	ug/gr

Espectrofotometría infraroja: Este método depende de la vibración interatómica de las moléculas. El espectro infrarojo es obtenido por absorción directa de la radiación. Cuando una sustancia es irradiada con luz monocromática visible y la luz es dirigida a los ángulos correctos, la incidencia del rayo es examinada cuidadosamente en un espectrometro. (11)

Cromatografía: Existen una gran variedad de sub-métodos derivados de la cromatografía, sin embargo todos están basados en el mismo principio, motivo por el cual resulta pertinente dar una explicación general del método y posteriormente señalar algunas diferencias, en cuanto a hallazgos de las diferentes técnicas.

Todos los tipos de cromatografía pueden definirse como un proceso de migración diferencial cuando los componentes de la muestra problema son retenidos selectivamente por un fase estacionaria. La fase estacionaria debe ser un sólido en movimiento o un líquido inmóvil. Las técnicas de cromatografía son esencialmente procesos de separación. A pesar de esto algunas de estas pueden ser técnicas cuantitativas. (11)

Dentro de las cromatografías existe la realizada en papel, que es un método ya abandonado.

La cromatografía en placa fina en (sílica gel y en celulosa) han dado los resultados siguientes:

Después de la extracción y separación de los antibióticos presentes en la leche se ha detectado en la medición de la fluorescencia en la placa bajo luz ultravioleta un nivel de 0.05 ppm de tetraciclina (11) y sulfonamidas a razón de 0.1 ppm en tejidos según Billon y Simpson. (83)

La cromatografía líquida: Consiste en colocar por partición entre el líquido móvil y el líquido estacionario a la muestra problema. El líquido móvil no debe ser un solvente con respecto al líquido estacionario. Un subgrupo de éste tipo de cromatografía es la que se realiza en papel que ya es obsoleta. Billon (11) Dentro de las posibilidades utilizadas en la cromatografía líquida tenemos el hallazgo de antibióticos como cloramfenicol a razón de 2 ppb en la leche según Allen (4), oxitetraciclina en concentración de 0.05-5 ppm en tejidos según Ashworth R.B. (6), 0.1 ppm tilosina en tejidos según Moats W.A. (57), también se manejó la prueba para detectar antiparasitarios como el Bitionol encontrado 0.34 ppm en leche según Noa (63). Monensina encontrándose 15 ppb y furazolidona 10 ppb en vísceras según Martínez E.E. (51) y se usó para determinar la presencia de Ivermectina en la leche y en el plasma encontrando 0.2 mg/Kg según Toutain P.L. (95).

La cromatografía de gases reveló hallazgos tales como presencia de cloramfenicol en proporción de 1 ppb en la leche según Allen (4), la sulfametazina se encontró en tejidos existiendo un límite inferior de detección 0.1 ppm según Stout S.J. (91) y la sulfonamida a razón de 0.042 ppm en tejidos según Simpson R. M. (83), esta prueba también sirve para detectar antiparasitarios como el Morantel siendo 10 ppm y el pirantel 0.5 ppm en vísceras según Lynch M. J. (50), los esteroides se determinaron por este método con un mínimo de 0.5 ppb en tejidos según Rumsey T.S. (77)(78); la detección de insecticidas como el DDT, DDE y el DDE también es posible según Tamayo (92).

Por último cabe mencionar a la cromatografía de alta performance que detecta niveles muy bajos de distintos residuos tales como penicilina G 10 ppb en leche según Moats (59), cloramfenicol en leche en proporción de 1mg/litro según Ruiz (76), tetraciclinas también se han determinado, mediante este método.

Como se puede observar la cromatografía es un método muy versátil, con el cual se pueden detectar un sinnúmero de residuos en la leche y otras sustancias y tejidos.

Espectrometría de Resonancia magnética nuclear: Es un método que consta básicamente de un magneto, un transmisor u oscilador y un detector de radiofrecuencia. Cuando una muestra determinada, consta de átomos cuyo núcleo posee

ciertas propiedades magnéticas y es colocado en el polo del magneto y es sujeto al campo oscilador. La absorción de energía de radiofrecuencia (resonancia), ocurre en combinaciones particulares de la frecuencia del oscilador y de la fuerza del campo magnético y así una señal de radiofrecuencia es captada por el detector. (11)

Electroforesis de alta tensión: Este método consiste en un aparato generador de corriente continua que asegura una tensión de 0 a 3000 volts con un débito de 0 a 250 mA que pasa por una placa de migración de 61 x 27 cm colocada sobre un sistema de refrigeración (-35°C), el cual evita que la gelosa se desque o se quiebre bajo el efecto del paso de la corriente de alta tensión.

Al comparar las distancias de migración con las sustancias controles y haciendo enseguida los espectros microbianos de actividad óptima, se llega a identificar en donde están presentes los antibióticos. (11)

Espectrofotometría de masas: El fundamento de este método es el tratamiento del ceto esteroide con m-dinitrobenceno, en un medio alcohol alcali, produciendo un color violeta, con un máximo de absorción a 520 nm. La lectura de las concentraciones de cada muestra se realiza en un espectrofotómetro.

Segun diversos reportes este método sirve para analizar muestras detectando 0.005 mg/10g de cobre. Ocampo Camberos L. (66). segun Fitzgerald (27) P.R. encontró:

Zn 2.94 ug/gr
Cu 0.14 ug/gr
Cd 0.003 ug/gr
Cr 0.248 ug/gr
Ni 0.086 ug/gr
Pb 0.013 ug/gr

Tambien lo han utilizado (91) Stout S.J. para detectar 0.01 ppm de sulfametazina en tejidos y 0.042 ppm de sulfonamida en tejidos (83) Simpson R.M.

Polarografía: Consiste en determinar mediante un polarimetro la rotacion del plano de polarizacion de un rayo luminoso. Existe un polarimetro de Bio+- Mitoherlich que consiste en 2 nicoles ionizados que pueden ajustarse hasta conseguir la maxima oscuridad del campo visual. Con él pueden determinarse ángulos de giro de 100 ° con una precisión de +- 0.007 %. El método se funda en la despolarización que sufre un rayo de luz al atravesar una pila de vidrio.

El grado de despolarización depende de la inclinación del rayo incidente con respecto a la normal a la pila, este método se ha utilizado para encontrar tetraciclinas y cloramfenicol en particular. (11)

Fluorimetria: Es un método sobretodo utilizado para la detección de tetraciclinas y que consiste en que después de calentar la muestra en un medio neutro o alcalino, se doran los compuestos fluorescentes de la degradación que son análizados en un fluorómetro y esto permite detectar concentraciones del antibiótico de 2 $\mu\text{g/g}$ de leche. (11)

CUADRO 1

Art. 82.- Será admitida a registro con el nombre de leche evaporada, la que llene los requisitos siguientes:

I.- Provenir de animales sanos, señalando la especie de donde se obtiene.

II.- Haber perdido por lo menos 58% de su contenido acuoso.

III.- Ser homogenizada para romper y estabilizar grumos de grasa, y

IV.- No contener bacterias vivas.

Art. 83.- Para los fines de este reglamento se entiende por leche seca o en polvo, la que ha perdido casi toda su agua ha sido reducida al estado pulvurulento y llena los siguientes requisitos:

Provenir de animales sanos, señalando la especie de donde se obtiene.

Art. 89.- Serán admitidos a registro con el nombre de queso los derivados de la leche que llenen los requisitos siguientes:

III.- No contener sustancias extrañas a la composición de la leche, salvo especias, colorantes autorizados por éste Departamento y las sustancias producidas por las fermentaciones o putrefacciones propias de los procedimiento de elaboración.

**

Art. 248.- Se considera contaminada la leche cuando contenga:

I.- Microorganismos patógenos, cuerpos extraños, residuos de antibióticos, hormonas, y

II.- Microorganismos no patógenos, sustancias plaguicidas, metales pesados, bacteriostáticos, bactericidas, radiactivas o cualquier sustancia tóxica en cantidades que rebasen los límites máximos establecidos por la Secretaría.

Art. 299.- La leche procedente de animales tratados con bacteriostáticos, bactericidas, hormonas o cualquier otra sustancia, no podrá destinarse para el consumo humano dentro de los periodos de eliminación que señalen las normas correspondientes.

CUADRO 2
PREPARADOS INTRAMAMARIOS PARA VACAS LACTANTES
(Adaptado de Booth J.M. (14))

PREPARADO	COMPANIA	HORAS	ORDEMAS	TIEMPO DE RETENCION
Abimasten	Duphar	84	7	NC*
Albacilin	Upjohn	72	6	-12
Ampiclox	Beecham	60	5	NC
Aureomycin	Cyanamid	108	9	NC
Cepoxilin	Glaxovet	168	14	84
Depomycin	Gist-brocades	84	7	NC
Duphacerate	Duphar	72	6	-12
Embacillin C	May & Baker	60	5	NC
Erythrocin intramamario	Ceva	36	3	NC
Kloxerate plus	Duphar	60	5	-12
Lactaclox	Norbrook	60	5	NC
Multiject	Norbrook	72	6	-12
Multimast	Bimeda	84	7	NC
Mylipen	Glaxovet	84	7	24
Nafpenzal	Gist-brocades	84	7	NC
Noroclox	Norbrook	84	7	NC
Orbenin	Beecham	84	7	NC
Oxymast	Bimeda	84	7	NC
Pathocef susp. intramam.	Pfizer	84	7	NC
Pen 3 Mast	Bimeda	84	7	NC
Penstreptomast	Bimeda	84	7	NC
SpectraZol	Glaxovet	60	5	NC
Streptopen	Glaxovet	108	9	NC
Stypen Forte	May & Baker	72	6	-24
Targot susp. Mastitis	Cyanamid	96	8	12
Terramycin intramamaria	Pfizer	72	6	-24
Tetra-Delta	Upjohn	60	5	-24
Vagifurin	Willows Franci	84	7	NC
Vonapen	Intervet	72	6	NC

* NC = No Cambio.

CUADRO 3
Influencia de la ionización de drogas en su excreción
mamario (Adaptado de Z. Rasmussen(104)).
Leche/Concentración en suero

DROGAS	pKa	TEORIA	EXPERIMENTAL
Acidos			
Sulfanilamida	10.4	1	0.97
Sulfapiridina	8.4	0.94	0.86
Pentobarbital	8	0.9	1.1
Sulfadimidina	7.4	0.51	0.59
Sulfatiasol	7.1	0.37	0.35
Sulfadiazina	6.5	0.28	0.21
Sulfadimetoxina	6	0.19	0.2
Sulfacetamida	5.4	0.13	0.28
Acido salicilico	3	0.36	0.35
Penicilina	2.7	0.16	0.25
Bases			
Urea	0.2	1	1
Antipirina	1.4	1	1
Creatinina	3.6	1	0.92
Aminopirina	5	1	1.1
Lincomicina	7.6	2.8	3.9
Trimetoprim	7.6	3.9	3.7
Efedrina	9.6	7.9	7.9

CUADRO 4

Influencia de la liposolubilidad de las drogas en su excreción mamaria. (Adaptado de Ziv, G., (1)).
Leche/Concentración en suero

DROGAS	pka	Solubilidad	Teórico	Experiment
Acidos				
Sulfanilamida	10.4	Moderada	1	0.97
Sulfapiridina	8.4	Moderada	0.94	0.86
Sulfametasina	7.4	Moderada	0.51	0.59
Sulfadiazina	6.5	Moderada	0.28	0.21
Sulfadimetoxina	6	Alta	0.19	0.2
Sulfacetamida	5.4	Baja	0.13	0.08
Penicilina G	2.8	Moderada	0.16	0.2
Penicilina V	2.8	Moderada	0.16	0.22
Cloxacilina	2.8	Alta	0.16	0.22
Ampicilina	2.8-7.2	Alta	0.26	0.26
Cefaloride	2.8-7.2	Alta	0.26	0.26
Cefacetril	2.4	Moderada	0.12	0.15
Rifampicina	7.9	Alta	0.85	1.1
Novobiocina	4.3	Alta	0.3	0.33
Bases				
Neomicina	8.3	Baja	7.5	0.5
Colistina	10	Baja	8	0.3
Eritromicina	8.8	Alta	6.2	8.5
Espiromicina	8.2	Alta	4.8	4.6
Lincomicina	7.6	Alta	4.2	4.4
Cloranfenicol		Alta	1	1
Tetraciclina		Moderada	.4-.8	.6-1.4

CUADRO 5
 LIMITE DE DETECCION DE RESIDUOS EMPLEANDO
 MICROORGANISMOS. (Adaptado de Billon (11))

ANTIBIOTICOS	LIMITE DE DETECCION	METODO EMPLEADO
Penicilinas	.005 UI	Galesloot, Delvotest
Cloxacilina	.03 ppm	Galesloot, Delvotest
Ampicilina	.01 ppm	Micrococcus luteus
Oxitetraciclina	.30 ppm	Galesloot, Delvotest
Cloranfenicol	.50 ppm	Streptococcus thermophilus
Estreptomina	.30 ppm	Bacillus subtilis
Espiramicina	.40 ppm	Micrococcus luteus
Bacitracina	.05 UI	Streptococcus thermophilus
Gentamicina	.10 ppm	Bacillus subtilis

I. C. P. O. e
NIVELES MÍNIMOS ENCONTRADOS POR DIVERSOS MÉTODOS DE RESIDUOS DE FÁRMACOS.

MÉTODO	FÁRMACO	LÍMITES INF.	REFERENCIA
Food Green No. colorante	Leche	100µg hasta 200µg	Leche 54
	Penicilina	100 U/ml	Leche 57
Cromatografía de gases	Diclofenaco	0.002 µg/µg	Leche 58
Cromatografía de líquidos	Etilonol	0.74 ppb	Leche 59
Radioactividad	Isotretinoina	1-10 ng	visceras 40
Cromatografía	Fluocinolona	10 ppb	Carne 53
Cromatografía líquida	fenazone	15 ppb	visceras 51
Cromatografía líquida	fenazone	1.5 ppb	Carne 52
Cromatografía líquida	Salicilato, Nafazolina, Lidocaina	1.5 ppb	visceras
Cromatografía de gases y espectrofotometría de masas	fenazone	5 ppb	
Cromatografía de gases y espectrofotometría de masas	fenazone	0.1 - 0.5 ppb	visceras 49
Cromatografía de gases y espectrofotometría de masas	fenazone	11 ppb	visceras 50
Cromatografía de gases y espectrofotometría de masas	fenazone	0.5 ppb	visceras
Cromatografía líquida	Ivermectina	1 µg/ml	plasma y leche 45
Espectrofotometría	Carbocisteína	1.005 µg/10µg	Carne 66
Cromatografía de gas	14 C-Diuretiaziloresol	0.5 ppb	Tejidos 76
Cromatografía de gas	14 C-Diuretiaziloresol	0.5 ppb	Tejidos 77
---	DOT	0.1-1 ppb	Leche 48
Cromatografía de gases	Meclozina	0.05 µg/kg	Tejido graso 68
	Diclofenaco	0.18 µg/kg	Tejido graso 69
	Arsénico	1.45-3.15µg/g	Tejidos 67
Métodos standard	DOT	0.1 ppb	Leche 48
	Lindero	0.5-1 ppb	Leche
	Enofite	1-2 ppb	Leche
	Eumetol	0.5-1 ppb	Leche
	Paration	0.5-1 ppb	Leche
	Malatión	0.5-1 ppb	Leche

µg = microgramo

U/ml = Unidades Internacionales por mililitro

µg/kg = microgramo por kilogramo

ppb = partes por billón

ng = nanogramo

ppb = parte por billón

ng/ml = nanogramo por mililitro

µg/10g = microgramo por 10 gramos

µg/g = microgramo por gramo

CUADRO 4 (Continuación)
 NIVELES MÍNIMOS ENCONTRADOS POR DIVERSOS MÉTODOS DE RESIDUOS DE FÁRMACOS (Continuación).

MÉTODO	FÁRMACO	LÍMITES INF.		REFERENCIA
Cromatografía líquida	Tilcosina	0.1 ppm	Tejidos	57
Bioensayo	Tilcosina	0.5 ppm		
Microscópico <i>B. stearothermophilus</i>	Penicilina G	0.002 ul	Leche	40
β-lactamasas para destruir	Penicilina G	0.5 ul	Leche	44
<i>B. stearothermophilus</i> var <i>californicus</i>	Penicilina G	0.001 ul-1.0 ul/ml	Leche	42
Ensayo de Casara resolactiva	Penicilina G	0.001 ul/ml	Leche	19
<i>B. stearothermophilus</i> californicus	Penicilina G	0.001 ul/ml	Leche	26
Lactia	Cloxacilina	0.001 ug/ml	Leche	
<i>B. lutea</i>	Penicilina I	0.001 ul-1	Leche	18
<i>Micrococcus</i> luteus	Penicilina	0.001 ug/ml	Leche	53

- ug = microgramo
 ul/ml = Unidades Internacionales por mililitro
 ug/g = microgramo por kilogramo
 ppm = partes por millón
 ng = nanogramo
 ppb = parte por billón
 ng/ml = nanogramo por mililitro
 ug/10g = microgramo por 10 gramos
 ug/g = microgramo por gramo

CUADRO 1 (Continuación)
 NIVELES MÍNIMOS ENCONTRADOS POR DIVERSOS MÉTODOS DE RESIDUO DE FARMACOS.

MÉTODO	FARMACO	LÍMITE INF.	REFERENCIA
Absorción aténica y espectrofotometría.	DOT	40 ppe	Tejido graso
	Prevacidone-tioconerand	40 ppe	Tejido graso
	In	0.74 µg/g	Leche
	Cu	0.14 µg/g	Leche
	Co	0.007 µg/g	Leche
	Cr	0.246 µg/g	Leche
	Ni	0.086 µg/g	Leche
Polarografía Colorimetría Colorimetría Colorimetría Colorimetría Colorimetría Espectroscopia y colorimetría	Pb	0.009 µg	Alisientos
	Co	0.02 µg	Alisientos
	In	2 µg	Alisientos
	Cu	1-20 µg	Alisientos
	Fe	2 µg	Alisientos
	As	10 µg	Alisientos
	Sn	2.5-5 µg	Alisientos
	Hg	10 µg	Alisientos
		0.01 µg	Alisientos
		0.15 µg	Alisientos
Cromatografía gas-líquida	SDE	0.08 a 1.17 ppm	Queso
	DBT	0.11 a 1 ppm	Queso
	Selenio	243 ppe	Hígado
	Biscluro	233 ppe	Sangre
Cromatografía de gas		0.3 ppe	Grasa corporal
	DOT	---	Carne
	BDE	---	Carne
Cromatografía gas-líquido	TDE	---	Carne
	Sifenclos	0-3 ppe	Carne
	Solifenilatos		
Sifenclos	Mecanina	0.005 µg/g	Visceras
	Espectimetría	0.1 µg/g	Carne

µg = Micrograno

µl/ml = unidades internacionales por mililitro

µg/kg = micrograno por kilogramo

ppm = partes por millón

ng = nanogramo

ppe = parte por billón

ng/ml = nanogramo por mililitro

µg/10g = micrograno por 10 gramos

µg/g = micrograno por gramo

µg/ml = micrograno por mililitro

CUADRO 4. Continuación
NIVELES MÍNIMOS ENCONTRADOS POR DIVERSOS MÉTODOS DE RESIDUOS DE FÁRMACOS.

MÉTODO	FÁRMACO	LÍMITES INF.	CARNE O LECHE	REFERENCIA
Cronotografía de alta performance	Penicilina G	10 ppb	Leche	39
Cronotografía en placas áridas	Cloxacilina	0,004 ppb	Leche	
Cronotografía en placas áridas	Cloxacilina	0,02 ppb	Leche	
Cronotografía de alta performance	Cloxacilina	0,002 ppb	Leche	
Cronotografía líquida	Cloramfenicol	2 ppb	Leche	4
Cronotografía de gases	Cloramfenicol	1 ppb	Leche	
Cronotografía líquida y de gases	Cloramfenicol	2 ppb	Leche	
Cronotografía de alta performance	Cloramfenicol	1 µg/litro	Leche	76
Radioinmunoensayo	Cloramfenicol	1,5 µg/g saliva	Saliva	22
<i>S. stearotrichocolis</i>	Penicilina	0,020 U/ml	Leche	48
	Estreptomicina	0,5 U/ml	Leche	
	Tetraciclina	0,2 U/ml	Leche	
	Cloramfenicol	7,5 U/ml	Leche	
Placa de disco	Penicilina	0,005 U/ml	Leche	76
<i>S. stearotrichocolis</i>	Penicilina	0,02-0,32 U/g	Tejidos	100
<i>caseolactus</i>	Neomicina	0,025-0,2 µg/g	Tejidos	
	Clotrimazol	0,02-0,32 µg/g	Tejidos	
Placa de sensibilidad	Penicilina	1,5 U/ml	Tejidos	1
	Cloramfenicol	20 µg	Tejidos	
	Ampicilina	25 µg	Tejidos	
<i>S. stearotrichocolis</i>	Penicilina	0,001 U/ml	Leche	26
<i>caseolactus</i>				
Microbiológico de disco en placa	Penicilina	0,01 U/ml	Orina y saliva	34
	Estreptomicina	1 µg/ml	Orina y saliva	
	Tetraciclina	0,4 µg/ml	Orina y saliva	
Microbiológico	Penicilina	0,01 U/ml	Leche	49
alícuota en placa	Estreptomicina	0,1 µg/ml	Leche	
	Tetraciclina	0,05 µg/ml	Leche	
Microbiológico en tubo	Tetraciclina	0,1 U/ml	Leche	60
	Penicilina	0,001 U/ml	Leche	
	Ampicilina	0,001 U/ml	Leche	
	Dihidroestreptomicina	0,1 ppm a:	Leche	
	Gristina	0,5 U/ml	Leche	
	Cloramfenicol	0,05 ppm a:	Leche	

µg = microgramo

U/ml = unidades internacionales por mililitro

µg/g = microgramo por kilogramo

ppm = partes por millón

ng = nanogramo

ppb = parte por billón

ng/ml = nanogramo por mililitro

µg/10g = microgramo por 10 gramos

µg/g = microgramo por gramo

CUADRO 2 (Continuación)
NIVELES MÍNIMOS ENCONTRADOS POR DIVERSOS MÉTODOS DE RESIDUOS DE FÁRMACOS.

MÉTODO	FÁRMACO	LÍMITES INF.		REFERENCIA
Microbiología <i>E. subtilis</i>	Fenicilina & Estreptococina Sulfacetamida	0.01 UI 0.5 µg 0.5 µg	Carne	30
Inoculación con enzima Microbiológico <i>E. steurii</i> <i>Pseudomonas var</i> <i>calidolactis</i>	Sulfacetamida	0.01-0.5 µg/ml	Plasma	91
Microbiológico <i>E. steurii</i> <i>Pseudomonas var</i> <i>calidolactis</i>	Fenicilina	0.002-1.0 UI/ml	Leche	42
Microbiológico Estr. creche- streptococcus	Fenicilina	0.07 UI/ml	Leche	17
-----	Cefacetile	No detecto 36 hrs después.	Leche	73
Difusión en agar gel con <i>E. subtilis</i>	Cefoxitina	0.05 µg/ml	Leche	70
Microbiológico <i>E. cereus var</i> <i>cytoides</i>	Distretetraciclina	0.05 µg/ml	Leche	87
Cromatografía líquida	Distretetraciclina Tetraciclina Distretetraciclina	0.05-5 ppm	Tejidos	6
Cromatografía lí- quida con alta presión.	Tetraciclina	-----	-----	47
Cromatografía lí- quida con alta presión.	Sulfagiladina	0.2 µg/ml	Leche	64
Cromatografía de casi y espectro- metría de masas ionizadas	Sulfacetamida	0.01 ppm	Tejidos	91
Espectrofotomé- trica	Sulfonamidas	10 ppm	Tejidos	89
Cromatografía de placa delgada	Sulfonamidas	0.1 ppm	Tejidos	93
Cromatografía de casi y espectro- metría de masas.	Sulfonamidas	0.042 ppm	Tejidos	93
Cromatografía de placa delgada	Sulfonamidas	0.05 ppm	Tejidos	31
Microbiológico	Sulfanilamida	0.2 µg/ml	Tejidos	13

µg = Micrograno
 UI/ml = Unidades Internacionales
 µg/kg = micrograno por kilogramo
 ppm = partes por millen
 ng = nanogramo
 ppb = parte por billion
 ng/ml = nanogramo por mililitro
 µg/10g = micrograno por 10 gramos
 µg/g = micrograno por gramo
 µg/litro = micrograno por litro
 g/ml = gramo por mililitro

CUADRO 7
NIVELES PERMITIDOS DE RESIDUOS DE FÁRMACOS EN DIVERSOS PRODUCTOS DE ORIGEN ANIMAL.

PAIS	FÁRMACO	PPM O %	REFERENCIA	CAR. LECH.
México	Dicloro dibromuros Cuaternarios sacrido	0.25 % 25 ppa 0.00001-0.00005 %	57	LECHE
Australia	Dodo	300 µg	54	LECHE
Dada	Isoclotianida	0.010 µg/kg	53	LECHE
Francia	Bitionol	0.02 ppa	61	LECHE
Francia	Diveractina	1.2 µg/kg	95	LECHE
México	Corticosteroides	0.75 a 20 µg/animal	56	TEJIDOS
U.S.A.	Dietilstilbestrol	0.2 ppb	77	TEJIDOS
U.S.A.	Zeranol Zeranolone	0.025 µg/kg 1 µg/kg	90	TEJIDOS
Alemania	Bifenilolclorhidrato	0.14 µg/kg	32	LECHE
Australia	Organoclorine	---	62	CARNE
Argelia	DDT no cloro-dicloro- hexano	5 ppa 2 ppa	3	TEJIDOS
E. U.	Bifenilos polio- clorados	0.5 - 1.5 µg/kg	19	LECHE
Chile	Bifenilos polio- clorados	3 ppa	92	CARNE

µg = microgramo

UI/ml = Unidades Internacionales por mililitro

µg/kg = microgramo por kilogramo

ppa = partes por millón

ng = nanogramo

ppb = parte por billón

ng/ml = nanogramo por mililitro

µg/10g = microgramo por 10 gramos

µg/g = microgramo por gramo

TIEMPOS DE RETIRO DE LA ORDEÑA DE ANIMALES
SOMETIDOS A TRATAMIENTO CON DIVERSOS FARMACOS

FARMACO	NO. minimo de dias	REFERENCIA
Penicilina IM	1 dia	37
Penicilina sol. acuosa	2 dias	
Sencilina oral	4 dias	
Penicilina accion prolongada	6 dias	
Tetraciclinas	4-6 dias	
Estreptomicina	4 dias	
Cloranfencol	3 dias	
Ivermectina	28 dias	95
Corticosteroides	30 dias despues de la ultima aplic. (carne) 7 dias despues de la ultima aplic. (leche)	66
Dietilstilbestrol	120 dias	
Dietilstilbestrol	120 dias	78
No hubo nada		

CUADRO 9

LIMITES DETECTADOS PARA PENICILINA UI/ml EN DIFERENTES PAISES.
(Adaptado de Booth, J.M. (15))

PAIS	PRUEBA MAS SENCILLA	MENOR GRADO DE SENSIBILIDAD
Belgica	NG	NG
Dinamarca	0.004	0.004 †
Francia	0.005	0.005 †
FRG	0.007	0.007 †
Grecia	NI	NI
Irlanda	0.0025	0.01
Italia	NR	NR
Luxemburgo	NR	NR
Holanda	0.0025	0.02
Portugal	NG	NG
Espana	NG	NG
Reino Unido	0.01	0.01 †
Australia	0.002	0.02
Austria	NG	NG
Canada	NG	NG
Eslobovakkia	0.006	0.1
Finlandia	0.001	0.01
India	0.01	0.2
Israel	0.01	0.01 †
Japon	0.0025	0.03
Nueva Zelanda	0.001	0.003 †
Polonia	0.003	0.003 †
Sudafrica	0.004	0.006
Suecia	0.002	0.006
Suiza	0.001	0.01
USA	0.002	0.05
URSS	0.01	0.01 †

CUADRO # (continuación)
 LÍMITES INFERIORES DETECTABLES POR DIFERENTES MÉTODOS PARA DIFERENTES FÁRMACOS.

MÉTODO	FÁRMACO	LÍMITES INF.		REFERENCIA	
<u>Bactilus subtilis</u>	Tetraciclina	0.15 ul/ml	Mucoso	2	
	Estreptomicina	1.5 ul/ml			
	Fenoxiacina	0.05 ul/ml			
Deivotest <u>E. steartoteg-</u> <u>proius calico-</u> <u>lentis</u>	Penicilina	0.004 ul/ml	Leche	38	
	Cloxacilina	1.025 ug			
	Ampicilina	0.001 ug			
	Estreptomicina	8.00 ug			
	NEOMICINA	2.00 ug			
	Tetraciclina	0.200 ug			
	Distetraciclina	0.200 ug			
	Eritromicina	1.750 ug			
	Cefalosporinas	0			
	Cefepiridina	0.008 ug			
	Moxiciclina	0.5 ug			
	Rifamicina	0.050 ug			
	Retaciclina	0			
	NEOMICINA	0			
	Sentamicina	0.5 ug			
Espectromicina	12.5 ug				
Sulfá	0				
Microbiológica de cilindro en placa			Leche	98	
	<u>Sarcinalutea</u>	Penicilina			0.01 ul/ml
	<u>E. subtilis</u>	Estreptomicina			0.1 ug/ml
	<u>E. cereus</u>	Tetraciclina			0.05 ug/ml

ug = Microgramo

ul/ml = Unidades Internacionales por Mililitro

CUADRO 10
NIVELES PERMITIDOS DE RESIDUOS DE FARMACOS EN DIFERENTES PAISES.

PAIS	FARMACO	ppm o %		REFERENCIA
E.U.	Sentaaxina	Musculo 0.1 ppm Higado 0.3 ppm Fiebre y grasa 0.4 ppm	Musculo Higado Fiebre y grasa	10
	Streptomicina	0	Cabras	
	Dinacrostreptomocina	0	Leche y carne	
	Neomicina	0.25 ppm carne cabra 0.15 ppm leche	Carne de cabra Leche	
E.U.	Dicloretracilina	0.1 ppm cerdo y bovino 4 ppm cabras	Tejidos	6
E.U.	Sulfasetacina	0.1 ppm	Tejidos	91
E.U.	Ampicilina	0.01 ppm	En general	80
	Bacitracina	0.05 ppm		
	Cefapirina	0.01 ppm		
	Clortetracilina	0.1		
	Cloxacilina	0.01 ppm		
	Dinacrostreptomocina	0.09 ppm		
	Fluraltadona	0.10 ppm		
	Lincocilina	0.15 ppm		
	Neomicina	0.15 ppm		
	Novobiocina	0		
	Penicilina y sales	0		
	Sulfá e tetrovpiridocina	0		
	Tilosina	0.05 ppm		
E.U.	Sulfasetacina	0.1 ppm	En general	9
E.U.	Tilosina	0.1 ppm	Musculo	57

ppm = partes por millon

CUADRO 10 (Continuación)
 NIVELES PERMITIDOS DE RESIDUOS DE FÁRMACOS EN DIFERENTES PAÍSES (Continuación).

PAÍS	FÁRMACO	ppm o %		REFERENCIA
Nueva Zelanda	Penicilina	5,000 UI/ml	Leche	26
Ecu.	Cloramfenicol	0	Ningun prod. animal	24
ONS	Penicilina	0,01 ppm	Leche	15
	Bactracina	2 ppm		
	Cefalosporinas	0,01 ppm		
	Cloramfenicol	0		
	Cloxacilina	0,02 ppm		
	Diminopropetoxisina	0,02 ppm		
	Eratromicina	2 ppm		
	Fraxibactin	0,04 ppm		
	Neoficina	0,02 ppm		
	Neomicina	15 ppm		
	Novobioquina	15 ppm		
	Nistatin	1 ppm		
	Oleandomicina	15 ppm		
	Oxitetraociclina	1 ppm		
	Penicilinas	0,006 ppm		
	Policlinic B	2 ppm		
	Spectrocinona	2 ppm		
Sulfonamida	1 ppm			
Tetraciclina	1 ppm			
Vilostina	0 ppm			
IRLANDIA	Penicilina	0,005 UI/ml	Leche	20

UI/ml = unidades internacionales por mililitro
 ppm = partes por millón.

CURSO II
 PERSISTENCIA EN LECHE DE PREPARACIONES ANTIBIOTICAS INTRAMAMARIAS COMERCIALES.
 (Adaptado de Egan J. Neaney, N.Y. '56')

Producto	Vida media recomendada por el fabricante en horas	Persistencia del antibiótico en el cuarto tratado ** (horas)	Persistencia del antibiótico en el 50% de leche de los cuartos ** (horas)	Los niveles más altos de antibiótico en la leche de los cuartos tratados después del periodo de retiro. (UI/ml)
1	48	76	84	0.005
2	48	144	76	0.04
3	72	156	76	0.007
4	48	102	76	0.02
5	48	214	156	0.09

Producto	Ingredientes
1	Penicilina procainica, 100,000 UI; Diministreptocina (como sulfato), 100mg.
2	Penicilina procainica, 300,000 UI
3	Neomicina, 25 mg; Estreptocina, 150 mg; Penicilina, 200,000 UI; Tetraciclina 50 mg; Prechisolina, 50 mg.
4	Penicilina procainica, 300,000 UI.
5	Penicilina procainica E, 300,000 UI; Diministreptocina (como sulfato), 150 mg.

** Basado en el valor del registro individual más alto.

GRUPO II

TIEMPO DE RETIRO DE LA CARNE DE LOS ANIMALES SOMETIDOS A ALGUN TRATAMIENTO.

FARMACO	NUMERO MINIMO DE DIAS	REFERENCIA	
Fenicolina Ditroterrestreocina Clortetraciclina	3 dias + 72 horas	17	
AMINOGLICOSIDOS	Duracion y dosis del Tratamiento	Tiempo de Retiro de la Carne	18
Sentaiciclina	0.5-1.0 gq 3 veces en agua de bebida 5 gq 2 veces por 1-2 dias 5 gq 2 veces por 3-4 dias 1 gq escutaron del cuello	3 dias 14 dias 40 dias 60 dias	
Estreptomicina	0.5 gq escutaron del cuello 0.5-1.0 gq 3 veces por 3 dias 0.1-1.0 gq 3 veces por 4 dias 0.5-1.0 gq 3 veces por 4 dias	3 dias No detecto 4 dias	
Gentioestreptomicina	5 mg-1.0 gq 3 dias im	30 dias	
Neomicina	500 mg 3 veces	10 dias No detecto	
Clafaceticilina	10 horas despues	72	
Oxotetraciclina	28 dias 72 horas despues	87 87	
Sulfadiazina Sulfametoxilo	5 dias despues 10 dias despues	15 9	
Fenicolina Clotetraciclina	88 horas despues no se detecto	26	
Trimetoprim	17 dias cuando serios 19-45 dias	4	
Clafaceticilina Fenicolina Sentaiciclina Polivixina B Aminomicina Neomicina Tetraciclina Streptomycin Ditroterrestreocina Clortetraciclina Gentioestreptomicina Neomicina Clotetraciclina Sentaiciclina Polivixina B Aminomicina Neomicina Tri-sulfas Tetraciclina	4 dias 7 dias 7 dias 4 dias 4 dias 3 dias 3 dias 128 horas - 1280 ser - son 84 horas 128 horas - 1280 ser - son 12 horas 4 dias 5 dias 5 dias 7 dias 4 dias 4 dias 4 dias 4 dias 7 dias 7 dias 4 dias 4 dias 4 dias	31 3a 14 31	

CUADRO 13
EFECTO NOCIVO PRODUCIDO POR LOS DIFERENTES RESIDUOS DE FARMACOS SOBRE EL CONSUMIDOR.

SUSTANCIA	EFECTO NOCIVO	REFERENCIA
Penicilina	Alergias graves hasta choque a concentraciones de 0.10 UI/ml	17
Ivermectina	Afecciones hematológicas, depresión de SNC si atraviesa la barrera encefálica.	18
Corticosteroides	Trastornos hormonales	19
Corticosteroides	Retención placentaria, endometritis de la vaca, diseminación de organismos infecciosos, inducción de partos prematuros.	20
Diethylstilbestrol	Trastornos hormonales	21
Diethylstilbestrol	Carcinogénesis	41
Enfermedad	Envenenamiento	27
Di-fenilico polidlorado	Tóxico y produce cáncer hepático.	18
Di-fenilico polidlorado	Imunosupresión, cancerígeno, interferir hormonas esteroidales	21
4-aminocloridico hexano	Carcinogénico y abortivo	20
Residuos químicos en general.	Carcinogénesis, mutagenicidad, teratogenicidad.	16

CUADRO 13 (continuación)
**EFFECTO NOCIVO PRODUCIDO
 POR LOS DIFERENTES RESIDUOS DE FARMACOS SOBRE EL CONSUMIDOR.**

SUSTANCIA	EFFECTO NOCIVO	REFERENCIA
Penicilinas	Alergia, choque anafiláctico, efecto tóxico y resistencia bacteriana.	17
Neomicina Gentamicina Estreptomicina Dihidroestreptomicina Neomicina	Derecho vestibular y función auditiva, ototoxicidad, neurotoxicidad.	17
Sulfonamidas	Resistencia bacteriana y toxicidad.	90
Sulfonamidas	Toxicidad y alergias	9
Penicilina	Alergias, resistencia bacteriana	18
Cloramfenicol	Anemia aplásica y síndrome gris distensión abdominal, vómito, respiración irregular, hipotermia y color gris en piel, leucemia, anemia aplásica.	4
Cloramfenicol	Anemia aplásica.	
Penicilina	Alergias y sensibilización.	96
Residuos en general	Resistencia bacteriana es ilegal, patógenos potenciales anafilaxis	12
Penicilina estreptomicina Tetraciclina	Sensibilización, alergias y aparición de resistencia bacteriana.	99

ANALISIS DE LA INFORMACION.

En total se localizaron, obtuvieron y analizaron 102 artículos relacionados con el tema. En ellos la información que destaca es la de nuevas tecnologías para detectar residuos cada vez menores en leche. Esto puede tomarse como indicativo de la creciente preocupación que genera el problema de residuos en la alimentación humana. La legislación de México en su Diario Oficial de la Federación en su Reglamento de la Ley General de la Salud en Materia de Control Sanitario de Actividades, Establecimientos, Productos y Servicios en el título IV artículo 299, establece que deberá ser una ausencia total de residuos y si esta no fue la intención de los legisladores, deberá redactarse de distinta manera el artículo de dicha ley. En este sentido cabe destacar la información que se presenta en los cuadros 4.6.7.10 en los que se permiten residuos de una gran variedad de fármacos. En contraste con la situación internacional, en México no se tienen estos listados y tampoco se posee la tecnología adecuada para detectar las cantidades referidas.

Por otro lado, la infraestructura necesaria para la detección de residuos requiere definitivamente apoyo multiinstitucional, ya que por un lado se necesita exigir a los fabricantes que averigüen los tiempos necesarios de

retiro de la ordeña Cuadro 2.8 y 11 todos los fármacos que producen y bajo diversas condiciones patológicas que puedan retrasar la depuración; mientras que, por otro lado, se deberá brindar apoyo a las necesidades creadas por dichas exigencias institucionales. Este punto podrá desarrollarse mejor dentro de las universidades, las cuales por lo menos en teoría no están ligadas a intereses comerciales.

De manera global se presentan los principales métodos de determinación de residuos así como una breve explicación de los principios que los rigen y en total se presenta la información de residuos de un amplio número de fármacos entre los cuales se incluyen principalmente antibióticos y algunos otros tales como desparasitantes, hormonas, insecticidas, etc. Cuadro 6

Este estudio es un primer esfuerzo por intentar establecer las bases necesarias para orientar de alguna manera la reglamentación en cuanto al uso de fármacos en los animales de producción y los residuos de éstos hallados en los diversos productos de origen animal. Así pues se intentó establecer un puente que relacione al sector productivo con el sector legislativo, con objeto de dar un panorama general de los diversos fármacos que existen en el mercado y de los tiempos de retiro de la línea de producción.

En este estudio se intento inducir la mayoría de fármacos utilizados en el mercado, sin embargo se está en la conciencia de que no se incluyeron todos los medicamentos ni se manejaron todos los rangos, por ser esto imposible, sin embargo se intento sentar bases para estudios posteriores.

LITERATURA CITADA

1. Adetosoye, A.I. and Awad, M.M.: Characterization of haemolytic streptococci isolated from horses and cattle. Dep. Vet. Microb.: 141-147 (1987).
2. Adorna, M., Cabrer, I. y Miranda, F.: Influencia del pH de los medios de cultivo en la detección de residuos de antibioticos. Rev. Cub. Cienc. Vet. 19: 199-206 (1988).
3. Alamir, B., Venant, A. et Richou, B. L.: Evaluation des residus de pesticides organo-chlores. Rev. Méd. Vet. 161: 51-55 (1985).
4. Allen, C.J.: Liquid chromatographic assay of chloramfenicol in milk. Assoc. Off. Anal. Chem. 65: 1435-1444 (1982).
5. Allison, J.R.D.: Antibiotic residues in milk. Br. Vet. J. 141: 9-16 (1985).
6. Ashworth, R.B.: Liquid chromatographic assay of tetracyclines in tissues of food producing animals. J. Assoc. off. Anal. Chem. 68: 1013-1018 (1985).

7. Ault, J.A., Sprurgeon, T. E., Gillard, D.S. and Mallison III, E.T.: Multircoide gas chomatographic method for determining organochlorire pesticidas in meats: Validation study for swine and beef Fats. J. Assoc. off. Anal. Chem., 68: 941-944 (1985).
8. Baker, A.P. and Betteridge, d.: Dhotuelectron spectroscopy. Pergamon Preis, Oxford Gran Bretaña (1972).
9. Bevill, R.F.: Sulfonamid residues in domestic animals. J. Vet. Pharmacol. Therap., 12: 21-252 (1989).
10. Bhandari, S.R. and Khanina, P.N.: Studies on residues of pesticides and antibiotics in milk and their public health significance. FAO. WHO., 243: 122 (1978).
11. Billon, J.: Recherche, identification et dosage des residus O'antibiotiques Dens le lait. Rec. Med. Vét., 157: 169-174 (1984).
12. Bishop, J.R., Bodine, A.B., O'Dell, G.D., and Janzen, J.J.: Retention data for antibiotics commonly used for bovine infections. J. Dairy. Sci., 67: 437-439 (1984).

13. Boakman, M., Nouws, J.F.M. and Vree, T. B.:
Pharmakinetics of swphanilamide and its tree
acetylmetabolites in dwry cows and calves. The
Veterinary quarterly.. 0: 143-154 (1987).
14. Boot, J.M.: Intramammary antibiotic preparations and
their with halding times. Vet. Rec., January 11: 34-35
(1987).
15. Booth, J.M. and Harding, F.: Testing for antibiotic
residues in milk Vet. Rec., 119: 565-569 (1986).
16. Buck, W.B.: Inadvertent residues in food animals
resulting from contamination or adulteration of feeds.
U.S. Animal Health, Assoc., 377-388 (1982).
17. Burgat-Sacaze, V.: Resique d'Accidents allergiques dus
aux residus. Recl. Méd. Vet. Ec. Alfort.. 151: 187-190
(1981).
18. Cook, R.C. Katz, K.W., Meara, P.J.: The incidence and
sources of penicillin in milk supplied to the city of
Johannesburg. Jl. S. Afr. Vet. Ass., 7: 205-207 (1976).

19. Cordova, V. y Garcia Roche, M.O.: Algunas consideraciones sobre el riesgo de la contaminación de los alimentos de origen animal con bifenilos policlorados. Rvta. Cub. Cienc. Vet., 19: 207-212 (1988).
20. Coulson, A. and Rochford, J.R.: Testing for antibiotic residues in milk following treatment with a multingredient intramammary preparation. Irish Veterinary Journal., 39: 111-112 (1981).
21. Dotter, A.B.: Cloranfenicol residues detected by radioimmunesay. J.Dairy Sci. 71: 1691-1699 (1988).
22. Dotter, A.B.; Kroker, R. and Somogyi, A.: Radioimmunoassay of chloranphenicol in the saliva of lactatin cows. Bundesgesundheitsblatt., 30:61-65 (1987).
23. Edds, D.G.T.: Toxicidad de la drogas y aditivos en animales. 124-128.
24. Egan, J. and O'Connor, F: The persistence of commercial antibiotic preparations in milk following intramammary infusión. Ir. Vet. J., 34: 133-136 (1980).

25. Egan, J. and O'Connos, F.: The significance of equipment-borne residues as a source of contamination of milk following intramammary and parenteral antibiotic treatment of dairy cows. Ir. Vet. J. 39: 71-7 (1985).
26. Egan, J., Meaney, W.J.: Persistence of detectable residues of penicillin and cloxacillin in normal and mastitic quarters following intramammary infusion. Vet. Rec. 116: 436-438 (1985).
27. Fitzgerald, P.R., Peterson, J. and Lue-Hing, C.: Heavy metals in tissues of cattle exposed to sludge-treated pastures for eight years. Am. J. Vet. Res. 46: 703-707.
28. Flett, M. St. C.: Physical aids to the organic chemist. Elsevier publishing, N.Y. USA, (1962).
29. Franklin, A., Horn, R.M., Obel, N., Otenson, K., Astrom, G.: Concentrations of penicillin and spiramicyn in bovine udder tissue liquids. Am. J. Vet. Res. 47:804-807 (1986).
30. Gesche, E.: Detección de residuos de antibacterianos en carne. Técnica del Bacillus subtilis B.G.A. Monografías Méd. Vet. 8: 1-5 (1986).

31. Haagsma, N., Dieleman, B. and Gortemaker, B.G.M.: A rapid thin layer chromatographic screening method for five sulfonamides in animal tissues. Vet. Q., 6: 8-12 (1984).
32. Heeschen, W., Blüthgen, A. and Nijhuis, H.: Polychlorinated biphenyls in milk and dairy products. Bundesanstalt für Milch Forschung., 14: 60-69 (1985).
33. Heotis, J. P., Mertz, J. L. Herrett, R. J. Diaz, J. R., Van Hart, D. C. and Olivard, J.: Specific programmed Multiple Development Thin Layer Chromatography of Furazolidone in Chicken, Turkey, Swine, and Bovine Tissues: Collaborative Study. J. Assoc. off. Anal. Chem., 63: 720-726 (1980).
34. Hernández, C.G.: Frecuencia de bovinos positivos a residuos de antibióticos en la orina en rastros del Valle de México. Tesis de Licenciatura. Fac. de Med. Vet. y Zoot. Universidad Nacional Autónoma de México. México, D. F., 1985.
35. Hill, B.M. and Small, J.M.: Antibiotic residue release at the beginning of lactation following dry cow therapy. N.Z. Vet. J., 33: 105-107 (1984).

36. Hill, B.M., Jagusch, K.T., Rajan, L. and Kidd, G.T. Antibiotic residues in goats milk following intramammaryt treatment N. Z. Vet.J., 32: 130-131 (1984).
37. Jepsen, A.: Residuos de antisepticos y antibióticos en la leche. Lacteos Mexicanos., (1964).
38. Jones, G.M. and Seymour, E.H.: Cowside antibiotic residue testing. J.Dairy Sci., 71: 1691-1699 (1988).
39. Kaneene, J.B. and Ahl, A.S.: Drug residues in Dairy cattle industry: Epidemiological evaluation of factors influencing their occurrence., J.Dairy.Sci., 70:2176-2180 (1987).
40. Kinabo, C.D.B.: Relay bioavacilability and toxicity of isometamidium residues: a medel for human visk assesment. Vet. Hum. Toxicol., 31: 417-421 (1989).
41. Kolbye, A.C.: Zerotolerance concept as it relates to hormonal residues in animal products. J. animal Sci., 40: 1258-1262 (1975).
42. Korycka-Dahl, M., Richardson, T. and Bradley, R.L.: Use of microbial β -lactamasa to destroy penicillin added to milk. J.Dairy Sci., 68: 1910-1916 (1985).

43. Kosikowski, F.V. and Jiménez-Flores, R.: Removal of penicillin G. from Contaminated milk by ultrafiltration. J.Dairy Sci., 68: 3224-3233 (1985).
44. Lee, M.P. and Richardson, T.: Preparation and characterization of immobilized β -lactamase for destruction of penicillin in milk. J.Dairy Sci., 70:232-239 (1986).
45. Lehmann, R.P.: Overall comments. J.An.Sci., 40:1278-1280 (1975).
46. Letters published.: Residuos antibióticos en leche. Vet.Rec., 19:568 (1981).
47. Lin, S.Y.: Detection of tetracyclines by high performance liquid chromatography. Taiwan J.Vet. and Anim. Husb., 46: 27-42 (1985).
48. Livingston, R.C.: Antibiotic residues in animal-derived food. J. Assoc. off. Anal. Chem., 68: 966-967 (1985).
49. Lynch, M.J. and Bartolucci, S.R.: Electron capture gas-liquid chromatographic determination of morantel related residues in bovine liver. J.Assoc. of Anal. Chem., 65:1435-1444 (1982).

50. Lynch, M.J. and Bartolucci, S.R.: Identification and confirmation of Pyrantel and morantel related residues in liver by gas chromatography-mass spectrometry with selected ion monitoring. J.Assoc. of Anal. Chem., 65:640-646 (1982).
51. Martinez, E.E. and Shimada, W.: Determination of Monensin Sodium residues in beef coliver tissue by liquid chromatography of a fluorescent derivative. J.Assoc. of Anal. Chem., 68: 1149-1153 (1985).
52. Martínez, E.E. and Shimada, W.: Liquid chromatographic determination of multiresidue monensin, salino myacin, naracin, and lasolacid, in beef liver tissue. J.Assoc. of Anal. Chem., 69: 637-641 (1986).
53. Mc. Clary, D.G.: Bacillus stearothemophilus disk assay detection of penicillin in milk of dairy cows after postestruaI intrauterine infusion. Am. J. Vet. Res., 45:416-419 (1984).
54. Mccaughan, G.J. Laurie, R.W., Martín,M.C. and Hooper M.W.: Iodine in milk of cows after intrauterine infusion of lugols solution. Aust. Vet. J., 61: Zoo (1984).

55. Medina, F.C., Dos Santos, F.C. y Rodriguez, R.: Prevalence of antibiotic residues in milk, type, B and C marketed in Belo Horizonte, Brasil, 1978. Arq. Esc. Vet. UFMG., 34: 203-206 (1982).
56. Milhaud, G.: Traitement des Mammites: Pharmacocinetique des médicaments utilisés et conséquences. Recl.Med.Vet. Ec.Alfort., 161:579-585 (1985).
57. Moats, W.A., Harris, E.W. and Steele, N.C.: Comparison of liquid chromatographic and bioassay procedures for determining depletion of intramuscularly injected tylosin. J.Assoc. of Anal. Chem., 68: 413-416 (1985).
58. Moats, W.A.: Detection and semiquantitative estimation of penicillin G and Cloxacillin in milk by thin-layer chromatography. J. Agric. Food. Chem., 3: 1348-1350 (1983).
59. Moats, W.A.: Determination of penicillin G in milk by high-performance liquid chromatography with automated liquid chromatographic cleanup. Journal of chromatography., 507:177-185 (1990).
60. Moretain, J.P.: Cinétique and Elimination des résidus d'antibiotiques dans le lait après traitement thérapeutique. Rév. Méd. vet., 197: 199-204 (1981).

61. Mourot, D., Dagorn, M. and Delepine, B.: Drua residues in animal tissues. J.Assoc. of Anal. Chem., 70: 810-812 (1987).
62. Neuman, G.B.:The ocurrence and variation of organochlorine pesticide residues detected in australian livestock at slawghter. Aust. Vet. J., 65: 299-302 (1988).
63. Noa, M y Alfonso, H.A.: Período de eliminación de oxiclozanida en leche bovina. Res. Salud Anim., 10: 27-32 (1988).
64. Nouws, J.F.M., Ures, T.B., Breukink, H.J., Baakman, M. Driessens, F. and Smulders, A.: Dase clepedent disposition of sulphonamide and of its N4-acetyl and hidroxy metabolites in plasma and milk dairy cows Vet. Q., 7:177-185 (1985).
65. Novak, N.F., Gilmore, T.M. and Parsons, J.G.:Dye marked antibiotics for lactating cow mastitis therapy. J.Dairy.Sci., 67:1842-1849 (1984).
66. Ocampo, L., Nuñez, E. y Villagrán, C.: Determinación corticosteroides en carne de bovino destinada al abasto. Veterinaria Méx., 9: 51-54 (1978).

67. Petrovic, I., Mihelic, F. and Masina, T.: Determination of arsenic in muscles and liver of some fresh water fish. Tijdschr. Diergenees Kol., 112: 1243-1245 (1987).
68. Petterson, D.S., Casey, R.H. Ebell, G.F. and Mc Intyre, B.L.: Residues in beef cattle accidentally exposed to commercial heptachlor. Aust. Vet. J., 65: 50-53 (1988).
69. Petzer, I. Van Staden, J.J., Giesecke, W.H.: Tissue reaction and residues in slaughter cattle after administration of longacting oxytetracycline formulations. Journal of the South African Veterinary Association., 55: 107-111 (1984).
70. Prades, M., Brown, M.P., Gronwall, R. and Miles, N.S.: Pharmacokinetics of sodium cephalosporin in lactating dairy cows. Am. J. Vet. Res., 49: 1888-1890 (1988).
71. Presented at Joint Meeting of the FAO Panel of experts on Pesticide residues in food and the environment and the WHO expert group on pesticide residues. Rome. (Italy). Mecarbam. FAO Plant, Prod. Prot. Pap. 78: 225-226 (1986).

72. Presented at Joint Meeting of the FAO Panel of experts on Pesticide residues in food and the environment and the WHO expert group on pesticide residues, Rome, (Italy). 29 Sep-8-Oct. Cypermethrin. FAO Plant. Prod. Prot. Pap. 78: 139-144 (1986).
73. Riboldi, F. and Pignattelli, P.: Mammary diffusion of Cefacetrile. Obiettivo Documenti Veterinari, 8: 67-68 (1987).
74. Roberts, N.D.: Nuclear Magnetic Resonance. McGraw Hill Book Company, Inc. N.Y. USA (1959).
75. Rosiles, M.R.: Residuos de sustancias químicas en alimentos de origen animal 114-122.
76. Ruiz, J.C., Harris, E.W. and Steele, N.C.: Determination of clovanfenicol by high-performance liquid chromatography with automated liquid chromatographic cleanup. Journal of Chromatography, 507: 177-185 (1990).
77. Rumsey, T.S., Oltjen, R.R., Kozar, A.S., Daniels, T.L. and Asachbacher, P.W.: Fate of radiocarbon in beef steers implanted with ^{14}C -Diethylstilbestrol. J. Anim. Sci., 40: 550-560 (1975).

78. Rumsey, T.S., Oltjen, R.R., Kozar, A.S. Daniels, T.L.: Depletion patterns of radioactivity and tissue residues in brett cattle after tha withdrawal of oral 14C-Diethylstilbestrol. S. Anim. Sci., 40: 539-549 (1975).
79. Ryan, J.J., Wildman, E.E., Duthie, A.H. and Atherton, H.V.: Detection of penicillin, cephapirin and cloxacillin in commingled raw milk by the spot test. J.Dairy.Sci., 69:1510-1517 (1986).
80. Sánchez, R.L. Fuentes, H.V.O., Sumano, L.H. y Reza, G.C.: Detección de residuos de sulfonamidas en carne y visceras de bovinos sacrificados en rastros del D.F. y zona metropolitana. Revista Vet. Mex., 19: 35-38 (1988).
81. Seymour, E.H.: Persistence of residues in milk following antibiotic treatment of dairy cattle. J. dairy Sci., 71: 2292-2296 (1988).
82. Seymour, E.H. and Jones, G.M.: Comparisions of on-farm screening test for detection of antibiotic residues. J. Dairy. Sci.: 71: 539-544 (1988).

83. Simpson, R.M., Suhre, F.B. and Shefer, J.W.: Quantitative gas chromatographic mass spectrometric assay of tve sulforam de residues in animal tissue. J. Assoc. off. Anal. Chem., 68: 23-26 (1985).
84. Singer, C.J. and Katz, S.E.: Microbiological assay for chloranphenicol residues. J. Assoc. off. Anal. Chem., 68:1037-1041 (1985).
85. Singh, P., Bhanu, P.R. and Sharkov, N.: Enzyme immuno-assay for screening of sulfamethazine in swine. J. Agric. Food Chem., 37: 109-114 (1989).
86. Skurikhin, I.M.: Methods of analysis for toxic elements in food products: Mineralization methods to determine heavy metals and arsenic according to the USSR Standard. J. Assoc. off. Anal. Chem., 72:286-289 (1989).
87. Slee, K.J. and Brightling, P.: Antibacterial activity cows milk following therapy with oxytetracycline uterine pessaries. Aus. Vet. J., 57: 143-144 (1981).

88. Snaikih, B. and Allen, E.H.: Overview of physicalchemical methods for determining aminoglycoside antibiotics in tissues and fluids of food-producing animals. J. Assoc. off. Anal. Chem., 68: 1007-1013 (1985).
89. Sozzi, T. and Smiley, M.B.: Antibiotic resistences of yogurt starter cultures streptococcus thermophilus and lactobacillus bulgaricus.. Appl. Enviro. Microbiol., 40: 862-865 (1980).
90. Special report.: Scientific report on anabolic agents in animal production. Vet. Rec., October 24: 3891 (1987).
91. Stout, S.J., Steller, W.A., Manuel, A.J., Poeppel, M.O. and Da Cunha, A.R.: Confirmatory method for Sulfamethazina residues in cattle and swine tissues, using gas chromatography-chemical ionization mass spectrometry. J. Assoc. off. Anal. Chem., 67: 142-144 (1984).
92. Tamayo, C.R., Montes, S.L., Pinto, C.M. y Cristi, V.R.: Determinación de residuos de bifenilos policlorinados en carnes bovinas de la IX y X regiones. Chile. Arch. Med. Vet. 19: 21-25 (1987).

93. Thomas, M.H., Soroka, K.E. and Thomas, S.H.: Quantitative thin layer chromatographic multisulfonamide screening procedure. J. Assoc. off. Anal. Chem., 66:881-883 (1983).
94. Thorogood, S.A. Wood, P.D.P. and prentice, G.A.: An evaluation of the Charmtest-a rapid method for the detection of penicillin in milk. Journal of Dairy Research., 50: 185-191 (1983).
95. Toutain, P.L., Campan, M. Gaodtier, P. and Aluineire, M.: Kinetic and insecticidal propertics of ivermectin residues in the milk of dairy cows. J. Vet. Pharmacol. Therap., 11: 288-291 (1988).
96. Vargas, G.R.: Principales trastornos causados en la población por el consumo de productos alimentarios de origen animal contaminados con antibióticos. Memorias Problematíca de los antimicrobianos en la Medicina Veterinaria., 8-34 (1984).
97. Velázquez, Q.F. y Pérez, D.M.: Distribución de antibióticos agregados experiementalmente a la leche, en los derivados, crema, caseína, suero. Téc.Pecu.Méx. 40:61-64 (1982).

ESTA TESIS NO DEBE
SALIR DE LA BIBLIOTECA

98. Velázquez, Q.F. y Pérez, D.M.: Evaluación del procedimiento microbiológico de cilindros en placa para la determinación de residuos de penicilina, estreptomycin y tetraciclina en leche. Técnica Pecuaria., 40: 61-67 (1981).
99. Velázquez, Q.F., Pérez, D.M. y González, S.R.: Investigación de residuos de antibióticos en leche pasteurizada y envasada que se consume en el área metropolitana. Sal.Pub.Méx., 22: 91-99 (1980).
100. Vilim, A.B. and Larocque, L.: Determination of penicillin G, ampicillin and Cephapirin residues in tissues. J. Assoc. off. Anal. Chem., 66: 176-179 (1983).
101. Walton, J.R.: Antibiotic residues in milk. Personal viewpoint. Br.Vet.J., 143:485-486 (1987).
102. Watson, A.D.J., VanGogh, H., Van Deurzen, E.J.M., Van Duin, C.T.M. and Van Miert, A.J.: Pharmacokinetics of three sulphonamides in ruminant and preruminant kids. Res.Vet.Sci., 43:208-216 (1987).

103. Ziv, G.: Pharmacokinetic concepts for systemic and intramammary treatment in lactating and dry cow. In: Dodol, F.M.; Griffin, T.K. and Izingwal, R.G. Proc. Int. Dairy Fend. 85: 314-340 (1975).
104. Z. Rasmnssen, F.: Studies on the mammary excretion and absortion of drugs. Carl F. Mortensen. Copenhagen (1966).