

**UNIVERSIDAD NACIONAL JORGE BASADRE GROHMANN - TACNA**

**Escuela de Posgrado**

**Maestría en Desarrollo Agrario**

**ESTUDIO DE LOS NIVELES DE RESIDUOS DE ANTIBIÓTICOS  
EN MÚSCULO E HÍGADO DE POLLOS BENEFICIADOS  
EN LA CIUDAD DE TACNA, 2011**

**TESIS**

**PRESENTADA POR:**

**MV. LUIS ALBERTO BARRIOS MOQUILLAZA**

**Para optar el Grado Académico de:**

**MAESTRO EN CIENCIAS (*MAGÍSTER SCIENTIAE*)  
CON MENCIÓN EN DESARROLLO AGRARIO**

**TACNA - PERÚ**

**2012**

**UNIVERSIDAD NACIONAL JORGE BASADRE GROHMANN – TACNA**

**ESCUELA DE POSGRADO**

**MAESTRÍA EN DESARROLLO AGRARIO**

**“ESTUDIO DE LOS NIVELES DE RESIDUOS DE ANTIBIÓTICOS  
EN MÚSCULO E HÍGADO DE POLLOS BENEFICIADOS  
EN LA CIUDAD DE TACNA, 2011”**

**TESIS SUSTENTADA Y APROBADA EL 17 DE FEBRERO DEL 2012,  
ESTANDO EL JURADO CALIFICADOR INTEGRADO POR:**

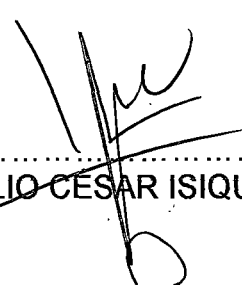
**PRESIDENTE**

  
.....  
Dra. RINA MARÍA ÁLVAREZ BECERRA

**SECRETARIO**

  
.....  
Mgr. CECILIO MAURO HURTADO QUISPE

**MIEMBRO**

  
.....  
Dr. JULIO CÉSAR ISIQUE CALDERÓN

**ASESOR**

  
.....  
Dr. RODOLFO OROS CARRASCO

## **DEDICATORIA**

A Dios, por permitirme  
concluir con este trabajo para  
mi desarrollo como  
profesional.

A mi familia por a su apoyo y  
comprensión.

## **AGRADECIMIENTO**

Ante todo a Dios por darme las fuerzas necesarias, en el momento que más las necesite.

Al Dr. Rodolfo Oros Carrasco por su asesoramiento y apoyo en la realización de este trabajo.

A mis compañeros de estudios por su apoyo constante y desinteresado en la elaboración del trabajo.

A todos aquellos que de una u otra manera colaboraron con el logro de esta meta.

## ÍNDICE GENERAL

	Pág.
DEDICATORIA.....	i
AGRADECIMIENTO.....	ii
ÍNDICE GENERAL.....	iii
RESUMEN.....	xx
ABSTRACT.....	xxii
INTRODUCCIÓN.....	01

### CAPÍTULO I

#### PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

1.1 Descripción del problema .....	06
1.1.1. Antecedentes del problema .....	13
1.1.2 Problemática de la investigación.....	15
1.2 Formulación del problema .....	17
1.3 Justificación e importancia .....	18
1.4 Alcances y limitaciones .....	19
1.5 Objetivos.....	19
1.5.1 Objetivo General .....	19

1.5.2	Objetivos Específicos.....	19
1.6	Hipótesis.....	20

**CAPÍTULO II**  
**MARCO TEÓRICO**

2.1.	Antecedentes del estudio .....	23
2.2.	Bases teóricas.....	63
2.3.	Definición de términos .....	113

**CAPÍTULO III**  
**MARCO METODOLÓGICO**

3.1.	Tipo y diseño de la investigación.....	123
3.2.	Lugar de estudio.....	123
3.3.	Población y muestra .....	124
3.4.	Operacionalización de variables.....	126
3.5.	Materiales y métodos para la recolección de datos.....	128
3.6.	Procesamiento y análisis de datos .....	142

**CAPÍTULO IV**  
**RESULTADOS Y DISCUSIÓN**

<b>4.1. Resultados de laboratorio .....</b>	<b>143</b>
4.1.1. Niveles de fluoroquinolonas en músculo e hígado de pollo en mercados de Tacna.....	148
4.1.1.1. Niveles de fluoroquinolonas en músculo de pollos en mercados de Tacna.....	148
4.1.1.2 Niveles de fluoroquinolonas en hígado de pollos en mercados de Tacna .....	152
4.1.2. Niveles de tetraciclina en músculo e hígado de pollo en mercados de Tacna .....	158
4.1.2.1 Niveles de tetraciclina en músculo de pollos en mercados de Tacna .....	158
4.1.2.2 Niveles de tetraciclina en hígado de pollos en mercados de Tacna .....	161
4.1.3. Niveles de betalactámicos en músculo e hígado de pollo en mercados de Tacna .....	166

4.1.3.1. Niveles de betalactámicos en músculo de pollo en mercados de Tacna .....	166
4.1.3.2. Niveles de betalactámicos en hígado de pollo en mercados de Tacna .....	170
4.1.4. Niveles de sulfamidas en músculo e hígado de pollo en mercados de Tacna.....	174
4.1.4.1. Niveles de sulfamidas en músculo de pollo en mercados de Tacna .....	174
4.1.4.2. Niveles de sulfamidas en hígado de pollo en mercados de Tacna .....	178
4.1.5. Niveles de nitrofuranos en músculo e hígado de pollo en mercados de Tacna .....	182
4.1.5.1. Niveles de nitrofuranos en músculo de pollo en mercados de Tacna .....	182
4.1.5.2. Niveles de nitrofuranos en hígado de pollo en mercados de Tacna .....	186
<b>4.2. Resultados de encuestas .....</b>	<b>190</b>
4.2.1. Frecuencia de consumo de carne de pollo -Tacna.....	190
4.2.2. Frecuencia de consumo de hígado de pollo - Tacna.....	192

4.2.3. Consumo de otras menudencias de pollo - Tacna .....	193
4.2.4. Conocimiento del uso de antibióticos en la crianza de pollo.....	194
4.2.5. Conocimiento de la finalidad del uso de antibióticos en la crianza de pollo.....	196
4.2.6. Conocimiento del tipo de antibiótico usado en la crianza de pollo .....	197
4.2.7. Conocimiento del efecto del consumo de carne de pollo con residuos de antibióticos .....	199
<b>4.3. Contratación de hipótesis .....</b>	<b>200</b>
4.3.1. Hipótesis general.....	201
4.3.2. Hipótesis específicas .....	201
4.3.2.1. Contratación de hipótesis específica 01.....	201
4.3.2.2. Contratación de hipótesis específica 02.....	205
4.3.2.3 Contratación de hipótesis específica 03.....	208
4.3.2.4. Contratación de hipótesis específica 04.....	211
4.3.2.5. Contratación de hipótesis específica 05.....	214

<b>CONCLUSIONES</b> .....	218
<b>RECOMENDACIONES</b> .....	222
<b>REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS</b> .....	225
<b>ANEXOS</b>	

## ÍNDICE DE TABLAS

		Pág.
Tabla	1 Colocación de pollos BB línea de carne según departamento	08
Tabla	2 Lista de sustancias farmacológicamente activas cuyos LMR se han establecido según el reglamento del Consejo Europeo 2758/99 (modificación del 23.12.99 del r2377/90)	25
Tabla	3 Lista de sustancias farmacológicamente activas para las que no puede establecerse límite máximo alguno	27
Tabla	4 Antibióticos más usados en medicina avícola.	66
Tabla	5 Clasificación de las quinolonas.	69
Tabla	6 Clasificación de las tetraciclinas según su descubrimiento.	76
Tabla	7 Clasificación de los betalactámicos y sus vías de administración.	88

Tabla	8	Clasificación de las sulfonamidas según su acción	92
Tabla	9	Métodos estandarizados.	99
Tabla	10	Descripción de materiales receptores y materiales transductores.	104
Tabla	11	Efectos adversos de los betalactámicos.	111
Tabla	12	Distribución de mercados y número de muestras tomadas.	125
Tabla	13	Valores de antibiótico en músculo e hígado de pollo beneficiados en la ciudad de Tacna, expresados en ug/kg.	144
Tabla	14	Nivel de fluoroquinolona en músculo de pollo en mercados de Tacna-frecuencia y porcentaje.	149
Tabla	15	Tabla de contingencia * nivel de fluoroquinolona en músculo de pollo en mercados de Tacna.	150
Tabla	16	Nivel de fluoroquinolona en hígado de pollo en mercados de Tacna-frecuencia y porcentaje	152

Tabla	17	Tabla de contingencia * nivel de fluoroquinolona en hígado de pollo en mercados de Tacna.	154
Tabla	18	Nivel de tetraciclina en músculo de pollo en mercados de Tacna -frecuencia y porcentaje.	158
Tabla	19	Tabla de contingencia * nivel de tetraciclina en músculo de pollo en mercados de Tacna.	159
Tabla	20	Nivel de tetraciclina en hígado de pollo en mercados de Tacna -frecuencia y porcentaje.	161
Tabla	21	Tabla de contingencia * nivel de Tetraciclina en hígado de pollo en mercados de Tacna	163
Tabla	22	Nivel de betalactámicos en músculo de pollo en mercados de Tacna-frecuencia y porcentaje	166
Tabla	23	Tabla de contingencia * nivel de betalactámicos en músculo de pollo en mercados de Tacna	168
Tabla	24	Nivel de betalactámicos en hígado de pollo en mercados de Tacna–frecuencia y Porcentaje	170
Tabla	25	Tabla de contingencia * nivel de betalactámicos en hígado de pollo en mercados de Tacna	171

Tabla	26	Nivel de sulfamidas en músculo de pollo en mercados de Tacna – frecuencia y porcentaje.	175
Tabla	27	Tabla de contingencia * nivel de sulfamidas en músculo de pollo en mercados de Tacna	176
Tabla	28	Nivel de sulfamidas en hígado de pollo en mercados de Tacna– frecuencia y porcentaje	178
Tabla	29	Tabla de contingencia * nivel de sulfamidas en hígado de pollo en mercados de Tacna	180
Tabla	30	Nivel de nitrofuranos en músculo de pollo en mercados de Tacna – frecuencia y porcentaje	183
Tabla	31	Tabla de contingencia * nivel de nitrofuranos en músculo de pollo en mercados de Tacna.	184
Tabla	32	Nivel de nitrofuranos en hígado de pollo en mercados de Tacna – frecuencia y porcentaje.	186
Tabla	33	Tabla de contingencia * nivel de nitrofuranos en hígado de pollo en mercados de Tacna.	187
Tabla	34	Frecuencia de consumo de carne de pollo-Tacna.	190
Tabla	35	Frecuencia de consumo de hígado de pollo-Tacna.	192

Tabla	36	Consumo de otras menudencias de pollo-Tacna.	193
Tabla	37	Conocimiento de uso de antibiótico en la crianza de pollo.	194
Tabla	38	Conocimiento de la finalidad del uso de antibióticos en la crianza de pollo.	196
Tabla	39	Conocimiento del tipo de antibióticos usados en crianza de pollo.	197
Tabla	40	Conocimiento de los efectos del consumo de carne de pollo con residuos de antibióticos.	199
Tabla	41	Nivel de fluoroquinolonas en músculo de pollo - Pruebas de Chi-cuadrado.	202
Tabla	42	Nivel de fluoroquinolonas en hígado de pollo- pruebas de Chi-cuadrado.	204
Tabla	43	Nivel de tetraciclina en músculo de pollo- pruebas de Chi-cuadrado.	206
Tabla	44	Nivel de tetraciclina en hígado de pollo- pruebas de Chi-cuadrado.	207
Tabla	45	Nivel de betalactámicos en músculo de pollo- pruebas de Chi-cuadrado.	209

Tabla	46	Nivel de betalactámicos en hígado de pollo- pruebas de Chi-cuadrado.	210
Tabla	47	Nivel de sulfamidas en músculo de pollo- pruebas de Chi-cuadrado.	212
Tabla	48	Nivel de sulfamidas en hígado de pollo - pruebas de Chi-cuadrado.	213
Tabla	49	Nivel de nitrofuranos en músculo de pollo - pruebas de Chi-cuadrado.	215
Tabla	50	Nivel de nitrofuranos en hígado de pollo - pruebas de Chi-cuadrado	216

## ÍNDICE DE FIGURAS

		Pág.
Figura 1	Comportamiento del consumo per cápita del sector avícola nacional desde del 2001 al 2006.	7
Figura 2	Estimación del consumo y la distribución del uso de antibióticos en la Unión Europea y Suiza.	66
Figura 3	Estructura química de las quinolonas	70
Figura 4	Estructura química de las tetraciclinas.	75
Figura 5	Estructura química de los betalactámicos.	82
Figura 6	Estructura química de las sulfonamidas.	91
Figura 7	Estructuras químicas de los nitrofuranos precursores, sus metabolitos y 2 – NBA derivados.	96
Figura 8	Ensayo de inmunocromatografía.	101
Figura 9	Nivel de fluoroquinolonas en músculo de pollo en mercados de Tacna -frecuencia y porcentaje	150
Figura 10	Nivel de fluoroquinolonas en músculo de pollo en mercados de Tacna	152

Figura 11	Nivel de fluoroquinolonas en hígado de pollo en mercados de Tacna- frecuencia y porcentaje	153
Figura 12	Nivel de fluoroquinolonas en hígado de pollo en mercados de Tacna.	155
Figura 13	Nivel de tetraciclina en músculo de pollo en mercados de Tacna- frecuencia y porcentaje	159
Figura 14	Nivel de tetraciclinas en músculo de pollo en mercados de Tacna.	161
Figura 15	Nivel de tetraciclina en hígado de pollo en mercado de Tacna- frecuencia y porcentaje	162
Figura 16	Nivel de tetraciclina en hígado de pollo en mercados de Tacna.	164
Figura 17	Nivel de betalactámicos en músculo de pollo en mercados de Tacna- frecuencia y porcentaje	167
Figura 18	Nivel de betalactámicos en músculo de pollo en mercados de Tacna	169
Figura 19	Nivel de betalactámicos en hígado de pollo en mercados de Tacna- frecuencia y porcentaje	171

Figura 20	Nivel de betalactámicos en hígado de pollo en mercados de Tacna.	173
Figura 21	Nivel de sulfamidas en músculo de pollo en mercados de Tacna- frecuencia y porcentaje	176
Figura 22	Nivel de sulfamidas en músculo de pollo en mercados de Tacna contingencia.	178
Figura 23	Nivel de sulfamidas en hígado de pollo en mercados de Tacna-frecuencia y porcentaje	179
Figura 24	Nivel de sulfamidas en hígado de pollo en mercados de Tacna.	181
Figura 25	Nivel de nitrofuranos en músculo de pollo en mercados de Tacna-frecuencia y porcentaje	183
Figura 26	Nivel de nitrofuranos en músculo de pollo en mercados de Tacna.	185
Figura 27	Nitrofuranos en hígado de pollo- frecuencia y porcentaje	187
Figura 28	Nivel de nitrofuranos en hígado de pollo en mercados de Tacna.	189

Figura 29	Frecuencia de consumo de carne de pollo – Tacna.	191
Figura 30	Frecuencia de consumo de hígado de pollo – Tacna.	193
Figura 31	Consumo de otras menudencias de pollo –Tacna.	194
Figura 32	Conocimiento de uso de antibiótico en crianza de pollo.	195
Figura 33	Conocimiento de la finalidad de antibióticos en la crianza de pollo	197
Figura 34	Conocimiento del tipo de antibióticos usados en crianza de pollo.	198
Figura 35	Conocimiento de los efectos del consumo de carne de pollo con residuos de antibióticos.	200

## **ÍNDICE DE ANEXOS**

- Anexo 1 Formato de envío de muestras de laboratorio
- Anexo 2 Hoja de encuesta

## RESUMEN

El presente estudio realizado en la ciudad de Tacna, consistió en hacer un muestreo de carne e hígado de pollo en 5 mercados haciendo un total de 20 muestras, que fueron procesadas mediante la técnica de cromatografía líquida de alta resolución (HPCL) y los resultados fueron confrontados con los valores de los límites máximos de residuos (LMRs) estipulados por las normas del consejo de las comunidades europeas. Se evaluó los niveles de residuos de 05 antibióticos: Fluoroquinolonas, tetraciclinas, betalactámicos, sulfamidas y nitrofuranos; determinándose porcentajes de niveles no superiores y superiores a los LMRs estipulados. De manera paralela se realizó una encuesta en los alrededores de los mercados incluidos en la investigación a un total de 100 consumidores. Con la finalidad de tener idea del conocimiento que poseen sobre consumo productos cármicos, uso de antibióticos y sus consecuencias en la salud pública. Las conclusiones fueron: el 100% de las muestras tanto de musculo, como de hígado de pollo presentan ciertos niveles de residuos de uno o más antibióticos; lo cual podría constituirse en un serio riesgo para la salud de los consumidores,

causando problemas como resistencia bacteriana, hipersensibilidad, problemas digestivos y de otros tipos; así mismo se conoció que a nivel de la ciudad de Tacna, el consumo de carne y menudencias de pollo, es de manera inter diaria. Ante esta situación se recomienda que el uso de antibióticos en la crianza de pollos sea únicamente por prescripción médica especializada y que se respeten estrictamente los periodos de retiro de cada una de las drogas; además; se sugiere la creación de una autoridad autónoma regional que controle la presencia de residuos de antibióticos u otras drogas en todo alimento de origen pecuario.

Palabras claves: antibiótico, HPCL, Niveles, LMRs

## **ABSTRACT**

This study conducted in the city of Tacna, consisted of a sampling of meat and chicken liver in 5 markets for a total of 20 samples that were processed by the technique of high resolution liquid chromatography (HPCL) and the results were confronted with the values of maximum residue limits (MRLs) set by the standards of the European communities and assessed the levels of residues of 05 antibiotics: fluoroquinolones, tetracyclines, betalactams, sulfonamides and nitrofurans, certain percentages of levels no greater and higher than the MRLs set. In parallel a survey was conducted around the markets included in the investigation to a total of 100 consumers. In order to get an idea of the knowledge they have on meat consumption, antibiotic use and its impact on public health. The conclusions were: 100% of both samples of muscle, chicken liver and have certain levels of residues of one or more antibiotics, which could become a serious health risk to consumers causing problems such as bacterial resistance, hypersensitivity, digestive problems and other types, so it became known that the level of the city of Tacna, consumption of meat and offal of chicken, so is every other day. Given this

situation it is recommended that the use of antibiotics in chicken farming is uniquely specialized medical prescription strict observance of withdrawal periods for each drug, in addition, it is suggested the creation of an autonomous authority to regional responsibility for monitoring the presence of residues of antibiotics or other drugs in all foods of animal origin.

Keywords: antibiotic, HPCL, Levels, MRLs

## INTRODUCCIÓN

El uso de medicamentos veterinarios es esencial durante la crianza de animales productores de alimentos. Estos productos son empleados con fines terapéuticos y preventivos en caso de infecciones o enfermedades no contagiosas y en otros casos se aplican como promotores del crecimiento. En los últimos años el sector agroalimentario en todo el mundo se ha enfrentado a la diseminación de brotes de enfermedades transmitidas por alimentos en los que intervienen, entre otros agentes, residuos de medicamentos veterinarios; lo cual pone de manifiesto el manejo indebido de los fármacos durante las prácticas agropecuarias y el incumplimiento de los tiempos de retiro de los medicamentos (Lozano y Arias, 2008).

Los residuos de medicamentos veterinarios en los alimentos de origen animal generan productos de baja calidad y constituyen un riesgo para la salud de los consumidores, produciendo toxicidad aguda o crónica, efectos mutagénicos y carcinogénicos, desórdenes en el desarrollo corporal, reacciones alérgicas y fenómenos de resistencia bacteriana, entre otros. Estos efectos adversos han hecho que organizaciones internacionales regulen con fundamento científico los residuos de

fármacos de uso veterinario potencialmente peligrosos para la salud (Lozano y Arias, 2008).

A pesar de la antigüedad de las regulaciones internacionales existentes , sólo hasta hace poco en Perú y en la región de Tacna, dada la actual situación económica y comercial, se está prestando atención a esta problemática sanitaria y se han comenzado a adoptar nuevas medidas para reconocer la residualidad de fármacos y de otras sustancias en los alimentos de origen animal producidos en el país, con lo cual se pretende lograr mayor competitividad de los productos pecuarios en los mercados internacionales (Lozano y Arias, 2008).

El objetivo del presente trabajo de investigación fue detectar y evaluar niveles de residuos de 05 grupos de antibióticos usados en la industria avícola como son la fluoroquinolonas, tetraciclinas, betalactámicos, sulfamidas y nitrofuranos; la investigación se realizó en la ciudad de Tacna, para lo cual se tomaron 04 muestras de músculo e hígado de pollos de 05 mercados haciendo un total de 20 muestras las cuales fueron procesadas y analizadas en los laboratorios de la Facultad de Bioquímica de la UNMSM, en la ciudad de Lima ,por medio de la técnica de cromatografía líquida de alta resolución. El muestreo, su procesamiento y análisis se realizó en el mes de agosto del presente año y de manera paralela se realizó una encuesta a consumidores de las

periferia de los mercados en número de 20, haciendo un total de 100, con la finalidad de tener idea en cuanto a consumo de carne y menudencias de pollo, conocimiento sobre uso de antibióticos y sobre los efectos que pueden causar en la salud pública.

Una vez obtenidos los resultados del laboratorio y de la encuesta, estos datos se procesaron haciendo uso del programa estadístico SPSS-version18 teniendo en cuenta los límites máximos de residuos (LMR) establecidos según el reglamento del Consejo Europeo 2758/99 (modificación del 23/12/99 del r2377/90), optamos para el análisis de cada uno de los objetivos planteados en la investigación, considerar tres niveles de residuos:

0 : Sin contaminación

< = LMR: Nivel bajo de contaminación

> LMR : Nivel alto de contaminación

De acuerdo al reglamento del consejo europeo 2758/99 (modificación del 23/12/99 del r2377/90) (Diario oficial de las Comunidades Europeas, 1999). Los límites máximos de residuos (LMR) considerado en el presente trabajo y para los antibióticos en estudio son:

- Fluoroquinolonas: 400 µg/kg de músculo e hígado de pollo
- Tetraciclina: 100 µg/kg de músculo y 300 µg/kg hígado de pollo
- Betalactámicos: 50 µg/kg de músculo e hígado de pollo.
- Sulfamidas: 100 µg/kg de músculo e hígado de pollo
- Nitrofuranos (AMOZ): 0,0001 µg/kg de músculo e hígado de pollo.

Generalmente se analizó lo correspondiente a frecuencia, porcentajes, contingencias y Chi-cuadrada en las diferentes variables planteadas.

Los resultados fueron: el 100% de las muestras tanto de músculo, como de hígado de pollo presentan ciertos niveles de residuos de uno o más antibióticos; el 65% de las muestras de músculo de pollo y el 60% de hígado de pollo presentan niveles de residuos de fluoroquinolonas no superiores a los LMRs y el 35 y 40% respectivamente de las muestras presentan niveles de residuos de fluoroquinolonas superiores a los LMRs; el 60% de muestras de músculo y 65% de hígado presentan niveles de residuos de tetraciclinas no superiores a los LMRs, mientras que el 40% de muestras de músculo y 35 % de muestras de hígado presentan niveles de residuos de tetraciclinas superior a los LMRs; el 75% de muestras de músculo de pollo y 70 de muestras de hígado de pollo presentan niveles de residuos de betalactámicos no superiores a los LMRs , mientras que el 25 y 30% de las muestras de hígado respectivamente , presentan un nivel de residuos de betalactámicos

superior a los LMR permitidos. El 100% de las muestras de músculo e hígado de pollo presentan niveles de residuos de sulfamidas no superior a los LMRs, el 90% de muestras de músculo y el 60% de muestras de hígado presentan niveles de residuos de nitrofuranos no superiores a los LMRs, mientras que el 10% y 40% de muestras de músculo e hígado respectivamente presentan niveles de nitrofuranos superiores a los LMRs.

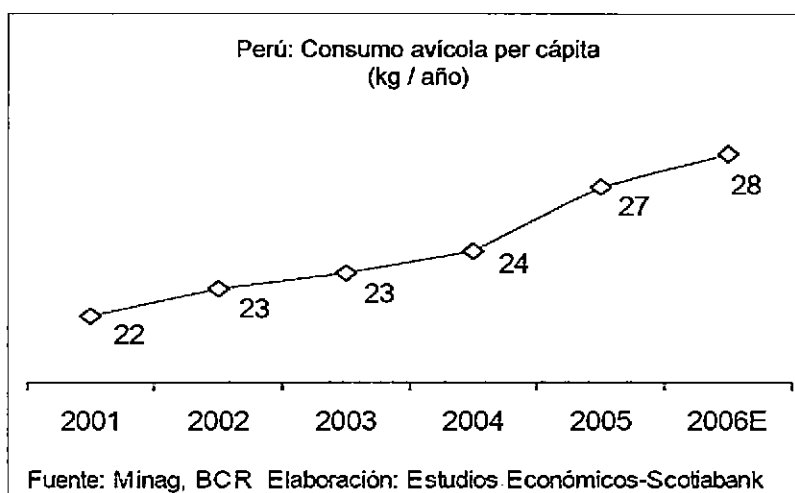
# CAPÍTULO I

## PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

### 1.1 Descripción del problema

La industria avícola comercializa actualmente alrededor de 350 millones de pollos al año con una facturación a precios minoristas, de aproximadamente US\$1 000 millones, según fuentes del sector. De este monto alrededor del 70% corresponde a las ventas de pollo destinados a los mercados y cerca de 30% a los productos procesados (enteros empacados, trozados, hamburguesas, etc.) dirigidos a supermercados, pollerías, restaurantes y hoteles.

Cabe anotar que una de las fortalezas del sector es la alta preferencia del consumidor por la carne de pollo, la cual aporta junto con el huevo cerca del 70% de proteína animal consumida por la población peruana. En ese sentido, el consumo per cápita de carne de pollo bordea los 35 kg. anuales, por encima del promedio de la región sudamericana (30 kg); como vemos en la figura 1. (Asociación Peruana de Avicultura- APA, 2006)



**Figura 1:** Comportamiento del consumo per cápita del sector avícola nacional desde del 2001 al 2006.

Otro factor positivo es que el nivel de productividad alcanzado es mayor al promedio mundial debido a ventajas comparativas de clima en la costa peruana. Asimismo, las principales empresas del sector han realizado durante los últimos años inversiones dirigidas a la instalación de modernas plantas de incubación y beneficio así como en la implementación de plantas de alimentos balanceados con el fin de consolidar su integración vertical (APA, 2006).

El 80% de la población de aves a nivel nacional se ubicada en la costa, estando el otro 20% distribuido entre la sierra y la selva. Constituyendo

Lima más del 50% del total de la región seguido por la Libertad, Ica, Lambayeque y Arequipa.

Un indicador que repercute directamente en la producción de carne de pollo es el ingreso de pollos BB a las granjas, en año el 2006 se han colocado más de 367 millones de pollos, de los cuales el 57 % fueron en Lima, como vemos en la tabla 1. (Ministerio de Agricultura-MINAG, 2006).

TABLA 1: Colocación de pollos bb línea de carne según departamento.

<b>Enero diciembre 2006 unidades</b>		
<b>Departamento</b>	<b>Pollos carne</b>	<b>%</b>
Lima	211 528 648	57,45
La Libertad	75 744 988	20,57
Arequipa	32 139 988	8,7
Ancash	9 678 310	2,6
Piura	5 223 789	1,4
Otros	35 087 270	9,5
Total nacional	368 140 446	100,0

Fuente: MINAG- 2006

La producción de carne de ave ha seguido una tendencia creciente en los últimos años debido a su mayor oferta, facilidad de preparación y a su menor costo comparado con otras carnes, llegando en el 2006 a 801 201 toneladas.

El consumo de carne de aves ha experimentado un crecimiento notable tanto a nivel de Lima Metropolitana y Callao como a nivel Nacional. Para el año 2003 se tenía un consumo per cápita de carne de aves de 23,65 kg/hab/año (DGPA, MINAG) y para el 2010 se ha estimado un CPC mayor a 30 kg/hab/año a nivel nacional (incremento de 26,63%). Esta tendencia es más acentuada en Lima Metropolitana y Callao. Le siguen en importancia la carne de pescado, vacuno y porcino.

A fines del 2002 y durante el 2003 se han efectuado las primeras exportaciones de carne de pollo, cumpliendo con las exigencias zoosanitarias y de calidad existentes en países como Japón, Chile, Alemania (1 400 kg). Además se ha exportado huevos, pollos bb y huevos incúbales (valorizados en 3 millones de dólares). El nivel de importación viene cayendo a un ritmo de más de 10% anual llegando al 2006 a niveles de 3 465 tm. Es así que el abastecimiento de carne ave a nivel nacional es cubierto con el 98% de producción propia.

El explosivo crecimiento que ha experimentado en estos últimos años como actividad económica más importante del sub-sector agropecuario ya que representa más del 50% del PBI pecuario 22% del PBI agropecuario y el 1,8% del PBI Nacional.

En el país las condiciones climáticas y la alta densidad por m<sup>2</sup> producen un elevado estrés en los animales; en respuesta a ello se ven obligados a

la utilización rutinaria de antibióticos tanto en el alimento como el agua de bebida.

Al margen de su reconocida utilidad, los antibióticos pueden o podrían ser utilizados de manera inapropiada tanto en el ámbito médico humano como en veterinaria. Siendo administrado muchas veces de manera irracional y en dosis inapropiadas, lo que conlleva a un conjunto de complicaciones en los consumidores lo cual a su vez crea la necesidad cada vez mayor de producir y usar nuevas drogas.

Toda esta problemática sumada a la necesidad de preservar la salud pública conlleva a las autoridades sanitarias a establecer límites máximos de residuos sugeridos (LMRs) en los diferentes tejidos y especies de animales comestibles, cuyo estándar pretende establecer niveles de tolerancia mínimos para la seguridad alimentaria. En este sentido y para garantizar tales límites, como es el caso de las quinolonas, tetraciclinas, betalactámicos, sulfamidas y nitrofuranos; antibióticos de uso frecuente en la industria avícola, el propio fabricante recomienda no destinar las aves para consumo humano antes de 7 días de finalizado el tratamiento, tiempos que muchas veces no son respetados (MINAG, 2006).

Ya en la década de los 80s se estimó que al menos el 60% de los animales destinados a la alimentación humana, eran tratados con antibióticos en alguna etapa de su vida.

Hay que tener en cuenta que si los tiempos de eliminación de los antibióticos no se respetan, existe un riesgo significativo de encontrar residuos de los mismos en los alimentos. Se han establecido como periodo de retiro de los antibióticos en estudio los siguientes:

- Fluoroquinolonas            10 días
- Tetraciclinas                07 a 10 días
- Betalactámicos              07 a 10 días
- Sulfamidas                  05 a 07 días
- Nitrofuranos                15 a 20 días

### **ANTIBIÓTICOS:**

Los antibióticos, del griego (*anti* =contra) y (*bios* =vida), son sustancias medicinales seguras que tienen el valor para destruir o inhibir el crecimiento de organismos infecciosos para el cuerpo, los que pueden ser bacterias, hongos o animales minúsculos llamados *protozoos*. Los antibióticos son aquellas sustancias producida por microorganismos que tienen acción bacteriostática (Inhiben la multiplicación de las bacterias), o bactericida (matan las bacterias), fungistática o fungicida; ejercen su actividad antimicrobiana. La acción antibacterial de los antibióticos ocasiona un cambio en la capacidad de reproducirse y/o alimentarse, de

las células microbianas (Diario oficial de las Comunidades Europeas, 1999).

Las quinolonas son un grupo de antibacterianos sintéticos ampliamente utilizados en medicina humana, y de mayor uso en veterinaria a nivel mundial.

Inicialmente su uso estaba restringido al tratamiento de infecciones urinarias producidas por bacterias gram-negativas. Posteriormente y a raíz de modificaciones estructurales llevadas a cabo en la molécula base (principalmente basados en la presencia de uno o varios átomos de flúor, dando lugar a la fluoroquinolonas) se aumento su espectro de actividad haciéndolas útiles para el tratamientos de infecciones respiratorias y otras de tipo sistémico, mejorándose ampliamente los aspectos farmacocinéticas asociados como son: absorción oral, penetración intracelular y metabolización.

Leshner en 1960 puso a la disposición de la comunidad médica la primera quinolona antibacteriana, el ácido nalidíxico, medicamento que pronto encontró un lugar en la terapéutica de las infecciones de vías urinarias. Con el tiempo, se encontró que generaba rápidamente resistencia bacteriana, lo que limitó su uso.

De cualquier manera, el ácido nalidíxico ha sido de gran valor para la quimioterapia de las enfermedades bacterianas en virtud de haber

contribuidos con el núcleo básico de los compuestos de mayor efecto en las últimas décadas, las fluoroquinolonas.

### **1.1.1. Antecedentes del problema**

Utilizando una nueva metodología analítica para determinación de quinolonas en alimentos de origen animal; concluyó que a través de la cromatografía líquida con detección fluorescente se puede determinar óptimamente las siete u ocho quinolonas en los tejidos animales (Mohammed, 2006).

En un estudio para determinar la presencia de residuos de enrofloxacin en tejidos (músculos e hígado ) de pollos beneficiados en 04 plantas ubicadas en el municipio de San Francisco del estado de Zulia, Venezuela a través de la cromatografía líquida de alta resolución (HPLC); concluyó que la presencia de enrofloxacin se encontró por encima de los límites máximos de residuos sugeridos por la FDA ,Codex alimentario y EMEA , al alcanzar los siguientes resultados : 3,5 mg/kg en muslo , 3,81 mg/kg en pechuga y 3,62 mg/kg en hígado, lo cual abre una duda razonable en relación a la salud de los consumidores de pollo (Molero et al,2006).

Utilizando electroforesis capilar (EC) - espectrometría de masas (EM) para la recuperación de 5 quinolonas. Mediante la utilización de este método,

danofloxacin, enrofloxacin, flumequin, ofloxacin and piperimidic acids were analyzed in additional samples of chicken and fish. Recoveries at concentrations of 50 ng/g were between 62-99% except for flumequin which provided recoveries superior to 45% with a relative standard deviation between 9 and 16% and the detection limit equal for all analytes. 40 samples of chicken and fish were collected from different supermarkets. Through the use of this method the presence of enrofloxacin was detected in a chicken sample (Garcia, Picó and Font, 2007).

They conducted a study with the aim of obtaining information on the frequency and levels of toxic residues in animal tissues in the northwestern region of Mexico. The study involved 1,034 samples analyzed of bovines, porcine and birds; between January 1993 and December 2000. They performed the quantification of heavy metals, pesticides (organochlorinated and organophosphorus), polychlorinated biphenyls and the identification of animal species using methods established in Mexican official norms and validated methods. Among the results we have that copper and cadmium were the metals with the highest frequency and in higher concentrations, followed by arsenic, mercury and lead. The residues of antibiotics varied in concentration and type during the analysis period being sulfonamides those found with the highest frequency (7.3 to 10.6%).

Cloranfenicol y sulfonamidas se detectaron en algunas muestras por niveles por arriba de la tolerancia según norma oficial mexicana. También se detecto presencia de plaguicidas y en una muestra la concentración estuvo por encima de los niveles permitidos (Vásquez et al, 2002).

### **1.1.2. Problemática de la investigación**

El consumo de carne de aves a experimentado un notable crecimiento en los últimos años a nivel de Lima como de a nivel nacional; de tal manera que el consumo per cápita en el año 2010 es superior a 30 kg/hab/año. Este desarrollo de la industria avícola va acompañado del uso indiscriminado de antibióticos, tanto en el alimento como en el agua de bebida.

Al margen de su reconocida utilidad, los antibióticos pueden o podrían ser utilizados de manera inapropiada tanto en el ámbito médico humano como en veterinaria; siendo administrado muchas veces de manera irracional y en dosis inapropiadas, lo que conlleva a un conjunto de complicaciones en los consumidores lo cual a su vez crea la necesidad cada vez mayor de producir y usar nuevas drogas.

Toda esta problemática sumada a la necesidad de preservar la salud pública conlleva a las autoridades sanitarias a establecer límites máximos

de residuos sugeridos (LMRs) en los diferentes tejidos y especies de animales comestibles, cuyo estándar pretende establecer niveles de tolerancia mínimos para la seguridad alimentaria. En este sentido y para garantizar tales límites, como es el caso de las quinolonas, tetraciclinas, betalactámicos, sulfamidas y nitrofuranos; antibióticos de uso frecuente en la industria avícola, el propio fabricante recomienda no destinar las aves para consumo humano antes de 7 días de finalizado el tratamiento, tiempos que muchas veces no son respetados (MINAG, 2006).

Hay que tener en cuenta que si los tiempos de eliminación de los antibióticos no se respetan, existe un riesgo significativo de encontrar residuos de los mismos en los alimentos.

Los residuos de antibióticos en alimentos de origen animal pueden provocar reacciones alérgicas en individuos hipersensibles, pero sobre todo, la administración de bajos niveles de antibióticos puede dar lugar a bacterias resistentes que pueden llegar al ser humano a través de dichos alimentos. A demás de estos efectos adversos inmediatos, existen también efectos a largo plazo aun no muy bien conocidos.

En la región de Tacna y en muchas regiones del país no se conoce sobre los niveles de residuos de estos antibióticos, motivo que indujo la presente investigación.

## **1.2 Formulación del problema**

### **A. Problema principal**

- ¿Son los residuos de antibióticos en músculo e hígado de pollo beneficiados en la ciudad de Tacna superiores a los LMRs fijados por las normas nacionales e internacionales?

### **B. Problemas específicos**

- ¿Cuál es el nivel de fluoroquinolonas en músculo e hígado de pollos beneficiados en la ciudad de Tacna?
- ¿Cuál es el nivel de tetraciclinas en músculo e hígado de pollos beneficiados en la ciudad de Tacna?
- ¿Cuál es el nivel de betalactámicos en músculo e hígado de pollos beneficiados en la ciudad de Tacna?
- ¿Cuál es el nivel de sulfamidas en músculo e hígado de pollos beneficiados en la ciudad de Tacna?
- ¿Cuál es el nivel de nitrofuranos en músculo e hígado de pollos beneficiados en la ciudad de Tacna?

### **1.3. Justificación e importancia**

La investigación se justifica , porque en la actividad diaria de esta industria se ve en la necesidad de usar grandes cantidades de diversos antibióticos como las fluoroquinolonas, tetraciclinas, betalactámicos, sulfamidas y nitrofuranos; y por ende tiene el potencial de mantener residuos de los mismos en los tejidos comestibles, pudiendo llegar a ser estos superiores a los límites máximos de residuos permitidos por las normas nacionales e internacionales, e influir en la salud de los consumidores; ya que, estos residuos en exceso tienen el riesgo de comportarse como cancerígenos, tóxicos y alergénicos, y que interfieren con las funciones fisiológicas naturales en los consumidores (Kadim, Mahgoub, Marzooqi, Maqbaly y Annamali, 2010).

Se justifica también porque la industria avícola a nivel nacional se ha constituido en la principal fuente aportadora de proteínas de origen animal, teniéndose que el consumo per cápita de carne de pollo bordea los 35 kg.anuales, convirtiéndose por lo tanto en la carne de uso masivo del público consumidor (APA, 2006).

La importancia del trabajo también radica en que permitirá que los organismos públicos y privados de la región de Tacna tomen la medida correctivas en cuanto al uso de los antibióticos; por otro lado se constituye

en el primer trabajo de este tipo en la región de Tacna, por lo tanto también influirá en el desarrollo de las ciencias veterinarias.

#### **1.4. Alcances y limitaciones**

- Técnicas de laboratorio que se usaron para la detección de los residuos de antibióticos no son de las más modernas y sensibles, como aquellas tecnologías de países desarrollados.
- La investigación solo abarcó el ámbito de la ciudad de Tacna.

#### **1.5Objetivos**

##### **1.5.1. Objetivo general**

- Determinar si los residuos de antibióticos en músculo e hígado de pollo beneficiados en la ciudad de Tacna son superiores a los LMRs de las normas nacionales e internacionales.

##### **1.5.2. Objetivos específicos**

- Determinar niveles de fluoroquinolonas en músculo e hígado de pollos beneficiados en la ciudad de Tacna.

- Determinar niveles de tetraciclinas en músculo e hígado de pollos beneficiados en la ciudad de Tacna.
- Determinar niveles de betalactámicos en músculo e hígado de pollos beneficiados en la ciudad de Tacna.
- Determinar niveles de sulfamidas en músculo e hígado de pollos beneficiados en la ciudad de Tacna
- Determinar niveles de nitrofuranos en músculo e hígado de pollos beneficiados en la ciudad de Tacna.

## **1.6 Hipótesis**

### **1.6.1. Hipótesis general**

- Los residuos de antibióticos en el músculo e hígado de pollos beneficiados en ciudad de Tacna se encuentran superiores a los límites máximos de residuos permitidos por las normas nacionales e internacionales.

### **1.6.2. Hipótesis específicas**

- Los residuos de fluoroquinolonas en el músculo e hígado de los pollos beneficiado en la ciudad de Tacna son superiores a los límites máximos de residuo permitidos por las normas nacionales e internacionales.
- Los residuos de tetraciclinas en el músculo e hígado de los pollos beneficiado en la ciudad de Tacna son superiores a los límites máximos de residuo permitidos por las normas nacionales e internacionales.
- Los residuos de betalactámicos en el músculo e hígado de los pollos beneficiado en la ciudad de Tacna son superiores a los límites máximos de residuo permitidos por las normas nacionales e internacionales.
- Los residuos de sulfamidas en el músculo e hígado de los pollos beneficiado en la ciudad de Tacna son superiores a los límites máximos de residuo permitidos por las normas nacionales e internacionales.
- Los residuos de nitrofuranos en el músculo e hígado de los pollos beneficiado en la ciudad de Tacna son superiores a

los límites máximos de residuo permitidos por las normas nacionales e internacionales.

## **CAPÍTULO II**

### **MARCO TEÓRICO**

#### **2.1. Antecedentes del estudio**

Para la realización de la presente investigación se procedió a revisar la bibliografía existente en la Escuela de Postgrado de la UNJBG así como de la Universidad Privada de Tacna, no habiéndose encontrado algún trabajo relacionado con el tema de investigación, por lo que se procedió a buscar por vía internet trabajos relacionados en otras regiones del país y de otros países.

Diversos trabajos de investigación se han realizado a nivel internacional como nacional usando diversas técnicas para la detección de los límites máximos de residuos de antibióticos en tejidos de pollos como de otras especies animal ,parte de estos trabajos son los que a continuación presento:

- **Normativas de control de los límites máximos de residuos (LMRs) en tejidos animales destinados a consumo humano según la EMEA;** los residuos de antibióticos en alimentos de origen animal pueden

provocar reacciones alérgicas en individuos hipersensibles, pero sobretodo, la administración de bajos niveles de antibióticos puede dar lugar a bacterias resistentes que pueden llegar al ser humano a través de dichos alimentos. Además de estos efectos adversos inmediatos, existen también efectos a largo plazo aun no muy bien conocidos. Por todas estas razones los organismos encargados de la vigilancia de la salud pública, en muchos países, han desarrollado normativas de control de los límites máximos de residuos (LMRS) en tejidos animales destinados a consumo humano (Ver tabla 2); así como también de aquellas sustancias para las cuales no puede establecerse límite máximo alguno (Ver tabla 3). Entre estas normativas cabe destacar la *European Agency for the Evaluation of Medicinal Products (EMA)* de la Unión Europea (UE) y las de la *Food and Drug Administration (FDA)* de Estados Unidos (USA). El LMR representa aquella concentración permitida de un principio activo en alimentos de origen animal (músculo, hígado, riñón, grasa, leche, huevo, etc.) que al ser ingerida por el ser humano no constituye ningún riesgo para su salud (Azañero y Chiroque, 2010).

**TABLA 2:** Lista de sustancias farmacológicamente activas cuyos LMR se han establecido según el reglamento del consejo europeo 2758/99 (modificación del 23.12.99 del r2377/90)

Sustancia farmacológicamente activa	Especie animal	Límite máximo residual ( $\mu\text{g}/\text{kg.}$ )/tejido diana
<b>Quimioterapéuticos</b> Sulfonamidas Todas las sustancias de este grupo  Derivados de la diaminopirimidinas  Trimetoprim	Todas las especies productoras de alimentos Bovinos, ovinos, caprinos  Bovinos Porcinos Bovinos Porcinos  Équidos Aves (no productoras de huevo para el consumo humano) Pescado	100/Músculo,grasa,hígado,riñón  100/leche  10/grasa; 30/leche;150/riñón;300/hígado. 40/piel más grasa; 50/hígado, riñón. 50/músculo,grasa,hígado,riñón,leche. 50/músculo, piel más grasa, hígado, riñón. 100/músculo, grasa, hígado, riñón. 50/músculo, piel más grasa, hígado, riñón. 50/músculo y piel en proporciones normales.
<b>Antibióticos betalactámicos</b> Penicilinas Amoxicilina, ampicilina, bencilpenicilina.  Cloxacilina,docloxacilina,oxacilina  Penetamato	Todas las especies productoras de alimentos.  Bovinos  Porcinos	4/leche; 50/músculo, grasa, hígado, riñón.  30/leche, 300/músculo, grasa, hígado, riñón. 4/leche;50/músculo, grasa, hígado,riñón. 50/músculo, grasa, hígado, riñón.
<b>Cefalosporinas</b> Cefalexina  Cefazolina  Cefquinona	Bovinos  Bovinos, ovinos y caprinos. Bovinos  Porcinos	100/leche, 200/músculo, grasa, hígado, 1000 riñón. 50/leche  50/leche, 50 músculo,grasa;100/hígado;200 riñón. 50/músculo, piel, grasa; 100/hígado; 200/riñón.
Ceftiofur	Bovinos	100/leche; 1000/músculo; 2000 grasa, hígado, 6000 riñón. 1000/músculo; 2000/grasa, hígado, 6000/riñón.

Continúa página siguiente

Viene de página anterior

<b>Quinolonas</b>		
Danafloxacin	Bovinos(no productoras de leche para el consumo humano) Porcinos Pollo Pollo,pavo.	30/leche; 100 grasa; 200/músculo; 400/hígado, riñón. 200/hígado, riñón. 50/ piel mas grasa; 400/hígado, riñón. 300/músculo, 400/piel más grasa; 600/riñón; 1900/hígado.
Difloxacin	Bovinos	100/músculo, grasa, leche 200/riñón; 300/riñón.
Enrofloxacin	Conejos Porcinos	100/músculo, grasa; 200/hígado; 300/riñón. 100/músculo, piel más grasa; 200/hígado; 300 riñones. 100/músculo, piel más grasa; 200/hígado; 300/riñón.
Flumequin	Aves (no productoras de huevo para consumo humano). Bovinos ,ovinos (no productoras de leche para consumo) Porcinos  Pollo	200/músculo; 300/grasa; 500/hígado;1500riñón. 200/músculo; 300/piel y grasa; 500/hígado, 1500/riñón. 250/piel y grasa, 400/músculo; 800/hígado, 1000 riñón. 600/músculo y piel en proporciones normales. 10/piel mas grasa,hígado
Sarafloxacin	Salmónidos Pollo	30/músculo y piel en proporciones normales.
Tiamulina	Salmónidos Porcinos	100/músculo; 500/hígado.
<b>Tetraciclinas</b>		
Clortetraciclina	Todas las especies productoras de alimentos.	100/músculo y leche;200/huevos 300/hígado;600/riñón
Doxicilina	Bovinos Porcinos Aves (no productoras de huevo para consumo humano)	100/músculo, 300/hígado, 600/riñón. 300/músculo ,300/piel más grasa, hígado 600/riñón. 300/músculo ,300/piel más grasa, hígado 600/riñón.
Oxitetraciclina	Todas las especie productoras de alimentos.	100/músculo, leche, 300/hígado; 600/riñón, 200 huevos.
Tetraciclina	Todas las especie productoras de alimentos.	100 músculo, leche 300/hígado; 600/riñón, 200/huevos.

Fuente: Reglamento del Consejo Europeo 2758/99 (Modificación Del 23.12.99 Del R2377/90)

**TABLA 3:** Lista de sustancias farmacológicamente activas para las que no puede establecerse límite máximo alguno

Sustancia farmacológicamente activa
<i>Aristolochia spp.</i> y sus formulaciones
Cloranfenicol
Cloroformo
Clorpromacina
Colchicina
Dapsona
Dimetridazol
Metronidazol
Nitrofuranos (incluida furazolidona)
Ronidazol

Fuente: Reglamento (CE) No 508/1999 de la Comisión de 4 de marzo de 1999.

- **Determinación de las quinolonas en los tejidos de pollo por cromatografía líquida con detección de absorbancia ultravioleta;** en esta oportunidad el procedimiento consiste en pre-tratamiento mediante extracción en fase sólida (SPE) y cromatografía líquida posteriores (LC) con detección de absorbancia UV.

Diferentes cartuchos SPE desechables y extractantes de las muestras de tejido fueron probados, y varias columnas fueron probadas de forma sistemática. La fase móvil estaba compuesta de tampón de acetonitrilo y ácido cítrico a pH 4,5; con una composición inicial de acetonitrilo-agua (12:88, v/v) y el uso de elución en gradiente lineal. Las recuperaciones fueron 66 a 91% en el rango de concentraciones desde 30 hasta 300 mg/kg. La respuesta del detector fue lineal en este rango. Los límites de detección fueron 16 a 30 mg/kg. Estos valores fueron inferiores a los límites máximos de residuos establecidos por la Unión Europea (Balaica et al, 2003).

- **Disposición cinética, la biodisponibilidad sistémica y el tejido de distribución de apramicina en pollos de engorde;** este estudio consistió en administrar apramicina a los pollos por vía oral, intramuscular e intravenosa para determinar la concentración de la sangre, la biodisponibilidad, comportamiento cinético, y los residuos de tejido. Se utilizó dosis únicas de apramicina razón de 75 mg/kg de peso corporal en pollos de engorde por vía oral (VO), intramuscular (IM) y intravenosa (IV). Las mayores concentraciones séricas de apramicinas llegó a 0,20 y 0,76 horas después de la oral y la IM con un tiempo de vida media de absorción de 0,10 y 0,19 horas y una vida media de eliminación de 1,22 y 2,31 horas respectivamente. La biodisponibilidad sistémica fue de 2,0 y 58

por ciento después de la administración por vía oral e IM, respectivamente, lo que indica una mala absorción de la droga cuando se administra por vía oral. Tras la inyección i.v., la cinética de apramicina fue descrito por un modelo bicompartimental abierto con un tiempo de 1,5 y 2,1 horas, Vd. (volumen de distribución) de kg 4,82/litro y C1 (aclaramiento total) de 1,88 kg/litro/hora. La unión de la apramicina con las proteínas del suero fue de 26 %. La mayor concentración es tisulares de apramicina estaban presentes en los riñones y el hígado. No se detectaron residuos de apramicina en los tejidos después de seis horas, salvo en el hígado y los riñones después de la administración oral y en los riñones después de la administración intramuscular (Afifi y Ramadán, 1996).

- **Índices farmacocinéticos-farmacodinámicos de enrofloxacin en pollos infectados con escherichia coli O78/H12**, el objetivo del estudio fue evaluar el efecto de la quercetina y enrofloxacin con o sin la quercetina sobre la eliminación de *Escherichia coli* patógeno O78/H12 en pollos infectados. Se investigó el efecto de la quercetina sobre la disposición de enrofloxacin y se calcularon los índices farmacocinéticos-farmacodinámicos. Enrofloxacin fue absorbido después de la administración oral en animales infectados, pero con grandes variaciones entre individuos. Las bajas concentraciones de su metabolito principal,

ciprofloxacina, se encontró que podría explicarse por la marcada disminución de la transformación de enrofloxacina en los animales infectados. La quercetina redujo significativamente la biodisponibilidad de la enrofloxacina y su transformación a ciprofloxacina. Baja formación de metabolito también se encontró en los tejidos estudiados como el bazo, corazón, pulmones e hígado en el grupo tratado en combinación con la quercetina. Los resultados del grupo infectados y tratado con quercetina y enrofloxacina (50 mg/kg) presenta menor porcentaje de re-aislados de la bacteria patógeno en comparación con los animales infectados y no tratados, y de aquellos tratados con dosis baja (10 mg/kg) de enrofloxacina. En conclusión alta dosis de enrofloxacina administrada al inicio de la infección y con gran tamaño del inóculo, se tradujo en una mejor erradicación de la bacteria, aunque re-aislamientos de la bacteria se encontró en el bazo. Adicionalmente se obtuvo que los mejores resultados de la terapia en base a fluoroquinolona podría ser obtenido administrando lo más temprano de iniciado el proceso infeccioso (Haritova, Urumovab, Lutckanovb, Mihni, Petrovb y Lasheva, 2011).

- **Determinación simultánea de flumequina y ácido oxolínico en los tejidos de pollo mediante extracción en fase sólida y electroforesis capilar;** en este trabajo se describe la electroforesis capilar (CE) metodología para la determinación simultánea de ácido

oxolínico (OXO) y norfloxacin flumequina (FLU) en el tejido de pollo enriquecida con (NI) como estándar interno (IS), con detección de red de diodos. Los analitos fueron extraídos con diclorometano y NaOH y pre-concentrada mediante extracción en fase sólida (SPE). Las recuperaciones obtenidas fueron de 94 y 84% para el ácido oxolínico y flumequina, respectivamente. Los límites de detección y cuantificación obtenidos fueron 15 y 40 mg/kg para el ácido oxolínico, respectivamente, y 10 y 30 mg/kg para flumequina. La sensibilidad del método propuesto permite la determinación de estos medicamentos a un nivel de residuos muy por debajo de su límite máximo de residuos (LMR) establecidos por la Unión Europea (UE) (Barrón, Jimenez, Bailac y Barboza, 2002).

- **Determinación simultánea de 7 de residuos de quinolonas en tejidos musculares de animales en base a cromatografía líquida de alto rendimiento;** con este método se detecta de manera rápida y eficiente múltiple residuos de quinolonas, (ciprofloxacina, danofloxacina, enrofloxacina, sarafloxacina, difloxacina, ácido oxolínico y flumequina) en los tejidos musculares de animales por HPLC-FLD. Las muestras fueron extraídas con solución acuosa de fosfato y lavadas con HLB-SPE. Los analitos fueron separados del ácido fórmico por un sistema de solución acuosa-acetonitrile como fase móvil con un programa de elución en gradiente lineal, y se determina por la detección de fluorescencia. El

rango lineal 0,3 - 1000 mg/l. con coeficientes de correlación (r) superior a 0,9989. Los límites de detección fueron 0,1-0,3 mg/kg, y los límites de cuantificación fueron de 0,3 - 1,0 mg/kg. La recuperación media de cada analito en los músculos de pollo y de cerdo osciló entre 70,4% a 105,8% en relación con la desviación estándar por debajo de 9,3% y en 100 a 100 mg/kg los niveles de enriquecimiento. El método es práctico, rápido, seguro, sensible y preciso para determinar las quinolonas residual en muestras reales (Zhaoa, Lia, Jianga, Lia Bing y Shen, 2007).

- **Determinación de residuos múltiples antimicrobianos fluoroquinolona en los alimentos infantiles por cromatografía líquida;** en este trabajo se describe un método simple basado en la extracción de impresión molecular en fase sólida (MISPE) y cromatografía líquida con detección por fluorescencia (LC-FLD) para la determinación de residuos de las fluoroquinolonas (FQ) en alimentos para bebés. El método consiste en la extracción de la muestra con una solución de ácido fosfórico (50 Mm, pH 3,0) / ACN (20:80, v / v) y más de limpieza por la carga de los extractos en los cartuchos de MIP. Condiciones óptimas MISPE llevó a la recuperación de la FQ de destino en el rango de 92-106%, con RSD <8%. La validación del método se ha realizado con arreglo a la Directiva 2002/657/CE, en términos de linealidad, exactitud, precisión, selectividad, límite de decisión ( $CC\alpha$ ) y capacidad de detección ( $CC\beta$ ). El método

propuesto se ha aplicado con éxito para el análisis de alimentos infantiles de diferentes composiciones comprados en supermercados y farmacias locales. Los resultados no mostraron la presencia de cantidades residuales de fluoroquinolonas en las muestras analizadas por encima de los límites de la decisión del método ( $CC_{\alpha}$  entre 5 y 151 mg /kg) (Rodríguez, Moreno y Marazuela, 2011).

- **Desarrollo de un método con alto rendimiento de la cromatografía de líquidos para la cuantificación simultánea de ácido quinoxalina-2-carboxílico y ácido metil-3-quinoxalina-2-carboxílico en los tejidos animales;** un método de alto rendimiento de la cromatografía líquida con detección UV se ha establecido para la determinación cuantitativa simultánea de ácido quinoxalina-2-carboxílico (ACC) y el ácido metil-3-quinoxalina-2-carboxílico (MQCA), los residuos de marcador para el carbadox (CBX) y el olaquinox (OLA), respectivamente, en los músculos y el hígado de cerdo y pollo y en el músculo de pescado. Las muestras de tejido fueron sometidos a hidrólisis ácida seguida por la extracción líquido-líquido y Oasis MAX extracción en fase sólida de limpieza. El método fue validado de acuerdo con la Unión Europea la directiva 2002/657/CE. Los límites de decisión ( $CC_{\alpha}$ ) fueron 0,7- 2,6 mg/kg y la capacidad de detección ( $CC_{\beta}$ ) fueron 1,3 - 5,6 mg/kg para el ACC y MQCA en los tejidos. La recuperación de la QCA y MQCA,

llegó a niveles de 200 - 100 mg/kg, y de 70 a 110% respectivamente, los valores relativos desviación estándar fueron <20% (Wua et al, 2007).

- **Validación de un procedimiento analítico para la determinación de la ofloxacin fluorquinolona en los tejidos de pollo;** un procedimiento analítico nuevo fue desarrollado para la determinación de la ofloxacin fluorquinolona en el riñón de pollo, hígado, músculo y grasa de los tejidos cutáneos más. El procedimiento consistió en una extracción preliminar con 0,15 M de HCl seguido de la extracción en fase sólida de limpieza. La etapa de purificación se realizó con un cartucho de polímero recubierto absorbente. Ofloxacin se analizó por HPLC en fase inversa con detección UV a 295 nm. La fase móvil se utilizó agua-acetonitrilo-trietilamina (83:14:0,45, v / v, pH 2,30). El uso de trietilamina y el pH ácido modula la retención de ofloxacin y químicas evitar colas. El modificador de amina y el contenido de acetonitrilo de la fase móvil se han optimizado para ofrecer la mejor selectividad. Un caudal de 1 ml/min se utilizó ofloxacin eluye en 5,1 min. Análisis por HPLC de las muestras de tejido se realizó en 12 min. El procedimiento fue validado de acuerdo con la Conferencia Internacional sobre la Armonización de las directrices a través de los rangos de concentración (100 µg/kg; 7 mg/kg para los tejidos del riñón y el hígado y el 50 µg/kg, 0 mg/kg para el músculo y la grasa de los tejidos cutáneos). La linealidad, la precisión intra e inter día y

precisiones se determinaron. Los límites de cuantificación fueron de 50 mg/kg para el músculo y la grasa de los tejidos cutáneos y 100 mg/kg para los tejidos del hígado y el riñón. El procedimiento fue específico y los valores de precisión fue menor del 20% en el límite de cuantificación de las muestras enriquecidas. Los valores de recuperación oscilaron entre 80 a 100%. Los límites de detección se estableció en 60 mg/kg para los tejidos del hígado y el riñón y en 25 mg/kg para el músculo y la grasa de los tejidos cutáneos. Por último, ofloxacina resultó ser estable en condiciones ácidas. El procedimiento desarrollado es sencillo, sensible, preciso y adaptado al análisis de las muestras de rutina, tales como las llevadas a cabo para los estudios de eliminación de residuos (Marashiello, Abellán, Cusido y Vilageliu, 2001).

- **Los residuos de antibióticos y su distribución en el tejido muscular de la pechuga de pollos para asar;** estudios previos realizados por nuestro laboratorio determinaron mayores concentraciones de residuos de fluoroquinolonas en la leche materna frente a las del músculo del muslo. Por lo tanto el objetivo del presente trabajo es la de evaluar los residuos de fluoroquinolonas en diferentes secciones de la pechuga del pollo. Ciento sesenta pollos fueron divididos aleatoriamente en cuatro grupos y dosificados a los 33 días de edad con enrofloxacina (Baytril), ya sea de 25 ppm durante 3 días, 25 ppm durante 7 días, 50 ppm

durante 3 días, o 50 ppm durante 7 días. Muestras de pechuga se obtuvieron de cada ave ( $n = 5$  aves por día y por grupo) durante el periodo de dosificación y la retirada. Cada pechuga se divide en cuatro secciones (parte superior izquierda, superior derecha, inferior izquierda, y inferior derecha) y que se analizaron muestras individuales para la determinación de la concentración de la fluoroquinolona. Nuestros resultados indican una diferencia significativa ( $P > 0.05$ ) en los niveles de residuos de enrofloxacin entre las secciones de pechuga durante los períodos de dosificación o la retirada. En consecuencia, las muestras pueden tomarse de cualquier sección de la pechuga para evaluar las concentraciones de fluoroquinolona de residuos durante el proceso de supervisión reguladora (Reyes y Donoghue, 2008).

- **Ensayo inmunoenzimático para detección de residuos de antibióticos y hormonas en la carne de pollo en el Sultanato de Omán;** la administración de antibióticos u hormonas para pollos de engorde con fines terapéuticos y para mejorar el rendimiento puede dar lugar a depósito de residuos en sus cuerpos. Esto podría ser un peligro potencial para la salud humana, la exposición a estos residuos. El objetivo de este estudio fue detectar los niveles de residuos de tetraciclina, estreptomicina, sulfametazina, cloranfenicol, trenbolon, estradiol-17, y la testosterona en la carne de pollo que se comercializan en el Sultanato de

Omán. El inmunoabsorbente ligado a enzimas técnicas de análisis para la detección de residuos en 128 músculos de la pechuga de pollo de engorde, en representación de varias empresas procesadoras de aves de corral procedentes de seis países que representan a cuatro continentes. En general, las muestras contenían niveles diferentes de residuos de diferentes antibióticos y hormonas. Los niveles de tetraciclina osciló entre 35 y 56 ng/kg (media 45,9), estreptomycin osciló entre 30 y 155 ng/kg (media de 100,0), los niveles de sulfametazina osciló entre 0,079 y 5,60 ng/kg (media 1,07); trenbolon osciló entre 0,70 y 3,12 ng/kg (media 1,67); 17- $\beta$  estradiol varió desde 0,06 hasta 2,00 ng/kg (media 0,70); cloranfenicol varió desde 5,00 hasta 74,00 ng/kg (media 14,38), y la testosterona fue de 4 a 70 ng/kg ( media 25,53). No hubo diferencias significativas entre los niveles de residuos de antibióticos y hormonas, ni entre las empresas y los países. Tampoco hubo diferencias significativas en los residuos de antibióticos y agentes anabólicos ", con la excepción de trenbolon entre los continentes. Este estudio indicó que la carne de pollo para asarla, en el mercado local presenta distintos niveles de residuos de varios agentes antibióticos y anabolizantes. Aunque los niveles de algunos de estos residuos no superan los límites máximos permitidos, aún no constituyen un peligro para la salud humana (Kadim et al, 2010).

- **La detección de residuos de antibióticos en los productos avícolas almacenados;** un total de 75 muestras almacenadas de productos avícolas; muestras de hígado, pechuga y del músculo del muslo, se analizaron para detectar la presencia de cuatro antibióticos de residuos; oxitetraciclina, sulfadiazina, neomicina, gentamicina y el uso de cromatografía en capa fina. Los resultados revelaron que 39 (52%) muestras fueron positivas. Se probaron 25 muestras de cada uno: de hígado, pechuga y de músculo del muslo. Los resultados indican que 7 (28%) de los músculos del hígado y de pechuga fueron positivos para la sulfadiazina y la oxitetraciclina, mientras que 7 (28%) de los músculos del muslo fueron positivos para la oxitetraciclina y 4(16%) muestras fueron positivas para la sulfadiazina. No se detectaron residuos de neomicina o gentamicina en las placas de CCF en todas las muestras analizadas. Oxitetraciclina fue el antibiótico detectado más predominante (28%) de entre los cuatro antibióticos estudiados, seguido de sulfadiazina (24%). Hígado y músculo de la pechuga presentaron el mayor porcentaje de antibiótico detectado (56%), seguido por el músculo del muslo (44%) (Sharif y Jamel, 2008).

- **La detección de residuos antibióticos en la carne de pollo con TLC;** hoy en día están aplicando antibióticos para el control de las enfermedades infecciosas del sistema digestivo en los pollos. El uso

incorrecto de medicamentos puede causar el depósito de residuos en el producto. Esta investigación pone de relieve la importancia y la existencia de residuos de antibióticos en la carne. En este estudio: 10 gramos de carne de pollo se fraccionan y se trituraron en 10 ml de etanol. Después de aclarar por centrifugación el disolvente se evapora totalmente. Después de cargar y ejecutar en las placas de silicona F256, se observan los resultados en luz ultravioleta. Los resultados mostraron que en más del 50% de las muestras había residuos notables de antibióticos (Tajick y Shohreh, 2010).

- **Múltiples residuos de antibióticos en la carne de bovinos sacrificados en Nigeria;** residuos de droga en productos derivados de animales son de importancia económica y de salud pública. Una prueba de inhibición microbiana utilizando *Bacillus stearothermophilus* y ATCC25923 *Staphylococcus aureus* fue empleada para evaluar 50 bovinos sacrificados en mataderos Metropolitana de Sokoto para residuos de antibióticos en la carne. El 44% de los bovinos sacrificados fueron positivo. Penicilina (14%) fue la droga con la mayor tasa de ocurrencia seguido de tetraciclina (8%) y estreptomina (4%) en las muestras positivas en una sola placa. Se encontraron múltiples residuos de antibióticos de ganado 9 (18%) sacrificados (Ibrahim, 2009).

- **Determinación de la disminución de los residuos de furazolidona en los tejidos de pollo mediante una prueba de bacillus *stearothermophilus***; este estudio evaluó la aplicabilidad de una prueba de *Bacillus stearothermophilus* para la detección del agotamiento de residuos de los medicamentos anticoccidiales furazolidona en los tejidos de pollo. Treinta y tres razas de pollo Ross se administró por vía oral con furazolidona (2 mg/kg de peso corporal/día) durante 5 días. Después del último tratamiento que las aves fueron sacrificados en grupos de tres, a intervalos de 1, 3, 6, 10, 24, 48, 144, 240, 360, y 480 h. hígado, riñón y músculo del pecho fueron recogidos y analizados de inmediato en cada intervalo de residuos de furazolidona. Se separó el suero de la sangre recogida de las venas yugulares en botellas que contengan perlas de vidrio y analizado. Sobrenadante de los homogeneizados se analizó la presencia o ausencia de residuos de furazolidona con la prueba de *B. stearothermophilus*. Semi cuantificación de residuos de furazolidona se llevó a cabo mediante la comparación de las zonas de inhibición obtenidos en una prueba de las placas de *Bacillus subtilis* y las zonas de curvas de calibración estándar. Cualitativamente la prueba *B. stearothermophilus* fue positiva para los residuos de furazolidona hasta 480 horas después del tratamiento en muestras de suero, 360 h en muestras de hígado, 480 h en las muestras de riñón y 360 h en muestras

de músculo. Semicuantitativa de las placas de prueba *B. subtilis*, las muestras de suero se observó que la mayor concentración de furazolidona de 3,2 mg/ml. La concentración más baja de furazolidona se registró en los tejidos del riñón a 0,21 mg/ml. los tejidos del riñón y el suero parecen ser buenas para las pruebas de furazolidona en los tejidos. Las muestras de riñón sería mejor para la investigación post-mortem de los residuos de furazolidona, mientras que el suero puede ser utilizado antes de la muerte de detección del agotamiento en el pollo (Ailaa, Shitandib, Symon y Harish, 2008).

- **Determinación de residuos de antibióticos tetraciclina en los tejidos animales con uso de la cromatografía líquida de alto rendimiento** ;un método ha sido desarrollado para la determinación de la tetraciclina (TC), la oxitetraciclina (OTC), clortetraciclina (CTC) y doxiciclina (DC) en los tejidos animales. Los tejidos fueron maceradas con una solución tampón y se centrifuga. La solución sobrenadante se purificó en un cartucho C18 Sep-Pak, que había sido desactivada por sililación. Las tetraciclinas se diluyeron con metanol, se evapora el disolvente y el residuo se disuelve en la fase móvil para la CLAR. Los compuestos fueron separados en un cartucho Novapak fenil Radial-Pak con una columna de seguridad Resolver NC con elución en gradiente y detección UV. El método fue probado tejidos de pollo, de cerdo y de bovino. Las

recuperaciones se determinaron para OTC, TC, CTC y DC administrado a porcino, bovino y pollo en niveles de 0,05 y 0,2 mg/ kg. que varió de un 90% para los de venta libre a cerca de 68% para DC, con coeficientes de variación de 1,8 a 7,5%. El límite de determinación es de 5,10 µg/kg (Mulders y Van de Lagemaata, 2001).

- **El uso de medicamentos veterinarios en las granjas de aves de corral y la determinación de residuos de medicamentos antimicrobianos en los huevos comerciales y pollos sacrificados en el estado de Kaduna, Nigeria ;** se determinó, la presencia de residuos de medicamentos veterinarios en los productos de aves de corral en el estado de Kaduna. La información sobre el uso de drogas se obtuvo de la capa de diez granjas por semana durante 10 semanas. Dos cientos de huevos comerciales, y heces de 378 pollos sacrificados fueron examinadas para residuos de medicamentos antibacterianos con un test de difusión en disco con la inhibición microbiana *Bacillus cereus* ATCC 11778, respectivamente, y *Micrococcus luteus* ATCC 9341. Todas las 10 fincas utilizan una droga al menos una vez, nueve utilizan fármacos antibacterianos, ya sea para la profilaxis, tratamiento o ambos. Ninguna de las granjas observó período de retiro de drogas. Dos huevos (1%) y 82 (21,8%) de las heces de pollo fueron positivos. Pollos de engorde tuvieron una incidencia significativamente mayor (33,1%) para las sustancias

antibacterianas en el sacrificio, que los huevos (23,6%) y pollo locales (4,8%) (Kabir, Umohb, Audu-okoha, Ju umoa y Kwagaa, 2003).

- **La validación del método HPLC para la determinación de residuos de tetraciclinas en carne de pollo y el hígado;** el método de cromatografía líquida de alto rendimiento con detección por red de diodos (HPLC-DAD) fue optimizado y validado para la determinación de las tetraciclinas (TC) de residuos en la carne de pollo y el hígado a través de la evaluación de cada paso de varios métodos. El principio de pasos necesarios para la extracción asistida por ultrasonidos de las comunidades terapéuticas de las muestras de pollo por 2 ml de 20% de ácido tricloroacético y tampón de citrato (pH 4), que dio una recuperación de sobrenadante más clara y alta, seguida de centrifugación y purificación en el cartucho de SPE (estratos C18-E) con 10 ml de 0,01 M metanólica de ácido oxálico para elución de las comunidades terapéuticas. La separación fue en la columna de fase inversa (C18 Nuclosil 100, 25 cm x 4,6 mm de diámetro, 5  $\mu$ ) por multisteps elución en gradiente que proporcionan una resolución máxima mejor cromatografía y los picos de elución tardía fueron tan agudos como los liberadores de antes. El seguimiento era de 351 nm, que dio un factor detector de respuesta más alta. Estudio de la validéz del método reveló que todas las curvas de calibración obtenidos mostraron buena linealidad ( $r^2 > 0,999$ ) en

el rango de 50 - 5 000 ng. La sensibilidad se encontró que era 1,44 1,90 0,95 y 1,23 ng de OTC, TC, CTC y DC, respectivamente. La precisión fue en el rango de 71,88 a 92,44 (3%) y 68,88 a 84,80 (4%) para la carne y el hígado, respectivamente. La precisión fue menor del 10% en todos los casos lo que indica que el método puede ser utilizado como un método validado. El límite de detección (LOD) se encontró que 4, 5, 13 y 10 ng de OTC, TC, CTC y DC, respectivamente. Los valores correspondientes del límite de cuantificación (LC) fueron 10, 13, 27 y 22 ng (Shalabya, Salamab, Aboud- rayab, Wafaa y Mehayaa, 2010).

- **Método rápido para la determinación de residuos de ampicilina en los tejidos musculares de animales con cromatografía líquida de alto rendimiento con detección por fluorescencia;** un método HPLC rápido y sensible ha sido desarrollado para la determinación de residuos de ampicilina en los tejidos musculares de la carne de res, cerdo, pollo y bagre. Los tejidos musculares se mezclan con un procesador de alimentos en pasta. Una alícuota de 5 g. de los tejidos mezclados se homogeneizó con 14 ml de 0,01 M de tampón fosfato (pH 4,5) usando un homogeneizador de tejidos. Las proteínas se precipitaron con la adición de 1 ml de ácido tricloroacético (75% w/v), seguida de centrifugación. Después de la filtración, 1 ml del sobrenadante se hizo reaccionar con el formaldehído en medio ácido y calefacción. Los derivados fluorescentes

ampicilina fue analizada por HPLC en fase reversa con detección por fluorescencia. Las recuperaciones de ampicilina enriquecidas en 5, 10 y 20 ng/g fueron > 85%, con coeficientes de variación < 5%. El límite de detección y límite de cuantificación de ampicilina en los tejidos fueron de 0,6 ng/g, y 1,5 ng/g, respectivamente. El método también es aplicable al análisis de residuos de ampicilina en la leche en polvo (Luo, Un Anga, Thompson, 1998).

- **El análisis cuantitativo de residuos múltiples de las tetraciclinas y sus cuatro epímeros en tejidos de cerdos por cromatografía líquida de alto rendimiento combinada con espectrometría de iones positivos de masas de ionización por electrospray;** los antibióticos de tetraciclina, incluida la tetraciclina (TC), clortetraciclina (CTC), la oxitetraciclina (OTC) y doxiciclina (DOX), son comúnmente utilizados en medicina veterinaria, porque su actividad es de amplio espectro y la rentabilidad. El propósito de este estudio fue desarrollar y validar un método de residuos múltiples para determinar los residuos de tetraciclina en los tejidos comestibles de cerdo. La extracción de las tetraciclinas (CT) y sus 4-epímeros (4 epiTCs), en presencia de la demethylchlortetracycline patrón interno (DMCTC), se realizó mediante una extracción de líquido con sosa cáustica al succinato (pH 4,0), seguido de la eliminación de proteínas con el ácido tricloroacético y filtración de

papel. Además en fase sólida de limpieza en un HLB poliméricos columna de fase inversa se realizó para obtener un extracto adecuado para el análisis LC-MS/MS. La separación cromatográfica de las comunidades terapéuticas, los 4 epiTCs y DMCTC se logró en un PLRP-S poliméricos columna de fase reversa, utilizando una mezcla de 0,001 M de ácido oxálico, el 0,5% (v/v) de ácido fórmico y el 3% (v/v) de tetrahidrofurano (THF) en agua (A) y tetrahidrofurano (B) como fase móvil, y a una temperatura de columna de 60°C. Todas las operaciones de cooperación técnica y sus cuatro epímeros podrían identificarse utilizando la MS/MS técnica de detección, y posteriormente cuantificados. El método ha sido validado de acuerdo con los requisitos de la CE a los LMR (100 ng/g para el músculo, 300 ng/g de piel con grasa y el hígado, y 600 ng/g para el riñón), la mitad de los LMR y el doble de LMR los niveles, así para el TC como para el de 4 epiTCs. Las curvas de calibración se prepararon para todos los tejidos y la buena linealidad se logró en los rangos de concentración de pruebas ( $r > 0,99$  y la bondad de ajuste  $< 10\%$ ). Los límites de cuantificación de la mitad de los límites máximos de residuos se obtuvieron para el análisis de las operaciones de cooperación técnica y el 4 epiTCs en el músculo, piel con los tejidos grasos, el hígado y los riñones de cerdo. Los límites de detección ng varió entre 0,5 y 4,5 ng/g. Los resultados de la precisión dentro de día (% RSD) y la exactitud cayó

dentro de los rangos especificados. El método ha sido utilizado con éxito para la determinación cuantitativa de la doxiciclina en muestras de tejidos de cerdos medicados con doxiciclina en el pienso y de oxitetraciclina en muestras de tejido de los terneros medicados con oxitetraciclina por vía intramuscular. También se utiliza rutinariamente en nuestro laboratorio para la confirmación de las tetraciclinas en muestras de músculo de pollo y de cerdo que había resultados positivos de detección (Chertot, Shelkens, Siska y De Backer, 2003).

- **Residuos de medicamentos veterinarios en la carne: motivos de preocupación y métodos rápidos para la detección;** el uso de sustancias de efecto hormonal o efecto tireostático, así como los agonistas  $\beta$  están prohibidos en la Unión Europea. Sin embargo, las drogas a veces prohibidas se puede administrar de manera ilegal a la alimentación de animales de la granja para promover un mayor desarrollo muscular o aumento de la retención de agua y así obtener un beneficio económico. El resultado es un exceso de peso fraudulento de carne, sino, lo que es peor, los residuos de estas sustancias pueden permanecer en la carne y pueden representar una amenaza real para el consumidor a través de la exposición a los residuos, la transferencia de resistencia a los antibióticos o el riesgo de alergia. Esto ha ejercido una gran preocupación entre los consumidores europeos.

El control de la ausencia de estas sustancias prohibidas en alimentos de origen animal y alimentos está regulado en la Unión Europea por la Directiva 96/23/EC sobre las medidas de control de determinadas sustancias y residuos en animales vivos y productos animales. Metodología de análisis, incluidos los criterios para la identificación y confirmación, para el control del cumplimiento se da también en las Directiva 93/256/CEE y 93/257/CEE. Más recientemente, la Directiva 2002/657/CE establecido normas para los métodos analíticos a utilizar en las pruebas de las muestras oficiales. Un paso fundamental es la detección de residuos de medicamentos veterinarios en los animales vivos, alimentos y productos de origen animal a la vista del notable número de muestras y gran variedad de residuos que deben analizarse. En los últimos años, diferentes métodos rápidos que el rendimiento fácil, alta sensibilidad y un alto rendimiento se han propuesto y se utilizan ampliamente. Estos métodos, así como otros nuevos métodos se revisan en este manuscrito (Reiga y Toldráb, 2007).

**Efectos de los residuos de sulfonamidas por acción de la cocción en músculo del muslo de pollo;** en este trabajo se presenta la variación neta de la cocción de los residuos de sulfadiazina (SDZ), sulfametoxazol (SMX), sulfamonometoxina (SMM) y sulfaquinoxaline (SQ) en los músculos de pollo. Estas sulfamidas (SA) se da a los pollos a una

concentración de 100 mg/kg (cada medicamento) durante 7 días consecutivos. En el día séptimo de la alimentación, que perdieron la vida y los músculos del muslo se recogieron. El músculo fue picado, mezclado y formado en 10 g albóndigas. Los residuos de SA fueron determinados por cromatografía líquida de alto rendimiento. Mediante el uso de los métodos de cocción habitual, hervir, asar y cocinar en el microondas, los músculos que contienen las SA fueron tratados por los plazos especificados. Los residuos netos en los músculos cocidos en ebullición se redujeron en 45 a 61% en 12 min. En la cocción al horno, la SMX, SMM y residuos de SQ, a excepción de SDZ, se redujeron en un 38 - 40% en 12 min. No hay reducción significativa de SDZ fue encontrado. Por la cocción en el microondas, los cuatro residuos SA se redujeron 35 a 41% en 1 minuto. La reducción media de vida de las SA en los músculos de pollo cocido se estimaron los siguientes: 9,3 min para SDZ y 13,2 min para SMX, SMM y SQ en ebullición, 18,3 min para SMX, SMM y SQ de asado; 1,6 minutos para todos los de las SV en el microondas (Furusawa y Ryo, 2002).

**Desarrollo de un método de columna de inmunoafinidad con anticuerpos monoclonales con amplia especificidad para la extracción y la limpieza simultánea de quinolonas y los antibióticos de sulfonamida en los tejidos musculares de animales;** en este trabajo se describe un novedoso método de inmunoafinidad consistente en una

columna de lecho mixto (IAC). La CAI fue producido por el acoplamiento de anticuerpos monoclonales anti-quinolona y anti-sulfonamida de amplia especificidad para Sepharosa 4B para aislar simultáneamente a 13 quinolonas (QNS) y 6 sulfamidas (SA) de los cerdos y los tejidos del músculo de pollo, seguido por la determinación de los antibióticos, usando la cromatografía líquida espectrometría de masas en tándem (LC-MS/MS). Una nueva y amplia especificidad Mab (B1A4E8) hacia sulfonamidas se produjo con sulfametoxazol como hapteno que demostraron reactividad cruzada a 6 SA en el rango de 31-112%. Condiciones: IAC optimizado se encontró que permitió a la CAI para ser reutilizado por la unión selectiva de SAS y QNS. Las recuperaciones de los 19 antibióticos de los músculos de los animales varió desde 72,6 hasta 107,6%, con RSD debajo del 11,3% y 15,4% para los experimentos de intra-día y otros casos de un día, respectivamente. El límite de cuantificación oscilaron entre 0,5 y 3,0 ng/g. La estrategia utilizada aquí para ver un CAI de lecho mixto se puede utilizar para estudiar otros compuestos y más de dos clases de analitos simultáneamente (Cun et al, 2008).

**Desarrollo de un método de HPLC-UV para la determinación simultánea de tetraciclinas en músculo e hígado de cerdo, pollo y bovino con la extracción acelerada con disolventes;** un método simple

y rápido sobre todo mediante la extracción acelerada con disolventes (ASE) y HPLC se ha desarrollado para la determinación cuantitativa de la oxitetraciclina, tetraciclina, clortetraciclina, minociclina, metaciclina, demeclociclina y doxiciclina en el músculo y el hígado de cerdo, pollo y bovino. Las muestras de músculo y el hígado fueron extraídos con ácido tricloroacético/acetonitrilo instrumento con ASE, parámetros como la temperatura de extracción (40 - 80°C) y presión (45-85 bar) fueron investigados y la extracción seleccionados (60°C, 65 bar) fue el más efectivo. Los límites de detección fueron inferiores a 10 mg/kg y los límites de cuantificación no más de 15 mg/kg para todos los compuestos en el músculo y el hígado. Las recuperaciones de las tetraciclinas llego a nivel del músculo 50-150 mg/kg, el hígado 150-450 mg/kg, un promedio de 75,0% a 104,9% con una desviación típica relativa de los valores de menos del 10%. El método fue aplicado para determinar en 30 hígados porcinos. Se demuestra que el nuevo método es eficiente para la detección y cuantificación de los siete residuos de tetraciclina en músculo e hígado de cerdo, pollo y bovino (Yua, Yanfei, Dogmei, Wanga y Yuan, 2010).

- **Determinación de residuos de medicamentos veterinarios en la carne de pollo mediante la descarga de corona de iones de espectrometría de movilidad;** una descarga de corona de iones positivos de espectrometría de movilidad (CD-IMS) ha sido evaluado para la determinación de tres medicamentos veterinarios residuales incluyendo furazolidona (FUR), cloranfenicol (CAP), y enrofloxacino (ENR) en aves de corral por primera vez. El tratamiento previo incluyó la extracción de los medicamentos a partir de muestras y posterior tratamiento de los extractos por extracción en fase sólida (SPE) utilizando absorbentes C18. Los límites de cuantificación (LOQs) tenían menos de 20 mg/kg para todos los compuestos. Las parcelas de calibración de estos compuestos fueron lineales a cerca de tres órdenes de magnitud. La validéz del método fue demostrada por el análisis de las muestras enriquecidas y real (Jafaria, Khayamiana y Shaera, 2006).

- **Identificación biosensor inmunoensayo de doble-dirigida de las fluoroquinolonas en músculo de pollo por espectrometría de masas cromatografía líquida electrospray tiempo de vuelo;** Las fluoroquinolonas (FQ) son antibióticos sintéticos de amplio espectro de actividad antibacteriana ampliamente utilizados para tratar infecciones en los peces de cría, pavos, cerdos, terneros y aves de corral. El seguimiento de estos residuos de las sustancias tanto, es regulado por la ley. Para la

detección de FQ, se estudió la posibilidad de acoplamiento de la proyección simultánea de varias FQ, con una resonancia de plasmón superficial doble (SPR) biosensor inmunoensayo (BIA), en paralelo, con una metodología de análisis químico para su identificación. Seis FQ fueron seleccionados de forma simultánea en o por debajo de su nivel máximo de residuos (LMR) en el músculo de pollo con un BIA multi-FQ frente a la norfloxacin, ciprofloxacina, enrofloxacin, difloxacino y sarafloxacin, y un BIA específicas para flumequina. Los dos BIA fueron acoplados en serie en un SPR multicanal biosensor con un doble BIA en un formato de inhibición competitiva. Las muestras no conforme durante la proyección con la doble BIA se concentran más y fraccionado por cromatografía líquida con gradiente (LC). El efluente fue dividido hacia dos de 96 colectores de fracciones y dando lugar a dos idénticas placas de 96 pocillos. Uno de ellos fue reselectionados con la doble BIA para identificar las fracciones immunoactive y dirigir los esfuerzos hacia la identificación de las fracciones correspondientes en el segundo pozo de la placa con la alta resolución LC-electrospray tiempo de vuelo espectrometría de masas (ESI-TOFMS). El sistema no sólo permite la posibilidad de detectar e identificar FQ conocidos, sino también para descubrir los productos químicos desconocidos de estructura similar que

muestran la actividad en la doble BIA (Marchesinia, Haasnoota, Husniye y Nielen, 2006).

- **Preparación de polímeros de impresión molecular magnética para la separación de los antibióticos de tetraciclina a partir de muestras de huevos y tejidos;** polímeros de impresión molecular magnética se prepararon utilizando  $\text{Fe}_3\text{O}_4$  hidrofóbica como el componente magnético susceptible, oxitetraciclina como molécula modelo, ácido metacrílico como monómero funcional, y de estireno y divinilbenceno como componentes de la matriz polimérica. Los polímeros se aplicaron a la separación de los antibióticos de tetraciclina a partir de muestras de huevos y tejidos. Los procedimientos de extracción y limpieza se llevaron a cabo en un solo paso mediante la mezcla y la agitación de la muestra, extracción por solventes y polímeros. Los analitos se pueden transferir de la matriz de la muestra a los polímeros directamente o a través de la extracción por solvente como medio. Cuando la extracción de los analitos fue completa, los polímeros adsorbentes se separan fácilmente de la matriz de la muestra por un imán adsorbente. Los analitos enjuagado de los polímeros se determinaron por espectrometría de masas cromatografía líquido - en tándem. Las recuperaciones que se obtuvieron van desde 72,8 % a 96,5 % con relativa desviaciones estándar en el rango de 2,9 a 12,3 %. El límite de

detección fue de menos de 0,2 ng/g. La viabilidad de este método fue validado mediante el análisis de huevo y muestras de tejido, y los resultados se compararon con los obtenidos por el método clásico en el que se aplicaron extracción por solvente, centrifugación y posterior limpieza y concentración mediante extracción en fase sólida. El método propuesto reduce la complicación del método clásico y la mejora de la fiabilidad del método (Chena et al, 2009).

- **Detección y cuantificación de residuos antimicrobianos en tejido muscular de pollo en cuatro mercados de Lima - Cercado;** el uso de antimicrobianos como tratamiento terapéutico o profiláctico en animales de consumo masivo, como aves de corral (pollos), actualmente es de vital importancia para la industria avícola ya que permite promover el crecimiento y crianza intensiva de dichos animales así como garantizar productos sanos y de calidad, pero cuando se utilizan de forma abusiva sin atender a los principios de la buena práctica veterinaria, la presencia de residuos en los alimentos representa un grave riesgo para la salud pública ya que podrían generar en los consumidores resistencia bacteriana y alergias provocando problemas médicos y veterinarios. El presente estudio, siguiendo la recomendación de las medidas de control del Consejo de las Comunidades Europeas, realizó un muestreo de carne de pollo en cuatro zonas comerciales: mercado Central, supermercado

Metro, mercado Eco, mercado La Aurora en Lima cercado, donde se tomaron cinco muestras de cada mercado, teniendo un total de veinte muestras. La metodología empleada para detectar la presencia o ausencia de residuos de antibióticos tuvo como referencia el método microbiológico de difusión de las cuatro placas, para luego cuantificarlos por cromatografía líquida de alta resolución (HPLC). Los resultados obtenidos por ensayo microbiológico fueron positivos ya que se obtuvo halos de inhibición en al menos una de las placas ensayadas de cada muestra de 2 mm de ancho. Por el método cuantitativo por HPLC se obtuvieron resultados que sobrepasan el límite máximo de residuos (LMR) para sulfametoxazol en 75 % de las muestras (mayor a 100 ug/kg de músculo), para norfloxacin en 100% de las muestras (mayor a 100 ug/kg de músculo) y para ciprofloxacino en 50% de las muestras (mayor a 100 ug/kg de músculo) (Azañero et al, 2010).

- **Farmacocinética y residuos de una nueva formulación de amoxicilina oral en lechones: un estudio preliminar;** la farmacocinética de la amoxicilina (AMX) se determinó en los siguientes cerdos por vía intravenosa (IV) la administración de una dosis única de 15 mg / kg y una dosis única de 15 mg / kg de una nueva formulación oral (AMX-FP que contiene 10% de amoxicilina) estudios de residuos se llevaron a cabo para determinar los residuos en los tejidos comestibles de los cerdos

sanos tras la administración oral crónica de AMX-FP en una dosis diaria de 15 mg/kg durante cinco días consecutivos. Después de la administración IV, la concentración plasmática fue característica de un modelo de dos compartimentos abiertos. Los parámetros farmacocinéticos principales fueron: MRT = 90,1 min,  $V_{darea}$  = 0,81 L/kg y  $Cl_b$  = 3,9 min/ml/kg. Tras la administración oral única de las variables farmacocinéticas principales fueron:  $C_{max}$  = 758 mg/L,  $T_{max}$  = 347 min y  $Cl_b/f$  = 3,7 ml/kg/min para AMX-FP. La biodisponibilidad oral (F) se calculó en 11% para AMX-FP. En base a los niveles máximos de residuos (LMR) para AMX en cerdos establecido en 50 mg/kg para todos los tejidos, los tiempos de retiro de AMX en el músculo y la piel más grasa se estimaron (95% y el límite de tolerancia de confianza del 95%) para situarse por debajo del LMR después de un tiempo de espera de siete días. Los niveles de AMX en el hígado y los riñones se estima que están por debajo del LMR después de un tiempo de espera de cuatro días (Hernande et al, 2004).

- **Cuantificación y confirmación de seis sulfamidas en la carne por espectrometría de masa - cromatografía líquida con detección por red de fotodiódos;** se presenta el análisis de detección de residuos múltiples de seis sulfamidas (SA) (sulfadiazina, sulfadimidina, sulphamonomethoxine, sulphadimethoxine sulfametoxazol, y

sulfaquinoxalina) en la carne (res, cerdo y pollo), usando la espectrometría de masas (MS) - cromatografía líquida (CL) con matriz de fotodíodos (PDA). La preparación de la muestra se lleva a cabo por la dispersión de fase normal de la matriz en fase sólida (MSPD) con una solución de etanol. La determinación del LC-MS se realiza mediante un Mightysil RP-4 GP de columna y una fase móvil isocrática de 0,3% (v/v) de ácido acético (pH 3,4 en el agua) - etanol (83:17 v/v) con una presión atmosférica de ionización química (APCI) MS en modo positivo-ión. Promedio de recuperación enriquecidas en 0,05 - 0,5 ppm para cada droga fueron superiores al 90% en relación con desviaciones estándar entre 1% y el 6%. En todos los procesos, sin disolventes tóxicos se utilizaron en absoluto (Kunihiro, 2006).

- **Enzimoimmunoensayo para semicarbazida, el metabolito nitrofurano y contaminantes de los alimentos;** semicarbazida (SEM), es el residuo marcador para el nitrofurano nitrofurazona (NFZ), antibióticos prohibidos en veterinaria, se ha detectado regularmente en los alimentos (47% de las recientes alertas de nitrofurano rápida de la UE implican SEM). Sin embargo, la validez de la SEM como un marcador definitivo para NFZ se ha visto socavada por la SEM, que surgen de otras fuentes incluyendo azodicarbonamida, un agente de soplado de plásticos y tratamiento de la harina de aditivos. Una prueba de detección de bajo

costo para SEM en matrices de alimentos es necesario, todas las pruebas SEM utiliza actualmente costosos instrumentos LC-MS/MS. Ahora el informe de la primera producción de anticuerpos contra el derivado SEM. Un nuevo derivado el carboxyphenyl SEM se utiliza para elevar un anticuerpo policlonal que se ha incorporado en una placa de microtitulación de ELISA semicuantitativo, validado de acuerdo con los criterios establecidos en la Directiva 2002/657/CE de la Comisión, para su uso con el músculo de pollo. El anticuerpo es altamente específico para el derivado SEM, la reactividad cruzada es de 1,7 % con NFZ y significativo con una amplia gama de nitrofuranos y otros medicamentos de aves de corral. Las muestras se procesa con o-nitrobenzaldehído y al mismo tiempo la proteasa digerido antes de la extracción por SPE de intercambio catiónico. El ELISA tiene una capacidad de detección SEM ( $CC\beta$ ) de 0,25 mg/kg, cuando un umbral de 0,21 mg/kg se aplica a la selección de muestras para la confirmación (la más baja observada 0,25 mg/kg muestra fortificada, n=20), satisfaciendo así limitar los nitrofuranos UE de funcionamiento mínimo exigido de 1 mg/kg. NFZ-los músculos estriados (12) contienen SEM en 0,5-5,0 mg/kg por LC-MS/MS. Todos dieron positivo por este protocolo de ELISA, que es también aplicable a los huevos y el hígado de pollo (Kevin, Sansonovaa, Elliota y Glenn, 2007).

- **Método simplificado de extracción de antibióticos tetraciclina de la leche con un dispositivo de ultrafiltración centrífuga;** un método simplificado se ha desarrollado para la determinación simultánea de oxitetraciclina, tetraciclina, clortetraciclina y doxiciclina en la leche. El aislamiento de los compuestos de interés se realizó mediante un dispositivo Ultrafree - MC/PL ultrafiltración centrífuga sin preparación de la muestra anterior. Los análisis se llevaron a cabo a través de alto rendimiento de cromatografía de líquidos con un Discovery SA columna de F5 con un gradiente de fase móvil, que consistió en solución de 30 mM de ácido cítrico (pH 3 en el agua) y acetonitrilo (60:40 → 40:60, v/v). Recuperación de la meta de compuestos de muestras enriquecidas en cuatro niveles (0,05 0,1 0,2 y 0,5 mg/ml) fue superior al 87%. Los límites de cuantificación variaron desde 0,01 hasta 0,04 mg/ml. La investigación presenta un método simplificado para la detección de tetraciclina en la leche. El aislamiento se realiza mediante un dispositivo de ultrafiltración centrífuga. El método es fácil de realizar y adecuado en los laboratorios en inferioridad numérica (Kunihiro, 2006).
- **Análisis de residuos múltiples de sulfonamidas en carne por microextracción en disolventes supramoleculares, la cromatografía líquida y detección por fluorescencia y la validación del método de acuerdo con la Directiva 2002/657/ce;** un método de residuos múltiples

fue descrito para la determinación de ocho sulfonamidas, SA (sulfadiazina, sulfamerazina, sulfametoxipiridazina, sulfachloropyridazine, sulfadoxina, sulfadimetoxina sulfametoxazol y sulfaquinoxaline) en los tejidos musculares de animales (cerdo, pollo, pavo, cordero y carne de vacuno) a concentraciones por debajo del límite máximo de residuos (100 mg/ kg) fijado por la Comisión Europea. El método se basa en la microextracción de SA en las muestras de músculo de 300 mg con 1 ml de disolvente supramolecular formada por micelas inversas de ácido decanal (DEA) y la determinación posterior de las SV en el extracto mediante la detección de fluorescencia LC, después de su procesamiento con fluorescamina. Las recuperaciones fueron cuantitativas (98–109 %) y fue necesario la matriz independiente, sin la concentración de los extractos, el microextracción tomó cerca de 30 minutos y varias muestras pueden ser tratados al mismo tiempo. Formación de puentes de hidrógeno entre los múltiples grupos carboxílicos del disolvente y las SA de destino (de los donantes de hidrógeno y la suma aceptor entre 9 y 11) fueron considerados como los principales motores microextracción. El método fue validado de acuerdo con la normativa de la Unión Europea 2002/657/CE. Los resultados del análisis en términos de linealidad, la selectividad, la veracidad, la precisión, la estabilidad de las SV, el límite de decisión y capacidad de detección se determinaron. Límites de

cuantificación de las SA variaron entre 12 mg/kg y 44 mg/kg, que está casi independiente de la composición de la matriz. Repetibilidad y reproducibilidad, expresada como desviación estándar relativa, se encontraban en los rangos de 1,8 - 3,6 % y 3,3 - 6,1 %. Los resultados del proceso de validación demostraron que el método es adecuado para la determinación de residuos de sulfonamidas en los programas de vigilancia (Costia, Rubio y Soledad, 2010).

- **Cromatografía líquida de masa cuadrupolar, su aplicación en el acoplada a espectrometría en tándem (LC/MS/MS) y análisis de residuos de antibióticos nitrofuranos en músculo de pollo;** el presente trabajo se ha realizado con el objetivo de: a) describir los fundamentos teóricos y los últimos avances tecnológicos en espectrometría de masa cuadrupolar en tándem (MS/MS) y b) estudiar la aplicación de la cromatografía líquida acoplada a espectrometría de masa en tándem (LC/MS/MS) para el análisis de residuos de antibióticos nitrofuranos en músculo de pollo. Entre los últimos avances en espectrometría de masa destacan la tecnología de Z-spray TM y T-Wave TM para la generación y transporte de iones respectivamente. Estas tecnologías incrementan la relación señal/ruido y ayudan a alcanzar límites de detección por debajo de una parte por billón (ppb), lo cuales de gran importancia en el análisis de trazas de contaminantes orgánicos. En

el presente estudio se ha obtenido buenos resultados en la aplicación del método LC/MS/MS para el análisis de residuos de nitrofuranos (AMTZ, AOT, SC y AH) en músculo de pollo. Se ha obtenido un buen ajuste de la recta para cada uno de los cuatro analitos (coeficiente de correlación promedio: 0,99 y bajos límites de detección: 1,32 ng/g (2-NBA-SC); 0,04 ng/g (2-NBA-AMTZ); 0,22 ng/g (2-NBA-AH) y 0,07 ng/g (2-NBA-AOT). Por lo tanto, el método descrito en el presente estudio sería adecuado para el monitoreo de los residuos de nitrofuranos, con excepción de SC, en el nivel de 1 ng/g, tal como lo exige la normatividad de la Comunidad Económica Europea (Lucas y Olivos, 2007).

## **2.2. BASES TEÓRICAS**

### **2.2.1. Los antibióticos, sus propiedades sus mecanismos y efectos colaterales:**

Los antibióticos, del griego anti (=contra) y bios (=vida), son sustancias medicinales seguras que tienen el valor para destruir o inhibir el crecimiento de organismos infecciosos para el cuerpo, los que pueden ser bacterias, hongos, o animales minúsculos llamados *protozoos*. Los antibióticos son aquellas sustancias producida por microorganismos que tienen acción bacteriostática (inhibe multiplicación de las bacterias), o

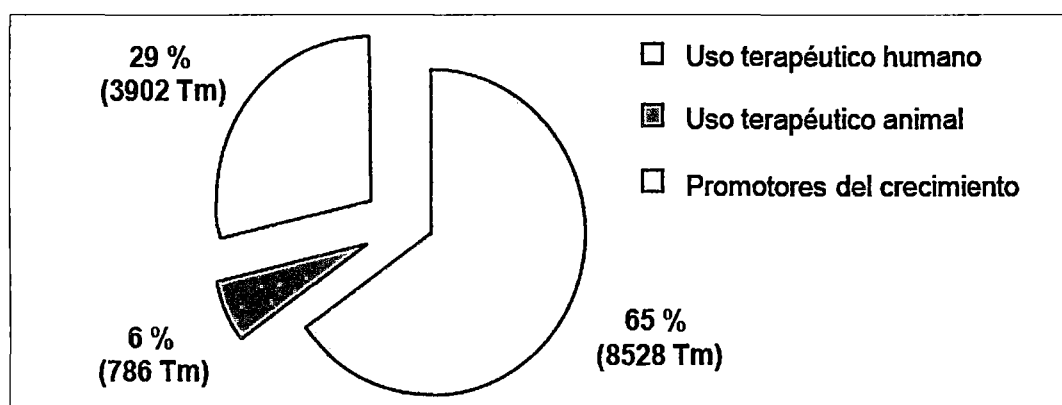
bactericida (matan las bacterias), fungistática o fungicida; ejercen su actividad sobre los hongos. La acción antibacterial de los antibióticos ocasiona un cambio en la capacidad de reproducirse y/o alimentarse, de las células microbianas.

La cría intensiva de animales para la producción de alimentos a dado lugar a un gran incremento del uso de medicamentos veterinarios durante las últimas décadas, destacando en especial la administración de antibióticos. Los antibióticos se empezaron a utilizar en medicina veterinaria poco después de su aplicación en medicina humana y hoy en día gran variedad de antibióticos existentes permite el tratamiento de las enfermedades infecciosas que afectan tanto a los animales de compañía como a los destinados al consumo humano; así como su utilización como aditivos en granjas industriales. Esto ha dado como resultado que deba considerarse su presencia potencial en alimentos de origen animal.

En la década de los 80s se estimó que al menos el 60 % de los animales destinados a la alimentación humana eran tratados con antibióticos en alguna etapa de su vida. Hay que tener en cuenta que si los tiempos de eliminación de los antibióticos no se respetan, existe un riesgo significativo de encontrar residuos de los mismos en los alimentos. Además, algunos antibióticos se añaden directamente, por ejemplo, a la leche para mantenerla fresca.

La forma de administración de los antibióticos de uso veterinario varía en función de la especie animal que se trate. Así como a los animales de gran tamaño, el medicamento se le puede administrar como píldoras o en disolución inyectable. Sin embargo en el caso de animales como las aves de corral o los conejos, estas vías son poco apropiadas a causa de la gran cantidad de animales que hay en la granja y suelen administrarse disueltos en el agua o como alimento medicamentoso.

La importancia del uso de este tipo de fármaco en el sector veterinario es elevada. En la figura 2; se muestra una estimación del consumo y la distribución del uso de antibióticos correspondiente a la Unión Europea y Suiza. Federación Europea de Salud Animal/Fedesa (2001) (Mohammed, 2006).



Fuente: Mohammed (2006)

**Figura 2:** Se muestra una estimación del consumo y la distribución del uso de antibióticos correspondiente a la Unión Europea y Suiza.

En cuanto a los antibióticos más usados en la industria avícola los tenemos en la tabla 4.

**TABLA 4:** Antibióticos más usados en medicina avícola

Grupo farmacológico	Antimicrobiano
Quinolonas	Ciprofloxacino Enrofloxacino Norfloxacino
Fenicoles	Derivados del cloranfenicol: Tianfenicol Florfenicol
Macrólidos y lincosamidas	Tilosina Eritromicina Espiramicina Lincomicina
Tetraciclinas	Oxitetraciclina Clortetraciclina Doxiciclina
Betalactámicos	Amoxicilina Ampicilina
Sulfamidas + trimetoprima	Sulfadiazina Sulfametoxazol
Amino glucósidos	Neomicina Kanamicina Gentamicina

Fuente: Asociación peruana de Avicultura (APA)

### a) Las fluoroquinolonas

Las quinolonas constituyen un grupo importante de antimicrobianos que actualmente se encuentran en plena expansión. Su origen se remonta a principios de la década de los 60s cuando Lescher y sus colegas al ensayar nuevos fármacos antimaláricos como la cloroquina sintetizan de forma fortuita el ácido nalidíxico. Este fármaco se clasificó como antiséptico urinario debido a que sólo en la orina alcanza concentraciones suficientes como para actuar sobre bacterias patógenas.

La familia de las quinolonas evolucionó lentamente, apareciendo en la década del 70 otros miembros, denominados de **primera generación** (ácido oxolínico, cinoxacino, ácido pipemídico y ácido piromídico), todos con adelantos escasos respecto al ácido nalidíxico.

En 1984 la introducción de uno o varios átomos de flúor en el núcleo básico de las quinolonas dio lugar a la aparición de las primeras 4-fluoroquinolonas, también llamadas quinolonas de **segunda generación**, encabezadas por la norfloxacin, seguida por la pefloxacin, ofloxacin, ciprofloxacina, fleroxacin y temafloxacina (ésta última retirada del mercado por efectos adversos graves) todas con importante actividad contra bacterias gramnegativas y escasa contra grampositivas, buena biodisponibilidad por vía oral y excelente tolerancia.

En la década del 90 fueron sintetizados varios compuestos de esta familia, las que fueron clasificadas como quinolonas de **tercera generación** (tosufloxacin, levofloxacin y esparfloxacin), con mejoras importantes en su biodisponibilidad, vida media, espectro de acción, específicamente sobre el *Streptococcus pneumoniae*.

En los últimos cuatro años han sido aprobadas cinco nuevas quinolonas (moxifloxacin, gatifloxacin, clinafloxacin, trovafloxacin y sitafloxacin) conocidas como quinolonas de **cuarta generación**, las cuales incluyen en su espectro a los gérmenes anaerobios.

Se encuentra en estudio pendiente de aprobación por la FDA la gemifloxacin, pazufloxacin y balofloxacin, las dos primeras con el mismo espectro que las anteriores, siendo la gemifloxacin la más potente quinolona contra el *Streptococcus pneumoniae*, y la balofloxacin, con una importante acción sobre las micobacterias.

El importante desarrollo alcanzado por la familia de las quinolonas las ha situado en la avanzada del tratamiento antimicrobiano de las enfermedades infecciosas, siendo consideradas en la actualidad el grupo de antimicrobianos de elección para enfrentar las sepsis por gérmenes con alta virulencia y resistencia.

## Clasificación

Las quinolonas se clasifican por generaciones coincidiendo con su época de aparición y sobre todo con el espectro bacteriano. (Ver tabla 5)

**TABLA 5:** Clasificación de las quinolonas

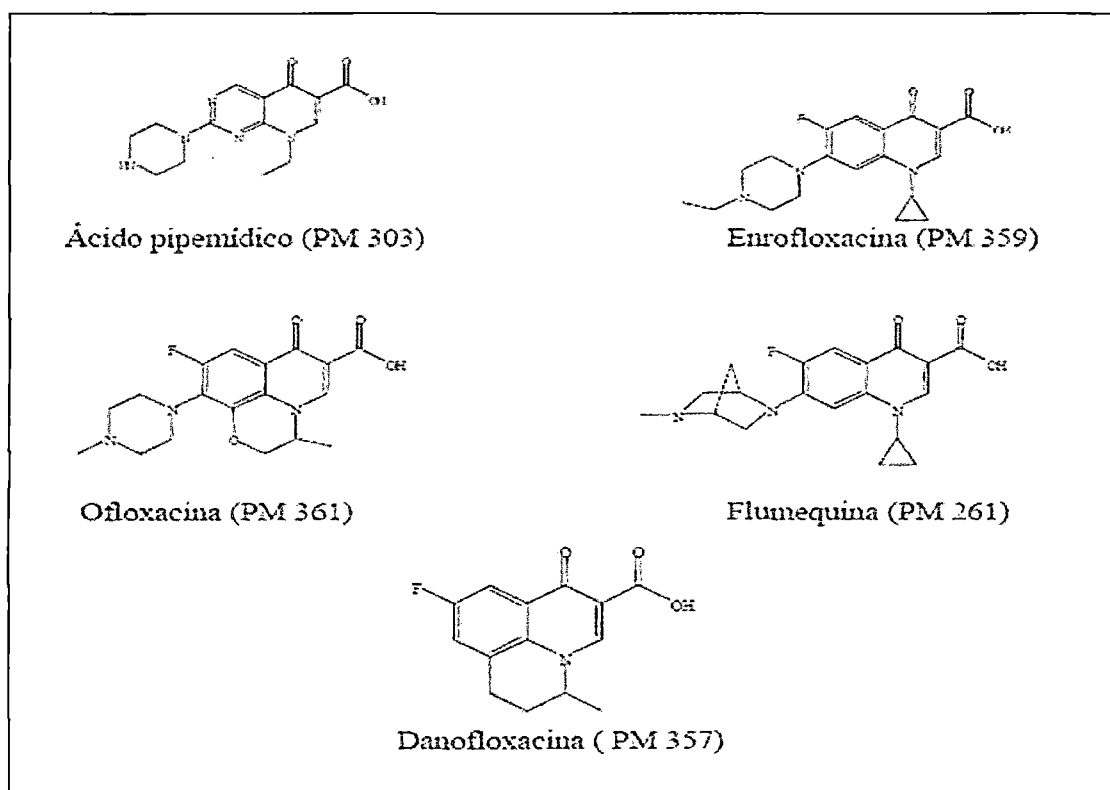
1 <sup>ERA</sup> GENERACIÓN		2 <sup>DA</sup> GENERACIÓN		3 <sup>ERA</sup> GENERACIÓN		4 <sup>TA</sup> GENERACIÓN	
Acido nalidíxico	VO	Norfloxacin	VO	Tosufloxacin	VO	Trovafloxacin	VO VP
Acido oxolínico	VO	Ciprofloxacino	VO VP	Levofloxacin	VO	Gatifloxacin	VO VP
Cinoxacin	VO	Pefloxacin	VO VP	Esfarfloxacino	VO	Moxifloxacin	VO VP
Rosoxacin	VO	Ofloxacin	VO VP			Balofloxacin	VO
Acido pipemídico	VO	Fleroxacin	VO VP			Pazulfloxacin	VO VP
Acido piromídico	VO	Lomefloxacino	VO			Gemifloxacin	VO
		Enoxacin	VO			Sitafloracin	VP
				Cinafloracin	VP		

VO: vía oral ; VP: vía parenteral

Fuente: Mohammed (2006)

### Estructura química

Las quinolonas poseen una estructura común, la 4-oxo-1,4-dihidroquinoleína, de la cual derivan las quinolonas fluoradas y no fluoradas. Su núcleo central es el 7-piperazino-4-quinolona, al que incorporándole uno, dos o tres átomos de flúor en su molécula, da lugar a las llamadas 4-fluoroquinolonas, como lo vemos en la figura 3.



Fuente: Mohammed (2006)

**Figura 3:** Estructura química de las quinolonas.

### **Mecanismos de acción**

Las quinolonas son antimicrobianos bactericidas que inhiben la síntesis del ADN bacteriano debido a que provocan el bloqueo de la subunidad A de la ADN girasa (topoisomerasa II), enzima perteneciente al grupo de las topoisomerasas, las cuales en número de cuatro son esenciales para la duplicación del ADN (Mohammed 2006).

### **Espectro de acción**

El espectro de acción de las quinolonas es similar en todos los miembros de una misma generación y se va ampliando según avancen las generaciones. Las quinolonas de **primera generación** poseen espectro de actividad limitada sobre gérmenes sensibles gramnegativos: *E. coli*, *Proteus*, *Klebsiella*, *Enterobacter*, *Serratia*, *Citrobacter*, *Salmonella*, *Shigella*, excepto *Pseudomonas*. Uso exclusivamente como antiséptico urinario, todas administradas solamente por vía oral. Las quinolonas de **segunda generación** son las fluoroquinolonas monofluoradas. Comparadas con las de primera generación son más potentes, tienen mayor espectro de actividad y una vida más larga. Gérmenes sensibles, el mismo espectro anterior expandiéndose a *Pseudomonas aeruginosa*, *N. gonorrhoeae*, *S. aureus*, *S. epidermidis*, incluso meticilinorresistente, *H. influenzae*, *H. ducrey*, *M. catarrhalis*, gérmenes multirresistentes a

cefalosporinas, penicilinas y aminoglucósidos. Las quinolonas de **tercera generación**, son las fluoroquinolonas bi o trifluoradas, comparadas con las anteriores son agentes antimicrobianos de amplio espectro, con actividad frente a bacilos gramnegativos, además han ampliado su espectro frente a cocos grampositivos, en especial neumococos, estreptococos piogenes y micobacterias atípicas. Las quinolonas de **cuarta generación** tienen espectro similar al anterior y extendido a bacterias anaerobias (clostridium y bacteroides). Las de cuarta generación (trovafloxacin, clinafloxacin, sitafloxacin) han sido utilizadas con éxito en las infecciones mixtas abdominales y ginecológicas.

### **Farmacocinética**

Las quinolonas de primera generación tienen una baja difusión tisular y solo están indicadas en infecciones urinarias y gastrointestinales. A partir de las quinolonas de segunda generación hubo una importante mejoría en la difusión a órganos y tejidos, con lo que se logró concentraciones terapéuticas en la mucosa nasal epitelio bronquial, piel, hueso, aparato digestivo, hígado, pulmones, corazón, la próstata y de forma significativa en el riñón. La difusión al líquido cefalorraquídeo (LCR) depende de la lipofilia de las moléculas del compuesto.

Tienen muy buena penetración en las células fagocíticas, lo que favorece la acción bactericida sobre los gérmenes intracelulares. Las quinolonas presentan una amplia biodisponibilidad oral, desde el 70% para ciprofloxacino hasta cercano al 100% (ofloxacina, lomefloxacina, fleroxocina y pefloxacina).

La excreción es fundamentalmente por vía renal, tanto por filtrado glomerular como por secreción tubular. Algunas, como la pefloxacina, se eliminan por el hígado (Sánchez et al, 2004).

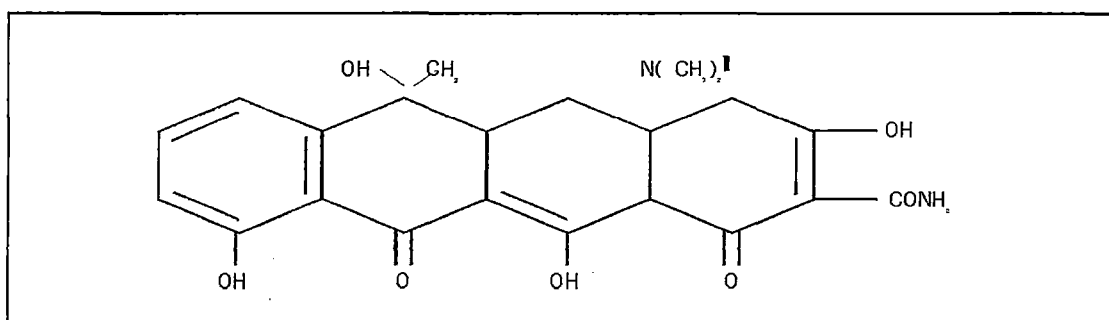
#### **b) Las tetraciclinas**

Las tetraciclinas son un conjunto de antibióticos naturales (clortetraciclina, oxitetraciclina, tetraciclina) o semisintéticos (metaciclina, demeclocina, doxiciclina, minociclina, limeciclina, rolitetraciclina y tigeiciclina) derivados de diferentes especies de *Streptomyces*. Se caracterizan por compartir el mismo núcleo tetracíclico naftaceno, espectro antimicrobiano, mecanismo de acción y toxicidad. Las principales diferencias radican en su perfil farmacocinético. Son agentes bacteriostáticos, con actividad sobre una gran variedad de microorganismos, por lo que se han convertido en antibióticos de uso habitual en los seres humanos, animales y en algunas áreas de la agricultura.

### **Estructura química**

En el año 1948 aparece el primero de estos antibióticos, la clortetraciclina (aureomicina), a partir de un cultivo de *Streptomyces aureofaciens*. Dos años más tarde (1950), Finlay y otros aislaron de un cultivo de *S. rimosus* la oxitetraciclina.

Apartir de este momento, con el avance en la bioquímica, se logra consecutivamente la síntesis de nuevas tetraciclinas, en el siguiente orden: tetraciclina (Minieri en 1953) del *S. alboniger* o *S. texasi*, demociclina (1957), metaciclina (1961), doxiciclina (1966), minociclina (1972) y limeciclina (1976). Las gliciliclinas (1993) constituyen la última generación de tetraciclinas descubiertas tras modificar la posición 9 del anillo tetra cíclico. La tigeciclina es el principal representante, deriva de la minociclina y se encuentra en fase experimental. El núcleo tetracíclico naftaceno como estructura básica de las tetraciclinas lo vemos en la figura 4.



Fuente: Sánchez (2004)

**Figura 4:** Estructura química de las tetraciclinas

### Clasificación

Las tetraciclinas se pueden clasificar según su perfil farmacocinética en tres categorías:

- De vida media corta (6-8 h): Clortetraciclina, oxitetraciclina y tetraciclina.
- De vida media intermedia (12-14 h): Demeclociclina y Metaciclina.
- De vida media larga (16-18 h): Doxiciclina, minociclina y limeciclina

Las tetraciclinas se pueden clasificar también según el orden de su descubrimiento en tres generaciones (Sánchez, 2004). (Ver tabla 6)

**TABLA 6:** Clasificación de las tetraciclinas según su descubrimiento

Clasificación de la familia de las tetraciclinas según su descubrimiento.		
Primer generación (1948-1963)	Clortetraciclina	Descubiertas a finales de 1940.
	Oxitetraciclina	Producidas por dos especies de <i>Streptomices</i> .
	Tetraciclina	En la década de 1950.
	Demeclociclina	Obtenida a partir de 1950.
	Rolitetraciclina	Obtenida apartir de <i>streptomycetes</i> .
	Limeciclina	Derivados semisinteticos.
	Clomeciclina	Derivados semisinteticos
Segunda generación (1965-1972)	Metaciclina	Derivados semisinteticos de la primera generación.
	Doxiciclina	
	Minociclina	
Tercera generación (1993)	Glicilciclinas (tigeciclina)	En fase experimental.

Fuente: Sánchez (2004)

### Mecanismo de acción

Son bacteriostáticas, aunque pueden llegar a ser bactericidas a altas concentraciones. Actúan inhibiendo la biosíntesis protéica a nivel de los ribosomas 70 y 80s, inhibiendo la transcripción del mensaje genético al

las proteínas en forma variable: la doxiciclinas (60-95%) y minociclina (55-76%) tienen mayor unión a las proteínas que otras tetraciclinas. Se distribuyen ampliamente en todos los tejidos y líquidos por su gran liposolubilidad, en particular las tetraciclinas de acción prolongada. En el líquido cefalorraquídeo alcanzan niveles de 10 – 20% de los séricos. Presentan alta penetración en la piel y uñas, penetran en el sebo y son eliminadas a través del sudor, por lo que están indicadas en el tratamiento del acné. Se metabolizan en el hígado.

Las principales vías de eliminación son el riñón y el sistema hepatobiliar. La eliminación por la orina varía según el compuesto, siendo muy escasa para la minociclina (6%), aumentado en clortetraciclina (18%), doxiciclina (42%) y tetraciclina (60%). Se acumula en huesos y dientes, pasa la barrera feto-placentaria, habitualmente se excreta en elevadas concentraciones en la leche materna. Las tetraciclinas no deben ser usadas en pacientes con insuficiencia renal, excepto la doxiciclina que no requiere ajustar la dosis (1,9). Las tetraciclinas pueden ser removidas lentamente por hemodiálisis, pero no por diálisis peritoneal.

Las tetraciclinas deben ser usadas con precaución en pacientes con insuficiencia hepática debido a su potencial hepatotoxicidad.

### **Espectro de acción**

Las tetraciclinas tienen un amplio espectro que incluyen bacilo grampositivos y gramnegativos aerobios y anaerobios. Las tetraciclinas actúan contra *Rickettsia sp*, *Coxiella burnetti*, *Borrelia sp*, *T. pallidum*, *T. pertenue*, *Clamidia sp*, *Mycoplasma*, *Helicobacter pylori*, *Plasmodium sp*, *E. histolytica* y algunas micobacterias. El desarrollo de resistencia está limitando su uso. Las infecciones por estreptococos beta hemolíticos del grupo A no deben tratarse con tetraciclinas, el 25% de estas bacterias son resistentes. Asimismo, no constituyen el tratamiento de elección en las infecciones estafilocócicas graves. La doxiciclina y la minociclina son más efectivas contra el *estafilococo aureus* que las otras tetraciclinas.

La tigeciclina es una nueva tetraciclina semisintética derivada de la modificación de la minociclina, con la que aumenta su actividad antimicrobiana y resultan sensibles un gran número de bacterias resistentes a otras tetraciclinas. Es activa contra cocos grampositivos, bacilos gramnegativos y anaerobios, incluido cepas resistentes a la meticilina. Se han publicado estudios de su eficacia en las infecciones de la piel y estructuras cutáneas como la gangrena (Sánchez et al, 2004).

### **c) Los betalactámicos**

Es uno de los grupos más conocidos, pues incluye a las penicilinas y algunos de sus derivados, las cefalosporinas y otros, como podemos ver en la tabla 7.

#### **Clasificación y estructura química**

La presencia de un anillo betalactámico define químicamente a esta familia de antibióticos, de la que se han originado diversos grupos: penicilinas, cefalosporinas, carbapenemas, monobactámicos e inhibidores de las betalactamasas.

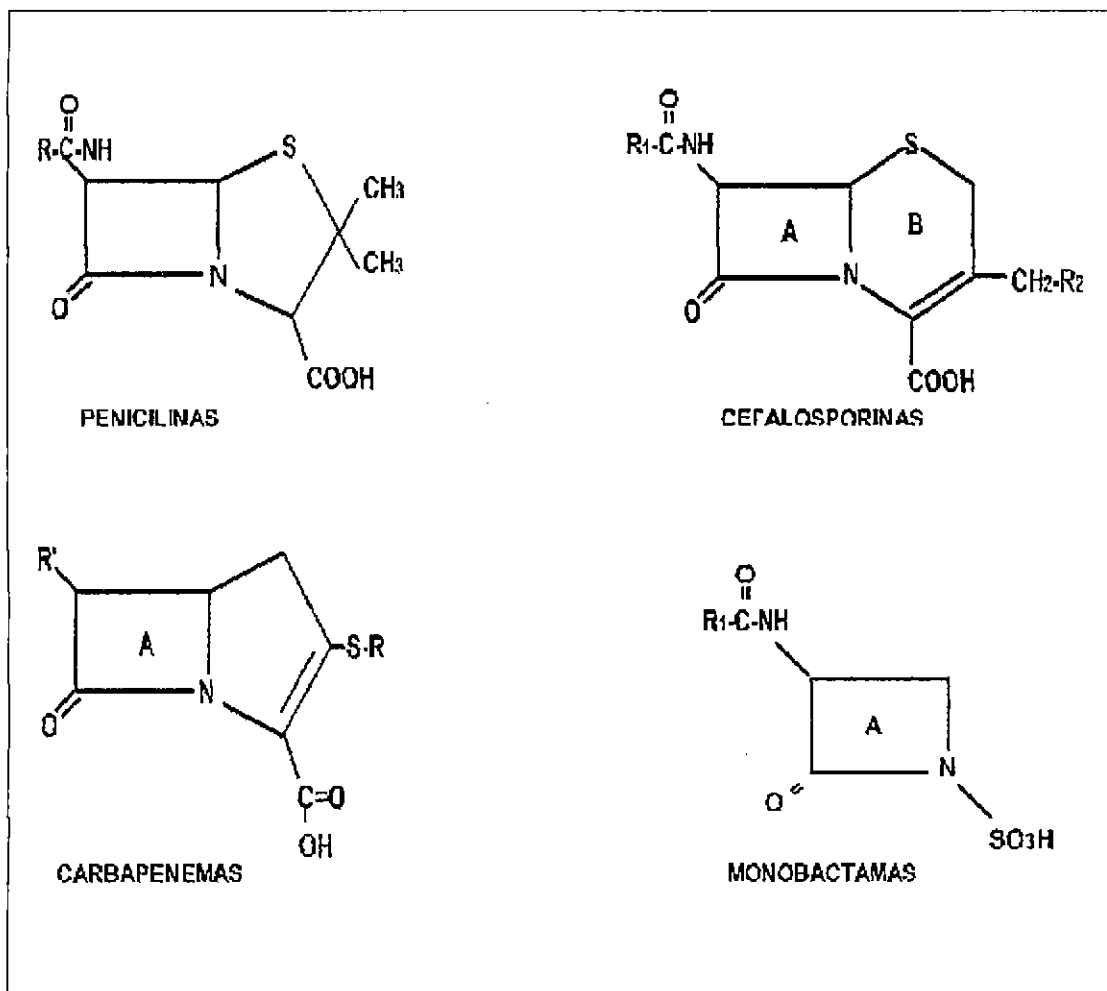
Las penicilinas son un grupo de antibióticos que contienen un anillo betalactámico y un anillo de tiazolidina, formando el ácido 6-aminopenicilánico, estructura que deriva de la condensación de una molécula de valina y una de cisteína para dar lugar al doble anillo característico. Además tienen una cadena lateral, que varía de unas penicilinas a otras en la posición 6 del anillo betalactámico y que es la que define sus propiedades (Ver figura 5).

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. En el momento actual únicamente se emplean en clínica inhibidores de las betalactamasas de estructura química betalactámica. El ácido clavulánico tiene un núcleo similar al ácido penicilánico de las penicilinas con la sustitución del átomo de azufre en posición 3 por un átomo de oxígeno (que incrementa la reactividad de la molécula y proporciona una afinidad mayor por las betalactamasas), y la falta de la cadena lateral acilamino en posición 6. El sulbactam es una sulfona semisintética del ácido penicilánico. El tazobactam se diferencia del sulbactam por la presencia de un grupo triazol en posición 3.

La estructura básica de las carbapenemas consiste en un anillo betalactámico fusionado a uno pirrolidínico compartiendo un nitrógeno. Estas modificaciones y las cadenas laterales, así como la posición espacial de éstas, condicionan la mayor afinidad por las proteínas fijadoras de penicilina (PBP) diana, 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 betalactámica sencilla con una estructura monocíclica en la que el anillo betalactámico no está fusionado a otro secundario.



Fuente: Marin y Gudiol (2003)

**Figura 5:** Estructura química de los Betalactámicos.

### Farmacocinética y farmacodinámica

Las propiedades farmacocinéticas de los betalactámicos, varían según los compuestos. Mediante la administración intravenosa suelen alcanzarse con rapidéz concentraciones plasmáticas elevadas. Las penicilinas 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.

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; sólo la fracción libre es activa y capaz de penetrar al espacio extracelular. Poseen una amplia distribución corporal, con valores séricos y tisulares adecuados, incluyendo bilis y líquido sinovial; cuando existe inflamación del líquido cefalorraquídeo (LCR), la penetración a través de la barrera hematoencefálica aumenta hasta el 10-30%, siendo especialmente elevada para la cloxacilina y las cefalosporinas de tercera y cuarta generación. Al tratarse de sustancias poco lipofílicas, su penetración intracelular es escasa, no alcanzando casi nunca concentraciones mayores del 25 - 50 % de las concentraciones plasmáticas. El metabolismo de 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 (imipenem).

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. La actividad bactericida y probablemente la eficacia clínica se relacionan mejor con el tiempo durante el cual dicha concentración excede la CIM ( $T > CIM$ ). Para la mayoría de infecciones se considera adecuado que el tiempo que supera la CIM sea como mínimo del 40% del intervalo entre dosis; pero en pacientes neutropénicos o con meningitis es probable que sea mejor estar todo el tiempo por encima de la CIM. 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 grampositivos como sobre gram-negativos. Estos parámetros indican que alargar los intervalos entre dosis puede llevar a fracasos terapéuticos. Obviamente estas consideraciones no son válidas en el caso de betalactámicos con semivida muy prolongada, que se administran cada 24 h, como la ceftriaxona (parenteral) o la cefixima (oral). La actividad

bactericida de los betalactámicos disminuye cuanto mayor es el tamaño del inóculo bacteriano; este hecho es especialmente relevante en el tratamiento de los abscesos, donde además las poblaciones bacterianas pueden hallarse en fase estacionaria. En infecciones con un gran inóculo, como la neumonía nosocomial causada por bacilos gram-negativos (BGN) es también más fácil seleccionar mutantes resistentes, por lo que puede no ser adecuado el empleo de los betalactámicos en monoterapia. La combinación de penicilinas y aminoglucósidos es sinérgica frente a estreptococos y enterococos y la de penicilinas y cefalosporinas lo es también frente a ciertos BGN, sobre todo *Pseudomonas aeruginosa*. Este hecho tiene especial relevancia en el tratamiento de la endocarditis bacteriana, de las infecciones por *Pseudomonas* y de las infecciones en pacientes neutropénicos.

### **Mecanismo de acción**

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 peptidoglucano. En las bacterias grampositivas, la pared celular es gruesa y su componente principal es dicha proteína. Las bacterias gramnegativas tienen una pared más fina y compleja que consta de una membrana

externa formada por lípidos y proteínas y de una delgada capa interna de peptidoglucano. Las bacterias ácido-alcohol resistentes tienen una pared similar a la de los microorganismos grampositivos, pero con una capa de peptidoglucano fina y, por fuera, una capa muy rica en lípidos.

El peptidoglucano está constituido por largas cadenas de glucidos (-glucano), formadas por la repetición de moléculas de ácido *N*-acetilmurámico y *N*-acetilglucosamina. El ácido murámico fija cadenas de tetrapéptidos (péptido-) que se unen entre sí para formar una malla, bien directamente (gram-negativos) o mediante un pentapéptido de glicina (gram-positivos). Los betalactámicos inhiben precisamente esta unión o transpeptidación, última etapa de la síntesis de la pared celular. De este modo, la pared queda debilitada y puede romperse por la presión osmótica intracelular. Para que actúen los betalactámicos es necesario que la bacteria se halle en fase de multiplicación, ya que es cuando se sintetiza la pared celular.

Los componentes del peptidoglucano se sintetizan en el citoplasma y son transportados a través de la membrana citoplasmática al espacio que existe entre ésta y la pared celular. A este nivel existen unas proteínas con actividad enzimática (transpeptidasas y carboxipeptidasas), que son las encargadas de formar los tetrapéptidos unidos. Estas enzimas fijan a las penicilinas y otros betalactámicos, por lo que se llaman PBP. La

función de las PBP es alargar, dar forma y dividir la bacteria. Los anillos de los betalactámicos poseen una estructura similar a los dos últimos aminoácidos del pentapéptido (D-alanina-D-alanina) y eso permite una unión covalente en el lugar activo de la transpeptidasa. También pueden inhibir a las carboxipeptidasas y algunas endopeptidasas. 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 (Marin y Gudiol, 2003).

**TABLA 7:** Clasificación de los betalactámicos y sus vías de administración.

Grupo	Vía de administración	
	Parenteral	Oral
<b>Penicilinas</b> <b>Sensibles a las betalactamasas</b> Espectro reducido Activas frente a enterobacterias Activas frente a enterobacterias y <i>Pseudomonas</i>	Bencilpenicilina Ampicilina Carbenicilina, ticarcilina, mezlocilina azlocilina, piperacilina	Fenoxibencilpenicilina Amoxicilina, ampicilina Indanil-carbenicilina
<b>Resistentes a las betalactamasas</b> Antiestafilocócicas Combinadas con inhibidores de las betalactamasas	Meticilina, oxacilina, nafcilina Ticarcilina-ácido clavulánico, ampicilina-Amoxicilina-ácido sulbactam, piperacilina-tazobactam.	Cloxacilina, dicloxacilina ácido clavulánico amoxicilina
<b>Cefalosporinas</b> <b>Primera generación</b> <b>Segunda generación</b> Activas frente a <i>Haemophilus</i> Activas frente a <i>Bacteroides</i> <b>Tercera generación</b> Espectro ampliado Espectro ampliado y anti- <i>Pseudomonas</i>	Cefazolina, cefalotina, cefradina Cefamandol, cefuroxima, cefonicida, ceforanida. Cefoxitina, cefotetán, cefmetazol Ceftriaxona, cefotaxima, ceftizoxima Ceftacidima, cefoperazona, cefepima	Cefalexina, cefradina, cefadroxilo Cefaclor, axetil cefuroxima, cefprozilo Ceftibuteno, cefdinir, cefixima, cefpodoxima Ninguna
<b>Carbapenémicos</b>	Imipenem-cilastatina, meropenem, Ertapenem	Ninguno
<b>Monobactámicos</b>	Aztreonam	Ninguno

Fuente: Marin y Gudiol (2003)

#### **d) Las sulfonamidas**

Fueron los primeros agentes antibacterianos eficaces empleados en el tratamiento de las infecciones en el hombre. Su descubrimiento se inicia en 1908, cuando Gelmo (químico de Viena) desarrolló el paraaminobenceno-sulfonamida. Al año siguiente Horlein y Dressel utilizaron azo-colorantes con sulfonamidas y sustitutos de grupos sulfonamídicos empleados con fines textiles, no aprovechados en el tratamiento de infecciones bacterianas.

Jacobs y Heidelberger en 1917 prepararon el paraaminobenceno-sulfonamida, desarrollando en 1919 azo-colorantes basados en hidrocupreína e hidrocupreidina, como el paraaminobenceno-sulfonamida-hidrocupreína. Las investigaciones de los azo-colorantes y sus componentes no se utilizaron como quimioterápicos sino hasta el año 1930, cuando Meitzsch completó sus trabajos de la síntesis de una sustancia denominada atebriin, predecesora del prontosil.

En el año de 1932, el científico alemán Gerhard Domagk trabajando con colorantes para teñir al *estafilococo aureus* se dio cuenta que un colorante rojo llamado Prontosil rubrum protegía a los ratones y conejos contra dosis letales de estafilococos y estreptococos hemolíticos. Domagk no estaba seguro de que los resultados podría ser aplicables a los seres

humanos, sin embargo su propia hija se enfermó gravemente de una infección estafilocócica y en un momento de desesperación decidió administrarle una dosis de prontosil que le permitió recuperarse completamente.

En 1934, Grütz describió los primeros reportes clínicos de los efectos benéficos del prontosil en el tratamiento de enfermos con sepsis y eritema tóxico. Veil reportó resultados terapéuticos favorables del prontosil en el tratamiento del reumatismo. Püschel y Meitzsch lo utilizaron en enfermos con erisipela y empiema estreptocócico. En el año de 1935 se realizaron múltiples investigaciones clínicas controladas y se descubrió que el prontosil era metabolizado a sulfanilamida, un compuesto con una excelente actividad antibacteriana en humanos y en base a estos hechos desarrollaron posteriormente nuevos fármacos que se englobaron dentro del grupo de las sulfas. Con la aparición de resistencia y nuevas clases de antibióticos, las sulfas han sido siendo sustituidas. Las sulfonamidas son antimicrobianos sintéticos, bacteriostáticos, de amplio espectro, inicialmente con actividad frente a una gran variedad de microorganismos gram-positivos y gram-negativos, pero con posterior desarrollo de resistencia.

## Clasificación

Las sulfamidas se clasifican en cuatro grupos. Las sulfamidas de acción corta presentan absorción y excreción rápida, con tiempo de vida media (TVM) de 4 a 7 horas. Deben administrarse en dosis cada 6 horas. Las sulfamidas de acción intermedia presentan absorción rápida y lenta excreción, TVM de 10 a 12 horas, deben administrarse cada 12 horas. Las sulfamidas de acción prolongada presentan una excreción renal muy lenta, TVM de 17 a 40 horas, deben administrarse en dosis cada 24 horas. Las sulfamidas que no se absorben por el TGI son usadas para tratamiento local a nivel gastrointestinal. (Ver tabla 8)

**TABLA 8:** Clasificación de las sulfonamidas según su acción

Modo de acción	Nombre genérico
Sulfonamidas de acción corta o intermedia	<b>Sulfonamidas de uso general</b> - Sulfatiazol - Sulfadiazina - Sulfadimidina - Sulfametoxazol (o asociada a trimetoprim)
	Altamente solubles Empleados inicialmente en infecciones urinarias: - Sulfoxazol , Sulfometizol, Sulfasomidina
Sulfamida de acción prolongada	- Sulfametoxipiridazina - Sulfadimetoxina - Sulfadoxina - Sulfametoxidiazina

Sulfamidas limitadas al tracto gastrointestinal	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Sulfaguanidina -</li> <li>Sulfatalidina</li> <li>- Sulfasuxidina -</li> <li>Sulfasalazina</li> </ul>
Sulfamidas tóxicas	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Acetato de mafenida</li> <li>- Sulfonamida argéntica</li> <li>- Sulfacetamida de sodio</li> </ul>

Fuente: Marín y Gudiol (2003)

### **Mecanismo de acción**

Se basa en la inhibición de la síntesis de los ácidos nucleídos bacterianos al interferir en la síntesis del ácido fólico. Estos fármacos son análogos estructurales del PABA (ácido paraaminobenzoico), un precursor del ácido fólico. Actúan sinérgicamente con algunos componentes de la familia de las diaminopirimidinas como la pirimetamina y el trimetoprim en la proporción de 1/5. El trimetoprim es un inhibidor competitivo de la dihidrofolato reductasa que es una enzima necesaria para el paso de dihidrofolato a tetrahidrofolato que es el cofactor necesario para la síntesis de ADN. Al actuar sobre la misma vía del metabolismo del ácido fólico, el trimetoprim presenta acción sinérgica con las sulfonamidas).

### **Farmacocinética**

Presentan buena absorción por vía oral (70 a 100%). Las concentraciones pico en el plasma se obtienen entre 2 y 6 horas; se unen en diferente grado a las proteínas plasmáticas, especialmente albúmina. Se distribuyen por el agua corporal total y todos los tejidos del cuerpo, penetran los espacios pleural, peritoneal, sinovial y ocular presentando concentraciones de droga cercanas a las séricas. La sulfadiazina y el sulfisoxazol penetran el líquido cefalorraquídeo. Las sulfonamidas atraviesan la placenta y pasan a la circulación fetal. Se metabolizan principalmente en el hígado, son eliminadas por el riñón ya sea metabolizada o como metabólicos inactivos. Pequeñas cantidades son eliminadas por las heces y bilis.

### **Espectro antibacteriano**

Las sulfonamidas son activas contra el *estreptococo pyogenes*, *neumococo*, *H. influenzae*, *H. ducreyi*, *Chlamydia trachomatis*, *Nocardia*, *Actinomyces*, *Calymmatobacterium granulomatis*, toxoplasma y plasmodium (Marin y Gudiol ,2003).

### **e) Los nitrofuranos**

Los nitrofuranos son compuestos sintéticos, ácidos débiles de estructura simple, basada en el 5-nitrofuraldehído.

Los nitrofuranos (Furazolidona, Nitrofurazona, Furaltadona y otros compuestos emparentados) son antimicrobianos de origen sintético, utilizados en el tratamiento de infecciones bacterianas, y con efecto sobre determinados parásitos. Los únicos compuestos del grupo que aun mantienen vigencia en medicina veterinaria son; la nitrofurantoina y la furazolidona.

#### **Estructura química**

La estructura química de los nitrofuranos precursores, sus metabolitos y metabolitos derivados, los podemos ver en la figura 7.

### **Actividad antimicrobiana**

Los nitrofuranos son bactericidas de amplio espectro con actividad frente a la mayoría de las bacterias gram positivas incluyendo estafilococos y estreptococos. Así mismo son activos ante un amplio espectro de bacterias Gram – incluyendo especies de *salmonella*, *klebsiella* y coliforme; no son activos frente a *Pseudomonas* ni *proteus*. Estos compuestos poseen actividad moderada frente a anaerobios. Son efectivos frente a micoplasmas, algunos hongos y protozoos, así como especies de *trichomonas* y *giardia*.

Una vez dentro de la bacteria estos compuestos son reducidos por enzimas bacterianas y son estos metabolitos los responsables de la actividad antimicrobiana. Los productos reducidos impiden la traducción de ARNm, interrumpiendo las interacciones codon – anticodon. La actividad de los nitrofuranos en general, disminuye en medios alcalinos.

La resistencia bacteriana frente a estos compuestos es poco común, cuando se presentan son de tipo cromosómico y conduce a una disminución de la permeabilidad de la célula bacteriana o a la reducción de enzimas reductasas bacterianas, necesarias para la activación de los nitrofuranos. Se ha descrito resistencia cruzada entre los miembros del grupo, así como con los nitroimidazoles.

### **Farmacodinamia**

Los nitrofuranos inhiben la síntesis de ATP, bloqueando los sistemas enzimáticos a nivel del ciclo de Krebs bacteriano; es importante la reducción del grupo nitro- por el sistema de óxido-reducción bacteriano. La reducción del grupo nitro forma hidroxilamina, que es la forma de excreción de los nitrofuranos por la vía renal.

### **Farmacocinética**

Los nitrofuranos son moléculas altamente liposolubles por lo que se absorben muy bien desde el techo gastrointestinal. Se distribuyen ampliamente en el organismo, alcanzando altas concentraciones en los tejidos y fluídos, tanto intracelulares como transcelulares. Atraviesan fácilmente la barrera hematoencefálica .Se metabolizan principalmente en el hígado y sus metabolitos se excretan en la orina.

La furazolidona tiene escasa hidrosolubilidad y no se absorbe desde el tracto gastrointestinal, mientras que la nitrofurantoina ofrece una buena biodisponibilidad oral sin embargo es rápidamente metabolizada en el hígado y excretada principalmente en la orina donde alcanza altas concentraciones .Los niveles que alcanza en los líquidos biológicos (excepto la orina) y los tejidos son muy bajos como para resultar útil en el

tratamiento de enfermedades generalizadas (Laboratorio Mexico Armstrong , 2010).

## 2.2.2. Técnicas de detección de residuos de antibióticos en los alimentos de origen animal:

### a) Métodos estandarizados

Los métodos estandarizados para la determinación de residuos de antibióticos en los alimentos pueden agruparse de la siguiente manera, según vemos en tabla 9:

**TABLA 9: Métodos estandarizados**

Antibiótico	Microbiológico método	Método químico instrumental	Métodos en estudio
Bacitracina	Met. del Plato Cilíndrico, inóculo de <i>M. flavus</i>	Cromatografía Líquida con detector fotométrico U.V.	_____
Lasalocidina	Met. Microbiológico, inóculo de <i>B. subtilis</i>	Met. Espectrofotométrico (determinación fuorimétrica con corrección no específica de fluorescencia por compejacion $H_3BO_3$ )	_____
Sulfametazina	_____	Espectrometría de masas y Cromatografía gaseosa con impacto de electrón, EIGC/MS Cromatografía gaseosa con detector de captura de electrones.	_____
Cloranfenicol	_____	_____	E.L.I.S.A. por enzimo inmu noensayo competitivo en microplaca
Clorotetraciclina CTC	Met. Turbimétrico, inóculo de <i>S. aureus</i>	Ensayo microscópico con el reactivo de Sakaguchi.	_____
Griseofulvina	_____	Met. Espectrofotométrico, con Columna cromatografica rellena con alumina	_____

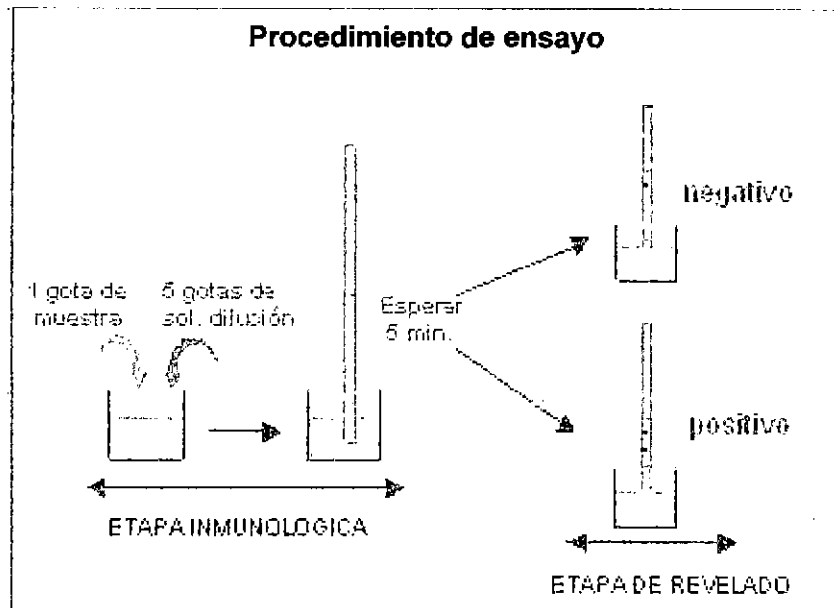
		activada.	
Sulfonamida	—	Cromatografía en Capa Fina, TLC, con uso de fluorescamina y escaneo por densitometría de fluorescencia.	H.P.L.C con arreglo de diodos
Tetraciclinas			HPLC con arreglo de diodos

Fuente: Cravzov (2007)

Existe además otra metodología de análisis y es mediante la utilización de kits, basados en técnicas inmunocromatográficas, para realizar determinaciones rápidas de presencia o no de antibióticos principalmente para alimentos como leche y carnes. Podemos citar a modo de ejemplo la siguiente técnica:

#### **CARACTERÍSTICAS DEL TEST IC-BOVINO (Ver figura 8)**

- Amplio rango de detección
- Resultados en 5 minutos
- Número de etapas:1
- Análisis de leche y queso
- Sin manipulación previa de las muestras
- No necesita instrumentación
- Elevada sensibilidad
- Alta especificidad
- Fácil se usar
- Interpretación sencilla de los resultados
- Estabilidad: 1 año.



Fuente: Cravzov (2007)

**Figura 8:** Ensayo de Inmunocromatografía

Las técnicas instrumentales son más rápidas y tienen una elevada selectividad y límite de cuantificación, pero no deben dejarse de lado los métodos microbiológicos, ya que la información más fehaciente se obtendrá realizando ambos tipos de estudios con su comparación posterior. Un laboratorio bioquímico bromatológico que quiera dedicarse al tipo de análisis antes citado deberá contar con equipamiento específico de alta tecnología. Además de una sección dedicada exclusivamente a los análisis microbiológicos (Cravzov, Avallone y Dupertuis, 2007).

## **b) Los biosensores en la industria de los alimentos**

Un biosensor es una herramienta o sistema analítico compuesto por un material biológico inmovilizado (tal como una enzima, anticuerpo, célula entera, orgánulo o combinaciones de los mismos), en íntimo contacto con un sistema transductor adecuado que convierta la señal bioquímica en una señal eléctrica cuantificable (Sánchez, 2002).

Estos biosensores desde su aparición en 1990, como los de Biacore para la resonancia de plasmones de superficie, se han ido mejorando e incrementando su aplicación dentro de la biotecnología incluida la industria farmacéutica y ciencias de la vida como para la detección de contaminantes de los alimentos (por ejemplo, medicamentos veterinarios, micotoxinas, toxinas marinas, colorantes alimentarios y contaminantes de procesamiento). Otras tecnologías de biosensores (por ejemplo, electroquímicos y piezoeléctricos) también han sido empleadas para el análisis de contaminantes de molécula pequeña. Los últimos avances de esta tecnología tienen que ver con la detección y cuantificación de múltiples compuestos antimicrobianos con diferentes tipos de biosensores lo que es muy conveniente ya que aumenta el análisis de muestras a un menor costo y en menos tiempo, así como lo vemos en la tabla 10 (Huet y et al, 2010).

Un biosensor eficaz debe poseer las siguientes cualidades:

1. Ser altamente específico para el propósito de la aplicación y que su reacción sea independiente de factores tales como la agitación, la presión, la temperatura y el pH.
2. Ser estable (permanecer sin cambios) en condiciones normales de almacenamiento y mostrar a su vez estabilidad luego de un gran número de pruebas, siempre y cuando no sea del tipo descartable (tiras de medición de pH, dipsticks y biosensores de láminas impresas).
3. La respuesta debe ser precisa, exacta, reproducible y lineal en el rango de interés del análisis, y no poseer ruido eléctrico.
4. Si el biosensor será usado para monitoreo invasivo en situaciones clínicas, la sonda debe ser pequeña y no provocar trastornos en el organismo, tales como efectos tóxicos o antigénicos y ser esterilizable, o al menos no ser propenso a acumular impurezas o proteólisis.
5. El biosensor deberá ser portable, de bajo costo y ser utilizado por personal semi-capacitado.
6. Por último, debe haber un mercado para el biosensor. No tiene sentido desarrollar estos dispositivos si la tendencia es de

mantener los métodos tradicionales en vez de descentralizar las pruebas en laboratorio (Sánchez ,2002).

**TABLA 10:** Descripción de materiales receptores y materiales transductores.

<b>Materiales receptores</b>	<b>Sintéticos (Quimiosensores)</b> Reactivos ionóforos Receptores macromoleculares Reactivos selectivos	<b>Biológicos (Biosensores)</b> Inmunoglobulinas Enzimas Tejidos Material genético
<b>Materiales transductores</b>	<b>Electroquímicos</b> Membranas Conductores: Pt, Au, C	<b>Ópticos</b> Dispositivos fotoeléctricos (fotoíodos)
	<b>Másicos</b> Cuarzo piezoeléctrico	<b>Térmicos</b> Termistores
	<b>Magnéticos</b>	<b>Otros</b> Materiales radiométricos

Fuente: Huet y et al, 2010

**c) Nuevos kits elisa para la detección de metabolitos de nitrofuranos –TECNA**

Aunque se encuentran dentro de la lista de sustancias prohibidas y se han tomado medidas restrictivas en cuanto a su uso dentro de la Unión

Europea (2002), los metabolitos de los nitrofuranos todavía pueden encontrarse en productos de la pesca procedentes de Asia.

La EFSA (Autoridad Europea de Seguridad Alimentaria), informa con frecuencia de productos de la pesca contaminados identificados por las autoridades de control competentes: el metabolito AOZ fue recientemente detectado en gambas de la India que se encontraban en la frontera del Reino Unido (1,7 y 55 ppb) y que ya habían sido distribuidas en los mercados alemán (63,2 ppb) y belga.

Los nitrofuranos (furazolidona, furaltadona, nitrofurantoina, nitrofurazona) se usan en profilaxis y tratamiento de infecciones bacterianas y protozoarias. Estas moléculas se metabolizan muy rápidamente, por lo que las sustancias que deben ser identificadas en los tejidos de los animales son principalmente sus metabolitos, denominados AOZ, AMOZ y otros. Estas sustancias se encuentran prohibidas y los niveles mínimos de detección han sido fijados en 1 ppb (European Comisión, Directiva 2003/181/CE, válida desde el 13 de Marzo de 2003).

Tecna ha desarrollado dos nuevos kits ELISA para los principales metabolitos de los nitrofuranos: l'screen AOZ (cod. AB642) y l'screen AMOZ (cod. AB646). Ambos kits presentan unos excelentes niveles de sensibilidad, permitiendo detectar AMOZ y AOZ por debajo de los niveles

Náuseas, vómitos, dolor abdominal, diarrea.

- Sistema nervioso central

La neurotoxicidad se refleja en mareos, cefalea, inquietud, depresión, insomnio y somnolencia. Excepcionalmente pueden presentarse reacciones psicóticas, alucinaciones y convulsiones tipo gran mal.

- Reacciones cutáneas

Las reacciones de hipersensibilidad incluyen eritema, prurito, urticaria, exantema, fotosensibilidad y son bastante frecuentes.

- Alteraciones cardiovasculares

El efecto adverso más importante reportado de las quinolonas más modernas (levofloxacin, moxifloxacin, fleroxacin, trovafloxacin y grepafloxacin, esta última fue retirada del mercado, es la prolongación del intervalo QT, lo cual puede conllevar a la aparición de arritmias peligrosas (torsada de punta), y no deben ser administradas en pacientes medicados con anti arrítmicos o con antecedentes de arritmias.

- Alteraciones de pruebas de laboratorio

Aumento transitorio de aminotransferasa, leucopenia transitoria leve y eosinofilia.

- Interacciones

La teofilina aumenta su concentración con las fluoroquinolonas que se metabolizan por vía hepática (norfloxacin, ciprofloxacina, enoxacin y perfloxacina), siendo mayor con la enoxacin. Se ha observado un incremento de la digoxina con la gatifloxacina.

La norfloxacin aumenta la concentración sanguínea de la ciclosporina y puede aumentar las concentraciones séricas de creatinina.

Los antiinflamatorios no esteroideos (AINE) aumentan el riesgo de convulsiones inducido por las fluoroquinolonas (enoxacin y fenbufen). Las fluoroquinolonas potencian el efecto de los anticoagulantes.

Las sales de aluminio (incluyendo sucralfato), magnesio, calcio, hierro y zinc reducen significativamente la biodisponibilidad de las fluoroquinolonas por formación de quelatos no absorbibles. Las fluoroquinolonas pueden potenciar el efecto hipoglicemiante de las sulfonilureas (Sánchez, 2004).

## **b) Las tetraciclinas:**

Debemos señalar que no existe base científica alguna que sustente que la administración concomitante de vitaminas incremente la tolerancia a las tetraciclinas.

- **Alergia:** raramente hay reacciones de hipersensibilidad con fiebres o exantemas.
- **Gastrointestinales:** son frecuentes y pueden estar dadas por diarreas, náuseas y anorexia. Éstas pueden disminuir al reducir la dosis, pero en ocasiones es necesario suspender el fármaco. Luego de unos días de tratamiento oral la flora intestinal se altera con formas resistentes, esto puede traer aparejado trastornos funcionales, prurito anal e incluso enterocolitis con shock y muerte.
- **Toxicidad sobre tejidos calcificados:** en niños, hasta la edad de 8 años se recomienda no usarlas, ya que en un elevado tanto por ciento se ha observado hipoplasia del esmalte de los dientes, así como coloración amarillo grisácea de los mismos, sobre todo de la dentición no permanente, estos efectos tienen relación directa con las dosis del antibiótico empleadas.
- **A nivel óseo,** se produce un trastorno del crecimiento esquelético. No se recomienda el uso de las tetraciclinas durante el embarazo, ya que

durante los primeros segundo y tercer trimestre es cuando puede ocurrir el mayor daño a dientes y huesos del feto.

- Toxicidad hepática: infiltración lipídica difusa del hígado; es más común en las embarazadas, en presencia de daño hepático previo, está en relación directa con dosis mayores de 3 g EV.
- Toxicidad renal: casi siempre ocurre en relación con una disfunción renal previa o con medicamentos pasados de su fecha de vencimiento. Las más comunes son: hiperazoemia, acidosis tubular renal, agravamiento de una insuficiencia renal establecida (disminuye la función renal, se reduce la excreción de la droga y alcanza niveles tóxicos), hiperfosfatemia, etc. Las tetraciclinas pueden aumentar el nitrógeno urico sanguíneo cuando se administran diuréticos.

### **c) Los betalactámicos:**

Los efectos adversos de los betalactámicos se encuentran resumidos en la tabla 11.

**TABLA 11:** Efectos adversos de los betalactámicos

REACCIÓN	EFEECTO
Local	Dolor, induración, miositis, flebitis
Hipersensibilidad	Exantema, prurito, urticaria, fiebre, escalofríos, exantema maculopapular, síndrome de Stevens-Johnson, anafilaxia, enfermedad del suero, edema laríngeo, angioedema, dermatitis
Gastrointestinal	Diarrea, náuseas, vómitos, dolor abdominal, colitis por <i>Clostridium difficile</i>
Hematológica	Anemia, prueba de Coombs positiva, anemia hemolítica, leucopenia, neutropenia, linfopenia, eosinofilia, trombocitosis, trombocitopenia, trastornos de la agregación plaquetaria, alargamiento de los tiempos de coagulación, hemorragia
Hepática	Elevación de las transaminasas (ALT/AST), hepatitis, elevación de la fosfatasa alcalina y/o bilirrubina
Sistema nervioso central	Cefalea, mareo, somnolencia, confusión, temblor, mioclonías, convulsiones, encefalopatía
Genitourinario	Vaginitis, nefritis intersticial
Sobreinfección	Muguet, candidiasis vaginal, infecciones por bacterias resistentes

Fuente: Sánchez, 2004

**d) Las sulfonamidas:**

Los efectos adversos comunes del TMP-SMX son gastrointestinales y reacciones de hipersensibilidad. Se han reportado erupciones máculo

Basados en los resultados positivos obtenidos en los test de genotoxicidad realizados in vitro, y a los resultados del aumento en la incidencia de tumores malignos en ratones y ratas, el JECFA concluyó que la furazolidona era un carcinógeno genotóxico. Ya que la droga es rápida y extensivamente metabolizada, el comité consideró también la información sobre los metabolitos de la furazolidona, los cuales eran difícilmente identificables y cuantificables, ya que se consideraban como residuos ligados. Los residuos ligados de las drogas veterinarias han sido reconocidos como un importante tema en la seguridad alimentaria, particularmente porque estos residuos pueden persistir por largos períodos en los tejidos después de finalizar el tratamiento, y porque los mismos pueden ser liberados a través de la digestión de los tejidos comestibles, en formas biológicamente activas, y potencialmente tóxicas (Sánchez, 2004).

### **2.3. Definición de términos**

**Ac Mo (Anticuerpo monoclonal):** Son anticuerpos específicos a un solo determinante antigénico. Son producidos por células clonadas llamadas hibridomas, resultadas de la unión de un linfocito B con una célula de mieloma cancerígeno. El linfocito B le confiere la capacidad de producir anticuerpos y la célula de mieloma la de multiplicarse indefinidamente.

**ACC:** Ácido-quinoxalina-2-carboxílico.

**ADN-GIRASA (TOPOISOMERASA II):** Esta enzima es la que corta la doble hélice de ADN cromosómico en fragmentos a los que superenrolla en sentido negativo, para posteriormente proceder al sellado de los extremos de ADN que fueron cortados. La ADN- Girasa consta de 4 subunidades: 2 subunidades A que son las responsables de los cortes y del nuevo cierre de los puntos de ruptura y 2 subunidades B que inducen los superenrollamientos negativos.

**AMOX FP:** Nueva fórmula de amoxicilina de vía oral

**AMOX:** Amoxicilina para vía oral.

**ANALITO:** Proteínas, péptidos, aminoácidos, drogas, etc; los cuales no son fácilmente accesibles por otras técnicas experimentadas.

**BACILLUS (B, stearothermophilus, B.subtilis, B.cereus 11778):** Género de bacterias aerobias, Gram-positivas, formadoras de esporas.

**BIA:** Biosensor de Inmunoensayo.

**BIOSENSORES:** Los biosensores son dispositivos de análisis utilizados para convertir una respuesta biológica o química en una señal eléctrica. Sus campos de uso incluyen la medicina, la ingeniería de los alimentos y

la ecología, actuando como una poderosa herramienta en la determinación de la concentración de una sustancia y nutriéndose de otras disciplinas como la bioquímica, la ciencia de las bioreacciones, la electroquímica, la electrónica y la ingeniería de software. Antiguamente se consideraba que un biosensor era cualquier sonda analizadora que introducida en un medio biológico diera una señal cuantificable. Esto incluye a los electrodos ion selectivo y de pH.

Hoy en día se da otra definición que es: Un biosensor es una herramienta o sistema analítico compuesto por un material biológico inmovilizado (tal como una enzima, anticuerpo, célula entera, orgánulo o combinaciones de los mismos), en íntimo contacto con un sistema transductor adecuado que convierta la señal bioquímica en una señal eléctrica cuantificable.

**Carcinogénesis:** Capacidad de provocar transformaciones tumorales en células sanas.

**CBX:** Marcador del carbadox.

**CC $\alpha$ :** Límite de decisión.

**CC $\beta$ :** Capacidad de detección.

**CE:** Comunidad Europea.

**Cl<sub>tot</sub> (Aclaramiento total):** El aclaramientos expresa en unidades de flujo (volumen /tiempo) y adiciona los aclaramientos de los órganos individuales, por lo que se conoce como aclaramiento corporal total.

$$Cl_{tot} = Cl_{renal} + Cl_{hepático} + Cl_{otros}$$

**CONCENTRACIÓN SÉRICA:** Cantidades de antibióticos u drogas que se encuentran en el suero sanguíneo.

**CTC:** Clortetraciclina.

**Dosis NOEL (Non observable Effect Level- Nivel sin efectos observables):**

Es la dosis de un principio activo que no produce efecto alguno cuando es suministrada por vía oral a la especie más sensible, es decir que no se producen cambios en la actividad fisiológica, en el peso de los órganos del cuerpo, en la velocidad de crecimiento, la estructura celular o la actividad enzimática.

**DOX (DC):** Doxiciclina.

**EC:** Electroforesis Capilar.

**ELUCIÓN:** Desplazamiento, por medio de un eluyente, de una sustancia fijada en una determinada sustancia química.

**EM:** Espectrometría de masas.

**EMA:** European Agency for the Evaluation of Medicinal Products.

**ESPECTRO DE ACCIÓN:** Se refiere a los tipos de microorganismos sobre el que tienen actividad los antimicrobianos pudiendo ser de amplio, medio, o reducido espectro.

**FARMACOCINÉTICA (Comportamiento Cinético):** Movimiento que tiene el fármaco por el organismo una vez administrado. Abarca la absorción, distribución, metabolismo, excreción, efecto máximo y duración.

**FARMACODINÁMIA (Biodisponibilidad):** Es el estudio de las acciones y los efectos de los fármacos.

**FDA:** Food and Drug Administración

**FUZ:** Furazolidona.

**HPLC:** Cromatografía líquida de alta resolución o alto rendimiento.

**HPLC-FLD:** Cromatografía líquida de alta resolución con detección fluorescente interfase.

**IDA (Ingesta diaria admisible):** Corresponde a un valor estimado de la concentración de una sustancia química determinada presente en un

alimento, que puede ser ingerida diariamente durante toda la vida, sin presentar efectos apreciables en la salud humana.

**LC (Cromatografía líquida):** Es un método, usado primariamente para la separación de los componentes de una muestra, en la cual los componentes se distribuyen en dos fases, una de las cuales es estacionaria, mientras la otra se mueve. La fase estacionaria puede ser un sólido, un líquido retenido sobre un sólido o un gel. La fase estacionaria puede estar extendida como una capa o distribuida como una película, etc. La fase móvil puede ser líquida o gaseosa. El resultado obtenido de la cromatografía es un cromatograma el cual según IUPAC es un gráfico u otra representación de la respuesta del detector, concentración del efluente u otra cantidad usada como una medida de la concentración del efluente, versus el volúmen de efluente o tiempo.

**LC:** Límite de cuantificación.

**LMR (Límite máximo de residuo):** Es la máxima concentración de una sustancia química determinada que puede admitirse en un alimento sin que signifique un riesgo para la salud.

**LOD:** Límite de detección.

**LOQs:** Límites de cuantificación

**METABOLÍTO:** Es cualquier sustancia producida durante el metabolismo (digestión u otros procesos químicos corporales). En términos de medicamentos, un metabolito generalmente se refiere al producto que queda después de la descomposición (metabolismo) del fármaco por parte del cuerpo.

**MICROCOCCUS (Micrococcus Luteus Atcc 9341):** Género de bacterias gram-positivas de la familia Micrococcaceae, que se encuentran en el suelo, agua, etc.

**MICROEXTRACCIÓN:** Extracción de pequeñas moléculas o trazas de drogas.

**MISPE:** Extracción de Impresión molecular en fase sólida

**MQCA:** Ácido-metil-3-quinoxalina-2-carboxílico.

**Mutagénesis:** Capacidad de alterar al ADN de las células

**NFZ:** Nitrofurazona.

**OLA:** Marcador del Olaquinox.

**OTC:** Oxitetraciclina.

**QUERCITINA:** Es uno de los flavonoides más activos. Los flavonoides son sustancias presentes en los vegetales y algunas plantas medicinales cuya mayor propiedad es ser sustancias antioxidantes. Además de su acción antioxidante la quercitina tiene como principales acciones el ser un eficaz antialérgico y un buen antiinflamatorio. En diferentes estudios la quercitina ha mostrado tener numerosos efectos corporales siendo especialmente conocida por su acción antioxidante, lo que hace que sea muy importante para el bienestar cardiovascular gracias a su acción inhibidora de los radicales libres que hacen que su actividad como antioxidante sea 10 o 20 veces más potente que la de la vitamina E. La quercitina la podemos encontrar principalmente en las hojas de cebolla, el vino tinto, el pomelo, la manzana, té verde y el té negro. Debido a sus acciones antioxidantes, antialérgicas y antiinflamatorias, la quercitina está indicada para el alivio de dolencias como puedan ser el asma, rinitis alérgica, alergias al pólen y polvo, eccemas, herpes, várices, problemas circulatorios, artrosis, artritis, infecciones virales y respiratorias así como para la prevención del cáncer. El CSIC (centro superior de investigaciones científicas de España) en 2007 después de realizar numerosos estudios sobre la quercitina la avaló como una sustancia antitumoral ya que parece ser que esta sustancia induce a las células cancerígenas a su muerte.

Según estos estudios la toma de quercitina disminuye la probabilidad de padecer algunos tipos de tumores digestivos y respiratorios.

**Residuos de drogas veterinarias en tejidos** :Son todas las sustancias químicas, ya sean componentes originales de formulaciones utilizadas en Medicina Veterinaria y/o sus metabolitos, que permanecen en cualquier alimento derivado del animal al que se administró el producto veterinario en cuestión, así como los residuos de las impurezas presentes en la formulación utilizada.

**RIBOSOMAS:** Son los orgánulos donde se efectúa la síntesis proteica están formados por 2 subunidades compuestas de ARN ribosómico y proteínas; su tamaño y densidad son, no obstante algo menores que los de las células eucariotas, por lo que su velocidad de sedimentación (70s) es algo menor que las células eucariotas (80s).Constan de una subunidad mayor (50s) y una menor (30s).

**SDZ:** Sulfadiazina.

**SEM:** Semicarbazida, residuo marcador para Nitrofurazona.

**SMM:** Sulfamonometoxaina.

**SMX:** Sulfametoxazol.

**SPR:** Plasmón superficial doble.

**SQ:** Sulfaquinoxalina.

**TC:** Tetraciclina.

**VD (Volumen de distribución):** El volúmen de distribución de un fármaco representa la proporción entre la dosis administrada de un fármaco y la concentración que se obtienen en el plasma, representa la dilución del fármaco una vez distribuido en el organismo.

**Vd =** dosis / concentración

## **CAPÍTULO III**

### **MARCO METODOLÓGICO**

#### **3.1. Tipo y diseño de la investigación**

La presente investigación es de tipo descriptiva; porque exhibe el conocimiento de la realidad como se presenta en una situación de espacio y tiempo dado. Además se compara los valores de residuos hallados frente a los valores máximos de residuos estipulados por las normas nacionales e internacionales.

#### **3.2. Lugar de estudio**

La investigación se realizó en la ciudad de Tacna, para lo cual se ha determinado llevarlo a cabo en los siguientes mercados:

- Mercado "GRAU"
- Mercado "CENTRAL"
- Mercado "SANTA ROSA"
- Mercado "BOLOGNESI"
- Mercado "LEGUÍA"

Esta investigación se realizó en el departamento de Tacna, que cuenta con una superficie de 14 776 km<sup>2</sup>, latitud 18°01'36" del meridiano de Greenwich, longitud de 70°15'24" a una altura de 560 m.s.n.m., con temperatura promedio de 23°C y una humedad relativa de 58%.

### **3.3. Población y muestra**

#### **3.3.1. Población**

Para la realización de la investigación se consideró una población de 25 000 pollos beneficiados y expendidos en la ciudad de Tacna en base a la información de los principales mercados de la ciudad y considerados en la investigación.

#### **3.3.2. Muestra**

Para de la obtención de la muestra a investigar se realizó en base a la siguiente fórmula:

$$n = \frac{Z^2 N p q}{e^2 (N - 1) + Z^2 p q}$$

Donde:

N: 25 000 pollos beneficiados expendidos en los principales mercados de la ciudad de Tacna.

Z: 1,96 Nivel de confianza

p: 0,5 Probabilidad de ocurrencia

q: 0,5 Probabilidad de no ocurrencia

e: 0,5 Margen de error muestral

n = 3,63 (redondeando n=4; es la muestra representativa por cada mercado, lo que haría un total de 20 muestras de músculo e hígado de pollo respectivamente).

**TABLA 12:** Distribución de mercados y número de muestras tomadas

Mercados	N° de muestra	Músculo de pechuga (g.)	Hígado (g.)
"Grau"	04	100	100
"Central"	04	100	100
"Santa Rosa"	04	100	100
"Bolognesi"	04	100	100
"Leguía"	04	100	100
Total	20		

Al momento de la toma de muestra y la identificación de las mismas se registraron en el anexo N° 1

### 3.4. Operacionalización de variables

Definición de variables	Variable de estudio	Dimensión	Indicadores	Instrumentos
<p><b>HIPÓTESIS GENERAL</b></p> <p>Los residuos de antibióticos en músculo e hígado de pollo beneficiados en la ciudad de Tacna se encuentran superiores a los LMRs de las normas nacionales e internacionales.</p>	<p><b>V. Independiente</b> Residuos de antibióticos</p> <p><b>V. Dependiente</b> Niveles máximos de antibióticos.</p>	<p>Procedimental</p> <p>Procedimental</p>	<p>µg/kg</p> <p>alto o bajo</p>	<p>Análisis de laboratorio (HPCL)</p> <p>Encuesta</p>
<p><b>HIPÓTESIS ESPECÍFICAS</b></p> <p>Los residuos de fluoroquinolonas en músculo e hígado de pollos beneficiados en la ciudad de Tacna, son superiores a los LMRs permitidos por las normas nacionales e internacionales.</p>	<p><b>V. Independiente</b> Residuos de fluoroquinolonas</p> <p><b>V. Dependiente:</b> Niveles máximos de fluoroquinolonas</p>	<p>Procedimental</p> <p>Procedimental</p>	<p>µg /kg.</p> <p>alto o bajo</p>	<p>Análisis de laboratorio (HPCL)</p> <p>Encuesta</p>
<p>Los residuos de Tetraciclinas en músculo e hígado de pollos beneficiados en la ciudad de Tacna, son superiores a los LMRs permitidos por las normas nacionales e internacionales.</p>	<p><b>V. Independiente</b> Residuos de tetraciclinas.</p> <p><b>V. Dependiente</b> Niveles máximos de tetraciclinas</p>	<p>Procedimental</p> <p>Procedimental</p>	<p>µg /kg.</p> <p>alto o bajo</p>	<p>Análisis de laboratorio (HPCL)</p> <p>Encuesta</p>

Continúa página siguiente

Viene página anterior

<p>Los residuos de betalactámicos en músculo e hígado de pollos beneficiados en la ciudad de Tacna, son superiores a los LMRs permitidos por las normas nacionales e internacionales.</p>	<p><b>V. Independiente:</b> Residuos de betalactámicos.</p> <p><b>V. Dependiente.</b> Niveles máximos de betalactámicos</p>	<p>Procedimental</p> <p>Procedimental</p>	<p>µg/kg.</p> <p>Alto o bajo</p>	<p>Análisis de laboratorio (HPCL).</p> <p>Encuesta</p>
<p>Los residuos de sulfamidas en músculo e hígado de pollos beneficiados en la ciudad de Tacna, son superiores a los LMRs permitidos por las normas nacionales e internacionales.</p>	<p><b>V. Independiente:</b> Residuos de sulfonamidas.</p> <p><b>V. Dependiente.</b> Niveles máximos de sulfonamidas.</p>	<p>Procedimental</p> <p>Procedimental</p>	<p>µg/kg.</p> <p>Alto o bajo</p>	<p>Análisis de laboratorio (HPCL).</p> <p>Encuesta</p>
<p>Los residuos de nitrofuranos en músculo e hígado de pollos beneficiados en la ciudad de Tacna, son superiores a los LMRs permitidos por las normas nacionales e internacionales.</p>	<p><b>V. Independiente:</b> Residuos de nitrofuranos.</p> <p><b>V. Dependiente:</b> Niveles máximos de nitrofuranos</p>	<p>Procedimental</p> <p>Procedimental</p>	<p>µg/kg.</p> <p>Alto o bajo</p>	<p>Análisis de laboratorio (HPCL).</p> <p>Encuesta</p>

### **3.5. Materiales y métodos para recolección de datos**

#### **3.5.1. Materiales**

**3.5.1.1. Biológicos:** Son muestras de músculos e hígados de pollo, en cantidad de 100 g. de cada uno.

#### **3.5.1.2. Otros materiales:**

Bolsas de polipropileno, pequeñas.

Balanza analítica.

Tarjeta de campo.

Lapiceros

Cámaras fotográficas

Pinzas y tijeras

Material de escritorio

Cajas de technopor

Material refrigerante

Guantes desechables

### **3.5.2 Métodos**

#### **3.5.2.1. Técnicas e instrumentos para la recolección de datos –cromatografía líquida de alta resolución (HPLC) según Molero et al (2006)**

Las muestras recolectadas e identificadas convenientemente se remitieron al laboratorio de la Facultad de Bioquímica de la Universidad Nacional Mayor de San Marcos de la ciudad de Lima, donde fueron procesadas y analizadas con la técnica de la cromatografía líquida de alta resolución. Los resultados que emitidos por el laboratorio sirvieron como la primera base de datos, y se registraron en el mismo anexo N° 1.

Paralelamente a la toma de muestras se realizó una encuesta con la finalidad de obtener mayor información de los consumidores sobre el tema de investigación. Se encuestaron a personas mayores de edad y de preferencia que vivían en la periferie de los mercados seleccionados para la investigación. Esta encuesta constituyó el anexo N° 2.

#### **Fundamento y procedimiento del método de cromatografía líquida de alta resolución:**

La muestra que contiene el analito de interés a ser cuantificado es tratada previamente con el fin de extraer dicho analito para luego cuantificarlo a

través de la cromatografía líquida. La muestra tratada pasa a través de una columna específica, la cual previamente a sido sometida a saturación con fase móvil, aquí tiene lugar la separación de los componentes presentes en la muestra, el analito de interés se detecta de acuerdo a la mayor absorbancia la cual es representada gráficamente mediante un pico con características aceptables de acuerdo a parámetros analíticos como asimetría, platos teóricos, tiempo de retención, factor de capacidad, resolución, entre los más importantes.

#### **Equipamiento y materiales para la técnica de HPCL:**

Cromatografía líquido de alta resolución – HPLC.

Columna cromatografía tipo L1 (C18)125 mm x 4,5 mm x 5 um.

Agitador tipo vortex.

Balanza digital Mettler Toledo a 0,1 mg.

Potenciómetro calibrado ORION.

Desecador para estándares.

Sonicador BRANSON 3510.

Bisturí.

Mortero con pilón.

Tubos de ensayo.

Beakers de 50 ml.

Baño María.

Centrífuga

Pinzas.

Bandeja de acero inoxidable.

Filtros PVDF.

Filtros 0.45um.

### **3.5.2.2. Técnica de HPLC según antibiótico por cuantificar**

#### **A. Sulfametoxazol por HPLC:**

**Conservación de la muestra:** Las muestras utilizadas se conservaron sin triturar y en congelación hasta la realización del análisis. Después de descongelar se trituró pasando al proceso de extracción..

#### **Reactivos:**

Metanol HPLC.

TEA (trietilamina).

Ácido fosfórico p.a.

Agua destilada HPLC.

**Preparación de la fase móvil:**

Medir 780 mL de agua en una probeta y verter a un Beaker de litro, en otra probeta medir 220mL de Metanol HPLC mezclar con el agua agregar 1 ml de TEA (trietilamina) mezclar y llevar a pH 5,5 con la ayuda de un potenciómetro y ácido fosfórico p.a. Luego filtrar la mezcla por poro 0,45um.

**Preparación del estándar:**

Pesar 20 mg de estándar de sulfametoxazol en una fiola de 100 mL agregar 20 ml de metanol HPLC, disolver y enrasar con metanol. Tomar 1 ml de la dilución anterior en una fiola de 100 ml y enrasar con fase móvil.

**Preparación de muestra:**

Triturar la muestra con un bisturí luego en un mortero con pilón hasta que se vuelva una masa pastosa homogénea pesar exactamente 500 mg en un balanza y llevarlo a un tubo de ensayo agregar 5 ml de metanol agitar con el agitador tipovortex por 5 minutos aproximadamente luego centrifugar la muestra por 15 min a 6000 rpm y verter el sobrenadante en un Beaker de 50 ml en un baño maría, llevar a sequedad y luego agregar 1ml de fase móvil y filtrar por 0,45 um a viales para inyección en el HPLC.

**Condiciones cromatográficas:**

Equipo: HPLC Agilent 1 200

Columna: Columna L1 (C18)125 mm x 4,5 mm x 5 um

Longitud de onda: 254 nm

Temperatura: 30°C

Flujo: 1,5 mL/min

Volumen de inyección: 20 ul

Tiempo de corte: 10 min

Tiempo de acondicionado: 30 min

### **B. Ampicilina por HPLC:**

**Conservación de la muestra:** Las muestras utilizadas se conservaron sin triturar y en congelación hasta la realización del análisis.

#### **Reactivos:**

Fosfato monobásico de potasio 1M.

Ácido acético 1N.

Acetonitrilo HPLC.

Agua destilada HPLC

#### **Preparación del diluyente:**

En un balón de 1 litro agregar 10 ml de fosfato monobásico de potasio 1M y 1ml de ácido acético 1N diluir con agua destilada HPLC csp para 1 litro.

**Preparación de la fase móvil:**

Medir 909 ml de agua en una probeta y verter a un balón de litro, en otra probeta medir 80 ml de acetonitrilo HPLC mezclar con el agua agregar 10 ml de fosfato monobásico de potasio, mezclar y adicionar finalmente 1ml de ácido acético 1N. Mezclar bien y filtrar la mezcla al vacío por poro 0,45  $\mu\text{m}$ .

**Preparación del estándar:**

Disolver 25 mg de ampicilina estándar en fiola de 25 ml con diluyente para obtener una concentración de 1mg/mL, agitar en ultrasonido, enrasar, filtrar por poro 0,45  $\mu\text{m}$ . Usar inmediatamente después de su preparación.

**Preparación de muestra:**

Triturar la muestra con bisturí luego en mortero con pilón hasta que se vuelva una masa pastosa homogénea luego pesar una cantidad que equivalga a 100 mg/100 ml en balanza analítica, agregar diluyente, agitar en ultrasonido por 30 minutos de manera que la ampicilina que se encuentra en la muestra se disuelva en el diluyente luego centrifugar la muestra por 15 min a 6 000 rpm.

Filtrar el sobrenadante por poro 0,45  $\mu\text{m}$  a viales para inyección en el HPLC.

**Condiciones cromatografías:**

Equipo: HPLC Agilent 1 200

Columna: Columna L1 (C18)125 mm x 4,5 mm x 5 um

Longitud de onda: 254 nm

Temperatura: 30°C

Flujo: 2 ml/min

Volumen de inyección: 70ul

Tiempo de corte: 8min

Tiempo de acondicionado: 30 min

**C. Norfloxacinó por HPLC:**

**Conservación de la muestra:** Las muestras utilizadas se conservaron sin triturar y en congelación hasta la realización del análisis.

**Reactivos:**

Ácido fosfórico 1 en 1 000.

Fosfato monobásico sodio 0,01M.

Acetonitrilo HPLC

Agua destilada HPLC.

**Preparación de la solución de pre- acondicionado:**

Pesar 1,38 g de fosfato monobásico de sodio y disolver con agua destilada HPLC csp 1 litro para obtener una solución 0,01M ajustar en potenciómetro a pH 4 con ácido fosfórico. La columna se acondicionó a flujo de 0,5 ml/min por 4 horas.

**Preparación de la fase móvil:**

Medir 1 ml de ácido fosfórico, verter en un balón de litro y agregarle agua csp, en otra probeta medir 150 ml de acetonitrilo HPLC mezclar en balón de 1 litro con 850ml de ácido fosfórico 1 en 1 000. Mezclar bien y filtrar la mezcla al vacío por poro 0,45 um.

**Preparación del Estándar:**

Pesar 20 mg de norfloxacino estándar en fiola de 100 mL y disolver en fase móvil para obtener una concentración de 0,2 mg/ml, agitar en ultrasonido, enrasar con fase móvil, filtrar por poro 0,45 um. Usar inmediatamente después de su preparación.

**Preparación de muestra:**

Triturar la muestra con bisturí luego en mortero con pilón hasta que se vuelva una masa pastosa homogénea luego pesar una cantidad entre 4 – 5 g de músculo esquelético de pollo en balanza analítica, verter en tubo de centrifuga agregando 5mL de la solución de fase móvil, llevar al ultrasonido por 30 minutos de manera que el norfloxacino que se

encuentra en la muestra se disuelva en el diluyente. Luego centrifugar la muestra por 15 min a 6 000rpm, filtrar la solución sobrenadante por filtro de poro 0,45um a viales para inyección en el HPLC.

**Condiciones cromatográficas:**

Equipo: HPLC Agilent 1 200

Columna: Columna L1 (C18)125 mm x 4,5 mm x 5 um

Longitud de onda: 275 nm

Temperatura: 40°C

Flujo: 2 ml/min

Volumen de inyección: 10ul

Tiempo de corte y acondicionamiento: 8min/ 30 min.

**D. Oxitetraciclinas por HPLC:**

**Conservación de la muestra:** Las muestras utilizadas se conservaron sin triturar y en congelación hasta la realización del análisis.

**Reactivos:**

Ácido fosfórico 0,025 M a pH 3,0

Ácido fosfórico 0,025 M a pH 2,0

Trietilamina (TEA).

Acetonitrilo HPLC

Agua destilada HPLC.

**Preparación de la solución diluyente:**

Medir 0,5 ml de ácido fosfórico y disolver con agua destilada HPLC csp 1 litro para obtener una solución 0,025 M ajustar en potenciómetro a pH 2,0 con TEA y acetonitrilo. La columna se acondicionó a flujo de 0,5 ml/min por 4 horas

**Preparación de la fase móvil:**

Medir 87 ml de ácido fosfórico 0,025 M ajustado a pH 3.0, verter en un balón de litro y agregarle acetonitrilo csp. Mezclar bien y filtrar la mezcla al vacío por poro 0,45  $\mu\text{m}$ .

**Preparación del Estándar:**

Pesar 20 mg de oxitetraciclina estándar en fiola de 100ml y disolver en fase móvil para obtener una concentración de 0,2 mg/ml, agitar en ultrasonido, enrasar con fase móvil, filtrar por poro 0,45  $\mu\text{m}$ . Usar inmediatamente después de su preparación.

**Preparación de muestra:**

Triturar la muestra con bisturí luego en mortero con pilón hasta que se vuelva una masa pastosa homogénea luego pesar una cantidad entre 4 – 5 g de músculo esquelético de pollo en balanza analítica, verter en tubo de centrifuga agregando 5ml de la solución de fase móvil, llevar al ultrasonido por 30 minutos de manera que el ciprofloxacino que se encuentra en la muestra se disuelva en el diluyente. Luego centrifugar la

muestra por 15 min a 6 000 rpm, filtrar la solución sobrenadante por filtro de poro 0,45 um a viales para inyección en el HPLC.

**Condiciones cromatografías:**

- Equipo: HPLC Agilent 1 200
- Columna: Columna L1 (C18)125mm x 4.5mm x 5um
- Longitud de onda: 275 nm
- Temperatura: 40°C
- Flujo: 2 ml/min
- Volumen de inyección: 10ul
- Tiempo de corte y acondicionamiento: 8min/30 min.

**E. Nitrofuranos**

**Procedimiento de extracción:**

- Homogenizar 100 g de músculo de pollo (muestra o blanco) con un triturador de carne.
- Pesar 1 g de cada muestra por duplicado dentro de tubos de polipropileno de 50 ml.
- Preparar 5 estándares de calibración: pesar 1 g de tejido blanco dentro de tubos de polipropileno de 50 ml. y fortificar con la mezcla de solución estándar (AOZ, AMOZ, AHD y SEM de concentración

0,025 ng/ $\mu$ l cada uno, disueltos en metanol) para obtener concentraciones finales de 0,5 - 1,0 - 2,0 5,0 - 10 y 20 ng/g.

- Preparar 1 blanco de tejido: pesar 1 g de tejido blanco dentro de tubos de polipropileno de 50 ml.
- Agregar a todos los tubos 20 $\mu$ l de la mezcla de estándares internos (AMAZ-D5 y AOZ-D4 de concentración 0,05 ng/ $\mu$ l cada uno, disueltos en metanol).
- Agregar a todos los tubos 5 ml de la solución de HCl 0,2 M.
- Agregar a todos los tubos 50  $\mu$ l de 2-nitrobenzaldehído 100mM en metanol, recientemente preparado.
- Tapar los tubos y agitar durante 10 minutos en un agitador horizontal a 130 rpm.
- Incubar los tubos durante 16 horas en baño maría a 37 °C.
- Luego de la incubación retirar los tubos del baño maría y dejar que se enfríen hasta temperatura ambiente.
- Agregar 2 ml de la solución de K<sub>2</sub>HPO<sub>4</sub> 0,3M y agitar en vórtex durante unos segundos.
- Llevar a pH 7 agregando aproximadamente 400  $\mu$ L de NaOH 2 M, mezclar y verificar el pH con papel indicador, ajustar si es necesario.

- Adicionar 4 ml de acetato de etilo y mezclar en un agitador horizontal orbital a 130 rpm durante 30 minutos.
- Centrifugar a 350 rpm durante 10 minutos.
- Transferir la fase orgánica hacia otros tubos de polipropileno de 50 ml.
- Evaporar la fase orgánica hasta sequedad con la ayuda de un evaporador con flujo de nitrógeno a 45°C.
- Redisolver el residuo seco en 500 µl de metanol/agua (1:4), agitar en vórtex y transferir, utilizando una micropipeta, hacia tubos de Eppendorf de 2 ml.
- Centrifugar a 5 000 rpm durante 10 minutos a 5°C.
- Transferir la fase no turbia de la muestra hacia una jeringa de 1 ml conectada a un filtro de jeringa de PTFE de 13 mm y 0,45 µm de poro, colectándolo en tubos Eppendorf de 2ml.
- Transferir el líquido filtrado hacia viales autosampler de HPLC de 2 ml con inserto de 300 µl.

**Condiciones CL:**

- Instrumento HPLC: Waters Alliance 2 695
- Columna: Symmetry® C8 3.5 µm, 2.1 x 100 mm
- Horno de columna: 40 °C
- Volúmen de inyección: 20 µl

- Gradiente: A= Agua/ Metanol (4:1), 0.5 mm de Acetato de amonio  
B= Metanol/Agua (9:1), 0,5 mm de Acetato de Amonio.

### **3.6. Procesamiento y análisis de datos**

Con los resultados obtenidos en el laboratorio por la técnica de HPCL nos permitió hacer una comparación de los niveles de antibióticos obtenidos de las muestras frente a los límites máximos de residuos estipulados por la EMEA; además introducidos estos valores en el Software estadístico SPSS permitió expresar estos valores en frecuencia, porcentajes, promedios, y gráficos estadísticos.

Los datos obtenidos por medio de la encuesta fueron procesados con el Software estadístico SPSS e igualmente nos brindaron información en porcentajes, frecuencia, contingencia y graficos estadísticos, etc.

## **CAPÍTULO IV**

### **RESULTADOS Y DISCUSIÓN**

#### **4.1. RESULTADOS DE LABORATORIO**

En primer lugar la tabla N°13, nos muestra los valores de los residuos de los diferentes antibióticos encontrados mediante la prueba de cromatografía líquida de alta resolución en el laboratorio de la facultad de bioquímica de la Universidad Nacional Mayor de San Marcos de la ciudad de Lima y los cuales son:

**TABLA 13:** Valores de antibiótico en músculo e hígado de pollo beneficiados en la ciudad de Tacna, expresados en ug/kg.

MERCADOS	N° de MUESTRAS	FLUOROQUINOLONAS		TETRACICLINAS		BETALACTÁMICOS		SULFAMIDAS		NITROFURANOS AMOZ	
		MÚSCULO	HÍGADO	MÚSCULO	HÍGADO	MÚSCULO	HÍGADO	MÚSCULO	HÍGADO	MÚSCULO	HÍGADO
"GRÁU"	1	300	300	50	300	-	-	-	-	0,00020	0,00022
	2	-	-	100	300	100	100	100	50	0,00007	0,00010
	3	600	700	-	-	50	50	50	50	0,00060	0,00070
	4	400	400	100	300	50	50	-	-	0,00004	0,00040
"CENTRAL"	1	-	-	100	300	100	50	100	50	0,00008	0,00010
	2	600	600	200	350	25	25	-	-	0,00003	0,00005
	3	500	500	-	-	-	-	-	-	-	-
	4	300	300	200	400	100	100	50	100	0,00004	0,00006
"SANTA ROSA"	1	400	600	100	300	25	25	50	50	0,00022	0,00030
	2	400	400	50	200	30	75	50	50	0,00016	0,00020
	3	-	-	150	450	50	50	100	50	0,00004	0,00007
	4	600	500	100	300	30	80	50	100	0,00010	0,00017
BOLOGNESI	1	600	500	150	300	50	50	-	-	0,00006	0,00012
	2	300	300	200	400	100	50	50	100	0,00008	0,00007
	3	400	400	100	300	50	50	50	50	0,00005	0,00008
	4	600	500	200	400	50	100	50	50	0,00002	0,00006
"LEGUÍA"	1	300	300	100	300	25	25	50	100	0,00020	0,00028
	2	400	400	200	350	25	50	50	50	0,00008	0,00012
	3	400	600	100	250	50	100	-	-	0,00005	0,00007
	4	500	400	200	400	40	80	50	50	0,00007	0,00008

Fuente: Laboratorio de farmacia y bioquímica de la UNMSM –Lima

De acuerdo a los resultados de laboratorio podemos ver que el 100% de las muestras tanto de músculo e hígados presentan ciertos niveles de residuos al menos por uno de los antibióticos en estudio. También

podemos ver que el 95% de las muestras presentan ciertos niveles de residuos de nitrofuranos y solo 01 que representa el 5% no presenta residuos del mismo antibiótico; en el caso de las sulfamidas el 75% de las muestras presentan ciertos niveles de residuos y el 25% no las presenta; en caso de los antibióticos fluoroquinolonas ,tetraciclinas y betalactámicos ,el 90% de las muestras presenta diversos niveles de residuos por estos 3 antibióticos y el 10% no presenta.

Por otro lado también se determinó, que del 100% de las muestras, solo 01 presentan niveles de residuos por un solo antibiótico, representando el 5%, 01 muestra presenta niveles de residuos por 03 antibióticos representando el 5%, 08 muestras presentan niveles de residuos de 04 antibióticos que representan el 40% y 10 muestras presentan niveles de residuos de los 05 antibióticos en estudio, representando el 50% de las muestras.

Estos resultados tienen su explicación debido a que la industria avícola en la región de Tacna, es una actividad insipiente que está en crecimiento, las crianzas son mayormente a pequeña o mediana escala, donde la parte de asesoramiento por parte de profesionales especialistas del área es poco demandada y mayormente se basan en la parte sanitaria a su experiencia como a criadores o a sugerencias o recomendaciones de profesionales no residentes o vendedores de productos veterinarios.

Por otro lado, como son crianzas pequeñas o medianas, no tratan de asumir el costo de un profesional permanente, que planifique la prevención y tratamiento adecuado de los problemas sanitarios, así como el cuidado de los consumidores.

Además los criadores son personas con mucho entusiasmo y deseos de desarrollar en esta industria, sin embargo carecen de la preparación y capacitación adecuada, sobre todo en el área de sanidad; esto se refuerza con los resultados de la encuesta realizada a los consumidores quienes en un 75% manifiestan conocer del uso de los antibióticos en la crianza de los pollos; 46 %, manifiesta conocer que el uso es como promotor de uso y 54% conocen de su uso para solucionar problemas sanitarios. El 81% manifiesta que conocen de otros antibióticos diferentes a las fluoroquinolonas, tetraciclinas y betalactámicos, finalmente el 72% manifiesta que el consumir carne de pollo con residuos de antibiótico puede causar problemas cancerígenos, alérgicos y digestivos en la salud del consumidor y un 28% manifestaron conocer además de otros problemas.

Estos resultados son iguales a los obtenidos también por cromatografía líquida con absorción ultravioleta en tejidos de pollo, donde en un 91% de las muestras dieron valores entre 100 a 300  $\mu\text{g}/\text{kg}$  (Bailaca, 2003) ; y en tejidos animales con valores de 100 a 200  $\mu\text{g}/\text{kg}$  en más de un 80% de las

muestras (Wua Yujie, 2007) .En cambio nuestros resultados son inferiores a los obtenidos en Zulia-Venezuela a través de cromatografía líquida de alta resolución donde se encontraron niveles de fluoroquinolonas de 350 µg/kg en muslo, 500 µg/kg en pechuga y 362 µg/kg en hígado (Molero S.,2006).

Seguidamente y conociendo los resultados de laboratorio y además teniendo en cuenta los límites máximos de residuos (LMR) establecidos según el reglamento del consejo europeo 2758/99 (modificación del 23.12.99 del r2377/90), optamos para el análisis de cada uno de los objetivos planteados en la investigación, considerar tres niveles de residuos:

- 0: sin contaminación
- < = LMR: Nivel Bajo de contaminación
- LMR: Nivel Alto de contaminación

De acuerdo al reglamento del Consejo Europeo 2758/99 (modificación del 23.12.99 del r2377/90) los límites máximos de residuos (LMR) considerado en el presente trabajo y para los antibióticos en estudio son:

- Fluoroquinolonas: 400 µg/kg de músculo e hígado de pollo
- Tetraciclina: 100 µg/kg de músculo y 300 µg/kg hígado de pollo
- Betalactámicos: 50 µg/kg de músculo e hígado de pollo.
- Sulfamidas: 100µg/kg de músculo e hígado de pollo
- Nitrofuranos (AMOZ): 0,0001 µg/kg de músculo e hígado de pollo.

Los resultados del presente trabajo se obtuvieron haciendo uso del programa estadístico SPSS – Versión18; y generalmente se analizó lo correspondiente a frecuencia, porcentajes, contingencias y Chi-cuadrada en las diferentes variables planteadas.

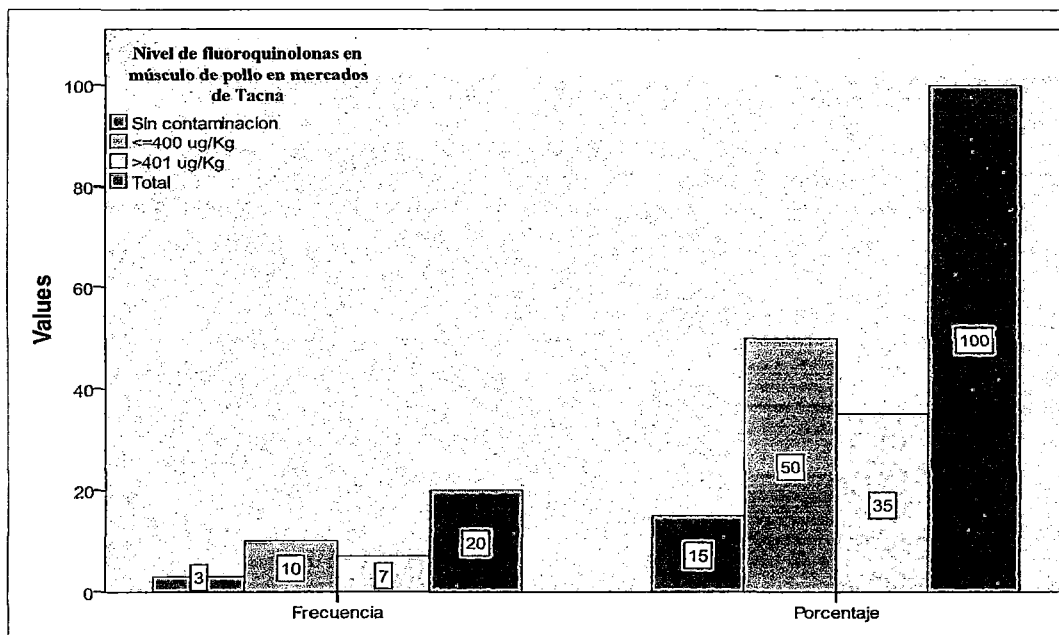
#### **4.1.1. Niveles de fluoroquinolonas en músculo e hígado de pollos en mercados de Tacna.**

##### **4.1.1.1. Niveles de fluoroquinolonas en músculo de pollos en mercados de Tacna**

**TABLA 14:** Nivel de fluoroquinolona en músculo de pollo en mercados de Tacna - frecuencia y porcentaje

Niveles	Frecuencia	Porcentaje
Sin contaminación	3	15,0
<=400 ug/kg	10	50,0
>401 ug/kg	7	35,0
Total	20	100,0

La tabla 14 y figura 9; con respecto a frecuencia y porcentajes vemos que de las 20 muestras de músculos de pollos: 03 corresponden a muestras de pollos sin contaminación por residuos de fluoroquinolonas y representando un 15 % de las muestras; 10 muestras presentan un bajo grado de contaminación por residuos de fluoroquinolonas, representando el 50%; 07 de las muestras presentan un grado alto de contaminación por residuos de fluoroquinolonas y que corresponden al 35%. Podemos concluir que el 65% de los pollos beneficiados en la ciudad de Tacna, no están contaminados o presentan un nivel bajo de contaminación por residuos de fluoroquinolonas y por lo tanto no representan riesgo para la salud pública, en cambio un 35% si podrían constituirse en un riesgo para la salud pública.



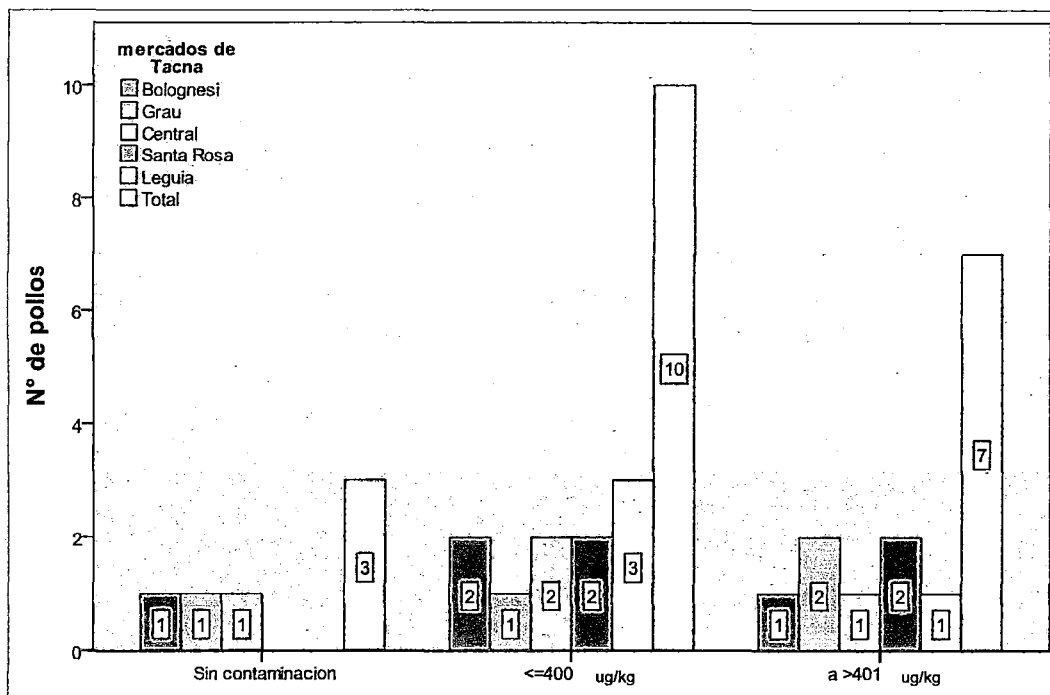
**Figura 9:** Nivel de fluoroquinolonas en músculo de pollo en mercados de Tacna - Frecuencia y Porcentaje

**TABLA 15 :** Tabla de contingencia \* nivel de fluoroquinolona en músculo de pollo en mercados de Tacna

Mercados	Sin contaminación	<=400 ug/kg	>401 ug/kg
Bolognesi	1	2	1
Grau	1	1	2
Central	1	2	1
Santa Rosa	0	2	2
Leguía	0	3	1
Total	3	10	7

Con respecto a la tabla de contingencia 15 y al gráfico 10 podemos ver que en el mercado Bolognesi de las 4 muestras de músculo de pollo : 01 corresponde a sin contaminación ,02 a baja contaminación y 01 a alta contaminación con residuos de fluoroquinolonas ; en el mercado Grau de las 04 muestras de músculo de pollo: 01 corresponde a sin contaminación , 01 a grado de contaminación baja y 02 a grado de contaminación alta con residuos de fluoroquinolonas ; y el mercado Central de las 04 muestras de músculo de pollo : 01 corresponde a sin contaminación, 02 a grado de contaminación baja y 01 a grado de contaminación alta con residuos de fluoroquinolonas; en el mercado Santa Rosa de las 04 muestras : ninguna de ellas se encuentran sin contaminación por residuos por fluoroquinolonas , 02 corresponde a grado de contaminación bajo así como 02 a grado de contaminación alto ,por residuos de fluoroquinolonas alto ; en el Mercado Leguía de las 04 muestras tenemos : 03 corresponden a grado de contaminación bajo , y 01 a grado de contaminación alto por residuos de fluoroquinolonas.

De acuerdo a esto podemos concluir que la totalidad de las muestras de músculo de pollo del mercado Santa Rosa y Leguía presentan niveles de residuos de fluoroquinolonas inferiores a los límites máximos de residuos (LMR) permitidos por las normas internacionales.



**Figura 10:** Nivel de fluoroquinolonas en músculo de pollo en mercados de Tacna.

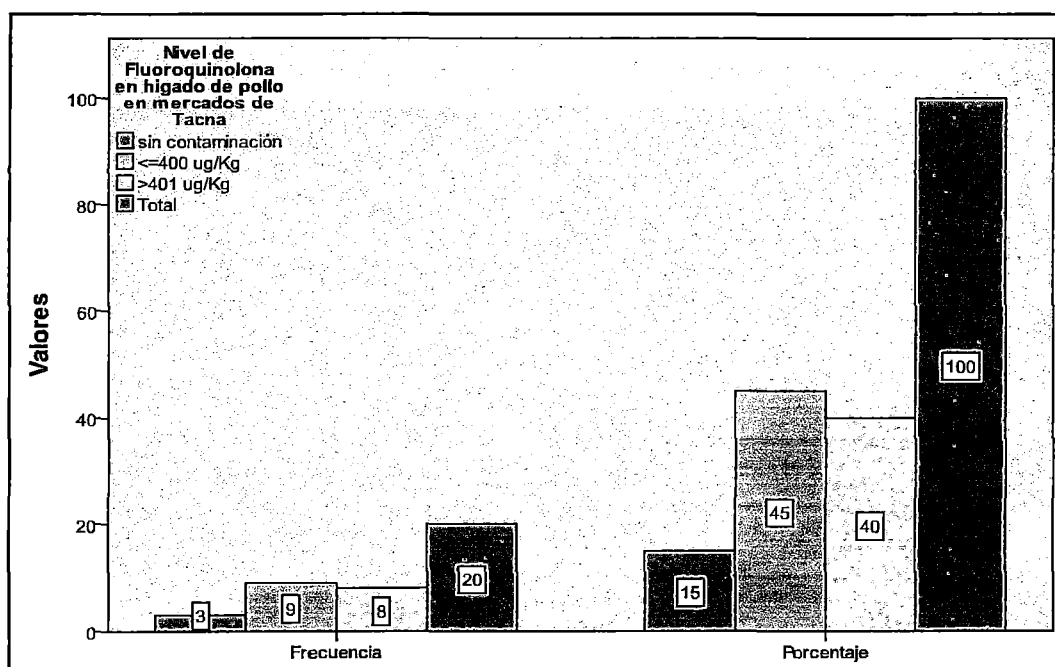
#### 4.1.1.2. Niveles de fluoroquinolonas en hígado de pollos en mercados de Tacna

**TABLA 16:** Nivel de fluoroquinolona en hígado de pollo en mercados de Tacna

Niveles	Frecuencia	Porcentaje
sin contaminación	3	15,0
<=400 ug/kg	9	45,0
>401 ug/kg	8	40,0
Total	20	100,0

La tabla 16 y figura 11; con respecto a frecuencia y porcentajes vemos que de las 20 muestras de hígado de pollos: 03 corresponden a pollos sin

contaminación por residuos de fluoroquinolonas y representando un 15 % de las muestras; 09 muestras presentan un bajo grado de contaminación por residuos de fluoroquinolonas, representando el 45%; 08 de las muestras presentan un grado alto de contaminación por residuos de fluoroquinolonas y que corresponden al 40 %. Podemos concluir que el 60% de los hígados de pollos beneficiados en la ciudad de Tacna, no están contaminados o presentan un nivel bajo de contaminación por residuos de fluoroquinolonas y por lo tanto no representan riesgo para la salud pública, en cambio un 40% si podrían constituirse en un riesgo para la salud pública.



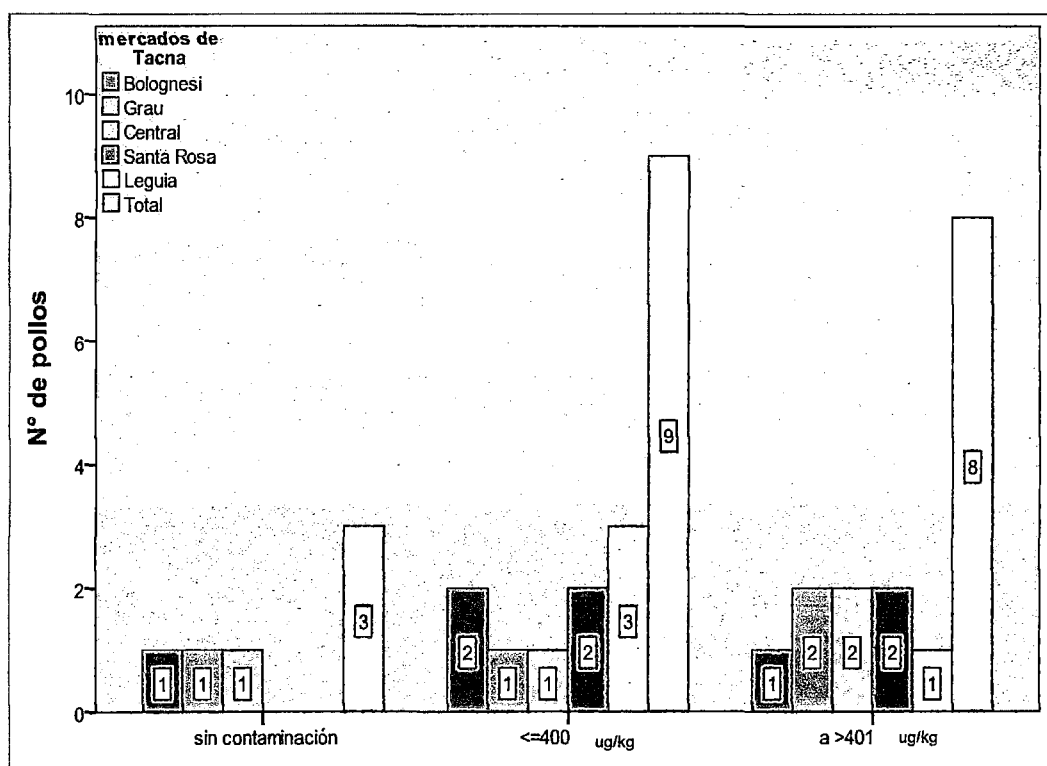
**Figura 11:** Nivel de fluoroquinolonas en hígado de pollo en mercados de Tacna - frecuencia y porcentaje.

**TABLA 17 :** Tabla de contingencia \* Nivel de fluoroquinolona en hígado de pollo en mercados de Tacna

Mercados	Sin contaminación	<=400 ug/kg	>401 ug/kg
Bolognesi	1	2	1
Grau	1	1	2
Central	1	1	2
Santa Rosa	0	2	2
Leguía	0	3	1
Total	3	9	8

Con respecto a la tabla de contingencia 17 y la figura 12 podemos ver que en el mercado Bolognesi de las 4 muestras de hígado de pollo : 01 corresponde a sin contaminación ,02 a baja contaminación y 01 a alta contaminación con residuos de fluoroquinolonas ; en el mercado Grau de las 04 muestras de hígado de pollo: 01 corresponde a sin contaminación , 01 a grado de contaminación baja y 02 a grado de contaminación alta con residuos de fluoroquinolonas ; y el mercado Central de las 04 muestras de hígado de pollo : 01 corresponde a sin contaminación,01 con grado de contaminación baja y 02 a grado de contaminación alta con residuos de fluoroquinolonas; en el mercado Santa Rosa de las 04 muestras : ninguna de ellas se encuentran sin contaminación por residuos por fluoroquinolonas, 02 corresponde a grado de contaminación bajo así como 02 a grado de contaminación alto por residuos de fluoroquinolonas; en el mercado Leguía de las 04 muestras tenemos : 03

corresponden a grado de contaminación bajo, y 01 a grado de contaminación alto por residuos de fluoroquinolonas. De acuerdo a esto podemos concluir que los mercados Santa Rosa y Leguía, se encuentran en la totalidad de las muestras de hígado cierto grado de contaminación con residuos de fluoroquinolonas.



**Figura12:** Nivel de fluoroquinolonas en hígado de pollo en mercados de Tacna.

Estos valores son iguales a los obtenidos por extracción en fase sólida y electroforesis capilar donde se encontraron niveles de 150 a 400  $\mu\text{g}/\text{kg}$  de ácido oxolónico y de 100 a 300  $\mu\text{g}/\text{kg}$  de flumequina respectivamente, en

un 84% de las muestras, valores por debajo de los límites máximos de residuos (LMR) (Barrón D.,2006) ; a la detección de 07 quinolonas con cromatografía líquida de alta resolución con niveles de 100 a 300 µg/kg muy por debajo de los valores de los límites máximos de residuos (Zhaoa S.,2007), a los 100 a 200 µg/kg de fluoroquinolonas detectados en músculo e hígado de pollo, cerdo y pescado (Wua Y., 2007) y a los 50 a 150 µg/kg de residuos de fluoroquinolonas hallados por cromatografía líquida con detección por fluorescencia en alimentos para bebés (Rodriguez ,2011).

Sin embargo en nuestro caso también hemos tenido un 35% de las muestras con niveles superiores a los límites máximos de residuos (LMR) por este antibiótico algo que se debe al uso inadecuado y al desconocimiento de los periodos de retiro por parte de los criadores de la región de Tacna.

Estos valores si bien es cierto que mayormente no son superiores a los límites máximos de residuos (LMR) debe preocuparnos porque estos bajos niveles al ser consumidos conjuntamente con el músculo o hígado de pollo llegan al consumidor como una subdosis y de manera diaria o interdiaria como lo demuestran la encuesta realizada y en estas condiciones puede ser dañina a la salud del consumidor ya que puede producir sobre todo una resistencia por parte de la mayoría de los

géneros bacterianos que en dosis normales serían sensibles ; un gran problema sería el consumo de estas carnes o hígados con residuos bajos en niños y adolescentes menores de 18 años en los cuales se puede producir una erosión del cartílago articular en crecimiento , en las articulaciones que soportan peso; por otra parte estas subdosis pueden inducir reacciones cutáneas del tipo de hipersensibilidad que incluyen eritema, prurito, urticaria, exantema y fotosensibilización ; finalmente si estas subdosis se van acumulando en el organismo del consumidor hasta convertirse en dosis adversa, podría causar problemas gastrointestinales como náuseas, vómitos, diarreas, dolor abdominal o también problemas en el sistema nervioso central (SNC) , como cefalea , inquietud , depresión , insomnio, somnolencia hasta reacciones psicóticas, alucinaciones y convulsiones y otros problemas como arritmias cardíacas. Además estas fluoroquinolonas son capaces de interactuar con otras drogas como sucede con la teofilina la cual aumenta la concentración de aquellos que se metabolizan por la vía hepática, como la norfloxacin, ciprofloxacina, enoxacin y perfloxacina, también puede incrementarse la digoxina con la gatifloxacina; los antiinflamatorios no esteroides aumentan el riesgo de convulsiones inducidos por las fluoroquinolonas; igualmente potencian el efecto de los anticoagulantes.

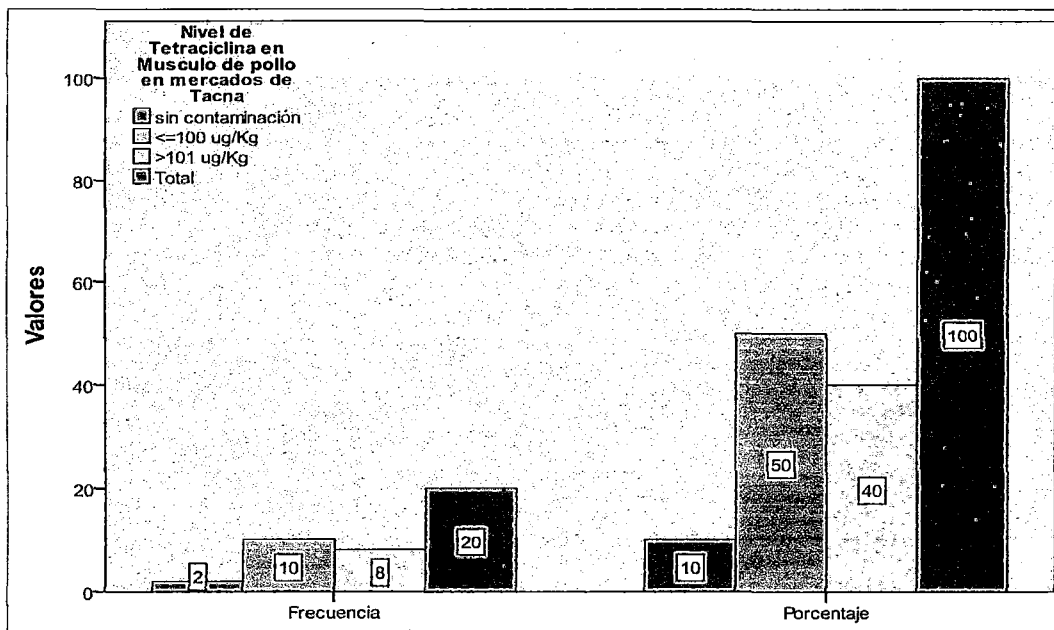
#### 4.1.2. Niveles de tetraciclina en músculo e hígado de pollos en mercados de Tacna.

##### 4.1.2.1 Niveles de tetraciclina en músculo de pollos en mercados de Tacna

**TABLA 18:** Nivel de tetraciclina en músculo de pollo en mercados de Tacna

Niveles	Frecuencia	Porcentaje
sin contaminación	2	10,0
<=100 ug/kg	10	50,0
>101 ug/kg	8	40,0
Total	20	100,0

La tabla 18 y figura 13; con respecto a frecuencia y porcentajes vemos que de las 20 muestras de músculo de pollos: 02 corresponden a pollos sin contaminación por residuos de tetraciclinas y representando un 10 % de las muestras; 10 muestras presentan un bajo grado de contaminación por residuos de tetraciclinas, representando el 50%; 08 de las muestras presentan un grado alto de contaminación por residuos de tetraciclinas y que corresponden al 40 %. Podemos concluir que el 60% de las muestras de músculos de pollos beneficiados en la ciudad de Tacna, no están contaminados o presentan un nivel bajo de contaminación por residuos de tetraciclinas y por lo tanto no representan riesgo para la salud pública, en cambio un 40% si podrían constituirse en un riesgo para la salud pública.



**Figura 13:** Nivel de tetraciclina en músculo de pollo en mercados de Tacna, frecuencia y porcentaje.

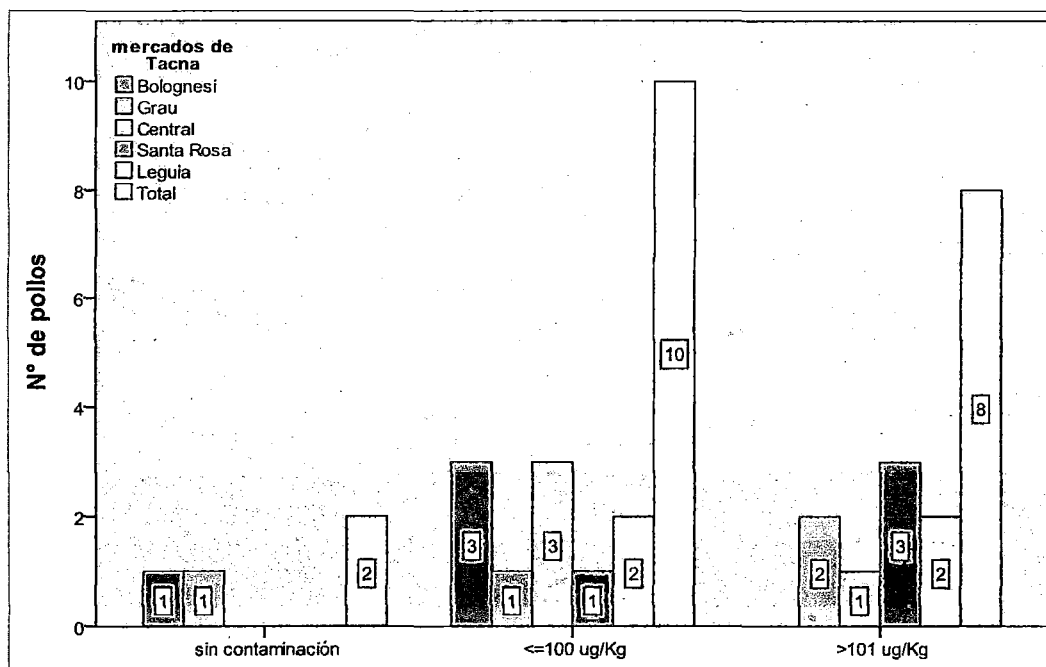
**TABLA 19:** Tabla de contingencia \* nivel de tetraciclina en músculo de pollo en mercados de Tacna

Mercados	sin contaminación	≤100 ug/kg	>101 ug/kg
Bolognesi	1	3	0
Grau	1	1	2
Central	0	3	1
Santa Rosa	0	1	3
Leguía	0	2	2
<b>Total</b>	<b>2</b>	<b>10</b>	<b>8</b>

Con respecto a la tabla 19 de contingencia y a la figura 14 podemos ver que en el mercado Bolognesi de las 4 muestras de músculo de pollo : 01 corresponde a sin contaminación ,03 a baja contaminación y no habiendo

ninguna muestra con alto grado de contaminación con residuos de tetraciclinas; en el mercado Grau de las 04 muestras de músculo de pollo: 01 corresponde a sin contaminación, 01 a grado de contaminación baja y 02 a grado de contaminación alta con residuos de tetraciclinas ; y el mercado Central de las 04 muestras de músculo de pollo : 03 con grado de contaminación baja y 01 a grado de contaminación alta con residuos de tetraciclinas ; en el mercado Santa Rosa de las 04 muestras : ninguna de ellas se encuentran sin contaminación por residuos por tetraciclinas , 01 corresponde a grado de contaminación bajo así como 03 a grado de contaminación alto por residuos de tetraciclinas ; en el mercado Leguía de las 04 muestras tenemos : 02 corresponden a grado de contaminación bajo , y 02 a grado de contaminación alto por residuos de tetraciclinas.

De acuerdo a esto podemos concluir que los mercados Central, Santa Rosa y Leguía, se encuentran en la totalidad de las muestras de músculo cierto grado de contaminación con residuos de tetraciclinas.



**Figura14:** Nivel de tetraciclinas en músculo de pollo en mercados de Tacna.

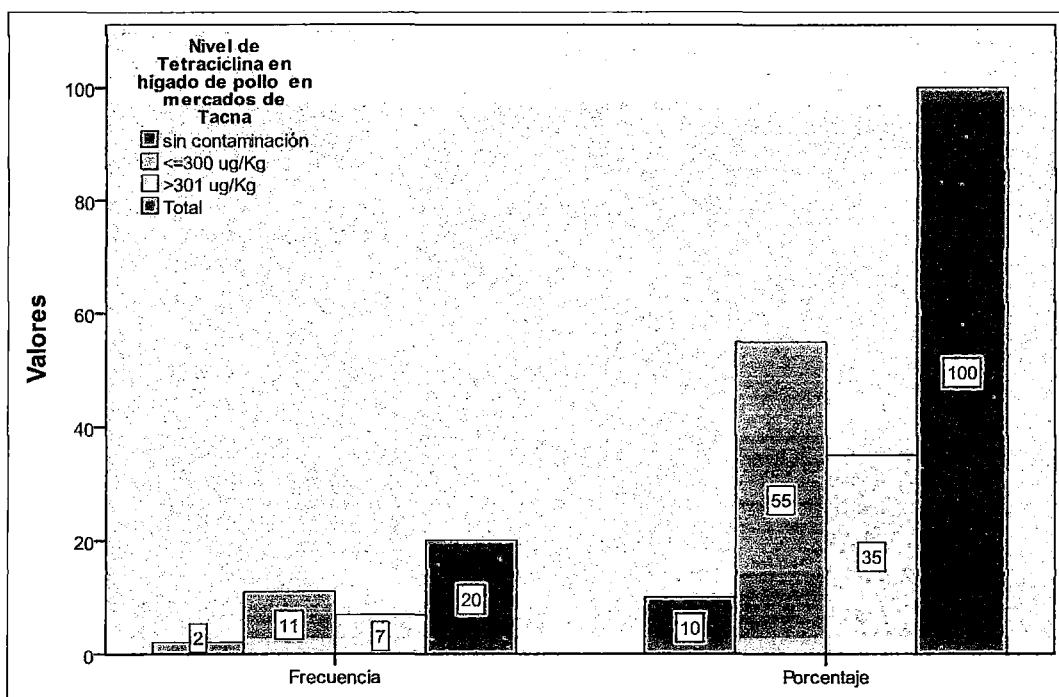
#### 4.1.2.2 Niveles de tetraciclina en hígado de pollos en mercados de Tacna

**TABLA 20:** Nivel de tetraciclina en hígado de pollo en mercados de Tacna–frecuencia y porcentaje

Niveles	Frecuencia	Porcentaje
sin contaminación	2	10,0
<=300 ug/kg	11	55,0
>301 ug/kg	7	35,0
Total	20	100,0

La Tabla 20 y figura 15; con respecto a frecuencia y porcentajes vemos que de las 20 muestras de hígado de pollos: 02 corresponden a pollos

sin contaminación por residuos de tetraciclina y representando un 10 % de las muestras; 11 muestras presentan un bajo grado de contaminación por residuos de tetraciclinas, representando el 55%; 07 de las muestras presentan un grado alto de contaminación por residuos de tetraciclinas y que corresponden al 35 %. Podemos concluir que el 65% de las muestras de hígados de pollos beneficiados en la ciudad de Tacna, no están contaminados o presentan un nivel bajo de contaminación por residuos de tetraciclinas y por lo tanto no representan riesgo para la salud pública, en cambio un 35% si podrían constituirse en un riesgo para la salud pública.



**Figura 15:** Nivel de tetraciclina en hígado de pollo en mercado de Tacna- frecuencia y porcentaje.

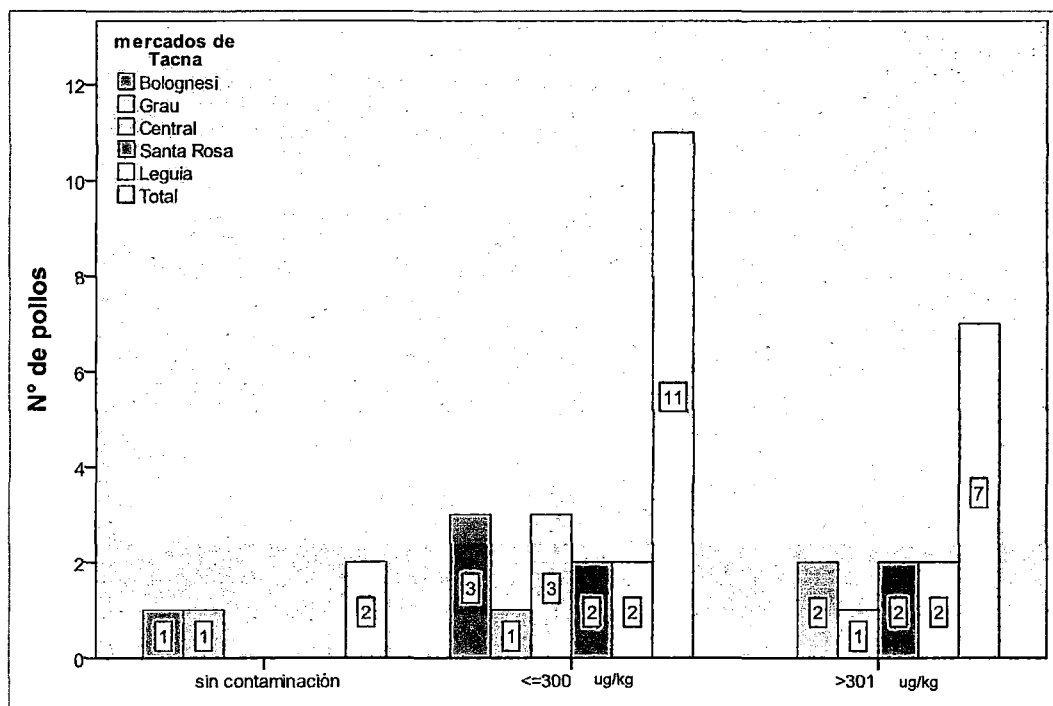
**TABLA 21:** Tabla de contingencia \* nivel de tetraciclina en hígado de pollo en mercados de Tacna

Mercados	Sin contaminación	$\leq 300$ ug/kg	$> 301$ ug/kg
Bolognesi	1	3	0
Grau	1	1	2
Central	0	3	1
Santa Rosa	0	2	2
Leguía	0	2	2
Total	2	11	7

Con respecto a la tabla 21 de contingencia y a la figura 16 podemos ver que en el mercado Bolognesi de las 4 muestras de músculo de pollo : 01 corresponde a sin contaminación, 03 a baja contaminación y no habiendo ninguna muestra con alto grado de contaminación con residuos de tetraciclinas ; en el mercado Grau de las 04 muestras de músculo de pollo: 01 corresponde a sin contaminación , 01 a grado de contaminación baja y 02 a grado de contaminación alta con residuos de tetraciclinas ; y el mercado Central de las 04 muestras de músculo de pollo : 03 con grado de contaminación baja y 01 a grado de contaminación alta con residuos de tetraciclinas ; en el mercado Santa Rosa de las 04 muestras : ninguna de ellas se encuentran sin contaminación por residuos por tetraciclinas , 02 corresponde a grado de contaminación bajo así como 02 a grado de contaminación alto por residuos de tetraciclinas ; en el mercado Leguía de

las 04 muestras tenemos : 02 corresponden a grado de contaminación bajo , y 02 a grado de contaminación alto por residuos de tetraciclinas.

De acuerdo a esto podemos concluir que los mercados: Central, Santa Rosa y Leguía, se encuentran en la totalidad de las muestras de hígado cierto grado de contaminación con residuos de tetraciclinas.



**Figura 16:** Nivel de tetraciclina en hígado de pollo en mercados de Tacna.

Estos resultados son iguales a los obtenidos con cromatografía líquida de alta resolución en tejidos animales cuyos valores fueron de 50 a 200  $\mu\text{g}/\text{kg}$  de tejido (Mulders, 2001). Así mismo los obtenidos en músculo e

hígado de pollo obtenidos con la misma técnica, con resultados de 100 µg/kg de oxitetraciclina ,10 µg/kg de tetraciclina, 27 µg/kg de clortetraciclina y 22 µg/kg de doxicilina (Shalabya A.,2010) , También a los obtenidos por cromatografía líquida de alta resolución con detección ultravioleta para la detección de tetraciclinas en músculo e hígado de cerdos, pollos y bovinos con resultados de 50 a 150 µg/kg en músculo y 150 a 450 µg/kg en hígado (Yua H., 2010) ; a los obtenidos por cromatografía en capa fina donde el 52% de las muestras fueron positivas para oxitetraciclina, sulfadiacina , neomicina y gentamicina , siendo tetraciclinas el mas predominante con un 28% seguido de un 24% de sulfadiacina, así mismo el 56% de las muestras de hígado y músculo de pechuga presentan residuos de tetraciclina en comparación del 44% presente en músculo de muslo de pollo(Sharif A., 2007) y , a los obtenidos en carne de pollo en Sultanato de Omán ,con la técnica inmunoenzimatica con residuos de tetraciclinas de 35 a 56 µg/kg , estreptomycinina de 30 a 155 µg/kg y sulfametazina de 0,079 a 5,60 µg/kg (Kadim O, 2010). Finalmente los obtenidos en tejidos comestibles de cerdo con la técnica de cromatografía líquida de alta resolución combinada con espectrometría de iones positivos, con resultados de 50 a 450 µg/kg (Cherlet M., 2003). La presencia de estos residuos de tetraciclinas aun en niveles no superiores a los límites máximos de residuos es capaz de inducir

resistencia bacteriana así como alterar la flora intestinal causando trastornos funcionales, prurito anal e incluso enterocolitis.

Un gran problema de estos residuos en niños hasta los 8 años de edad ya que se puede presentar hipoplasia del esmalte de los dientes, así como coloración amarillo grisácea de los mismos , sobre todo de la dentición no permanente. Así mismo puede producir a nivel óseo trastornos del sistema esquelético; así mismo en caso de madres gestantes sobre todo en el segundo y tercer trimestre pueden causar daño tanto en dientes y huesos del feto.

#### **4.1.3. Niveles de betalactámicos en músculo e hígado de pollos en mercados de Tacna.**

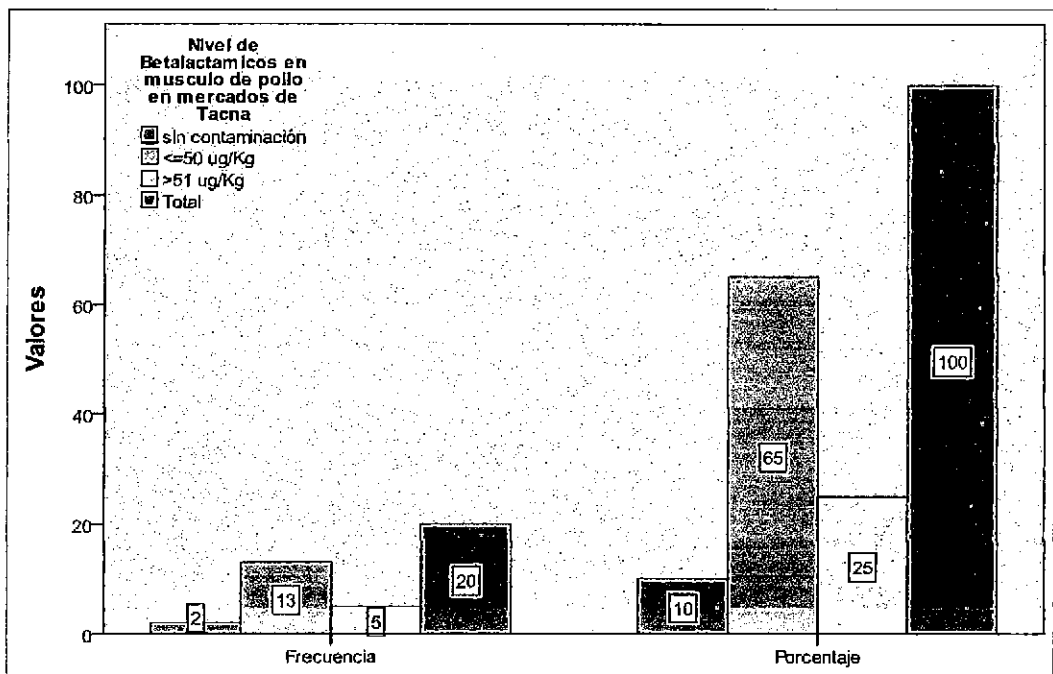
##### **4.1.3.1. Niveles de betalactámicos en músculo de pollos en mercados de Tacna**

**TABLA 22:** Nivel de betalactámicos en músculo de pollo en mercados de Tacna –frecuencia y porcentaje

Niveles	Frecuencia	Porcentaje
Sin contaminación	2	10,0
<=50 ug/kg	13	65,0
>51 ug/kg	5	25,0
Total	20	100,0

La tabla 22 y figura 17; con respecto a frecuencia y porcentajes vemos que de las 20 muestras de músculo de pollos: 02 corresponden a pollos

sin contaminación por residuos de betalactámicos y representando un 10 % de las muestras; 13 muestras presentan un bajo grado de contaminación por residuos de betalactámicos, representando el 65%; 05 de las muestras presentan un grado alto de contaminación por residuos de betalactámicos y que corresponden al 25 %. Podemos concluir que el 75% de las muestras de músculos de pollos beneficiados en la ciudad de Tacna, no están contaminados o presentan un nivel bajo de contaminación por residuos de fluoroquinolonas y por lo tanto no representan riesgo para la salud pública, en cambio un 25% si podrían constituirse en un riesgo para la salud pública.



**Figura 17:** Nivel de betalactámicos en músculo de pollo en mercados de Tacna- frecuencia y porcentaje.

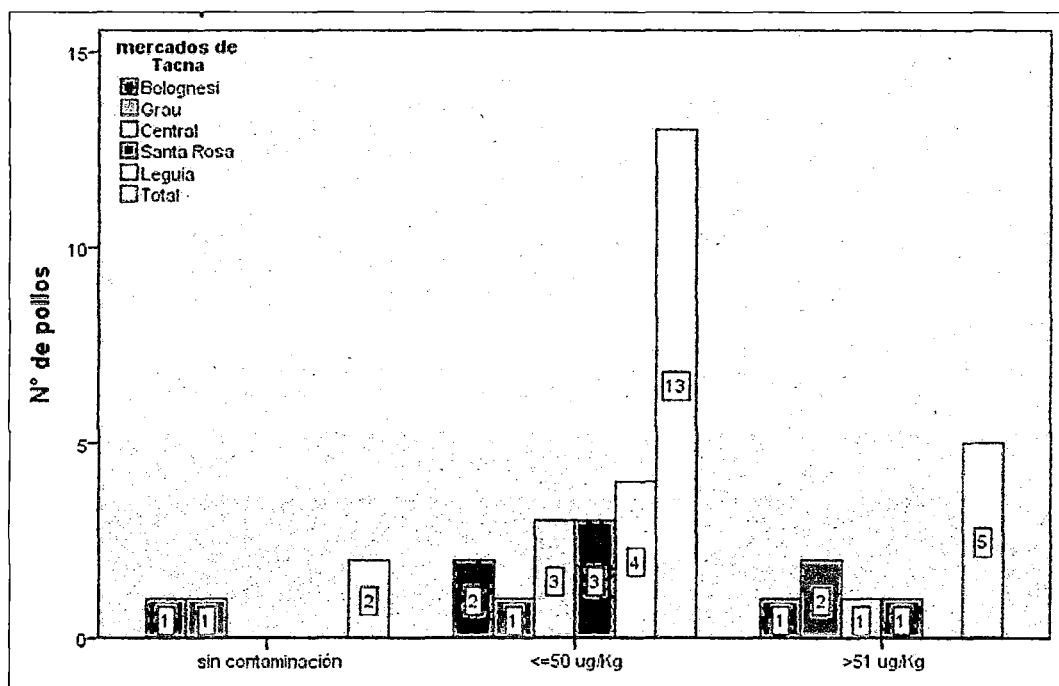
**TABLA 23:** Tabla de contingencia \* nivel de betalactámicos en músculo de pollo en mercados de Tacna

Mercados	sin contaminación	<=50 ug/kg	>51 ug/kg
Bolognesi	1	2	1
Grau	1	1	2
Central	0	3	1
Santa Rosa	0	3	1
Leguía	0	4	0
Total	2	13	5

Con respecto a la tabla 23 de contingencia y a la figura 18 podemos ver que en el mercado Bolognesi de las 4 muestras de músculo de pollo : 01 corresponde a sin contaminación ,02 a baja contaminación y 01 a un alto grado de contaminación con residuos de betalactámicos ; en el mercado Grau de las 04 muestras de musculo de pollo: 01 corresponde a sin contaminación , 01 a grado de contaminación baja y 02 a grado de contaminación alta con residuos de betalactámicos; y el mercado Central de las 04 muestras de músculo de pollo : 03 con grado de contaminación baja y 01 a grado de contaminación alta con residuos de betalactámicos ; en el mercado Santa Rosa de las 04 muestras : ninguna de ellas se encuentran sin contaminación por residuos por betalactámicos, 03 corresponde a grado de contaminación bajo así como 01 a grado de contaminación alto por residuos de tetraciclinas ; en el mercado Leguía de las 04 muestras tenemos : 04 corresponden a grado de contaminación

bajo , y ninguna con grado de contaminación alto por residuos de betalactámicos .

De acuerdo a esto podemos concluir que los mercados: Central, Santa Rosa y Leguía, se encuentran en la totalidad de las muestras de músculo cierto grado de contaminación con residuos de betalactámicos.



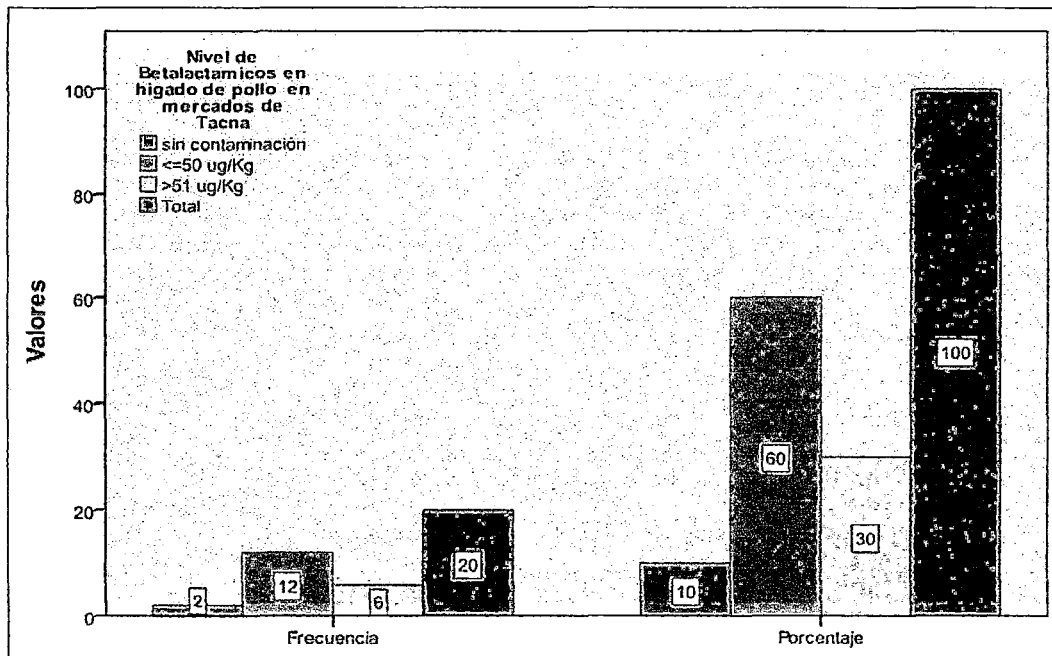
**Figura 18:** Nivel de betalactámicos en músculo de pollo en mercados de Tacna.

#### 4.1.3.2. Niveles de betalactámicos en hígado de pollos en mercados de Tacna

**TABLA 24:** Nivel de betalactámicos en hígado de pollo en mercados de Tacna -frecuencia y porcentaje

Niveles	Frecuencia	Porcentaje
sin contaminación	2	10,0
≤50 ug/kg	12	60,0
>51 ug/kg	6	30,0
Total	20	100,0

La tabla 24 y figura 19; con respecto a frecuencia y porcentajes vemos que de las 20 muestras de hígado de pollos: 02 corresponden a pollos sin contaminación por residuos de betalactámicos y representando un 10 % de las muestras; 12 muestras presentan un bajo grado de contaminación por residuos de betalactámicos, representando el 60%; 06 de las muestras presentan un grado alto de contaminación por residuos de betalactámicos y que corresponden al 30 %. Podemos concluir que el 70% de las muestras de músculos de pollos beneficiados en la ciudad de Tacna, no están contaminados o presentan un nivel bajo de contaminación por residuos de betalactámicos y por lo tanto no representan riesgo para la salud pública, en cambio un 30% si podrían constituirse en un riesgo para la salud pública.



**Figura 19:** Nivel de betalactámicos en hígado de pollo en mercados de Tacna- frecuencia y porcentaje

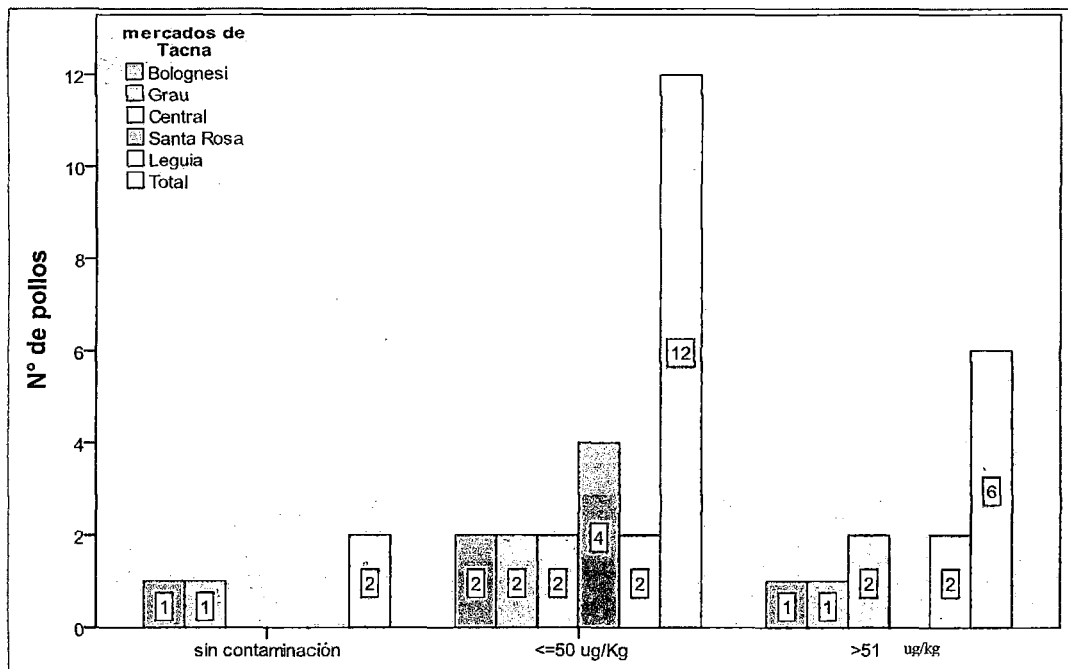
**TABLA 25:** Tabla de contingencia \* nivel de betalactámicos en hígado de pollo en mercados de Tacna

Mercados de Tacna	sin contaminación	<=50 u/kg	>51 ug/kg
Bolognesi	1	2	1
Grau	1	2	1
Central	0	2	2
Santa Rosa	0	4	0
Leguía	0	2	2
Total	2	12	6

Con respecto a la tabla 25 de contingencia y a la figura 20 podemos ver que en el mercado Bolognesi de las 4 muestras de músculo de pollo : 01

corresponde a sin contaminación ,02 a baja contaminación y 01 a un alto grado de contaminación con residuos de betalactámicos; en el mercado Grau de las 04 muestras de musculo de pollo: 01 corresponde a sin contaminación , 02 a grado de contaminación baja y 01 a grado de contaminación alta con residuos de betalactámicos; y el mercado Central de las 04 muestras de músculo de pollo : 02 con grado de contaminación baja y 02 a grado de contaminación alta con residuos de betalactámicos ; en el mercado Santa Rosa de las 04 muestras : ninguna de ellas se encuentran sin contaminación por residuos por betalactámicos, 04 corresponde a grado de contaminación bajo así como ninguna muestra con grado de contaminación alto por residuos de betalactámicos ; en el mercado Leguía de las 04 muestras tenemos : 02 corresponden a grado de contaminación bajo y 02 con grado de contaminación alto por residuos de betalactámicos .

De acuerdo a esto podemos concluir que los mercados: Central, Santa Rosa y Leguía, se encuentran en la totalidad de las muestras de músculo cierto grado de contaminación con residuos de betalactámicos.



**Figura 20:** Nivel de betalactámicos en hígado de pollo en mercados de Tacna-frecuencia y porcentaje.

Estos resultados son similares a los obtenidos con cromatografía líquida de alta resolución con detección de fluorescencia para la detección de ampicilina en tejido muscular de res, cerdo, pollo y bagre, con resultados de 50 para la detección de ampicilina en tejido muscular de res, cerdo, pollo y bagre, con resultados de 50  $\mu\text{g}/\text{kg}$  en res, 50  $\mu\text{g}/\text{kg}$  en cerdo. 100  $\mu\text{g}/\text{kg}$  en pollo y 200  $\mu\text{g}/\text{kg}$  en bagre; con un 85% de positividad de las muestras (Luo W., 1998); también a los obtenidos en el estado de Sokoto -

Nigeria mediante la técnica biológica por medio de la cual el 44% de los bovinos sacrificados fueron positivos a residuos de antibióticos, siendo penicilina la de mayor ocurrencia con 14%, tetraciclinas 8% y estreptomina 4%, además el 18% de las muestras presentan residuos de múltiples antibióticos (Ibrahim, 2009)

La presencia de estos residuos de betalactámicos en músculo e hígado de pollo induce en los consumidores igualmente a resistencia bacteriana, alteración de la flora intestinal, como consecuencia puede causar diarreas, náuseas, vómitos, dolor abdominal, colitis, así mismo induce a cuadros de hipersensibilidad con manifestaciones de exantema, prurito, urticaria, fiebre, escalofríos, anafilaxia, edema laríngeo y dermatitis; a nivel hematológico produce anemia hemolítica, leucopenia, neutropenia, linfopenia, trastornos de la agregación plaquetaria y alargamiento de los tiempos de coagulación.

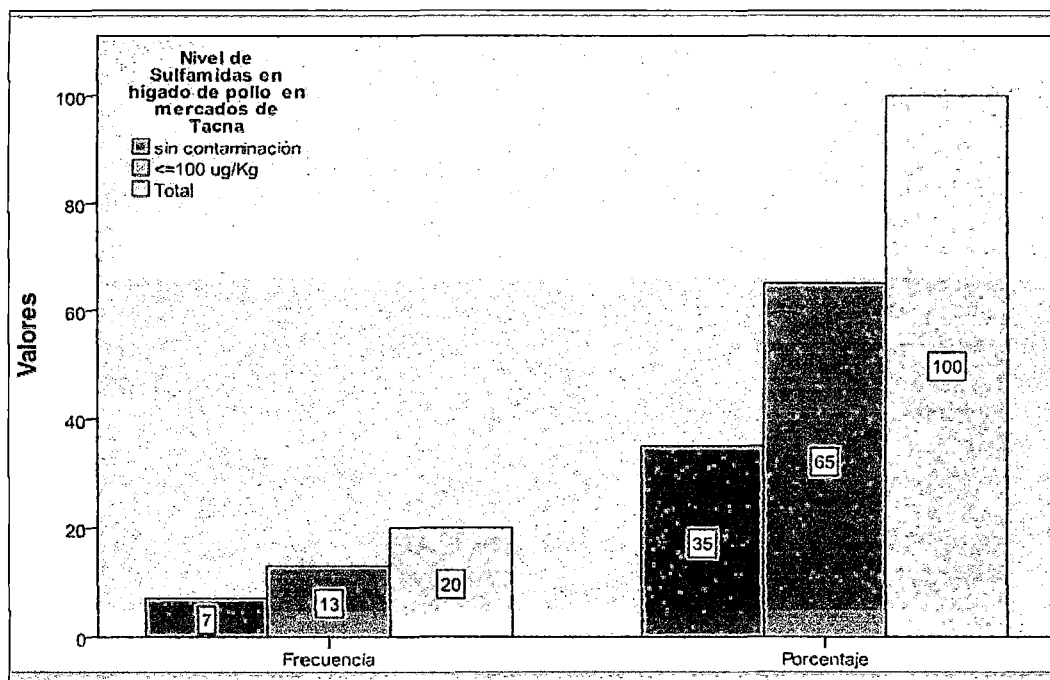
#### **4.1.4. Niveles de sulfamidas en músculo e hígado de pollos en mercados de Tacna.**

##### **4.1.4.1. Niveles de sulfamidas en músculo de pollos en mercados de Tacna.**

**TABLA 26:** Nivel de sulfamidas en músculo de pollo en mercados de Tacna–frecuencia y porcentaje.

Niveles	Frecuencia	Porcentaje
sin contaminación	7	35,0
<=100 ug/kg	13	65,0
Total	20	100,0

La tabla 26 y figura 21; con respecto a frecuencia y porcentajes vemos que de las 20 muestras de músculo de pollos: 07 corresponden a pollos sin contaminación por residuos de sulfamidas y representando un 35 % de las muestras; 13 muestras presentan un bajo grado de contaminación por residuos de sulfamidas, representando el 65%; y no habiendo ninguna muestra con grado de contaminación alta. Podemos concluir que el 100 % de las muestras de músculos de pollos beneficiados en la ciudad de Tacna, no están contaminados o presentan un nivel bajo de contaminación por residuos de sulfamidas y por lo tanto no representan riesgo para la salud pública.



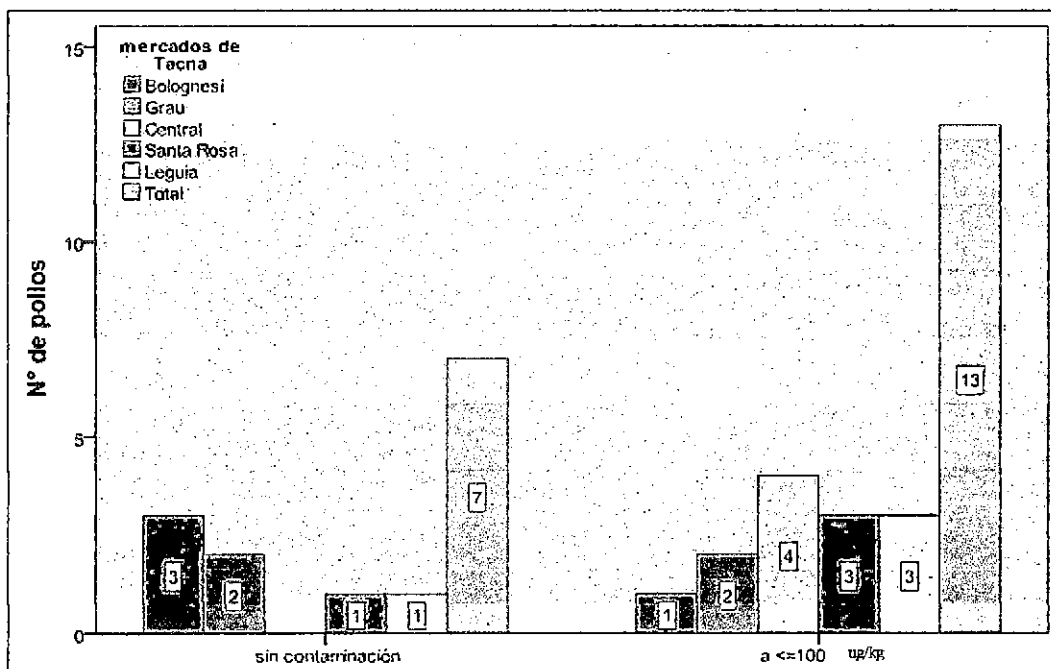
**Figura 21:** Nivel de sulfamidas en músculo de pollo en mercados de Tacna-frecuencia y porcentaje.

**TABLA 27:** Tabla de contingencia \* Nivel de sulfamidas en músculo de pollo en mercados de Tacna

Mercados	Sin contaminación	<=100 ug/kg
Bolognesi	3	1
Grau	2	2
Central	0	4
Santa Rosa	1	3
Leguía	1	3
<b>Total</b>	<b>7</b>	<b>13</b>

Con respecto a la tabla 27 de contingencia y a la figura 22 podemos ver que en el mercado Bolognesi de las 4 muestras de músculo de pollo: 03 corresponde a sin contaminación, no habiendo con grado de baja contaminación y 01 a un alto grado de contaminación con residuos de sulfamidas; en el mercado Grau de las 04 muestras de músculo de pollo: 02 corresponde a sin contaminación, 02 a grado de contaminación alta con residuos de sulfamidas; y el mercado Central de las 04 muestras de músculo de pollo: no se tiene ninguna muestra sin grado de contaminación, ninguno con grado de contaminación baja y 04 con grado de contaminación alta con residuos de sulfamidas; en el mercado Santa Rosa de las 04 muestras: ninguna de ellas se encuentran sin contaminación por residuos por sulfamidas, 01 corresponde a grado de contaminación bajo así como 03 muestras con grado de contaminación alto por residuos de sulfamidas; en el mercado Leguía de las 04 muestras tenemos: 01 corresponden a grado de contaminación bajo, y 03 con grado de contaminación alto por residuos de sulfamidas.

De acuerdo a esto podemos concluir que en el mercado Central, se encuentran en la totalidad de las muestras de músculo cierto grado de contaminación con residuos de sulfamidas.



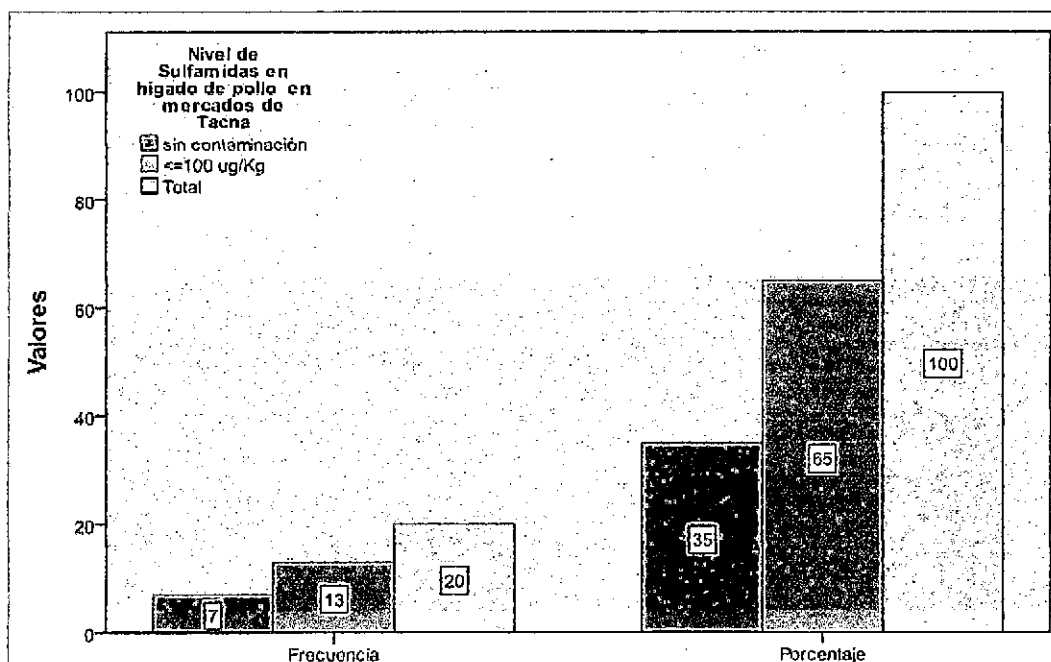
**Figura 22:** Nivel de sulfamidas en músculo de pollo en mercados de Tacna.

#### 4.1.4.2. Niveles de sulfamidas en hígado de pollos en mercados de Tacna

**TABLA 28:** Nivel de sulfamidas en hígado de pollo en mercados de Tacna– frecuencia y porcentaje.

Niveles	Frecuencia	Porcentaje
sin contaminación	7	35,0
<=100 ug/Kg	13	65,0
Total	20	100,0

La tabla 28 y figura 23; con respecto a frecuencia y porcentajes vemos que de las 20 muestras de hígado de pollos: 07 corresponden a pollos sin contaminación por residuos de sulfamidas y representando un 35 % de las muestras; 13 muestras presentan un bajo grado de contaminación por residuos de sulfamidas, representando el 65%; y no habiendo ninguna muestra con grado de contaminación alta. Podemos concluir que el 100 % de las muestras de hígado de pollos beneficiados en la ciudad de Tacna, no están contaminados o presentan un nivel bajo de contaminación por residuos de sulfamidas y por lo tanto no representan riesgo para la salud pública.



**Figura 23:** Nivel de sulfamidas en hígado de pollo en mercados de Tacna - frecuencia y porcentaje.

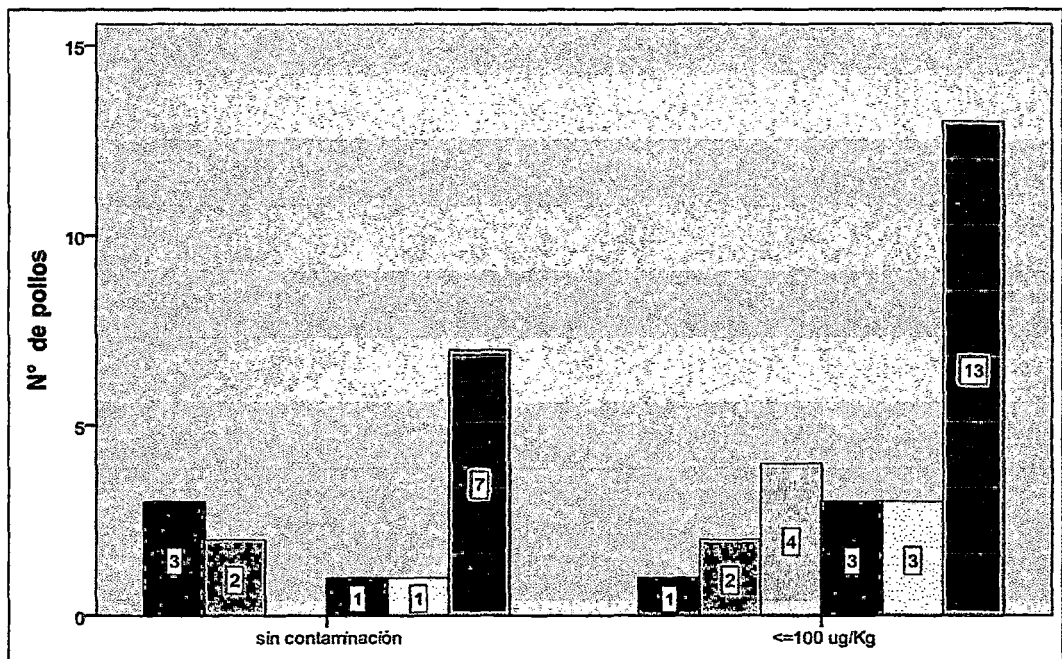
**TABLA 29:** Tabla de contingencia \* nivel de sulfamidas en hígado de pollo en mercados de Tacna

Mercados	Sin contaminación	$\leq 100$ ug/kg
Bolognesi	3	1
Grau	2	2
Central	0	4
Santa Rosa	1	3
Leguía	1	3
Total	7	13

Con respecto a la tabla 29 de contingencia y a la figura 24 podemos ver que en el mercado Bolognesi de las 4 muestras de hígado de pollo: 03 corresponde a sin contaminación, no habiendo con grado de baja contaminación y 01 a un alto grado de contaminación con residuos de sulfamidas; en el mercado Grau de las 04 muestras de músculo de pollo: 02 corresponde a sin contaminación, 02 a grado de contaminación alta con residuos de sulfamidas; y el mercado Central de las 04 muestras de hígado de pollo: no se tiene ninguna muestra sin grado de contaminación, ninguno con grado de contaminación baja y 04 con grado de contaminación alta con residuos de sulfamidas; en el mercado Santa Rosa de las 04 muestras: ninguna de ellas se encuentran sin contaminación por residuos por sulfamidas, 01 corresponde a grado de contaminación bajo así como 03 muestra con grado de contaminación alto por residuos de sulfamidas; en el mercado Leguía de las 04 muestras

tenemos: 01 corresponden a grado de contaminación bajo, y 03 con grado de contaminación alto por residuos de sulfamidas.

De acuerdo a esto podemos concluir que en el mercado Central, se encuentran en la totalidad de las muestras de hígado cierto grado de contaminación con residuos de sulfamidas.



**Figura 24:** Nivel de sulfamidas en hígado de pollo en mercados de Tacna.

Estos valores difieren con los obtenidos por la técnica de inmunoafinidad con anticuerpos monoclonales para la extracción y detección de sulfamidas y quinolonas en tejidos de cerdo y pollos, ya que los resultados varían desde 50 a 300  $\mu\text{g}/\text{kg}$  (Cun L.,2008) y a los obtenidos por cromatografía líquida para detección de residuos de sulfamidas en

músculo de pollo, cocidos, hervidos y asados donde la reducción media de vida de la sulfamida en los músculos de pollo cocido se estimaron los siguientes: 9,3 minutos para sulfadiazina, 13,2 minutos para sulfametoxazol, sulfamonometoxina y sulfaquinoxalina en ebullición, 18,3 minutos para sulfametoxazol, sulfamonometoxina y sulfaquinoxalina de asado; 1,6 minutos para todas las sulfamidas en el microondas (Furusawa ,2002).

Estos residuos de sulfamidas igualmente son capaces de inducir en los consumidores sobre todo problemas gastrointestinales debido a la resistencia bacteriana a si como a la alteración de la flora intestinal; igualmente produce reacciones de hipersensibilidad entre ellas erupciones máculopapuláres, pustuláres, eritema pigmentado fijo y necrólisis epidérmica; en el sistema nervioso central (SNC) es capaz de inducir cefaléa, fatiga y tremor.

#### **4.1.5. Niveles de nitrofuranos en músculo e hígado de pollos en mercados de Tacna.**

##### **4.1.5.1 Niveles de nitrofuranos en músculo de pollos en mercados de Tacna.**

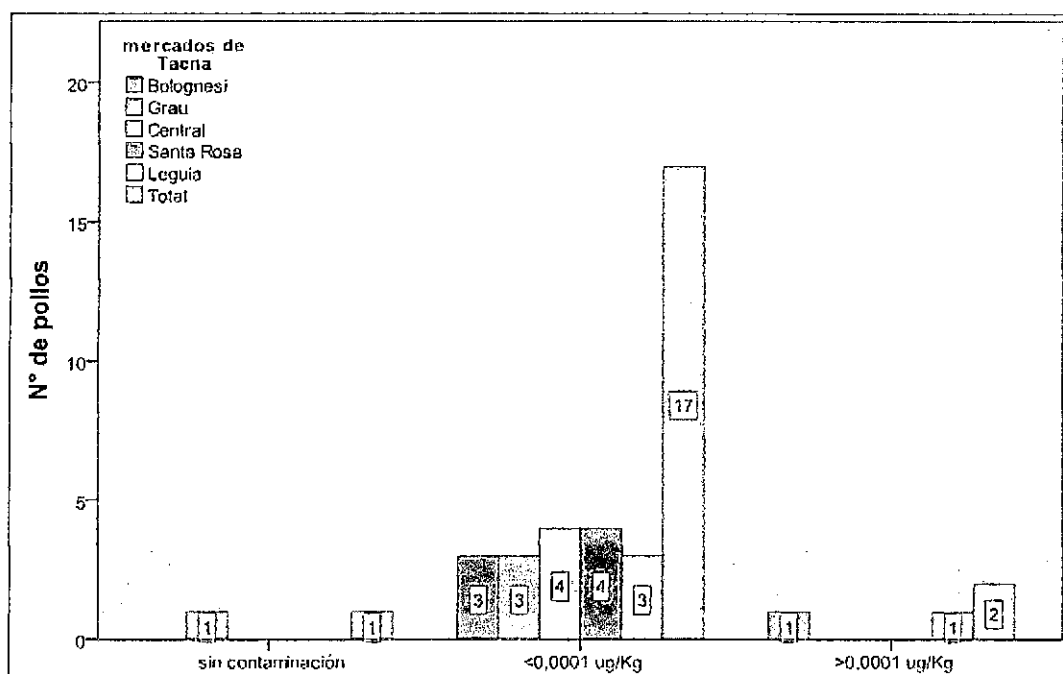
**TABLA 31:** Tabla de contingencia \* Nivel de nitrofuranos en músculo de pollo en mercados de Tacna

Niveles	Sin contaminación	<0,0001 ug/kg	>0,0001 ug/kg
Bolognesi	0	3	1
Grau	1	3	0
Central	0	4	0
Santa Rosa	0	4	0
Leguía	0	3	1
Total	1	17	2

Con respecto a la tabla 31 de contingencia y a la figura 26 podemos ver que en el mercado Bolognesi de las 4 muestras de músculo de pollo: ninguna muestra corresponde a sin contaminación, 03 con grado de contaminación baja y 01 a un alto grado de contaminación con residuos de nitrofuranos; en el mercado Grau de las 04 muestras de músculo de pollo: 01 corresponde a sin contaminación, 03 a grado de contaminación baja y ninguna muestra con grado de contaminación alta con residuos de nitrofuranos; y el mercado Central de las 04 muestras de músculo de pollo: no se tiene ninguna muestra sin grado de contaminación, 04 con grado de contaminación baja y ninguno con grado de contaminación alta con residuos de nitrofuranos; en el mercado Santa Rosa de las 04 muestras: ninguna de ellas se encuentran sin contaminación por residuos por nitrofuranos, 04 corresponde a grado de contaminación baja y ninguna muestra con grado de contaminación alta por residuos de

nitrofuranos; en el mercado Leguía de las 04 muestras tenemos : ninguna muestra corresponde a sin contaminación, 03 corresponden a grado de contaminación bajo y 01 con grado de contaminación alto por residuos de nitrofuranos.

De acuerdo a esto podemos concluir que en los 5 mercados se encuentran muestras con grado de contaminación bajo a excepción de una muestra del mercado Grau la cual no presento residuos de nitrofuranos; por otro lado se tiene 1 muestra en el mercado Leguía y 01 en Bolognesi, que presentan un nivel superior al de los límites máximos de residuos permitidos por las normas internacionales.



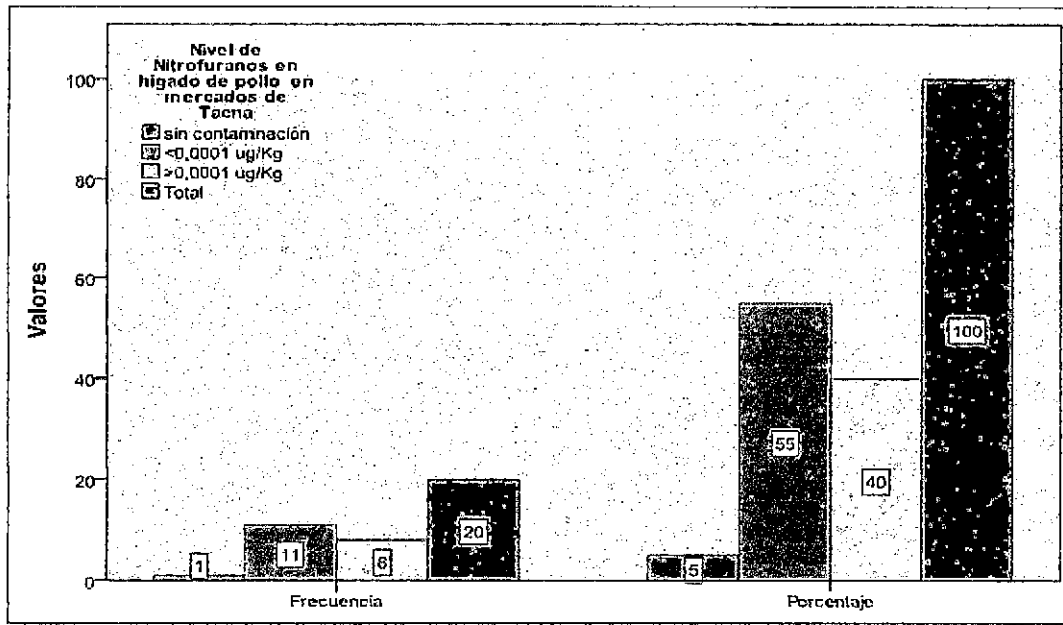
**Figura 26:** Nivel de nitrofuranos en músculo de pollo en mercados de Tacna

#### 4.1.5.2 Niveles de nitrofuranos en hígado de pollos en mercados de Tacna

**TABLA 32:** Nivel de nitrofuranos en hígado de pollo en mercados de Tacna – frecuencia y porcentaje

Niveles	Frecuencia	Porcentaje
sin contaminación	1	5,0
<0,0001 ug/kg	11	55,0
>0,0001 ug/kg	8	40,0
Total	20	100,0

La tabla 32 y figura 27; con respecto a frecuencia y porcentaje vemos que de las 20 muestras de hígado de pollos: 01 corresponden a pollos sin contaminación por residuos de nitrofuranos y representando un 5% de las muestras; 11 muestras presentan un bajo grado de contaminación por residuos de nitrofuranos, representando el 55%; y 08 con grado de contaminación alto, representando un 40 %. Podemos concluir que el 60% de muestras de hígado de pollos beneficiados en la ciudad de Tacna, presentan niveles de nitrofuranos no superiores a los límites máximos de residuos permitidos por las normas internacionales, mientras que el 40 % presenta un nivel superior y constituyen un riesgo en la salud del consumidor.



**Figura 27:** Nitrofuranos en hígado de pollo – frecuencia y porcentaje.

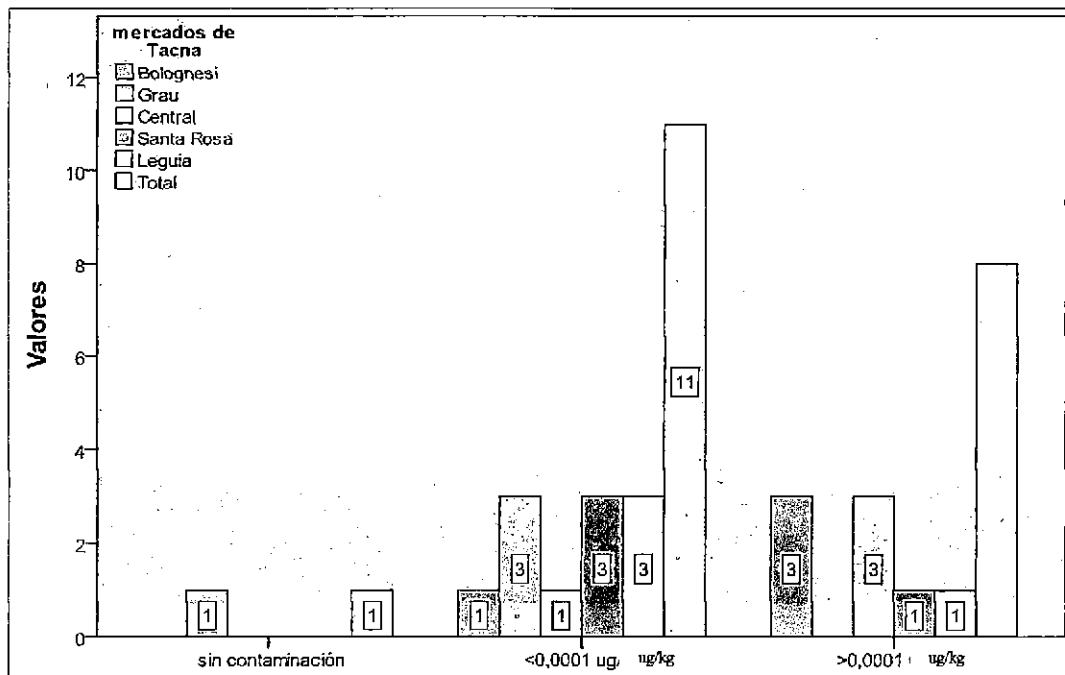
**TABLA 33:** Tabla de contingencia \* nivel de nitrofuranos en hígado de pollo en mercados de Tacna

Mercados	sin contaminación	<0,0001 ug/kg	>0,0001 ug/kg
Bolognesi	0	1	3
Grau	1	3	0
Central	0	1	3
Santa Rosa	0	3	1
Leguía	0	3	1
Total	1	11	8

Con respecto a la tabla 33 de contingencia y a la figura 28 podemos ver que en el mercado Bolognesi de las 4 muestras de hígado de pollo: ninguna muestra corresponde a sin contaminación, 01 con grado de

contaminación baja y 03 a un alto grado de contaminación con residuos de nitrofuranos; en el mercado Grau de las 04 muestras de músculo de pollo: 01 corresponde a sin contaminación, 03 a grado de contaminación baja y ninguna muestra con grado de contaminación alta con residuos de nitrofuranos; y el mercado Central de las 04 muestras de músculo de pollo: no se tiene ninguna muestra sin grado de contaminación, 01 con grado de contaminación baja y 03 con grado de contaminación alta con residuos de nitrofuranos; en el mercado Santa Rosa de las 04 muestras: ninguna de ellas se encuentran sin contaminación por residuos por nitrofuranos, 03 corresponde a grado de contaminación baja y 01 muestra con grado de contaminación alta por residuos de nitrofuranos; en el mercado Leguía de las 04 muestras tenemos : ninguna muestra corresponde a sin contaminación y 03 con grado de contaminación bajo y 01 con grado de contaminación alto por residuos de nitrofuranos.

Por otro lado se encontraron 3 muestras en el mercado Bolognesi, 03 muestras en el mercado Central, 01 en el mercado Santa Rosa y 01 en el mercado Leguía con niveles de residuos de nitrofuranos superiores a los límites máximos de residuos permitidos por las normas internacionales.



**Figura 28:** Nivel de nitrofuranos en hígado de pollo en mercados de Tacna

Estos resultados se deben a que los nitrofuranos en la industria avícola son usados en la ración alimenticia como preventivo de problemas sanitarios y por lo tanto es de consumo obligatorio por los pollos hasta el mismo día del sacrificio si es que no se toman las medidas como el retiro del producto 20 días antes del sacrificio. Los resultados obtenidos muestran que este periodo de retiro no se está tomando en cuenta y lo cual es un riesgo para la salud del consumidor ya que este producto o sus metabolitos son considerados como cancerígenos motivo por el cual estos productos desde hace muchos años que se consideran como prohibidos de usarse en la alimentación animal además por su largo periodo de retiro

,lo que hace que muchos lo incumplan ,esto se ve corroborado por los resultados obtenidos con la técnica biológica para la detección de furazolidona en tejido de pollo que indica presencia de furazolidona hasta 480 horas después del tratamiento en el suero, 360 horas en hígado, 480 horas en riñón, 360 horas en músculo, y las concentraciones fueron de 3,2 mg/ml en suero y la más baja fue de 0,21 mg/ml en riñón (Ailaa O,2008).

Estos residuos mayormente se deben a el uso de los nitrofuranos en las raciones alimenticias como prevención de problemas sanitarios y en gran parte al no tener en cuenta el periodo de retiro que para el caso de esa droga, no debe ser menor de 20 días especialmente la furazolidona; la presencia de estos residuos de nitrofuranos o sus metabolitos en músculo e hígado de pollo es capaz de inducir mutaciones y de comportarse como procancerígeno.

## 4.2. Resultados de encuestas

### 4.2.1. Frecuencia de consumo de carne de pollo – Tacna

**TABLA 34 :** Frecuencia de consumo de carne de pollo - Tacna

Descripción	Frecuencia	Porcentaje
Diario	29	29,0
Interdiario	66	66,0
No consume	5	5,0
Total	100	100,0

Según la tabla 34 y figura 29 vemos que en cuanto al consumo de carne de los encuestados 29 manifestaron que consumen diariamente, correspondiendo a un 29%; 66 manifestaron que su consumo es interdiario representando un 66% y 5 manifestaron no consumir carne de pollo lo que representa un 5%. De acuerdo a esto podemos manifestar que 95% de los encuestados consumen diario e interdiario carne de pollo

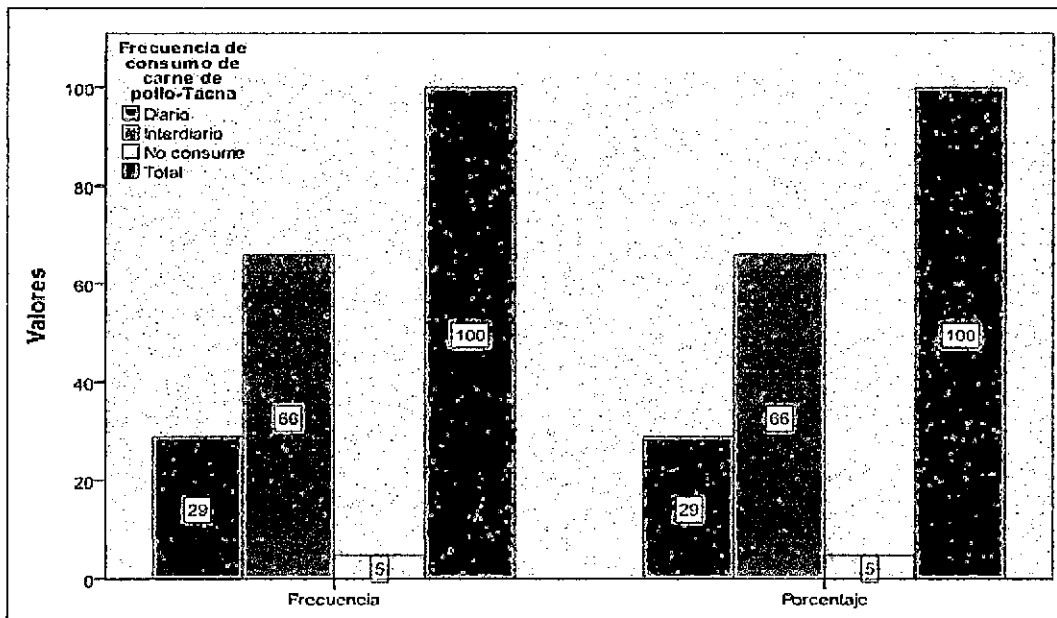


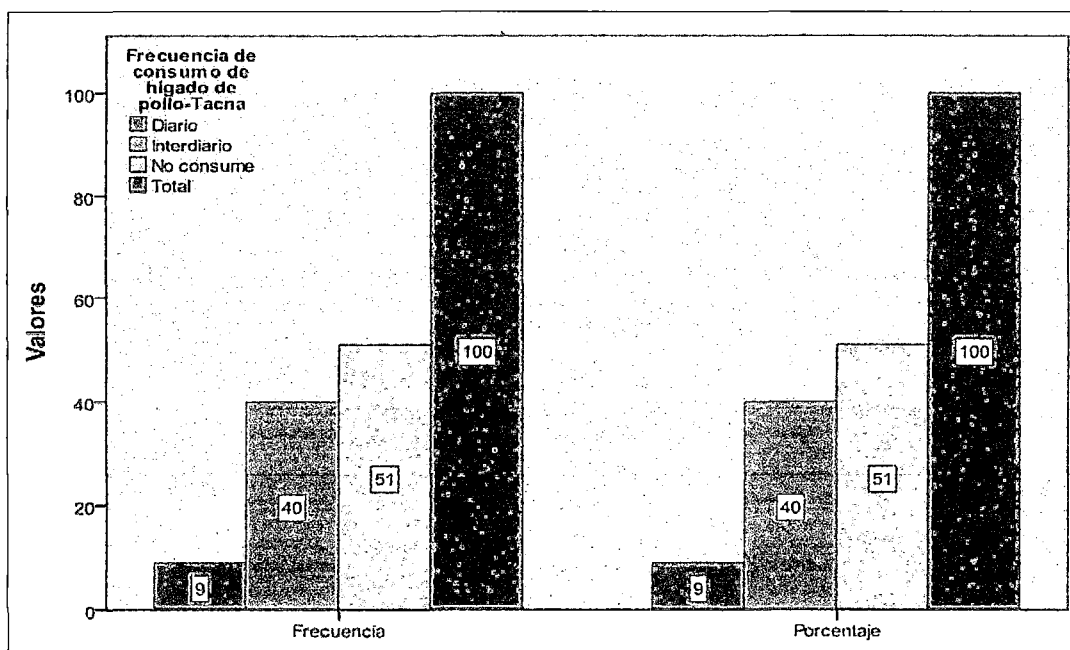
Figura 29: Frecuencia de consumo de carne de pollo – Tacna

#### 4.2.2. Frecuencia de consumo de hígado de pollo-Tacna

**TABLA 35** : Frecuencia de consumo de hígado de pollo-Tacna

	Frecuencia	Porcentaje
Diario	9	9,0
Interdiario	40	40,0
No consume	51	51,0
Total	100	100,0

Según la tabla 35 y figura 30 vemos que en cuanto al consumo de hígado de pollo, de los encuestados 09 manifestaron que consumen diariamente, correspondiendo a un 9%; 40 manifestaron que su consumo es interdiario representando un 40% y 51 manifestaron no consumir hígado de pollo lo que representa un 5%. De acuerdo a esto podemos manifestar que 49 % de los encuestados consumen hígado de pollo.



**Figura 30:** Frecuencia de consumo de hígado de pollo –Tacna

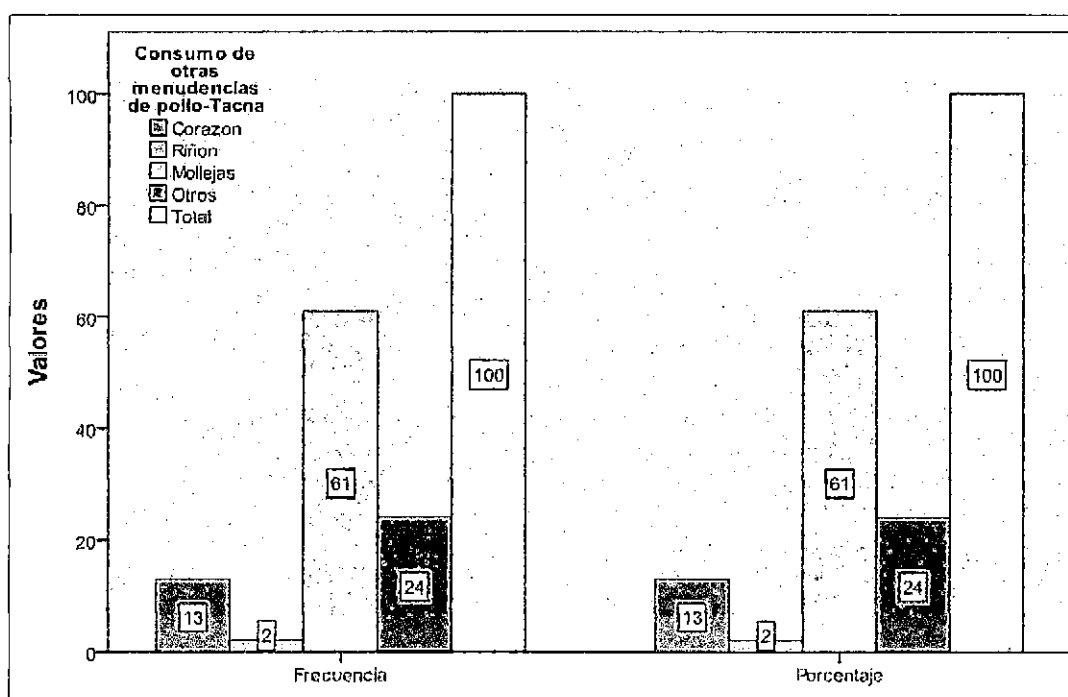
#### 4.2.3. Consumo de otras menudencias de pollo - Tacna

**TABLA 36:** Consumo de otras menudencias de pollo – Tacna

Menudencia	Frecuencia	Porcentaje
Corazón	13	13,0
Riñón	2	2,0
Mollejas	61	61,0
Otros	24	24,0
Total	100	100,0

Según la tabla 36 y figura 31 vemos que en cuanto al consumo de otras menudencias de pollo, de los encuestados 13 manifestaron que consumen corazón de pollo, correspondiendo a un 13%; 02 manifestaron que consumen riñón de pollo, representando un 2% y 61 manifestaron

consumir mollejas de pollo, lo que representa un 61% y 24 manifestaron consumir otras menudencias lo que representa un 24%. De acuerdo a esto podemos manifestar que la menudencia que se consume con mucha frecuencia son las mollejas.



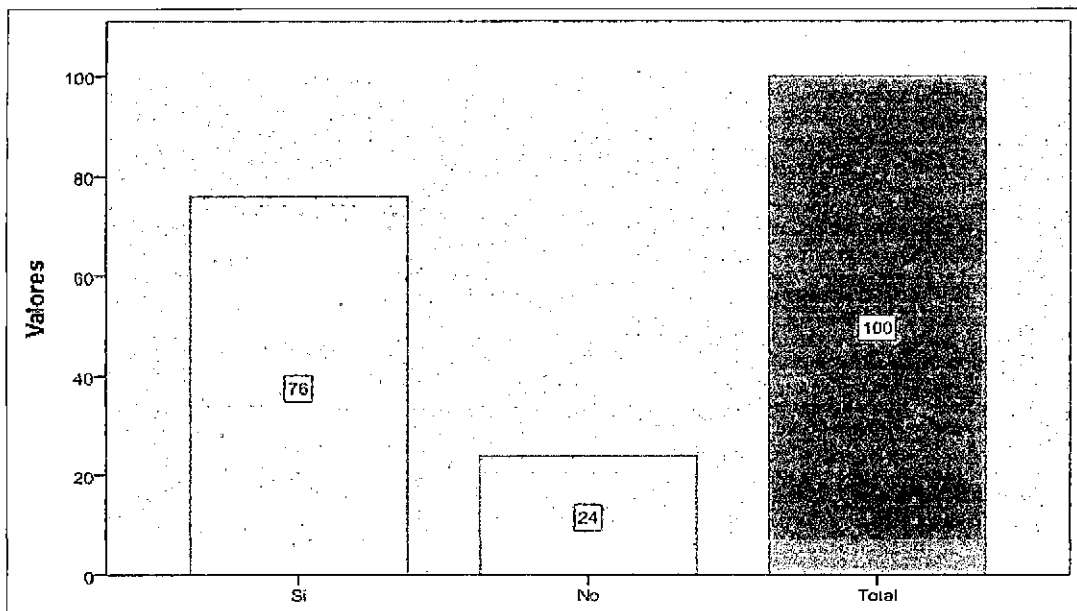
**Figura 31:** Consumo de otras menudencias de pollo –Tacna

#### 4.2.4. Conocimiento de uso de antibióticos en la crianza de pollo

**TABLA 37:** Conocimiento de uso de antibiótico en la crianza de pollo

	Frecuencia	Porcentaje
Si	76	76,0
No	24	24,0
Total	100	100,0

Según la tabla 37 y figura 32 vemos que en cuanto a conocimiento de uso de antibióticos en crianza de pollo, de los encuestados 76 manifestaron tener conocimiento sobre el uso de antibióticos en la crianza de pollo, correspondiendo a un 76 % y 24 manifestaron no tener conocimiento sobre el uso de antibióticos en la crianza de pollo, lo que representa un 24%.



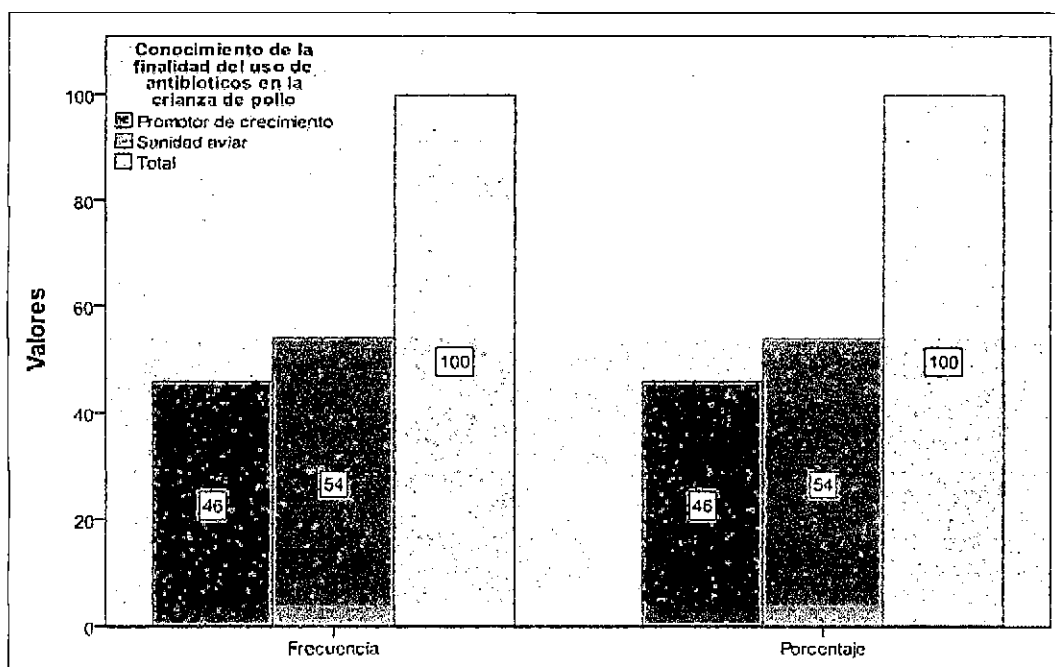
**Figura 32:** Conocimiento de uso de antibiótico en crianza de pollo

#### 4.2.5. Conocimiento de la finalidad del uso de antibióticos en la crianza de pollo

**TABLA 38:** Conocimiento de la finalidad del uso de antibióticos en la crianza de pollo

	Frecuencia	Porcentaje
Promotor de crecimiento	46	46,0
Sanidad aviar	54	54,0
Total	100	100,0

Según la tabla 36 y figura 33 vemos que en cuanto a conocimientos sobre la finalidad del uso de antibióticos en la crianza de pollo, del total de los encuestados: 46 manifestaron conocer de su uso como promotores de crecimiento, correspondiendo a un 46% y 54 manifestaron conocer su uso en la solución de problemas sanitarios en la crianza de los pollos, lo que representa un 54%.



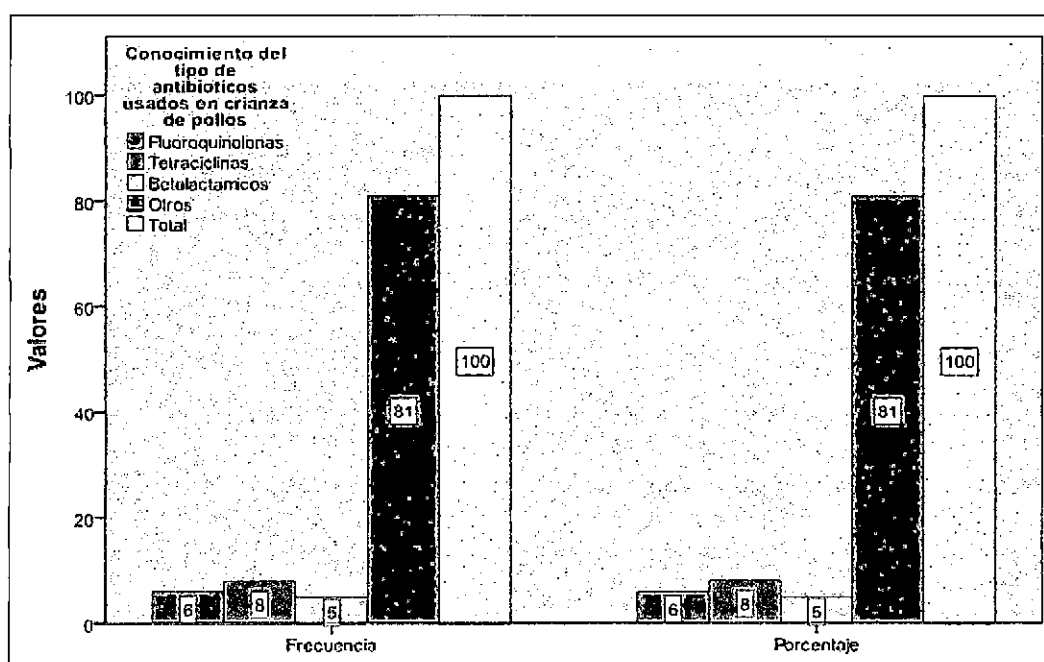
**Figura 33:** Conocimiento de la finalidad de antibióticos en la crianza de pollo.

#### 4.2.6. Conocimiento del tipo de antibióticos usados en crianza de pollo

**TABLA 39:** Conocimiento del tipo de antibióticos usados en crianza de pollo

	Frecuencia	Porcentaje
Fluoroquinolonas	6	6,0
Tetraciclinas	8	8,0
Betalactámicos	5	5,0
Otros	81	81,0
<b>Total</b>	<b>100</b>	<b>100,0</b>

Con respecto a conocimientos sobre el tipo de antibióticos usados en la crianza de pollos, vemos en la tabla 39 y figura 34 que 81 de los encuestados es decir el 81% manifestaron conocer otros antibióticos además de las fluoroquinolonas, tetraciclinas y betalactámicos; 06 encuestados ,es decir el 6% manifestaron conocer que es la fluoroquinolona el antibiótico que se usa en la crianza de pollos;08 de los encuestados, es decir el 8% manifestaron que es la tetraciclina el antibiótico que se usa en la crianza de los pollos y 05 de los encuestados ,es decir el 5% manifestaron que son los betalactámicos los antibióticos que se usan en la crianza de los pollo.



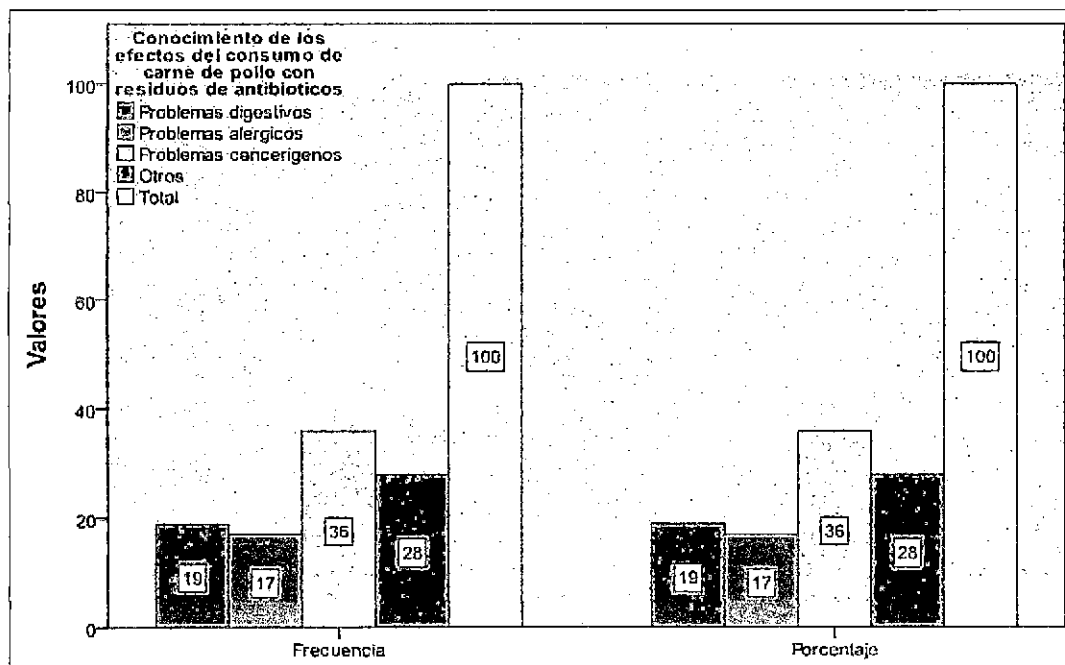
**Figura 34:** Conocimiento del tipo de antibióticos usados en crianza de pollo

#### 4.2.7. Conocimiento de los efectos del consumo de carne de pollo con residuos de antibióticos

**TABLA 40:** Conocimiento de los efectos del consumo de carne de pollo con residuos de antibióticos

	Frecuencia	Porcentaje
Problemas digestivos	19	19,0
Problemas alérgicos	17	17,0
Problemas cancerígenos	36	36,0
Otros	28	28,0
Total	100	100,0

En la tabla 40 y figura 35 podemos ver que del total de los encuestados 19 manifestaron conocer que el consumo de carne de pollo con residuos de antibióticos producen problemas de tipo digestivo, lo que representa un 19%, 17 manifestaron que se producen problemas de tipo alérgicos representando un 17%, 36 manifestaron conocer que se producen problemas de tipo cancerígeno, representando el 36% y 28 manifestaron conocer que el consumo de carne de pollo con residuos de antibióticos causarían además otros tipos de problemas en la salud del consumidor.



**Figura 35:** Conocimiento de los efectos del consumo de carne de pollo con residuos de antibióticos

### 4.3. Contrastación de hipótesis

Para contrastar las hipótesis planteadas se usó la distribución chi - cuadrada pues los datos para el análisis se encuentran clasificados en forma categórica. La estadística Chi-cuadrada es adecuada porque puede utilizarse con variables de clasificación o cualitativas como la presente investigación.

## Chi-cuadrado de nivel de fluoroquinolonas en músculo de pollo en mercados de Tacna

Para probar la hipótesis planteada seguiremos el siguiente procedimiento:

1. Suposiciones: La muestra es una muestra aleatoria simple.
2. Estadística de prueba: La estadística de prueba es: Chi-cuadrado ( $X^2$ ).
3. Regla de decisión: Rechazar hipótesis nula ( $H_0$ ) si el valor de significancia (Sig.), es menor a 0,05.
4. Cálculo de la estadística de prueba. Al desarrollar la prueba de chi-cuadrado tenemos:

**TABLA 41:** Pruebas de Chi-cuadrado

	Valor	Gl	Sig. Asintomática(bilateral)
Chi –cuadrado de Pearson	3,857	8	0,870
Razón de verosimilitudes	4,946	8	0,763
Asociación lineal por lineal	,465	1	0,495
N de casos válidos	20		

5. Decisión estadística: Dado que Sig. 0,870 > 0,05 se acepta la Ho.
6. Conclusión: Esto significa que los niveles de residuos de fluoroquinolonas en músculo de pollo no son superiores a los límites máximos de residuos (LMR) permitidos por las normas internacionales.

### **Chi-cuadrado de nivel de fluoroquinolonas en hígado de pollo en mercados de Tacna**

Para probar la hipótesis planteada seguiremos el siguiente procedimiento:

1. Suposiciones: La muestra es una muestra aleatoria simple.
2. Estadística de prueba: La estadística de prueba es: Chi-cuadrado ( $\chi^2$ ).
3. Regla de decisión: Rechazar hipótesis nula (Ho) si el valor de significancia (Sig.), es menor a 0,05.
4. Cálculo de la estadística de prueba. Al desarrollar la prueba de Chi-cuadrado tenemos:

**TABLA 42:** Pruebas de Chi-cuadrado

	Valor	gl	Sig. asintótica (bilateral)
Chi-cuadrado de Pearson	4,306	8	0,829
Razón de verosimilitudes	5,419	8	0,712
Asociación lineal por lineal	,438	1	0,508
N de casos válidos	20		

5. Decisión estadística: Dado que Sig. 0,829 > 0,05 se acepta la  $H_0$ .

6. Conclusión: Esto significa que los niveles de residuos de fluoroquinolonas en hígado de pollo no son superiores a los límites máximos de residuos (LMR) permitidos por las normas internacionales.

De acuerdo a la contrastación de las hipótesis de músculo e hígado de pollo, donde el Chi-cuadrado de ambas es superior por lo tanto aceptamos la  $H_0$  que indica que los niveles de residuos de fluoroquinolonas tanto en músculo, como en hígado no son superiores a los límites máximos de residuos (LMR) permitidos por las normas internacionales.

#### **4.3.2.2. Contrastación de hipótesis 02:**

Los residuos de tetraciclinas en el músculo e hígado de los pollos beneficiado en la ciudad de Tacna son superiores a los límites máximos de residuo permitidos por las normas nacionales e internacionales.

**H<sub>0</sub>:** Los niveles de residuos de tetraciclinas en músculo e hígado de pollo no son superiores a los límites máximos de residuos (LMR).

**H<sub>1</sub>:** Los niveles de residuos de tetraciclinas en músculo e hígado de pollo son superiores a los límites máximos de residuos (LMR).

#### **Chi – cuadrado de nivel de tetraciclina en músculo de pollo**

Para probar la hipótesis planteada seguiremos el siguiente procedimiento:

1. Suposiciones: La muestra es una muestra aleatoria simple.
2. Estadística de prueba: La estadística de prueba es: Chi-cuadrado ( $\chi^2$ ).
3. Regla de decisión: Rechazar hipótesis nula (H<sub>0</sub>) si el valor de significancia (Sig.), es menor a 0,05.

4. Cálculo de la estadística de prueba. Al desarrollar la prueba de Chi-cuadrado tenemos:

**TABLA 43:** Pruebas de Chi-cuadrado

	Valor	Gl	Sig. asintótica (bilateral)
Chi-cuadrado de Pearson	8,250	8	0,409
Razón de verosimilitudes	10,375	8	0,240
Asociación lineal por lineal	3,707	1	0,054
N de casos válidos	20		

5. Decisión estadística: Dado que Sig.  $0,409 > 0,05$  se acepta la  $H_0$ .

6. Conclusión: Esto significa que los niveles de residuos de tetraciclinas en músculo de pollo no son superiores a los límites máximos de residuos (LMR) permitidos por las normas internacionales.

### **Chi –cuadrado de nivel de tetraciclina en hígado de pollo**

Para probar la hipótesis planteada seguiremos el siguiente procedimiento:

1. Suposiciones: La muestra es una muestra aleatoria simple.

2. Estadística de prueba: La estadística de prueba es: Chi-cuadrado ( $X^2$ ).
3. Regla de decisión: Rechazar hipótesis nula ( $H_0$ ) si el valor de significancia es menor a 0,05.
4. Cálculo de la estadística de prueba. Al desarrollar la prueba de chi-cuadrado tenemos:

**TABLA 44:** Pruebas de Chi-cuadrado

	Valor	Gl	Sig.asintotica
Chi – cuadrado de Pearson	6,558	8	0,585
Razón de verosimilitudes	8,655	8	0,372
Asociación lineal por lineal	3,003	1	0,083
N de casos válidos	20		

5. Decisión estadística: Dado que sig. 0,585 > 0,05 se acepta la  $H_0$ .
6. Conclusión: Esto significa que los niveles de residuos de tetraciclinas en hígado de pollo no son superiores a los límites máximos de residuos (LMR) permitidos por las normas internacionales.

De acuerdo a la contrastación de las hipótesis de músculo e hígado de pollo, donde el chi-cuadrado de ambas es superior por lo tanto

aceptamos la  $H_0$  que indica que los niveles de residuos de tetraciclinas tanto en músculo, como en hígado no son superiores a los límites máximos de residuos (LMR) permitidos por las normas internacionales.

#### **4.3.2.3. Contrastación de hipótesis 03:**

Los residuos de betalactámicos en el músculo e hígado de los pollos beneficiado en la ciudad de Tacna son superiores a los límites máximos de residuos permitidos por las normas nacionales e internacionales.

$H_0$ : Los niveles de residuos de betalactámicos en músculo e hígado de pollo no son superiores a los límites máximos de residuos (LMR).

$H_1$ : Los niveles de residuos de betalactámicos en músculo e hígado de pollo son superiores a los límites máximos de residuos (LMR).

#### **Chi –cuadrado de nivel de betalactámicos en músculo de pollo**

Para probar la hipótesis planteada seguiremos el siguiente procedimiento:

1. Suposiciones: La muestra es una muestra aleatoria simple.

2. Estadística de prueba: La estadística de prueba es: Chi-cuadrado ( $\chi^2$ ).
3. Regla de decisión: Rechazar hipótesis nula ( $H_0$ ) si el valor de significancia (Sig.), es menor a 0,05.
4. Cálculo de la estadística de prueba. Al desarrollar la prueba de chi-cuadrado tenemos:

**TABLA 45:** Pruebas de Chi-cuadrado

	Valor	Gl	Sig.Asintotica (bilateral)
Chi-cuadrado de Pearson	7,000	8	0,537
Razón de verosimilitudes	8,647	8	0,374
Asociación lineal por lineal	,000	1	1,000
N de casos válidos	20		

5. Decisión estadística: Dado que Sig. 0,537 > 0,05 se acepta la  $H_0$ .
6. Conclusión: Esto significa que los niveles de residuos de betalactámicos en músculo de pollo no son superiores a los límites máximos de residuos (LMR) permitidos por las normas internacionales.

### **Chi –cuadrado de nivel de betalactámicos en hígado de pollo**

Para probar la hipótesis planteada seguiremos el siguiente procedimiento:

1. Suposiciones: La muestra es una muestra aleatoria simple.

2. Estadística de prueba: La estadística de prueba es: Chi-cuadrado ( $X^2$ ).
3. Regla de decisión: Rechazar hipótesis nula ( $H_0$ ) si el valor de significancia (Sig.), es menor a 0,05.
4. Cálculo de la estadística de prueba. Al desarrollar la prueba de chi-cuadrado tenemos:

**TABLA 46:** Pruebas de Chi-cuadrado

	Valor	gl	Sig. asintótica (bilateral)
Chi-cuadrado de Pearson	6,667	8	0,573
Razón de verosimilitudes	8,192	8	0,415
Asociación lineal por lineal	1,056	1	0,304
N de casos válidos	20		

5. Decisión estadística: Dado que Sig. 0,573 > 0,05 se acepta la  $H_0$ .
6. Conclusión: Esto significa que los niveles de residuos de betalactámicos en hígado de pollo no son superiores a los límites máximos de residuos (LMR) permitidos por las normas internacionales.

De acuerdo a la contrastación de las hipótesis de músculo e hígado de pollo, donde el chi-cuadrado de ambas es superior por lo tanto aceptamos la  $H_0$  que indica que los niveles de residuos de betalactámicos tanto en músculo, como en hígado no son superiores a los límites máximos de residuos (LMR) permitidos por las normas internacionales.

#### **4.3.2.4. Contrastación de hipótesis 04:**

Los residuos de sulfamidas en el músculo e hígado de los pollos beneficiado en la ciudad de Tacna son superiores a los límites máximos de residuo permitidos por las normas nacionales e internacionales.

**$H_0$ :** Los niveles de residuos de sulfamidas en músculo e hígado de pollo no son superiores a los límites máximos de residuos (LMR).

**$H_1$ :** Los niveles de residuos de sulfamidas en músculo e hígado de pollo son superiores a los límites máximos de residuos (LMR).

### Chi –cuadrado de nivel de sulfamidas en hígado de pollo

Para probar la hipótesis planteada seguiremos el siguiente procedimiento:

1. Suposiciones: La muestra es una muestra aleatoria simple.
2. Estadística de prueba: La estadística de prueba es: Chi-cuadrado ( $X^2$ ).
3. Regla de decisión: Rechazar hipótesis nula ( $H_0$ ) si el valor de significancia (Sig.), es menor a 0,05.
4. Cálculo de la estadística de prueba. Al desarrollar la prueba de Chi-cuadrado tenemos:

**TABLA 48:** Pruebas de Chi-cuadrado

	Valor	Gl	Sig. asintótica (bilateral)
Chi-cuadrado de Pearson	5,714 <sup>a</sup>	4	0,222
Razón de verosimilitudes	6,857	4	0,144
Asociación lineal por lineal	2,610	1	0,106
N de casos válidos	20		

5. Decisión estadística: Dado que Sig. 0,222 > 0,05 se acepta la  $H_0$ .
6. Conclusión: Esto significa que los niveles de residuos de sulfamidas en hígado de pollo no son superiores a los límites

máximos de residuos (LMR) permitidos por las normas internacionales.

De acuerdo a la contrastación de las hipótesis de músculo e hígado de pollo, donde el chi-cuadrado de ambas es superior por lo tanto aceptamos la  $H_0$  que indica que los niveles de residuos de sulfamidas tanto en músculo, como en hígado no son superiores a los límites máximos de residuos (LMR) permitidos por las normas internacionales.

#### **4.3.2.5. Contrastación de hipótesis 05:**

Los residuos de nitrofuranos en el músculo e hígado de los pollos beneficiado en la ciudad de Tacna son superiores a los límites máximos de residuo permitidos por las normas nacionales e internacionales.

**$H_0$ :** Los niveles de residuos de nitrofuranos en músculo e hígado de pollo no son superiores a los límites máximos de residuos (LMR).

**$H_1$ :** Los niveles de residuos de nitrofuranos en músculo e hígado de pollo son superiores a los límites máximos de residuos (LMR).

## Nivel de nitrofuranos en hígado de pollo en mercados de Tacna

Para probar la hipótesis planteada seguiremos el siguiente procedimiento:

1. Suposiciones: La muestra es una muestra aleatoria simple.
2. Estadística de prueba: La estadística de prueba es: chi-cuadrado ( $\chi^2$ ).
3. Regla de decisión: Rechazar hipótesis nula ( $H_0$ ) si el valor de significancia (Sig.), es menor a 0,05.
4. Cálculo de la estadística de prueba. Al desarrollar la prueba de Chi-cuadrado tenemos:

**TABLA 50:** Pruebas de Chi-cuadrado

	Valor	Gl	Sig. asintótica (bilateral)
Chi-cuadrado de Pearson	10,682 <sup>a</sup>	8	0,220
Razón de verosimilitudes	11,311	8	0,185
Asociación lineal por lineal	,290	1	0,590
N de casos válidos	20		

5. Decisión estadística: Dado que Sig. 0,220 > 0,05 se acepta la  $H_0$ .
6. Conclusión: Esto significa que los niveles de residuos de nitrofuranos en hígado de pollo no son superiores a los límites

máximos de residuos (LMR) permitidos por las normas internacionales.

De acuerdo a la contrastación de las hipótesis de músculo e hígado de pollo, donde el chi-cuadrado de ambas es superior por lo tanto aceptamos la  $H_0$  que indica que los niveles de residuos de nitrofuranos tanto en músculo, como en hígado no son superiores a los límites máximos de residuos (LMR) permitidos por las normas internacionales.

## CONCLUSIONES

1. El 100% de las muestras tanto de músculo e hígados de los pollos beneficiados en la ciudad de Tacna presentan niveles de residuos al menos de uno de los antibióticos estudiados. Estos niveles de residuos mayormente son inferiores a los límites máximos de residuos (LMR) permitidos por las normas internacionales, y en un menor porcentaje estos logran ligeramente superar estos límites. En estas condiciones estos músculos e hígados de pollo representan un cierto grado de riesgo en la salud del consumidor, pudiendo ser causantes de problemas como hipersensibilidad, resistencia bacteriana u otros; debido al frecuente consumo de estas carnes y menudencias.
2. El 65% de las muestras de músculo de pollo y el 60% de las muestras de hígado presentaron niveles de residuos de fluoroquinolonas inferior a los límites máximos de residuos (LMR) permitidos por las normas internacionales; esto indica que estos pollos beneficiados al momento del sacrificio se encontraban recibiendo este antibiótico o que de lo contrario

no se han respetado el periodo de retiro de 10 días; en menor porcentaje se encontraron niveles ligeramente superiores a estos límites, la presencia de estos niveles de fluoroquinolonas podría ser causante especialmente de resistencia bacteriana en los consumidores ya que hoy en día son los antibióticos de mayor uso tanto en la medicina veterinaria, como humana.

3. El 60% de las muestras de músculo de pollo y 65% de las muestras de hígado presentan niveles de residuos de tetraciclinas no superior a los límites máximos de residuos permitidos por las normas internacionales, esto indica que este antibiótico se usa frecuentemente sea como promotor de crecimiento o en la sanidad aviar, y que al momento del beneficio no se está tomando en cuenta el periodo de retiro de esta droga de 7 a 10 días, estos niveles aun siendo inferiores podrían causar serios problemas de hipersensibilidad, resistencia bacteriana en los consumidores y de manera especial en los niños.
4. El 75% de muestras de músculo de pollo y 70% de las muestras de hígado de pollo presentan niveles de residuos de betalactámicos no superior a los límites máximos de residuos permitidos por las normas internacionales y un menor porcentaje presentan niveles de residuos de betalactámicos ligeramente superiores a dichos límites lo cual

implica que igualmente no se están respetando los periodos de retiro de 7 a 10 días de dicho antibiótico, lo cual podría ser causante de problemas alérgicos o anafilácticos en los consumidores.

5. El 100% de las muestras de músculo e hígado de pollo, presenta un nivel de residuos de sulfamidas no superior a los límites máximos de residuos (LMR) permitidos por las normas internacionales, esto indicaría que posiblemente esta droga sea de menor uso por los avicultores, pero que así mismo no se está respetando los periodos de retiro de dicha droga de 05 a 07 días y que igualmente podría ser causante de problemas sobre todo de resistencia bacteriana.
6. El 90% de las muestras de músculo y 60% de las muestras de hígado de pollo presentan niveles de residuos de nitrofuranos no superiores a los límites máximos de residuos (LMR) permitidos por las normas internacionales; mientras que en un menor porcentaje se presentan niveles de residuos de nitrofuranos ligeramente superior a dichos límites lo cual implicaría que se sigue usando esta droga como promotor de crecimiento de las aves y que por lo tanto las raciones que están consumiendo en el día de sacrificio mantienen esta droga o que de lo contrario no se respetan los periodos de retiro mayormente de 20 días; estos niveles de nitrofuranos en las carnes

y menudencias de los pollos constituye un serio riesgo para los consumidores incluyendo problemas de tipo cancerígenos.

## RECOMENDACIONES

- Que el uso de los antibióticos en la crianza de pollos para consumo de la población sea únicamente por prescripción médica especializada.
- Que se respeten estrictamente los periodos de retiros de cada uno de los antibióticos usados.
- Cuando se trata de una combinación de antibióticos se debe de respetar el mayor periodo de retiro según el grupo de antibiótico.
- 10 días antes del beneficio de las aves para consumo público, no deben recibir ningún tipo de fluoroquinolonas por ninguna vía de administración; ya sea como promotor de crecimiento o como terapia antimicrobiana.
- 07 a 10 días antes del beneficio de las aves para el consumo, no deben recibir ningún tipo de tetraciclinas por ninguna vía de administración; ni como promotor de crecimiento ni como terapia antimicrobiana.
- 07 a 10 días antes del beneficio de las aves para el consumo, no deben recibir ningún tipo de betalactámicos por ninguna vía de

- administración; ni como promotor de crecimiento ni como terapia antimicrobiana.
- De 05 a 07 días antes del beneficio de las aves para el consumo, no deben recibir ningún tipo de sulfamidas por ninguna vía de administración; ni como promotor de crecimiento ni como terapia antimicrobiana.
- De 15 a 20 días antes del beneficio de las aves para el consumo, no deben recibir ningún tipo de nitrofuranos por ninguna vía de administración; ni como promotor de crecimiento ni como terapia antimicrobiana. Las raciones para acabado no deben contener de manera obligatoria algún nitrofurano como promotor de crecimiento.
- Que se realice investigaciones similares de otros grupos de antimicrobianos de uso veterinario, como las cefalosporinas, macrólidos, gluco péptidos, aminocicloteles por medio de esta técnica de análisis, entre otras y que comprenda a las mollejas, huevo, leche, carnes y derivados de otras especies consumidas por la población.
- La creación de una autoridad autónoma regional integrada por SENASA-Tacna, Ministerio de Salud, Consejo Provincial y Universidad Nacional Jorge Basadre Grohmann que sea responsable de controlar la presencia de residuos de antibióticos y

otras drogas en los alimentos de origen pecuario, que implemente laboratorios modernos donde puedan realizarse este tipo de análisis con más facilidad, más frecuencia , a menor costo, que tenga un patrón de criadores, ubicación y movimiento de crianza, con la finalidad de hacer una mejor evaluación del uso de los antibióticos y otras drogas.

- Capacitar tanto a criadores como consumidores sobre el uso de los antibióticos y sus daños en la salud pública.

## REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. AFIFI, N.A.Y RAMADÁN, A.(1996)*"Disposición cinética, la biodisponibilidad sistémica y el tejido de distribución de apramicina en pollos de engorde"*.Egipto
2. AILAA OKETCH, SHITANDIB ANAKALO, SYMON M. MAHUNGUB Y HARISH KUMAR SHARMAC. (2008) *"Determinación de la disminución de los residuos de furazolidona en los tejidos de pollo mediante una prueba de Bacillus Stearothermophilus"*.
3. APA - Asociación peruana de avicultura 2006
4. AZAÑERO RODRÍGUEZ, GIULIANA PATRICIA; CHIROQUE LIMAYMANTA, MAGNA ARSENIA (2010) *"Detección y cuantificación de residuos antimicrobianos en tejido muscular de pollo en cuatro mercados de Lima – Cercado"*.
5. BAILACAS., O.; BALLESTEROS B, E.; JIMÉNEZLOZANO A.; BARRÓNA, V.; SANZ, NEBOTA; NAVALON, B.A.; VÍLCHEZ B .J.YBARBOSA J. (2003) *"Determinación de las quinolonas en los*

*tejidos de pollo por cromatografía líquida con detección de absorbancia ultravioleta*". España.

6. BARRÓN D.; JIMÉNEZ-LOZANO E.; BAILAC S. Y BARBOSA J. (2002) *"Determinación simultánea de flumequina y ácido oxolínico en los tejidos de pollo mediante extracción en fase sólida y electroforesis capilar"* Barcelona - España.
7. CHENA LIGANG, LIUA JUNIO, QINGLEI ZENGA, WANGA HUI, YUA AIMIN, ZHANGA HANQI Y DING LAN, UNA, (2009). *"Preparación de polímeros de impresión molecular magnética para la separación de los antibióticos de tetraciclina a partir de muestras de huevos y tejidos"*.
8. CHERLET, MARC; SCHELKENS, MARIO; SISKA, CROUBELS y DE BACKER, PATRICK (2003) *"El análisis cuantitativo de residuos múltiples de las tetraciclinas y sus cuatro epímeros en tejidos de cerdos por cromatografía líquida de alto rendimiento combinada con espectrometría de iones positivos de masas de ionización por electrospray"*.
9. COSTIA ESTHER MARÍA, MARÍA DOLORES RUBIO SICILIAA Y SOLEDAD, A, (2010). *"Análisis de residuos múltiples de sulfonamidas en carne por microextracción en supramoleculares disolvente, la"*

*cromatografía líquida y detección por fluorescencia y la validación del método de acuerdo con la decisión 2002/657/ce".*

10. CRAVZOV, ALICIA L. - AVALLONE, CARMEN M. - DUPERTUIS, PATRICIA (2007) *"Detección instrumental de antibióticos en alimentos"*.
11. CUN LIA, B, C, 1, WANGA ZHANHUI, B, 1, CAO XINGYUAN, ROSS B, C. BEIERD, ZHANGA SUXIA, B, SHUANGYANG DINGA, B, XIAOWEI LIA, BY SHENA JIANZHONG, B (2008). *"Desarrollo de un método de columna de inmunoafinidad con anticuerpos monoclonales amplia especificidad para la extracción y la limpieza simultánea de quinolonas y los antibióticos de sulfonamida en los tejidos musculares de animales"*.
12. DIARIO OFICIAL DE LAS COMUNIDADES EUROPEAS (1999) /REGLAMENTO (CE) No 508/1999 DE LA COMISIÓN de 4 de marzo de 1999.
13. FURUSAWA NAOTO, Y RYO HANABUSA (2002). *"Cocina efectos de los residuos de sulfonamidas en músculo del muslo de pollo"*.

19. HERNANDEZ SAMPIERI ,ROBERTO; FERNADEZ COLLADO ,CARLOS ; BAPTISTA LUCIO ,PILAR(1991) *“Metodología de la investigación”*
20. HUET, ANNE CATHERINE; UNA DELAHAUTA, PHILIPPE; FODEYB TERRY, SIMÓN A. HAUGHEYB; ELLIOTTB CRISTÓBAL Y STEFAN WEIGELC (2010) *“los avances en el análisis de biosensores basados en los residuos de antimicrobianos en los alimentos”*
21. IBRAHIM ABDULSALAM I. (2009) *“Múltiples residuos de antibióticos en la carne de bovinos sacrificados en Nigeria”.*
22. JAFARIA M. T., KHAYAMIANA T., V. Y N. SHAERA ZAREIB (2006). *“Determinación de residuos de medicamentos veterinarios en la carne de pollo mediante la descarga de corona de iones de espectrometría de movilidad”.*
23. KABIR J, UNO, UMOHB VJ, E. AUDU-OKOHA, JU UMOHA Y KWAGAA JKP (2003) *“El uso de medicamentos veterinarios en las granjas de aves de corral y la determinación de residuos de medicamentos antimicrobianos en los huevos comerciales y pollos sacrificados en el estado de kaduna” Nigeria.*

24. KADIM O, I.T. MAHGOUB, W. AL MARZOOQI, R. AL-MAQBALY, K. ANNAMALI, SK. (2010) *“Ensayo inmunoenzimático para detección de residuos de antibióticos y hormonas en la carne de pollo en el Sultanato de Omán”*.
25. KEVIN M. JUANA V. SAMSONOVAA, PLUMPTONB LAURA, CHRISTOPHER T. ELLIOTTA Y KENNEDYB D. GLENN,(2007).*“Enzimoimmunoensayo para semicarbazida-el metabolito nitrofurano y contaminantes de los alimentos”*.
26. KUNIHURO KISHIDA, A, (2006). *“Cuantificación y confirmación de seis sulfamidas en la carne por espectrometría de masa-cromatografía líquida con detección por red de fotodiodos”*.
27. KUNIHURO KISHIDA, A, (2010). *“Simplificado de extracción de antibióticos tetraciclina de la leche con un dispositivo de ultrafiltración centrífuga”*.
28. Laboratorios México ARMSTRONG (2010).
29. LOZANO A., MARIA C.; ARIAS M.,DIANA C.(2008) *“Residuos de fármacos en alimentos de origen animal: Panorama actual en Colombia “*

30. LUCAS ORLANDO Y OLIVOS HERNANDO (2007). *"Cromatografía líquida de masa cuadrupolar su aplicación en el acoplada a espectrometría en tándem (lc/ms/ms) y análisis de residuos de antibióticos nitrofuranos en músculo de pollo"*
31. LUO WENHONG, UN ANGA PA, CATHARINA Y HAROLD JRA C THOMPSON (1998) *"Método rápido para la determinación de residuos de ampicilina en los tejidos musculares de animales de alto rendimiento de la cromatografía líquida con detección por fluorescencia"*
32. MAR MARÍN Y FRANCESC GUDIOL (2003) *"Antibióticos betalactámicos"- España.*
33. MARASCHIELLO C., E.; ABELLÁN M., CUSIDÓ Y VILAGELIU J. (2001) *"Validación de un procedimiento analítico para la determinación de la ofloxacin fluoroquinolona en los tejidos de pollo".*
34. MARCHESINIA R., GERARDO; HAASNOOTA WILLEM, DELAHAUTB PHILIPPE, HÜSNIYE GERÇEKA Y NIELENA, MICHEL (2006).  
*"Identificación biosensor inmunoensayo de doble-dirigida de las fluoroquinolonas en músculo de pollo por espectrometría de masas cromatografía líquida electrospray tiempo de vuelo".*

42. SÁNCHEZ SALDAÑA, LEONARDO; SÁENZ ANDUAGA, ELIANA; PANCORBO MENDOZA, JULIA; LANCHIPA YOKOTA, PATRICIA; ZEGARRA DEL CARPIO, ROBERT (2004) *“Antibióticos sistémicos en dermatología” Lima – Perú.*
43. SÁNCHEZ, R.J. (2002) *“Sensores potenciométricos selectivos a tensioactivos aniónicos. Barcelona- España.*
44. SHALABYA A.R., NADIA A. SALAMAB, S.H. ABOU-RAYAB, WAFAA H. EMAMA Y F.M. MEHAYAA (2010) *“La validación del método hplc para la determinación de residuos de tetraciclinas en carne de pollo y el hígado”*
45. SHARIF A.M. y JAMEL Z.T.(2008) *“La detección de residuos de antibióticos en los productos avícolas almacenados”.*
46. SOTO CHINCHILLA, JORGE JUAN; GARCÍA CAMPAÑA ANA M. y GÁMIZ GRACIA, LAURA. (2007) *“Proponen métodos alternativos para detectar la presencia de plaguicidas y antibióticos en aguas y alimentos naturales “.*
47. TAJICK, M. A. y SHOHREH B. (2010) *“La detección de residuos antibióticos en la carne de pollo con TLC”.*

48. VÁZQUEZ MORENO, LUZ; BERMÚDEZ ALMADA, MARÍA DEL CARMEN; GARCÍA RICO, LETICIA; LANGURÉ CAMPOS, AMANDA; FLORES MUNGUÍA, MARÍA EUGENIA Y ORANTES ARENAS, CARMEN CRISTINA (2002) *“Estudio de residuos tóxicos en tejidos animales destinados al consumo”*. México.
49. WUA YUJIE, YUA HUAN, WANGA YULIAN, HUANGA LINGLI, YANFEI TAOA, CHENA DONGMEI, DAPENG PENGGA, ZHENGLI LIUA Y ZONGHUI YUAN. (2007) *“Desarrollo de un alto rendimiento del método de cromatografía de líquidos para la cuantificación simultánea de ácido quinoxalina-2-carboxílico y ácido metil-3-quinoxalina-2-carboxílico en los tejidos animales”*.
50. YUA HUAN, YANFEI TAOA, DONGMEI CHENA, WANGA YULIAN Y YUAN ZONGHUI, A,(2010) *“Desarrollo de un método de HPLC-UV para la determinación simultánea de tetraciclinas en músculo el hígado de cerdo, pollo y bovina con la extracción acelerada con disolventes”*.
51. ZHAOA SI-JUNIO, LIA CUN, JIANGA HAI-YANG, LIA-BING YU Y SHEN JIAN-ZHONG (2007) *“Determinación simultánea de 7 residuos de quinolonas en tejidos musculares de animales de alto rendimiento de la cromatografía líquida”*.

# **ANEXOS**

## ANEXO 01

### FORMATO DE ENVÍO DE MUESTRAS DE LABORATORIO

Mercados	N° de pollo	Músculo	Resultado de laboratorio	Hígado	Resultado de laboratorio	LMRs según EMEA	Observación
"GRAU"	1						
	2						
	3						
	4						
"CENTRAL"	1						
	2						
	3						
	4						
"SANTA ROSA"	1						
	2						
	3						
	4						
"BOLOGNE SI"	1						
	2						
	3						
	4						
"LEGUÍA"	1						
	2						
	3						
	4						

**ANEXO 02**  
**HOJA DE ENCUESTA N°....**

**Sector:** .....

**Edad:**       18-30       30-50       >50       M       F

**Ingreso mensual:**

a) 600      b)850      c)1200      d)1500 a mas

1. Con que frecuencia consume carne pollo?

- a) Diario
- b) Interdiario
- c) No consume

2. Con que frecuencia consume hígado de pollo?

- a) Diario
- b) Interdiario
- c) No consume

3. Que otras menudencias de pollo consume con frecuencia?

- a) Corazón
- b) Riñón
- c) Mollejititas
- d) Otros.....

Continúa página siguiente

Viene de página anterior

9. Conoce Ud. cuáles son los tipos de antibióticos usados en la crianza de pollos?
- a) Quinolonas
  - b) Tetraciclinas
  - c) Betalactámicos
  - d) Otros.....
10. Conoce Ud. que consecuencia produce en el consumidor la carne y/o menudencia de pollos con residuos de antibióticos?
- a) Problemas digestivos
  - b) Problemas alérgicos
  - c) Problemas cancerígenos
  - d) Otros

Viene de página anterior

4. Conoce de qué lugar proviene los pollos beneficiados para consumo?
  - a) La Yarada y/o los palos
  - b) Ciudad nueva
  - c) Pocollay
  - d) Otros.....
5. La carne del pollo que consume de qué tipo de crianza proviene?
  - a) Tecnificada
  - b) No tecnificada
6. Conoce Ud. cuál es la modalidad de beneficio de los pollos puesto a consumo?
  - a) Camal autorizados
  - b) Camales clandestinos
7. Tiene conocimiento sobre antibióticos?
  - a) Si
  - b) No
8. Sabe cuál es la finalidad del uso de estos antibióticos?
  - a) Como promotor de crecimiento
  - b) En el tratamiento de problemas sanitarios

Continúa página siguiente