

UNIVERSIDAD DE GUADALAJARA

FACULTAD DE MEDICINA VETERINARIA Y ZOOTECNIA



CUCBA



BIBLIOTECA CENTRAL

**"IDENTIFICACION DE ANTIBIOTICOS RESIDUALES EN LECHE
DE VACA DESTINADA PARA CONSUMO HUMANO"**

TESIS PROFESIONAL

QUE PARA OBTENER EL TITULO DE:
MEDICO VETERINARIO Y ZOOTECNISTA

P R E S E N T A
URIBE RAMIREZ MAURO FELIPE

DIRECTOR DE TESIS:

DR. M.V.Z. AGUSTIN RAMIREZ ALVAREZ

ASESOR DE TESIS:

M. V. Z. MARIO REAL NAVARRO

GUADALAJARA, JAL.

MAYO DE 1993

DEDICATORIAS

Con agradecimiento a mis padres:

Mauro y Lilia.

Así como a mis hermanos:

Cesar

Nefthali

Nórma Lilia

Con cariño para mi esposa:

Maria Luisa

y mi hijo: Fernando.

C O N T E N I D O

	<u>Página</u>
RESUMEN	I
INTRODUCCION	1
PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA	8
JUSTIFICACION	10
HIPOTESIS	11
OBJETIVOS	12
MATERIAL Y METODO	13
RESULTADOS	18
DISCUSION	23
CONCLUSIONES	29
BIBLIOGRAFIA	30

RESUMEN

La presencia de antibióticos en leche, de acuerdo a sus consecuencias, debe ser considerada desde dos puntos de vista diferentes, por un lado la influencia que ejerce en la manufactura de lactacinios, por otro, existe la posibilidad de que los residuos de antibióticos ejerzan efectos tóxicos en el consumidor. Los residuos de antibióticos que causan más problemas a la población, son los que se van a encontrar en la leche, por ser este un alimento básico para el pueblo, pudiendo actuar sobre la salud humana de la siguiente manera: sensibilizando a la población, ocasionando reacciones alérgicas en sujetos sensibles, alteraciones en la flora del tracto digestivo, toxicidad directa y resistencia bacteriana al antibiótico. El uso indiscriminado de antibióticos en la ganadería lechera y la falta de vigilancia de la S. S. B. S. hace que en esta se encuentren cada vez más residuos de antibióticos. En México el reglamento de la Ley General de Salud en materia de control sanitario de actividades, establecimientos, productos y servicios, establece que para considerar a la leche apta para consumo humano deberá entre otras cosas ser " Negativa a la prueba general de inhibidores ". (Art. 249 Frac. XVII).

Se estudiaron 200 muestras de leche bronca de vaca recolectadas del municipio de Purificación, Jalisco. A las muestras se le realizó la prueba general de inhibidores bajo el método de la Norma Oficial Mexicana (NOM-F-425-1983) Determinación de inhibidores microbianos en leche fluida. Las muestras que resultaron positivas se les aplicó el método de electroforesis de alto voltaje con el fin de identificar el inhibidor presente. Resultaron a la Norma Oficial Mexicana 16 muestras positivas (8%) con un promedio del halo de inhibición de 5.4 mm.

Se identificaron cuatro muestras con Oxitetraciclina y tres con Penicilina, en cuatro casos se apreciaron zonas con antibióticos que no pudieron ser identificados por carecer de los estándares de referencia, pero por la conducta electroforética pudiera tratarse de Espiramicina o Neomicina, las cinco muestras restantes no se identificaron tal vez porque el antibiótico se inactivó durante el tiempo que transcurrió entre la prueba tamiz y la identificación. La elevada presencia ilegal de residuos de sustancias antibacterianas en la leche se atribuye a la no observancia de los períodos de restricción.

I N T R O D U C C I O N

El peligro que sobre la salud humana y animal, implica el uso no médico de los antibióticos; peligro que se expresa a través de las diversas manifestaciones físicas que surgen de la utilización que el hombre hace de estas drogas.

La presencia de antibióticos en leche, de acuerdo a sus consecuencias, debe ser considerada desde dos puntos de vista, por un lado la influencia que ejerce en la manufactura de lacticinios, por otro, existe la posibilidad de que los residuos de antibióticos ejerzan efectos tóxicos en el consumidor especialmente por la inducción de alergias y el desarrollo de resistencia. Uno de los mas importantes problemas sanitarios de los residuos de antibióticos es el de la Penicilina en leche (15, 17).

La Penicilina es bien conocida como alergéno capaz de inducir reacciones alérgicas a concentraciones muy bajas. Se considera por ejemplo que el 10% de la población de los Estados Unidos esta sensibilizada a la Penicilina y el 5 % muestra sensibilidad a uno de los antibióticos comúnmente usados. (18)

El consumo de leche con antibióticos representa un riesgo solo a personas altamente sensibles, no se espera por vía oral sensibilidad primaria. (8)

Existe una carencia de trabajos científicos sobre toxicidad crónica de niveles bajos de antibióticos en la dieta.

El efecto que tiene concentraciones de antibióticos presentes en la leche sobre fermentación láctea es de suma importancia. La industria procesadora de leche tiene elevadas pérdidas económicas por el desarrollo de baja acidez, se estima que por esta causa se pierden anualmente cientos de millones de dólares. La inhibición del proceso de fermentación microbiana afecta la manufactura de numerosos productos lácteos. (1, 17)

La leche proveniente de una vaca tratada con 200 mg.de Penicilina G en el pico de la mayor excreción es capaz de contaminar y afectar el proceso industrial de toda la leche producida por 8,000 vacas. (33)

Los antibióticos en la leche ocasionan problemas en la acidificación y maduración de quesos, afectando por lo tanto las características organolépticas especialmente en mantequilla, buttermilk, yogurt y productos fermentados lácteos. La creciente

resistencia bacteriana a los antiinfecciosos, atribuidas a su uso indiscriminado, es de gran importancia por el impacto que puede tener en Salud Pública la frecuente aparición de cepas patógenas multiresistentes, lo que tiene serios implicados tanto en la terapia como en la epidemiología. La presión de selección que ocasiona la presencia de antibióticos puede reorientar los arreglos genéticos en una población bacteriana, determinando la proliferación selectiva de una cepa, desapareciendo así bacterias sensibles que son reemplazadas por cepas resistentes. (2)

El potencial de resistencia a los antibióticos suele ser elevado en núcleos poblacionales que reciben antibióticos. (6)

En México el reglamento de la Ley General de Salud en materia de Control Sanitario de actividades, establecimientos, productos y servicios, establece que para considerar a la leche apta para consumo deberá entre otras cosas "Ser negativa a la prueba general de inhibidores", Art. 249 Fracción XVII. (9)

En muchos países existen disposiciones en relación con el lapso que debe transcurrir entre el último tratamiento de las ubres con antibióticos y el primer ordeño utilizable. Habitualmente es de 48 a 72 hrs. pero pudiendo ser de cinco o más días en dependencia del antibiótico, dosis y vía de administración. (6)

El análisis de antibióticos se puede efectuar por diversas técnicas con diferentes facilidades de medición tales como comparación colorimétrica, espectrofotométrica de luz visible, de luz ultravioleta o infrarrojo; por métodos cromatográficos en columna, o en capa delgada con lectura densitométrica; en cromatógrafo de gases, en cromatógrafo de líquidos de alta presión.

Existen también métodos biológicos que mediante la acción inhibidora que el antibiótico ejerce sobre una especie microbiana nos permite relacionar la cantidad de antibiótico presente en un substrato óptimo para el desarrollo de la bacteria, también presente en el sistema y la inhibición producida por el antibiótico sobre la bacteria.

La relación entre la concentración de antibiótico y el diámetro de la zona de inhibición nos permite valorar cuantitativamente la cantidad de antibiótico activo que se encuentra en el sistema de ensayo dentro de un intervalo previamente establecido. (22)

Las sustancias antibacterianas solas o en asociación más comunes que se encuentran en el mercado en México son :

GRUPO	SUSTANCIAS
PENICILINAS	Penicilina G Sódica
	Penicilina G Potásica
	Penicilina G Procaínica
	Penicilina G Benzatínica
	Ampicilinas
AMINOGLUSIDOS	Estreptomicina
	Dihidroestreptomicina
	Kanamicina
	Gentamicina
	Neomicina
TETRACICLINAS	Tetraciclina
	Oxitetraciclina
	Clorotetraciclina
CLORANFENICOL	
MACROLIDOS	Eritromicina
	Lincomicina
	Tilosina
	Espiramicina

El período de eliminación de la sustancia antibacteriana varia dependiendo del preparado y de la vía de aplicación así como de las características biológicas del paciente. (28)

En relación con el tema, se considera de interés transcribir algunas observaciones sobre antibióticos en leche que figuran en el tercer informe del comité mixto FAO/OMS de expertos en la higiene de la leche (No. 453) 1971. Las propuestas generales para la inspección de residuos de antibióticos en la leche emanadas de la reunión citada fueron las siguientes:

A) El público no debería tener acceso a los antibióticos veterinarios, cuya distribución debería vigilarse. Incluso en casos en que el ganadero deba continuar por si mismo el tratamiento, deberán disponer solo las cantidades estrictamente necesarias para cada caso.

B) Los fabricantes de antibióticos deberán indicar claramente en los envases el tiempo durante el cuál el producto seguirá siendo excretado en la leche, desde el último día de la administración.

C) Deberá prohibirse la distribución de la leche después del último tratamiento con antibióticos, por un tiempo suficiente como para garantizar la ausencia de residuos.

D) Deberá establecerse un programa regular de inspección junto con sanciones para quienes infrinjan sus disposiciones.

E) Deberán idearse métodos rápidos y precisos para detectar los antibióticos de uso Veterinario.

F) Deberán utilizarse al máximo los buenos resultados obtenidos tratando la mastitis durante el período entre lactancia o secado. Además de ser eficaz, este tratamiento impide la excreción de antibióticos en leche. (6, 29)

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

Es muy probable que la población pueda ser contaminada con medicamentos antibacterianos, debido a que se utiliza una amplia gama de productos veterinarios sin control, en los animales destinados para la alimentación del humano. (14)

Los residuos de antibióticos que causan más problemas a la población, son aquellos que se van a encontrar en la leche, por ser esta un alimento básico para el pueblo, en la cual podrían actuar sobre la salud humana con los siguientes afectos:

- a) Sensibilización de la población
- b) Reacciones alérgicas en sujetos sensibles
- c) Alteraciones de la flora del tracto digestivo
- d) Toxicidad directa
- e) Resistencia bacteriana al antibiótico (15)

El FDA (Oficina Federal de Administración de Alimentos y Drogas de los Estados Unidos). Ha llamado la atención sobre los posibles efectos alérgicos de los residuos de antibióticos en leche, principalmente de Penicilina. (31)

De gran interés son los residuos presentes en productos derivados de los alimentos que se consumen frescos, como quesos, helados, cremas, etc.

Para el tratamiento de las mastitis en vacunos, generalmente son usados diversos antibióticos que de una forma u otra pasan a la leche, causando los inconvenientes citados; alergias o interferencias en los procesos de fermentación láctica. (32)

Todos los problemas que ocasionan los residuos de antibióticos en leche, tanto en la salud humana como en la economía de los procesadores de lácteos, se debe a que el control sanitario de residuos antibacterianos, es ineficiente, por lo que los productores no respetan los períodos de restricción entre el tratamiento y el aprovechamiento de alimentos.

A pesar de todo esto no se a obligado la vigilancia, ni se han normatizado procedimientos de detección de inhibidores en leche.

(10)

JUSTIFICACION

Es necesario poder identificar antibióticos residuales para poder llevar a acabo un control efectivo de su uso y responsabilizar a quien ocasione innecesariamente residuos violatorios de antibióticos que afecten tanto la Salud Pública como la economía de los procesadores de lácteos. (15)

El uso indiscriminado de antibióticos en la ganadería lechera, hace que en ésta se encuentren cada vez más residuos de antibióticos, ya que para la obtención de estos no se exige:

Prescripción médica

Mercado negro de medicamentos

Farmacéuticos sin información académica

Falta de vigilancia de la S.S.B.S

HIPOTESIS

El uso indiscriminado de antibióticos por parte de Médicos Veterinarios y empíricos en el ganado lechero, y la falta de control de parte de las autoridades sanitarias sobre los residuos de antibióticos en leche nos marcará un alto porcentaje de residuos violatorios en este alimento.

O B J E T I V O S

OBJETIVO GENERAL

Evaluar el grado de contaminación de la leche para el consumo humano con residuos de antibióticos en el municipio de Purificación, Jalisco.

OBJETIVO PARTICULAR

Identificar qué antibiótico se encuentra con mayor frecuencia en la leche.

MATERIAL Y METODOS

Se obtuvieron en forma aleatoria 200 muestras de leche bronca de vaca.

Las muestras se recolectaron del municipio de Purificación Jalisco, la recolección se llevó a cabo directamente de la teta de la vaca y se depositó en recipientes de plástico perfectamente limpios y con cierre hermético, fueron identificados individualmente y se transportaron en refrigeración al laboratorio para su análisis.

Cada muestra fue sometida a su estudio bajo la técnica de la Norma Oficial Mexicana NOM-F-425-1983: " Determinación de inhibidores microbianos en lecha fluida.

NORMA OFICIAL MEXICANA (NOM-F 425 - 1983)

1.- Medio de cultivo para antibiótico No.1 - 30.5 gr por cada 100 ml de agua bidestilada. Homogeneizar a la flama del mechero. Autoclavear a 15 libras durante 15 min. Mantener a 45-50°C baño maría.

- 2.- Inóculo; Bacillus subtilis a razón de 10^6 UFC por ml. de medio de cultivo.
- 3.- Vaciar medio inoculado en cajas de petri y dejar gelificar.
- 4.- Colocar 1 ml. de leche en un tubo de ensaye y agregar 2 ml. de solución Buffer #1. homogeneizar, hacer por duplicado.
- 5.- Calentar uno de los tubos en baño maría a 80°C durante tres minutos.
- 6.- Utilizando pinzas de disección sumergir un disco de papel filtro (Whatman 4, 6 mm de diámetro) en la solución calentada y en la conservada en medio ambiente ; escurrir y colocar sobre el medio inoculado. Ensayar seis discos por caja (dos por muestra, frío y caliente).
- 7.- Incubar las cajas a $30 - 32^{\circ}\text{C}$ durante 24 hrs.
- 8.- Tomar lectura.

Se consideraron como positivos todos aquellos que presentaron un halo de inhibición mayor de 2 mm.

Las muestras que resultaron positivas se conservaron en congelación para proceder a la prueba de electroforesis en gel de alto voltaje (1,000 volts) por dos horas.

Esta prueba se basa en que, las sustancias contenidas en la muestra tienen diferente carga eléctrica y diferente configuración molecular, entonces se mueven a diferentes distancias hacia cátodo o ánodo, siendo así separadas

DESARROLLO DE LA ELETROFORESIS EN GEL DE ALTO VOLTAJE

Se colocaron 100 microlitros de muestra en cilindros de acero inoxidable (8 mm de diámetro y 10 mm de altura) sobre una placa de vidrio con solución de agarosa al 2%.

Una vez colocadas las muestras y el estándar, se deja a temperatura ambiente la placa durante 30 minutos para permitir difusión.

Posteriormente la placa se coloca sobre la superficie del aparato que esta a la temperatura de -5°C .

La conexión de la placa de separación a la corriente se hace llenando el depósito de solución Buffer con 40 ml. a cada lado . Se colocan tiras de papel filtro embebida en esta solución que une la placa a los depósitos Buffer.

La separación se lleva a cavo a una corriente de 1,000 volt., correspondiente a 40 - 60- mA. por dos hrs.

El calor producido es disipado mediante el intercambiador de calor que se encuentra bajo la placa fría, que durante el proceso de separación asegura una temperatura de 0 °C.

Cinco minutos antes de sacar las placas, se ajusta la temperatura de la superficie a +5 °C. para evitar el enfriamiento de la placa , así como para evitar una indeseable condensación de agua.

Para colocar otra placa de agarosa, se cambia el Buffer de los recipientes y las tiras para paso de corriente.

IDENTIFICACION MICROBIOLOGICA

Después de las dos horas de separación electroforética de los antibióticos, la placa de agarosa se rodea con un marco y se cubre con 250 ml. de mezcla de agar-esporas (que corresponde a una altura de 2 mm).

La mezcla agar-esporas se prepara con medio para antibiótico No.1 (Seed agar-oxid) y esporas de Bacillus subtilis (10^4 por ml).

Después de la solidificación de la mezcla agar-esporas se desprenden con una hoja de bisturí los marcos y se colocan las placas en la estufa de cultivo a 33 - 35 °C. durante 18 - 24 hrs.

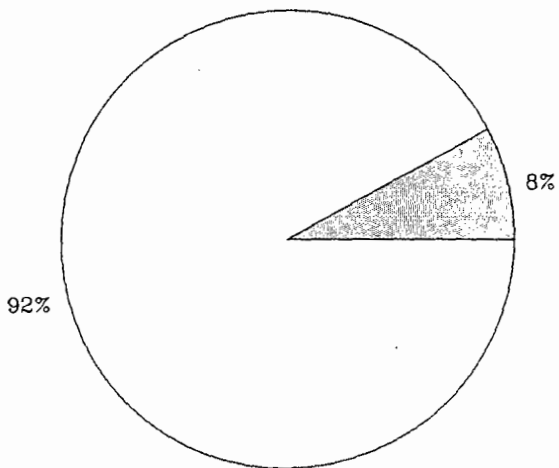
En dependencia del tipo de inhibidor, se forman en diferentes distancias de la línea de colocación, áreas de inhibición ovoides bien delimitadas.

Para protocolizar los resultados se marcan (con marcador) en el reverso de la placa de vidrio las zonas de inhibición y después de retirarse la placa de agar, se fotocopia, también es posible con papel de china u otro similar, se dibujan las zonas de inhibición y la línea de partida (aprox. 14 cm, del lado derecho). (21)

R E S U L T A D O S

En la presente investigación, resultaron 16 muestras positivas, lo cual representa un 8% del total de las muestras.

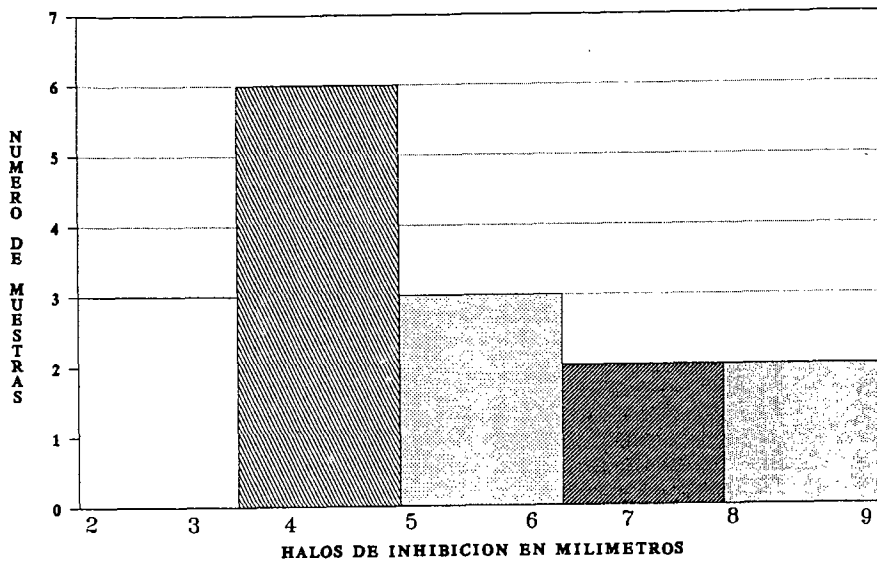
Proporción de muestras de leche sin
pasteurizar que resultaron positivas
a la prueba de inhibidores.
(NOM - F - 425 - 1983)



Se consideraron como positivas las muestras que presentaron claros halos de inhibición de 2 mm en adelante, con este criterio tuvimos un rango en las muestras positivas de 2 a 9 milímetros, teniendo un promedio de 5.4 mm.

Dimensión de los halos de inhibición de las muestras que resultaron positivas según la NOM - F - 425 - 1983

Determinación de inhibidores microbianos en leche fluida.



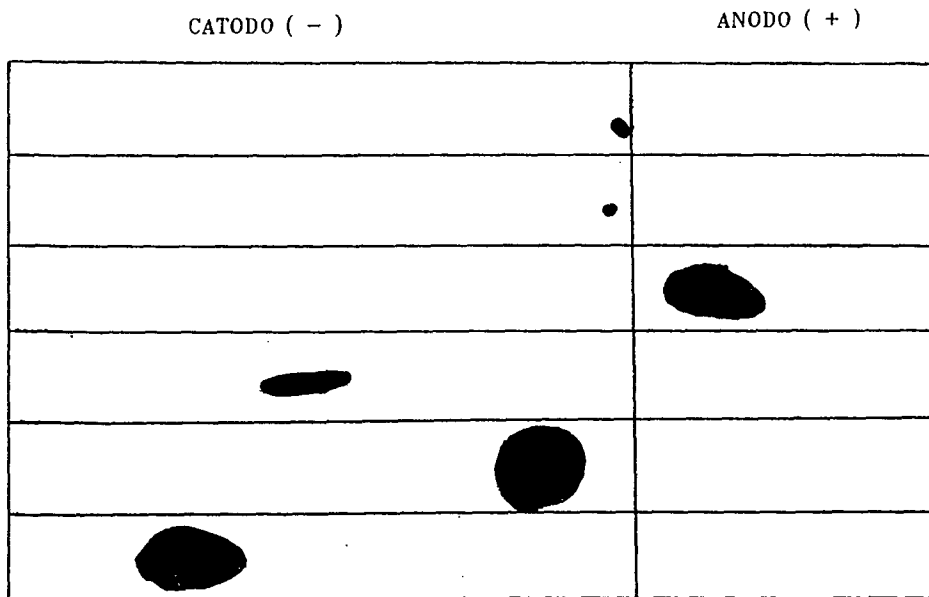
Las muestras positivas se conservaron en congelación para que posteriormente se llevara a cabo el proceso de identificación de inhibidores por el método de electroforesis en gel de alto voltaje.

Los parámetros de la separación electroforética en esta prueba fueron:

- pH del medio de separación 6.0 +/- 1
- Tiempo de corrida dos horas
- Voltaje: 1000 volts (60mA)
- Temperatura del circulador 0.8 - 1.0 °C.
- Medio de separación: Gel de agarosa al 2%
- Microorganismo indicador: Bacillus subtilis (ATCC - 6633).

Los resultados de la separación de los antibióticos de referencia se muestran en la Figura 1.

FIGURA 1 Visualización Bio - Autográfica de la separación electroforética en gel, de los antibióticos de referencia.



1 .- Oxitetraciclina

3 .- Penicilina

5 .- Cloranfenicol

2 .- Clortetraciclina

4 .- Estreptomina

6 .- Eritromicina

Se identificó Oxitetraciclina en cuatro muestras y Penicilina en tres.

Además en cuatro casos se apreciaron zonas con antibióticos que no pudieron ser identificados por carecer de los estándares de referencia pero por la conducta electroforética pudiera tratarse de Espiramicina o Neomicina.

Las cinco muestras restantes no se identificaron, tal vez se debió a que el antibiótico se inactivó por el tiempo que duró en congelación.

D I S C U S I O N

En este estudio se detectó 16 muestras de secreción láctea positivas a inhibidores que corresponden al 8% del total de las muestras.

La frecuencia de leche contaminada en nuestras muestras con inhibidores bacterianos, es mayor por lo publicado en México en comparación con estudios en otros países.

La Norma Oficial Mexicana (NOM-F-425-1983) a pesar de ser el procedimiento oficial, es poco empleado y adolece de varias impresiones, no especifica tipo de papel filtro, pH, ni densidad microbiana, entre otras variables, que influyen definitivamente en los resultados.

La razón de que algunos métodos para detección de inhibidores incluya el someter la muestra a un calentamiento es para destruir inhibidores inespecíficos. (16)

La causa principal a que se atribuye la elevada presencia ilegal de residuos de sustancias antibacterianas es la no observancia de los períodos de retiro indicados en los productos farmacéuticos aplicados a vacas en lactancia, la leche no es descargada por el tiempo y número de ordeñas prescrito para evitar residuos.

La contaminación de la leche con antisépticos y desinfectantes usados en lechería, así como el uso ilegal de conservadores juegan un papel importante en esta problemática, aunque estas sustancias tienden a perder su efecto inhibitor con la dilución, diferencia de los verdaderos antibióticos. (5)

El número de sustancias que presentan actividad antimicrobiana administradas a vacas es muy elevado, lo que hace el problema de residuos más complejo. (3)

Entre los antibióticos disponibles comercialmente en México para su uso en ganado lechero, se encuentran Penicilina, Estreptomina, Dihidroestreptomina, Ampicilina, Oxitetraciclina, Tetraciclina, Eritromicina, Cloranfenicol, Neomicina, Novobiocina, de estos se encuentran diversos preparados estando solos o

combinados para ser usados por diferentes vías, siendo las más frecuentes intramuscular e intramamaria, las asociadas a la presencia de residuos en leche. (12)

Mediante el método de electroforésis en gel de alto voltaje se identificó Penicilina en tres muestras la cuál ocasiona en la población susceptible reacciones de hipersensibilidad. Además se identificó Oxitetraciclina en cuatro muestras, cuyos posibles efectos tóxicos al hombre son: cambio de color en los dientes y displasia, además de inhibición de desarrollo óseo.

Y en cuatro casos se apreciaron zonas con antibióticos que no pudieron ser identificados por carecer de los estándares de referencia pero de acuerdo a su conducta electroforética pudiera tratarse de Espiramicina o Neomicina.

Particularmente importante, además de la Penicilina y otros antibióticos, es el cloranfenicol que ha sido restringido e incluso prohibido en varios países para usarse en animales proveedores de alimentos al hombre, porque se ha comprobado su toxicidad (anemia aplástica) no es dosis dependiente, y se cree que pueda ser producido en individuos susceptibles, al ingerir los residuos con leche de animales tratados (12, 20).

La pasteurización de la leche a 65°C durante treinta minutos no inactiva la penicilina, tampoco merma su actividad si se somete la leche a 71 - 86°C durante 10/100 segundos.

La Penicilina se destruye por completo a la temperatura de 120°C durante cinco minutos. (29)

La Oxitetraciclina se destruye en la leche a 71°C durante 190 minutos, 85 °C durante 60 minutos y 121°C durante 5 minutos.

El proceso de calentamiento en la pasteurización no tiene un efecto significativo en la reducción de la concentración de antibióticos presentes en la leche. (16)

Iniciando con el cloranfenicol que es termostable, la sensibilidad a la temperatura aumenta en el siguiente orden: Penicilina, Estreptomicina, Tetraciclina y Espiramicina.

Calentar la leche a 100 °C destruye antibióticos en la siguiente proporción : Penicilina 50%, Estreptomicina 66%, Tetraciclina 90%. (15)

Los resultados obtenidos nos indican la severidad del problema y que las autoridades sanitarias desatienden en sus programas de control, los efectos nocivos a largo plazo que pueden presentar muchas sustancias y esto favorece su ilegal e indiscriminado uso.

Comparando resultados con otros autores observamos que en estudios realizados desde el Año 1967 a 1988 por M. Cruz Alamilla, F. Velázquez Q. y Col., P. Pérez Espino, J. Zurita D., Del Pozo E., Fagundes C. M., A. Larios C., L. Uviña, Estrada G. , Guillermo, Ramírez Alvarez Agustín , Real Navarro Mario y Gómez M. Alfonso , en diferentes lugares, encontraron contaminación de la leche con antibióticos , tales como Estreptomina, Penicilina, Tetraciclina en un porcentaje del 90% hasta el 5.5% . En el presente trabajo se detectó el 8% de muestras contaminadas el cuál está por arriba del mínimo detectado en los anteriores trabajos. Los antibióticos que encontramos fueron Penicilina y Oxitetraciclina al igual que los que encontraron ellos.

En ninguno de los casos anteriores se obtuvieron resultados negativos en un 100 % por lo tanto es evidente la necesidad de un

control, si la descarga de leche contaminada no es practicable por razones económicas, debería al menos afectarse significativamente el precio con el fin de disminuir la frecuencia de leche con antibióticos.

CONCLUSIONES

1.- El porcentaje de muestras de leche contaminada con antibióticos en este estudio es del 8%.

2.- El método de electroforésis en gel de alto voltaje nos permite en forma satisfactoria la identificación de antibióticos cualitativamente y cuantitativamente.

3.- Mediante el proceso de identificación de antibióticos por el método de electroforésis detectamos Oxitetraciclina en cuatro muestras y Penicilina en tres.

4.- Además en cuatro casos se apreciaron zonas con antibióticos que no pudieron ser identificadas por carecer de los estándares de referencia pero por la conducta electroforética pudiera tratarse de Espiramicina o Neomicina.

5.- Es importante complementar estudios para la identificación de residuos medicamentosos en leche de manera que sean más sensibles y de fácil manejo.

BIBLIOGRAFIA

- 1.- Allison J.R.D. Antibiotic Residues in Milk - Beecham Mastitis series. British Veterinary Journal 141 (1): 9 - 6, 1985
- 2.- Amabile C.C.I. La resistencia bacteriana a los antibióticos , Ciencia y Desarrollo. 80 (16):57 - 6. 1988.
- 3.- Archimbault, Dh. Persistence in milk of active antimicrobial intramammary substances . In : Proceeding of the 2nd, simposium of the EAVP held at Toulouse, Sept 17, 1982.
- 4.- Bertram G.K. Farmacología Básica y clínica 2da. Edición Editorial el manual moderno 1986. 532 -602.
- 5.- Boot,J.M. and Harding, F. Testing for antibiotic residues in milk. The veterinary record.
- 6.- Cercos, A.P. El uso no médico de los antibióticos , Argentina albatros, 1985. 5 - 56

- 7.- Cruz A.M., Pérez D.M. y Velázquez F.Q., Frecuencia de la contaminación de la leche disponible en el valle de México con Estreptomicina, Tetraciclina y Penicilina. Salud Pública de México Vol. 28 N°-4, 438 -442,
- 8.- Dewdney J.M. and Edwards R.G. Antibiotic residues in : Antimicrobials and agriculture- edited by W, Woodbine UK, 1984
- 9,- Diario Oficial de la Federación , Reglamento de la ley general de salud de materia de control sanitario de actividades, establecimientos, productos y servicios . México. 1988 Tomo CDXII No.11 31.
- 10.- Estrada G.G., Estudio sobre el grado de contaminación con antibióticos que presentan los tejidos comestibles y secreción láctea proveniente de las vacas lecheras desechadas de la producción y enviadas al rastro. Tesis profesional Facultad de Medicina Veterinaria y Zootecnia. Universidad de Guadalajara, 1988
- 11.- Fagundes,C.M., Santos D,E.C., Rodríguez E.R., Persistencia de antibióticos no Leite bovino em codigos experimentais Arq. Esc. Vet. UFMG. Belo Horizonte 34 (1) : 207 - 215 (1982)

- 12.- Food and Drug Administration - Tissue residue Brits in FDA.
Veterinarian, 2 (4) :10 -11, 1987.
5 (3) :10 , 1990.
- 13.- Fuentes H.V., Farmacología y Terapéutica Veterinaria México -
Interamericana 1986. 77
- 14.- Gómez M.A., Determinación de antibióticos en leche bronca
destinada para el consumo humano , en el municipio de la
Manzanilla, Jalisco. Tesis Profesional Facultad de Medicina
Veterinaria y Zootecnia U. de G. 1986 1- 29
- 15.- International Dairy Federation (FIL/IDF). Cheemical Residues
in milk and milk products- Bulletin- Document No. 113, 1979, 43 - 56.
- 16.- International Dairy Federation (FIL/IDF). Detection of
inhibitors Milk and Milk Products-Bulletin Document No.220,
1987.
- 17.- Jukes. T.H., Effects of Loww Leved of antibiotics in Lives tock
feeds. In:190 th. Meeting of the American Chemical Society.
Chicago 111. 1986.
- 18.- Keating, F., Patric, Gaona R.H., Introducción a la Lactología
Primera Edición Limusa - México 1986. 170

- 19.- Larios E.A., Residuos de antibióticos determinados cualitativamente en leche bronca y pasteurizada que se consume en Cd. Guzmán, Jalisco. Tesis Profesional Fac. de Medicina Veterinaria y Zootecnia U. de G. 1988.
- 20.- Malish, R. Multimethode zur Bestimmung der Ruckstandevon Chemotherapeutika, Antiparasitika and Wachstunsforder in LM-Tierischer Herkunft. Z. Lebensm. Unters. Forsch (182) : 385 - 399, 1986.
- 21.- Neidert, E. Saschenbrecker, W., P., Thin Layer Chromatographic Method for Indentification of antibiotics residues in animal tissues . J. Assoc. off. anal. Chem. Vol. 70 No. 2, 1987. 197-200
- 22.- Pérez.D.M. Manual sobre ganado productor de leche. Editorial Diana- México . Primera Edición, Agosto 1982. 745
- 23.- Pérez. E.P. Revisión de la incidencia de inhibidores bacterianos en leche que se consume en el Distrito Federal analizados en el laboratorio de la dirección general de control de alimentos , bebidas y medicamentos de la S.S.A. en el año 1975 y primer semestre de 1976. Tesis Profesional Fac. Medicina Veterinaria y Zootecnia UNAM. 1977.

- 24.- Pozo Del, E. y Col. Presencia de Penicilina, Estreptomina y Tetraciclina en leche fresca procedente de dos plantas pasteurizadoras de las provincias de la Habana y Cd. de la Habana. Revista Cubana de Ciencia Veterinaria. 18- (1 y 2) 1987 27-30.
- 25.- Prescott J.F., Desmond B.J., Terapéutica antimicrobiana Veterinaria. Editorial Acribia Zaragoza - España 1991 . 393 - 397.
- 26.- Ramírez A.A., Real N.M., contaminación de la leche que se consume en Guadalajara con residuos de sustancias antibacterinas. Facultad de Medicina Veterinaria y Zootecnia Universidad de Guadalajara 1990.
- 27.- Spinelli J.S. y Reed E.L., Farmacología y Terapéutica Veterinaria . México - Interamericana 1982.
- 28.- Sumano L.H. y Ocampo C.L., Farmacología Veterinaria . México M.C. Grawn Hill 1989. 90
- 29.- Trolldenier H., Antibióticos en Medicina Veterinaria. Editorial Acribia 1980.

- 30.- Uviña. P.L., Determinación de residuos de Penicilina, Estreptomicina y Tetraciclina en leche bronca y su posible presencia en queso fresco, que se consume en Tequila, Jalisco. Tesis Profesional Facultad de Medicina Veterinaria y Zootecnia, U. de G. 1986.
- 31.- Valdecasas. F.G., Laporte J., Salva. J.A. Cuenca. E., Espugles.J., Bartolome M., Forn. J., Jane. F., Brugger. A., Erill. S., Rodríguez. L., Bases Farmacológicas de la Terapéutica Medicamentosa. Salvat - Editores, S.A. 1978. 77.
- 32.- Veisseyre, R. Lactología Técnica. Editorial Acribia 1986. 75
- 76.
- 33.- Wishart D.F., Veterinary Annual 23 rd tissue.
- 34.- Zurita. D.J., Determinación de antibióticos en leches de diferentes categorías sanitarias que se consumen en el Distrito Federal. Tesis Profesional Escuela Nacional de Medicina Veterinaria y Zootecnia UNAM 1967