

CENTRO UNIVERSITARIO DE CIENCIAS BIOLÓGICAS Y AGROPECUARIAS

DIVISION DE CIENCIAS VETERINARIAS

**POSGRADO INTERINSTITUCIONAL EN CIENCIAS PECUARIAS**

UNIVERSIDAD DE GUADALAJARA

UNIVERSIDAD DE COLIMA

UNIVERSIDAD AUTONOMA DE AGUASCALIENTES

UNIVERSIDAD DE GUANAJUATO



“Evaluación de los residuos de tetraciclinas en huesos de cerdos y bovinos”

**TESIS**

QUE PARA OBTENER EL GRADO DE:  
**MAESTRO EN CIENCIAS**

**P R E S E N T A:**

M.V.Z. María de Lourdes Huerta González

**DIRECTOR:**

DRA. DELIA GUILLERMINA GONZALEZ AGUILAR

**COMITE TUTORIAL:**

DRA. DELIA GUILLERMINA GONZALEZ AGUILAR

DR. EFRAIN PEREZ TORRES

DR. ARTURO VALDIVIA FLORES

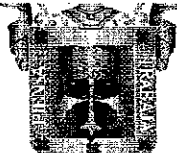
M.C. CARLOS PACHECO GALLARDO

**ASESORES:**

DR. EFRAIN PEREZ TORRES

M.C. CARLOS PACHECO GALLARDO

DR. MICHAEL KÜNHE



**COORDINACIÓN DE POSGRADO**

**COORDINACIÓN DE POSGRADO DE LA  
DIVISION DE CIENCIAS VETERINARIAS  
DE LA UNIVERSIDAD DE GUADALAJARA  
PRESENTE.**

Por este conducto nos permitimos enviar la **VERSION FINAL DE LA TESIS** que desarrolló el pasante de Maestría en Ciencias Pecuarias de la Universidad de Guadalajara **M.V.Z. Ma. de Lourdes Huerta González**, cuyo título es:

***"Evaluación de los residuos de tetraciclinas en huesos de cerdos y bovinos"***

**Trabajo dirigido por: Dra. Delia Guillermina González Aguilar**

Los que suscriben la presente avalan esta versión, la cual fue revisada y reúne los requisitos teóricos y metodológicos necesarios.

**A T E N T A M E N T E**

Las Agujas, Zapopan, Jal. a 09 de Mayo del 2006.

**"2006. Año del Bicentenario del natalicio del Benemérito de las Américas  
Don Benito Juárez García"**

**REVISOR**

**DRA. DELIA GUILLERMINA GONZALEZ  
AGUILAR**

**REVISOR**

**DR. EFRAIN PEREZ TORRES**

**REVISOR**

**DR. ARTURO VALDIVIA FLORES**

**REVISOR**

**M. EN C. CARLOS PACHECO GALLARDO**

## **AGRADECIMIENTOS INSTITUCIONALES**

Al Posgrado Interinstitucional en Ciencias Pecuarias, por su apoyo y facilidades para llevar a cabo mis Estudios de Maestría.

Al Centro Universitario de Ciencias Biológicas y Agropecuarias de la Universidad de Guadalajara por su apoyo como becaria, durante el período 2003-2005.

Al Centro de Ciencia de los Alimentos de la Escuela Superior de Medicina Veterinaria de Hannover, Alemania.

Al Laboratorio de Residuos Tóxicos del Departamento de Salud Pública de la División de Ciencias Veterinarias del Centro Universitario de Ciencias Biológicas y Agropecuarias de la Universidad de Guadalajara.

## **AGRADECIMIENTOS PERSONALES**

A mis padres, José Rosario Huerta y Guadalupe González, por su apoyo en mi formación y superación personal y profesional.

A mi esposo, Víctor Alejandro Campos, por su cariño y su apoyo incondicional.

A mis hermanos Asunción, Cristina, Leticia, Carmen, Rosario y Mario, por su apoyo.

A la Dra. Delia Guillermina González Aguilar, Directora de tesis: por su participación en la dirección, desarrollo y culminación de la investigación; por su confianza, paciencia y motivación constantes para realizar este trabajo de investigación.

Al Dr. Efraín Pérez Torres, Asesor de tesis: por su apoyo y motivación para el desarrollo de la tesis, por su confianza y amistad.

A la Dra. Esther Albarrán: por su paciencia y apoyo durante todo el curso de la Maestría.

Al Dr. Arturo Valdivia Flores: por su disponibilidad para formar parte de mi Jurado y por sus valiosas aportaciones durante el desarrollo de la investigación, por su paciencia y comprensión durante todo el curso de la Maestría.

Al M.C. Carlos Pacheco, Asesor de tesis: por su colaboración y apoyo en el desarrollo de la investigación y la tesis.

El presente trabajo se desarrolló en el Laboratorio de Residuos tóxicos del Departamento de Salud Pública de la División de Ciencias Veterinarias del Centro Universitario de Ciencias Biológicas y Agropecuarias de la Universidad de Guadalajara y en el Centro de Ciencia de los Alimentos de la Escuela Superior de Medicina Veterinaria de Hannover, Alemania.

<b>RESUMEN</b>	<b>X</b>
<b>INTRODUCCION</b>	<b>1</b>
Antecedentes de las tetraciclinas	2
Origen y estructura de las tetraciclinas	4
Mecanismo y espectro de acción	6
Mecanismo de resistencia	6
Farmacocinética	7
Dosificación	8
Toxicidad y efectos adversos de las tetraciclinas	8
Resistencia bacteriana a las tetraciclinas	9
Significado toxicológico de residuos de tetraciclinas	10
Residuos de tetraciclinas	11
Normatividad	15
<b>PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA</b>	<b>20</b>
<b>JUSTIFICACION</b>	<b>22</b>
<b>HIPOTESIS</b>	<b>23</b>
<b>OBJETIVOS</b>	<b>24</b>
Objetivo General	24
Objetivos Particulares	24
<b>MATERIAL Y METODOS</b>	<b>25</b>
Etapas I Frecuencia de canales de cerdos y bovinos positivos a tetraciclinas en el Rastro Municipal de Guadalajara	25
Etapas II Detección de la fluorescencia con lámpara de luz ultravioleta en huesos de bovinos y cerdos	26

de Alta Resolución (HPLC)	31
<b>RESULTADOS</b>	<b>33</b>
<b>DISCUSIÓN</b>	<b>43</b>
<b>CONCLUSION</b>	<b>46</b>
<b>REFERENCIAS</b>	<b>47</b>
<b>ANEXOS</b>	<b>54</b>

Cuadro		Página
1	Medicamentos con carácter residual disponibles comercialmente en México.	4
2	Formula estructural general de las tetraciclinas y las sustituciones que dan origen a sus diferentes miembros.	6
3	Vida media plasmática promedio de las principales tetraciclinas, expresada en horas.	8
4	Recomendaciones de la OMS sobre LMR ( $\mu\text{g}/\text{kg}$ ).	15
5	Límite máximo de residuo (LMR) en rastros TIF.	17
6	NOM 159-SSA-1996.	17
7	Recuperación de tetraciclinas (Porcentaje [%] y desviación estándar).	32
8	Límites de detección (obtenidos con la medida de la solución estándar) y límites de detección en huesos (5g de muestra resultando en 4ml de eluato).	32
9	Comportamiento de la fluorescencia de luz UV en los huesos de cerdos.	35
10	Comportamiento de la fluorescencia de luz UV en los huesos de bovinos.	36
11	Concentración de OTC en huesos de cerdos.	38
12	Concentración de TC en huesos de cerdos.	38
13	Concentración de Cacen huesos de cerdos.	38
14	Concentración de OTC en huesos de bovinos.	41
15	Concentración de TC en huesos de bovinos.	41
16	Concentración de CTC en huesos de bovinos.	41



Figura		Página
1	Estructura molecular de la Tetraciclina.	5
2	Descripción de las etapas del Estudio	28
3	Procedimiento para la determinación de residuos en huesos.	29
4	Residuos de tetraciclina en pavo, intensidad de la fluorescencia en la superficie del hueso y concentración.	30
5	Frecuencia de canales de cerdo con fluorescencia detectable en costillas o esternón.	33
6	Frecuencia de canales de bovinos con fluorescencia detectable en costillas o esternón.	34
7	Comportamiento de la fluorescencia de luz UV en huesos de cerdos.	35
8	Frecuencia de fluorescencia con luz UV en los huesos de cerdos.	35
9	Comportamiento de la fluorescencia de luz UV en huesos de bovinos.	36
10	Frecuencia de la fluorescencia en huesos de bovinos.	37
11	Comportamiento de la fluorescencia y la concentración de CTC en cerdos.	39
12	Comportamiento de la concentración y la fluorescencia de TC en cerdos.	39
13	Comportamiento de la fluorescencia y concentración de OTC en cerdos.	40
14	Comportamiento de la concentración y fluorescencia de CTC en bovinos.	42
15	Comportamiento de la concentración y fluorescencia de TC en bovinos.	42
16	Comportamiento de la concentración y la fluorescencia de OTC en bovinos.	42

## Anexo

## Página

I	Lista de productos comercialmente disponibles en México que contienen algún tipo de tetraciclina.	54
II	NOM-004-ZOO-1994, Control de residuos tóxicos en carne, grasa, hígado y riñón de bovinos, equinos porcinos y ovinos.	65
III	Modificación a la Norma Oficial Mexicana NOM-004-ZOO-1994, Grasa, hígado, músculo y riñón en aves, bovinos, caprinos, cérvidos, equinos, ovinos y porcinos. Residuos tóxicos. Límites máximos permisibles y procedimientos de muestreo.	66
IV	Hoja de registro utilizada en la etapa II del estudio.	67
V	Estadística descriptiva de las muestras de cerdos analizadas mediante HPLC (n=175).	68
VI	Resultados de la prueba de t de student para grupos relacionados, relacionando la fluorescencia de los huesos con su concentración en cerdos (n=175).	69
VII	Estadística descriptiva de las muestras de bovino analizadas mediante HPLC (n=14).	71
VIII	Resultados de la prueba de t de student para grupos relacionados, relacionando la fluorescencia de los huesos con su concentración en bovinos (n=14).	72

## RESUMEN

En la actualidad, dentro de la producción pecuaria se realizan prácticas como son, la utilización de antibióticos con diferentes fines: terapéuticos, profilácticos y como promotores del crecimiento; existe una gran variedad de antibióticos utilizados para este propósito, dentro de estos las tetraciclinas son las más utilizadas, el uso indiscriminado de estos antibióticos y la falta de atención al periodo de retiro, puede dar origen a la presencia de residuos en los alimentos de origen animal y en los alimentos para el ganado como son: harinas de carne y hueso y los minerales. Con el objetivo de evaluar la presencia de residuos de tetraciclinas en huesos de bovinos y cerdos, se llevó a cabo esta investigación en tres fases. En la primera, se realizó una investigación preliminar, con el método cualitativo de luz ultravioleta en 570 canales de bovinos y 277 canales de cerdos sacrificados en el Rastro Municipal de Guadalajara (RMG). En la segunda fase, se obtuvieron huesos (fémur, húmero y costilla) de estas especies de animales procedentes del mismo rastro. Se recolectaron 654 huesos de cerdos y 371 de bovinos. Se realizó la detección visual de la fluorescencia con luz ultravioleta en un cuarto oscuro, en el área de residuos tóxicos del Departamento de Salud Pública de la División de Ciencias Veterinarias del CUCBA. En la tercera fase, con los huesos positivos a residuos se llevó a cabo la prueba cuantitativa con Cromatografía Líquida de Alta Resolución (HPLC) en el Centro de Ciencias de alimentos de la Escuela Superior de Medicina Veterinaria en Hannover, Alemania. De la investigación en el rastro de las 277 canales de cerdos examinados fueron positivos 47%; en bovinos resultaron positivos 34%. En la segunda fase en los huesos de cerdos 67.84% muestras fueron positivas, las muestras positivas mostraron tres intensidades de fluorescencia. 31.8% de las muestras mostraron la mayor intensidad (+ + +). Por su parte en las muestras de huesos de bovino 32.34% fueron positivas. 14.28% de estas mostraron la mayor intensidad de fluorescencia. Por medio de HPLC se detectaron la clortetraciclina, tetraciclina y oxitetraciclina y sus respectivos epímeros. En 175 muestras de cerdos, la mayor concentración correspondió al compuesto Clortetraciclina con un rango de 70 a 31086  $\mu\text{g}/\text{kg}$ . Respecto a los bovinos se analizaron 14 muestras, las concentraciones mas altas fueron las de Clortetraciclina con un rango de 761 a 10147  $\mu\text{g}/\text{kg}$ . Los resultados de residuos de tetraciclinas indican que con frecuencia son enviados al sacrificio animales que contienen residuos de estas sustancias. Es fundamental que en México se desarrollen y ejecuten programas oficiales de control de residuos de antibióticos de manera rutinaria en rastros, para evitar que estos lleguen al consumidor ya que sus residuos representan un riesgo a la salud pública.

En nuestra sociedad, la población ha visto satisfechas sus necesidades nutricionales de proteínas de origen animal a un precio razonable (Valarde, 2000), los productos de origen animal constituyen una fuente importante de proteína de alto valor biológico (Spinell, 1994). Los antibióticos se empezaron a utilizar en medicina veterinaria poco después de su aplicación en medicina humana (1945/6). La terapia antimicrobiana ha sido utilizada en el manejo de la salud de los animales productores de alimento, por más de 40 años (Pacheco y col., 2000).

En la producción pecuaria se llevan a cabo varios procedimientos con el fin de proporcionar alimentos en cantidad suficiente y de calidad para el consumidor (Sánchez, 1998). Dentro de estas prácticas se encuentra el uso de antimicrobianos, los cuales se emplean con diferentes fines: terapéuticos, profilácticos y como promotores de crecimiento (Quon, 2000; Torres y col., 1998). La utilización de antibióticos con fines terapéuticos o profilácticos en animales productores de alimento proporciona innegables ventajas al promover el crecimiento y por lo tanto mejorar la producción al mismo tiempo que facilita el control de enfermedades (Pérez de Círiz, 1999); esta ha sido una práctica habitual desde la década de 1950, cuando se descubrió que pequeñas dosis de tetraciclina mejoraban el crecimiento de los animales (Torres y col., 1998; Reyes y col., 2000)

El empleo de medicamentos y otros compuestos químicos, puede ocasionar que éstas sustancias o sus metabolitos se depositen en células, órganos o tejidos animales quedando como residuos (Guerrero, 1997; Pérez de Círiz, 1999; Wilson y col., 2003); después de su utilización es necesario respetar un período de restricción (PR), refiere al tiempo requerido para que estos hayan sido eliminados del organismo y no queden residuos o que se encuentren por debajo de sus límites máximos fijados (Pérez de Círiz, 1999).

Entre los antimicrobianos más utilizados en la producción animal con fines terapéuticos, profilácticos y como promotores del crecimiento se encuentran las Tetraciclinas (Künhe, 2000; Okerman y col., 2004; Sczesny y col., 2003; Honikel y cols., 1978; Quon, 2000), estas al ser aplicadas en los animales de abasto requieren de la atención a períodos de restricción, que deben ser analizados para que luego de su

## Antecedentes de las Tetraciclinas

A finales de la década de los años 40 se introduce en la terapéutica antiinfecciosa dos nuevos antibióticos, el cloranfenicol y la clortetraciclina, con unas características muy interesantes desde el punto de vista clínico: amplio espectro [activos frente a bacterias Gram (+), Gram (-), Clamamydias y Rickettsias], y su actividad oral. La introducción de estos nuevos antibióticos venía a cubrir un importante hueco en la terapéutica antiinfecciosa. Desafortunadamente, se produjo una utilización abusiva de los mismos, lo que originó pronto problemas de resistencia bacteriana.

En 1946 se informó que algunos antibióticos, incorporados a los alimentos en pequeñas proporciones, estimulaban el desarrollo de los pollos (estreptomina y sulfasuxidina); desde 1950, con la aparición de las tetraciclinas esta aplicación de los antibióticos cobra mayor impulso, tanto que en 1955 se estimaba que el 13% de la producción de antibióticos se destinaba a estimular el desarrollo de los animales; 1947 tuvo lugar el descubrimiento de la Clortetraciclina (CTC) por DUGGAR, 1948/9 se logra la identificación de los efectos de la CTC como promotores del crecimiento, en 1954 se comenzó a utilizar la CTC en solución para la conservación de alimentos, en 1973 se da a conocer la primera investigación sobre control de residuos, en 1978 después del reporte de Swann: se retiró a las tetraciclinas como aditivos para alimentos en Europa y en 1992 se definen en Europa los límites máximos de residuos (LMR) para tetraciclinas en alimentos de origen animal, con un intensivo control de residuos en carne y leche (Kühne, 2001).

En lo que refiere a consumo de antibióticos en veterinaria, Wilson, 2003 menciona que en 1991 Norte América y el oeste de Europa representaron el 56.8% del mercado en el mundo de medicamentos veterinarios con una venta estimada de 5.6 billones de euros., mientras que en Asia y el este de Europa y Latinoamérica fue de 1.7, 0.94 y 0.18 millones de euros respectivamente. En España en 1984 se estimó que el consumo de antibióticos como promotores del crecimiento fue de 250 TM, mientras que para humanos fueron de 365 TM (Pérez-Gorricho y col., 1998); Díez y Calderón en 1997 refieren un volumen de ventas en 1995 de productos farmacológicos en

respectivamente (Díez P. y col., 1997). De 2.5 millones de kilogramos de agentes antimicrobianos usados anualmente en Estados Unidos, aproximadamente 45% es usado en la producción animal, se estima que 80% de las aves, 75% de los ovinos, 60% de bovinos productores de carne y 75% de becerros han sido expuestos con algún antibiótico o antimicrobiano en alguna etapa de su vida (Vipin, 1992). Estados Unidos en cuanto a consumo de antibióticos como promotores del crecimiento, supone aproximadamente el 50% del consumo total de antibióticos, 4 o 5 veces la cantidad de antibióticos empleada en terapéutica animal, y aproximadamente 8000 TM/año (especialmente de penicilina y tetraciclina); el consumo de antibióticos en Suecia en 1980 fue de 43,3 TM, de las cuales 14,6 se utilizaron como promotores del crecimiento y 28,7 con fines terapéuticos (Torres y col., 1998); Honikel y col., 1978 señala que en los 70s en Alemania mas del 80% de todos los antibióticos usados para diferentes fines en los animales son tetraciclinas; Kühne y col. (2000) señalan que mas del 65% de los antibióticos preescritos con fines terapéuticos en veterinaria dentro de la Unión Europea son tetraciclinas; Halling-Sorensen y col., 2002 menciona que más de 2500 toneladas de tetraciclinas son usadas anualmente en Europa, en la terapéutica veterinaria con tetraciclina (TC), Clortetraciclina (CTC) y oxitetraciclina (OTC) como una de las mas aplicadas. En México no se cuenta con un registro oficial respecto al consumo de antibióticos; Monrroy, 1992 menciona que aproximadamente se utilizan 100 toneladas anuales de antibióticos.

En México encontramos una gran cantidad de medicamentos con carácter residual disponibles comercialmente (Cuadro 1) que son empleados en: aves, bovinos productores de carne y leche, cerdos, ovinos y caprinos (Amézquita y col., 1994); en lo que refiere a productos que contienen algún tipo de tetraciclina (TC) en México, se encuentran disponibles aproximadamente 150 (Ver Anexo I) los cuales se utilizan en diferentes especies, principalmente cerdos, aves y bovinos (Rosenstein, 2000). Por su utilización como promotores del crecimiento a las tetraciclinas se les ha colocado como un grupo de antibióticos de reconocida utilidad y versatilidad en la producción animal. Lo que también queda de manifiesto al ser consideradas, debido a su uso, como uno de los antibióticos de mayor importancia desde el punto de vista comercial (Monrroy, 1992).

ESPECIE	TOTAL DE PRODUCTOS COMERCIALES
Aves	79
Bovinos carne	238
Bovinos leche	84
Cerdos	143
Ovinos y Caprinos	60

## Origen y estructura de las Tetraciclinas

Las tetraciclinas, son un grupo de antibióticos de amplio espectro que se aislaron en el año 1945 producidos por el género *Streptomyces*, este pertenece al grupo de bacterias actinomicetales, por ser buen agente terapéutico poseen las siguientes propiedades: son activas contra los agentes patógenos mas comunes, muestran buena absorción oral, tienen baja toxicidad, causa solo pocas reacciones alérgicas y son relativamente baratas (Schnappinger y col., 1996). Todos los antibióticos del grupo comparten una serie de características comunes (estructura química, espectro antimicrobiano, mecanismo de acción y toxicidad). Las principales diferencias, radican en su perfil farmacocinético, lo que permite agrupar a las tetraciclinas en tres categorías: 1º las de vida media corta (6-8 h), como clortetraciclina (CTC), oxitetraciclina (OTC) y tetraciclina (TC); 2º las de vida media intermedia (12-14 h), como demeclociclina y metaciclina; y 3º las de vida media larga 16-18 h), como doxiciclina y minociclina, las más liposolubles. Por cultivo o en forma semisintética se han formulado las siguientes:

Clortetraciclina (aureomicina). Producida por *Streptomyces aureofacies*.

Oxitetraciclina (terramicina). Producida por *Streptomyces rimosus*.

Tetraciclina (aeromicina). Es semisintética y también se aísla de *Streptomyces* libres en crecimiento.

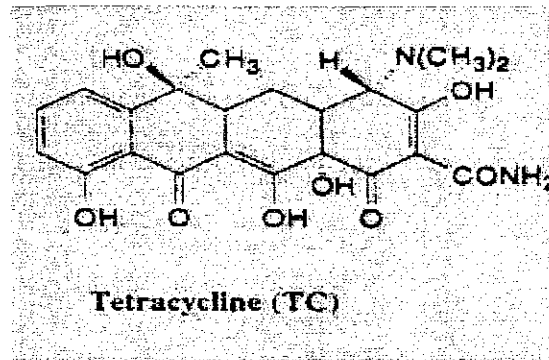
Dimetil clortetraciclina (deciomicina), Rolitetraciclina, Doxiciclina (DC), Metaciclina y Minociclina (MC) son tetraciclinas semisintéticas (Sumano, 1997).

Todas las tetraciclinas tienen la misma estructura básica, que está formada por 4 anillos unidos en línea y que da el nombre al grupo (Figura 1). La unión de diferentes grupos funcionales (Cuadro 2) en distintos carbonos origina los distintos compuestos

amalgam, que se absorbe en los estratos más superficiales y estratos ácidos con pH inferior a 2; en pH ácido se disuelven poco, se pueden combinar con sodio o clorhidrato (comercialmente la sal más común es el clorhidrato), lo que las hace más solubles, son anfóteras, ya que forman sales con ácidos o bases. (Spinell, 1994).

Existen actualmente, una docena de compuestos derivados de la tetraciclina, de estos los más utilizados son la clortetraciclina, oxitetraciclina, tetraciclina, minociclina y doxiciclina (Botaro, 2002; Sumano, 1997; Kamel, 1999); de estas la oxitetraciclina es el compuesto de mayor uso en las diferentes especies, la dosificación va a depender del tipo de tetraciclina, finalidad con que se utilice (profiláctico terapéutico o promotor de crecimiento), especie a la que se destine, forma farmacéutica del producto (premezcla, Sol. Inyectable, polvo soluble, etc.); de igual manera, varían los periodos de restricción de los diferentes tipos de tetraciclinas que van desde 4 hasta 30 días, según el compuesto, vía de aplicación y la finalidad con que se utilizó. Para cerdos, bovinos y aves, hay gran cantidad de productos que contienen CTC y OTC, y existen pocos que contienen TC, DC y MC (Rosenstein, 2000).

Figura 1. Estructura molecular de la Tetraciclina





Análogo	Sustitutivo	Posición
Clortetraciclina	-Cl	(7)
Oxitetraciclina	-OH,-H	(5)
Demeciociclina	-OH, -H; -Cl	(6;7)
Metaciclina	-OH, -H; = CH <sub>2</sub>	(5;6)
Doxiciclina	-OH, -H; -CH <sub>3</sub> , -H	(5;6)
Minociclina	-H, -H; N(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	(6;7)

## Mecanismo y espectro de acción

Las tetraciclinas bloquean la síntesis de proteína, se introducen al interior de la célula por un doble mecanismo de difusión pasiva y transporte activo, actúan sobre bacterias que se multiplican rápidamente y son bacteriostáticas (Sumano, 1997; Spinell, 1994;). Dentro de la célula forman un complejo con iones Mg<sup>2+</sup>. El complejo Tetraciclina-Mg<sup>2+</sup> se une a residuos fosfatos de la subunidad 30S, bloquean la unión de los ARNt-aminoácido al sitio aminoacil del ribosoma e impiden el alargamiento de la cadena peptídica en formación. Además, interfieren en la formación del complejo de iniciación 30S (Botaro, 2002).

Las bacterias más sensibles son: estreptococos, neumococos, gonococos, clostridios, *Klebsiella pneumoniae*, *Brucella*, *Hemophilus influenza* y *Hemophilus pertusis*.

Las bacterias moderadamente sensibles son: *Corynebacterium*, *Escherichia coli*, *Pasteurella*, *Salmonella*, meningococos y *Bacillus anthracis*.

Las bacterias resistentes son: *Proteus*, *Pseudomonas*, *Aerobacter aerogenes*, *Shigella*, *Streptococcus faecalis* y varias cepas de estafilococos (Spinell, 1994).

## Mecanismo de resistencia

Las tetraciclinas penetran a las células bacterianas por difusión pasiva e inhiben el crecimiento de la bacteria, impidiendo la síntesis de proteínas o por destrucción de la membrana. Varias especies de bacterias en crecimiento adquieren resistencia a la actividad bacteriostática de las tetraciclinas, el mecanismo de resistencia, se basa en

bacterias producen cambios en sus cromosomas, que se oponen a la acción de los antibióticos, por ejemplo, modifican el sitio de acción de las tetraciclinas y otro, por creación de piezas de DNA extracromosómico (plásmidos) que codifican mecanismos de resistencia contra los antibióticos (Schnappinger y col., 1996).

## **Farmacocinética**

Las tetraciclinas se absorben en estomago y la porción inicial del intestino delgado, y producen una cifra máxima en plasma de dos a cuatro horas (Cuadro 3). El porcentaje de absorción depende del tipo de tetraciclina, después del suministro oral, las tetraciclinas (TC, OTC Y CTC) tienen una biodisponibilidad del 58-77% y son relativamente efectivas (Booh, 1988). La minociclina y la doxicilina tienen biodisponibilidad del 90-100%, son más activas que otras tetraciclinas contra bacterias anaerobias y varias facultativas gram negativas por su mayor liposolubilidad (Sumano, 1997). Se distribuyen muy bien por todos los órganos, pasan barrera placentaria, pero no barrera hematoencefálica (BHE), pueden acumularse en el hígado, bazo médula ósea, huesos y dientes por ser quelantes. Se metabolizan parcialmente y se eliminan fundamentalmente por filtración glomerular, también por bilis, heces y leche; la TC, CTC, y OTC se eliminan principalmente por orina en un 42-70% y en menor medida por bilis, DC y MC se eliminan solo a través de bilis.

Se pueden producir una reducción en el tiempo de absorción de las tetraciclinas en presencia de algunos compuestos (Ca, Mg ó Fe), debido al efecto quelante de este grupo de antimicrobinos (Botaro, 2002).

Terapéuticamente las tetraciclinas se usan para infecciones respiratorias, digestivas, urinarias. Siempre y cuando se vigile que las posibilidades de riesgo que van en función de las características de cada tipo de tetraciclina.

Cuadro 3. Vida media plasmática promedio de las principales tetraciclinas, expresada en horas (Sumano, 1997).

Fármaco	Vida media (h)
Clortetraciclina	5.5
Oxitetraciclina	9.5
Tetraciclina	8.5
Metaciclina	15.0
Demeclociclina	17.0
Minociclina	17.5
Doxiciclina	19.5

### **Dosificación**

En general las tetraciclinas se pueden administrar en todas las especies a una dosis terapéutica de 6 a 10 mg/kg por vía intravenosa ó intramuscular cada 24 hrs, a razón de 10 a 20 mg/kg vía oral cada 24 horas (Booh, 1988). La CTC y OTC en bovinos como promotor de crecimiento se utilizan 75/mg/cabeza/día; para cerdos la CTC varia de 100 a 400 p p m, la OTC hasta 800 p p m, la TC y DC 100 a 200 p p m (Sumano, 1997).

### **Toxicidad y efectos adversos de las tetraciclinas**

Las tetraciclinas son consideradas atóxicas en general (Sumano, 1997), pero el efecto más observado en hombre y animales es el trastorno gastrointestinal como resultado de la irritación del estomago causando: náuseas, vómitos, alteración de la mucosa bucal y faríngea, alteración de la grasa del hígado, incrementan el contenido de nitrógeno en orina, alteración de la microflora intestinal, con su capacidad de fijar calcio (efectos cardiovasculares y depósito en el tejido óseo) (Botaro., 2002). En la piel y las mucosas es irritante por extravasación y produce fotosensibilidad, urticaria. En animales en crecimiento, las TC se unen al calcio en el hueso y pueden impedir la formación de huesos y dientes en animales de corta edad (Spinell, 1994).

Con el incremento del uso de los antibióticos, la frecuencia y el margen de resistencia de los antibióticos van en aumento, se considera que los principales efectos indeseables en uso de los antibióticos consisten en la aparición de poblaciones de microorganismos resistentes (Bogan y col., 1989). En las últimas décadas las bacterias patógenas han ofrecido una resistencia creciente a antibióticos de diversas clases (Parker, 1978). Existen una gran cantidad de publicaciones a nivel mundial que indican la presencia de resistencia en bacterias que afectan la salud en humanos y en animales, señalando que las bacterias patógenas multiresistentes de los animales pueden llegar a la población humana principalmente a través de los alimentos (San Martín y col., 2001). Existen al menos dos mecanismos de resistencia a las Tetraciclinas: el mecanismo más importante se debe a la disminución en la acumulación celular de la droga, esto se produce por una alteración en el sistema de transporte que limita la captación de tetraciclina o a una vía de eliminación por bombeo del antimicrobiano, dependiente de energía, hacia el exterior de la célula; el otro mecanismo se evidencia por una disminución de la afinidad del ribosoma por el complejo Tetraciclina-Mg<sup>2+</sup> a causa de mutaciones en el cromosoma (Schnappinger y col., 1996). Las tetraciclinas interfieren en la unión del RNAt-AA al sitio aceptor del ribosoma. Estos antimicrobianos pueden unirse a residuos de fosfato de la subunidad 30S o a proteínas del ribosoma 70S (Sumano, 1997; Scheld, 2000; Botaro, 2002).

La resistencia antimicrobiana es un importante problema de salud pública que afecta a la mayoría de los países del mundo. El incremento del uso de antibióticos, su mal uso y otros factores han dado lugar en las últimas décadas a la emergencia de resistencia antimicrobiana ante diversos microorganismos (Torres y col., 1998; Wilson y col., 2003). De acuerdo con la OMS, de los 52 millones de personas que mueren cada año en el mundo, 17 millones fallecen por enfermedades infecciosas; algunas infecciones que parecían erradicadas o controladas aparecen como reemergentes, también se ha producido aumento de algunas infecciones emergentes y estas muestran resistencia a los antibióticos. Existen cerca de 30 antibióticos comunes para el tratamiento de infecciones de animales como de humanos. Además bacterias como salmonella y *E.coli* pueden pasar a los humanos a través de los alimentos de origen animal (Solorzano y col., 1998).

Figueras, Acuña y col. (2000) evaluaron la resistencia de 100 cepas de *Streptococcus pyogenes* aislados en el Hospital Infantil de México Federico Gómez, encontraron que todas las cepas fueron sensibles a los  $\beta$ -lactámicos y clindamicina; 16% fueron resistentes a los macrólidos. Calderón (1999) señala que en México en 1993 las cepas resistentes de *Streptococcus pneumoniae* eran relativamente raras, la resistencia del neumococo a quedado claramente establecida como un problema de salud pública durante las últimas dos décadas, en algunos casos se tienen los siguientes porcentajes de resistencia: Amoxicilina 18.1%; cefadroxil 91.7%; cefaclor 38.3%; cefuroxima 19.5%; cefpodoxina 18.6% cefixima 27.8%; cefotaxima 4.0%; cefepima 8.2%; TMP/SMX 19.8%; tetraciclina 10.2%; clindamicina 3.7%; cloranfenicol 3.9%; macrólidos 11.7-14.3% y vancomicina sin resistencia. Piojan y col. (2000) en su estudio sobre la frecuencia de resistencia y sensibilidad antimicrobiana en 34 cepas *P. multocida*, 31 de *P. haemolytica* y 11 de *H. somnus*, aislados de becerras lecheras encontraron para *P. haemolytica* 19.4% de resistencia a TC y 41.9% a OTC; *P. multocida* 18.2% resistentes a TC y 63.6% a OTC y para *H. somnus* 27.3% resistentes a TC y 63.6% a OTC. Solorzano y col. (1998) mencionan que en los años setenta encontraron cepas de *S. Typhi* multirresistentes, al cloranfenicol con más del 75% y más de 92% de las cepas fueron resistentes a tetraciclina, estreptomina y sulfamidas; entre 1960 y 1987, en un hospital pediátrico de México se encontró la resistencia de *Salmonella* incrementó para ampicilina (7 vs 30%) y tetraciclina (26 vs 42%). En años recientes una cepa de *Salmonella* conocida como tipo 104 (DT 104) ha cobrado importancia debido a su multirresistencia, es resistente a ampicilina, cloranfenicol, estreptomina, sulfamidas y tetraciclina.

### **Significado toxicológico de residuos de tetraciclinas**

La pregunta sobre el significado toxicológico de los residuos de antibióticos y antimicrobianos en tejidos y productos de origen animal, ha sido discutida desde hace más de 20 años, la aparición de estos residuos es inevitable y pueden aparecer por diversos motivos: el no respetar el periodo de retiro del antibiótico, el uso inapropiado del mismo y la aplicación de niveles más elevados (Davidson, 1993; Vipin, 1992). Los antibióticos con carácter residual utilizados en la producción animal no se eliminan

semanas y con transiciones a la carne, leche y otros productos de origen animal que son consumidos por la población (Ramírez, 1994). Las tetraciclinas son ampliamente usadas en el tratamiento terapéutico y como aditivos en los alimentos dentro de la producción pecuaria (Künhe, 2000; Oka y cols., 2000; Halling-Sorensen y cols., 2002; Schnappinger y col., 1996; Wilson, 2003; Honikel y cols., 1978), esta aplicación trae como consecuencia, la presencia de residuos en los tejidos animales representando un riesgo potencial a la salud pública (Moats, 2000); los posibles peligros para la salud a causa de estos residuos pueden ser tóxicos, microbiológicos e inmunológicos. Se ha demostrado que los residuos de medicamentos o productos químicos empleados, pueden presentar efectos como alergias, hipersensibilidad o ser mutagénicos, teratogénicos y/o carcinogénicos. Cada vez es mayor el número de aparición de resistencias bacterianas tanto en animales como en humanos, lo cual representa un peligro potencial para el ser humano. Los residuos de tetraciclinas se registran en la leche en concentraciones relativamente elevadas (Prado y cols., 2002). Los huesos y otros tejidos animales, son utilizados para producir harinas de carne y harinas de carne y hueso, y la presencia de estos residuos en hueso y tejidos, implica un riesgo toxicológico potencial también para los mismos animales (Künhe y cols., 2000; Korner y cols., 2001; Künhe y cols., 2001), Honikel, 1978, menciona que los huesos no son consumidos por los humanos pero pueden ser cocinados junto con la carne, y por lo tanto, la estabilidad y solubilidad de las tetraciclinas en huesos bajo estas condiciones es muy interesante.

### **Residuos de tetraciclinas**

Siendo las tetraciclinas productos de uso común, se debe llevar un control estricto de los periodos de restricción en las especies en las que se utilizan (Oka y cols., 2000). El uso de estas sustancias puede causar residuos en carne y otros productos de origen animal (Sczesny y col. 2003; Zurhelle y cols., 2000; Okerman y cols., 2001; Karbir y cols., 2004; Quon, 2000; Gaudin y cols., 2004), en tejidos, órganos, músculo y huesos (Honikel y cols., 1978), las tetraciclinas pueden encontrarse en tejido óseo durante meses por tener afinidad e interacción con el calcio (Sánchez,

Estos residuos en los productos de origen animal son indeseables, porque además de pasar a la alimentación humana llegan también al consumo de los animales.

Existen publicaciones de estudios relacionados con la presencia de residuos de tetraciclinas en diferentes productos:

En un estudio sobre la presencia de residuos de tetraciclinas en huesos de animales al sacrificio, utilizando la fluorescencia con una lámpara de Luz Ultravioleta (366nm), indican resultados que varían de un 18.8% a 100%. En cerdos de engorda se detectó un 70% de muestras positivas, en cerdas un 10.4% y en lechones un 72.8%; en pavos se encontró un 100%; en pollos un 34.9%; en patos un 93.3% y un 18.8% en becerros. Kühne y col. (2000)

Körner y col. (2001) en un análisis sobre los residuos de tetraciclinas en harinas de carne y hueso, utilizando la fluorescencia con luz UV y posteriormente HPLC, encontraron residuos de tetraciclinas en el 100% de las muestras: en harinas de carne se detectaron las siguientes concentraciones: 2048 µg kg de OTC, 1393 µg kg de TC y 608 µg kg de CTC; en harinas de hueso y carne: 2295 µg kg de OTC, 848 µg kg de TC y 1274 µg kg de CTC.

Kühne y col. (2001) en el estudio sobre residuos de tetraciclinas en harinas de carne y hueso, al evaluar el efecto del tratamiento con calor a 133° y 100°C por 45 minutos sobre estos residuos no se demostró la completa destrucción de tetraciclinas a 133°C, pero se detectó una disminución de 50% de residuos para TC y 90% a 100% para CTC. El tratamiento a 100°C no mostró ninguna reducción en las concentraciones.

Pérez de Ciriza y col. (1999) realizando un estudio sobre residuos de sustancias inhibitoras en carnes, señalan en el caso de tetraciclinas de 32 muestras analizadas 12 fueron positivas lo que representa el 37.5%), los límites de detección obtenidos (60 a 90 mg/Kg) se mantienen por debajo de los Límites Máximos de Residuos (LMR 100 mg/kg).

Pena y cols. (2004). Investigando los residuos de antibióticos en tejidos y la resistencia de estos en para *Escherichia coli* en cerdos en Portugal, encontraron una prevalencia de 100% de residuos de tetraciclina en todas las muestras (n=60), contenían OTC en músculo en una concentración entre 260 y 320 µg/kg, valor arriba

Díez y col. (1997) señalan en su estudio para detectar inhibidores en los años 1994 y 1995, que de 634 muestras más del 90% de las muestras de riñón y músculo de ovino contenían residuos de tetraciclinas, el número de muestras positivas por encima del límite (100 µg/kg en músculo y 600 µg/kg en riñón) no supera el 16% también en cerdos y ganado vacuno los residuos de tetraciclinas fueron los mas frecuentes.

Brillantes y col. (2001) analizaron la distribución de la oxitetraciclina (OTC) en peces machos y hembras, proporcionándoles en el alimento niveles de OTC de 2.5 y 5.0 g/kg de alimento por una semana, se analizaron los niveles de OTC en la cabeza y músculo encontrando mayor cantidad en cabeza. Durante el tratamiento se registro la mayor concentración de OTC entre los días 4-6, después del tratamiento decrecieron los niveles en cabeza a los 13 días y en músculo a los 10 días. En la práctica recomiendan un período de retiro de 21 días.

Hsiao y col. (2001) mediante un método de electroforesis capilar (CZE) determinan tetraciclina y estreptomycin contenidos en productos comerciales para la agricultura, utilizados como fungicidas, es un método sensitivo y selectivo puede detectar niveles de 0.52 µg/ml para tetraciclina.

Hamscher y cols., 2002, en su estudio sobre la persistencia de residuos de tetraciclina en la tierra después de haber sido fertilizada en varias ocasiones con estiércol liquido, determinaron mediante cromatografía líquida de alta resolución combinada con espectrometría de masas, que las tetraciclinas están presentes en cantidades significativas en la tierra, y además persisten y se acumulan en le medio ambiente.

D' Haese y col. (1999) estudian mediante la prueba enzimática para sustancias β-lactámicas (tetraciclina galactosidasa TG) la detección de residuos de tetraciclina en leche, es capaz de detectar concentraciones de tetraciclina debajo de 40 a 65 µg/kg.

Zurhelle y col. (2000) en su estudio analizaron los metabolitos de OTC, TC y CTC y su distribución en huevo, detectando concentraciones significativas.

Quon, 2000, encontró monitoreando residuos de medicamentos en huevo de 386 muestras 9 fueron positivas a clortetraciclina en concentración de 200 ng/g.

Honikel y col. (1978) en su estudio sobre el efecto del almacenamiento y



contenido de tetraciclina en carne. En el caso de los huesos son necesarias temperaturas arriba de 130 °C para destruir la CTC en huesos, la CTC en hueso es insoluble arriba de pH 4.

En México Sumano y col. (2000) estudiaron la problemática del uso de enrofloxacin dentro de la avicultura mencionan que hay un uso desmedido de este recurso y si continua de esta manera la vida útil de este compuesto se ira reduciendo. Reyes y col. (2000) estudiaron el flavosfolipol y la avoparcina como promotores de crecimiento en pollos de engorda concluyendo que la avoparcina fue el mejor antibiótico.

En Jalisco existen algunos estudios por el Departamento de Salud Pública del Centro Universitario de Ciencias Biológicas y Agropecuarias de la Universidad de Guadalajara en los que se reporta la presencia de residuos de antibióticos, mediante la técnica de inhibición en placa, en alimentos de origen animal: Ramos, (1992), encontró que el 23% de carne de bovino resultó positiva a residuos de antibiótico; Uribe, (1993) identificó la presencia de antibióticos en muestras de leche detectando el 8% positivas; Chávez, (1995) en un monitoreo para inhibidores microbianos, de 513 muestras de sangre de pollo recolectadas se obtuvieron 152 (29.3%) positivas; Guerrero, (1997) en su investigación sobre la determinación de residuos de antimicrobianos en tejidos de bovinos y cerdos reporta: el 38% de muestras positivas, 41.7% negativas y 19.4% dudosas en bovinos y un 61.8% positivos, el 27.3% negativos y el 10.9% dudosos en cerdos; Bayardo y col., (1993) en un monitoreo en carne de bovinos encontraron que el 44% de muestras resultaron positivas a residuos de sulfamidas; Zepeda y col, (1998) para determinar inhibidores antimicrobianos en carne de ovinos y caprinos recolectaron 300 muestras de cada especie, obteniendo en caprinos 10.65% de muestras positivas a pH 6 y el 6.99% a pH 8; en ovinos el 16.66% fue positivo a pH 6 y el 15.66% en pH 8 y Sánchez, (1995) de 300 muestras de carne de bovino detectó sustancias antimicrobianas en un 12%.

En México el control oficial del uso de medicamentos en la producción pecuaria y de residuos farmacológicos en alimentos de origen animal es deficiente. Esto favorece que el productor pecuario no respete los periodos de restricción (Pacheco, 2001), teniendo como consecuencia la presencia de residuos en carne y otros productos de

En Jalisco se desconoce la magnitud del problema debido a la escasez de estudios y el deficiente control oficial de las instituciones correspondientes. Una de las limitantes en México para que el control sanitario de alimentos de origen animal pueda ser efectivo, es de orden estructural y está relacionado con la división artificial en las competencias legales que existen en la vigilancia oficial entre la Secretaría de Agricultura y Desarrollo Rural y Alimentación (SAGARPA) y la Secretaría de Salud (SSA) que fraccionan la cadena alimentaria y de comercialización con la que se pierde la integridad necesaria para llevar a cabo los objetivos (Ramírez, 1994).

### Normatividad

En México existen normas y reglamentos tendientes a controlar el problema de los residuos de antibióticos en los productos de origen animal, pero la realidad es que estos son deficientes; se carece de programas oficiales de control y vigilancia de residuos tóxicos en alimentos de origen animal (Ramírez, 1994). En países desarrollados estos programas se llevan a cabo desde hace más de 50 años. Otro problema es que la Secretaría de Salud (SSA) y la Secretaría de Agricultura, Ganadería, Desarrollo Rural, Pesca y Alimentación (SAGARPA) no definen sus competencias. En México no hay control ni responsable porque los periodos de retiro que especifican los productos, no siempre se toman en cuenta.

Para el caso de antibióticos la OMS recomienda para CTC, OTC y TC una ingesta diaria admisible (IDA) de 0-30 µg/kg de peso corporal, también recomienda límites máximos de residuos en bovinos, porcinos, ovinos, aves de corral y peces. (Cuadro No. 4)

Cuadro No. 4 Recomendaciones de la OMS sobre LMR (µg/kg)

Especie	Músculo	Hígado	Riñón	Tejido adiposo	Leche	Huevos
Bovinos	200	600	1200	—	100	—
Porcinos	200	600	1200	—	—	—
Ovinos	200	600	1200	—	100	—
Aves de corral	200	600	1200	—	—	400
Peces	200	—	—	—	—	—

La legislación mexicana carece de disposiciones sobre la obligación de indicar periodos de restricción (PR), no existe una Norma Oficial Mexicana que se encargue de establecer los periodos de restricción para los antibióticos que se utilizan en la producción pecuaria, solo se cuenta con el período de retiro que establece el fabricante en el producto, en este aspecto sí existen normas que controlan las leyendas que deben contener los productos y dentro de esta debe mencionar el tiempo de retiro del antibiótico previo al sacrificio de los animales o en su caso previo al consumo del producto, existen las siguientes normas: Norma Oficial Mexicana NOM-012-ZOO-1993, Especificaciones para la regulación de productos químicos, farmacéuticos, biológicos y alimenticios para uso en animales o consumo por estos; NOM-064-ZOO-2000, Lineamientos para la clasificación y prescripción de productos farmacéuticos por el nivel de riesgo de sus ingredientes activos, entre sus objetivos menciona: " establecer los criterios técnicos y científicos para la clasificación, prescripción, comercialización y uso de los ingredientes activos empleados en la formulación de los productos farmacéuticos veterinarios por su nivel de riesgo, para evitar que éstos puedan ser nocivos a la salud animal, y su posible repercusión a la salud pública"; la NOM-040-ZOO-1995, Especificaciones para la comercialización de sales puras antimicrobianas para uso en animales o consumo por estos tiene dentro de sus objetivos lo siguiente: " establecer las condiciones que deben cumplir las personas físicas o morales para la importación o comercialización de sales puras antimicrobianas para la elaboración de medicamentos y alimentos regulados para uso en animales o consumo por estos"

Existe como Norma Oficial Mexicana (NOM) los Límites Máximos de Residuos (LMR) o niveles de tolerancia de fármacos en tejidos animales que utilizan en establecimientos Tipo Inspección Federal (TIF): Límites máximos de residuos de antibióticos y sulfamidas en los alimentos de origen animal en el Programa de Control de Residuos Tóxicos en carne de exportación. Cuadro No. 5.

<b>Residuo</b>	<b>Límite máximo de residuo (mg/kg)</b>
Clortetraciclina	4.0 riñón en pollos y guajolotes, 1.0 músculo y grasa de cerdos, 0.2 grasa de becerros, 4.0 hígado y riñón vacuno y 1.0 grasa de vacuno.
Oxitetraciclina	3.0 en riñón de pollo y guajolote, 1.0 hígado y grasa de ave.
Tetraciclina	0.0 encarne de vacuno.

La NOM-004-ZOO-1994, Control de residuos tóxicos en carne, grasa hígado, riñón de bovino, equino, porcino y ovinos. Señala en el caso de bovino, porcino y ovino en tejidos (hígado, riñón y músculo) niveles de tetraciclinas de 0.25 mg/kg (ppm), en equinos 0.0 mg/kg (Ver anexo II); la Modificación a la Norma Oficial Mexicana NOM-004-ZOO-1994, Grasa, hígado, músculo y riñón en aves, bovinos caprinos, cérvidos, equinos, ovinos y porcinos. Residuos tóxicos. Límites máximos permisibles y procedimientos de muestreo, tiene por objetivo: "especificar los límites máximos permisibles de residuos tóxicos en grasa, hígado, músculo y riñón de aves, bovinos, caprinos, cérvidos, equinos, ovinos y porcinos" (Ver anexo III); la NOM-032-ZOO-1996, Determinación de antibióticos en hígado, músculo y riñón de bovino, ovino, equino, porcino, aves, caprino y cérvidos por la prueba de torunda y por bioensayo, en su objetivo establece el método de prueba, para la determinación de antibióticos en hígado, músculo y riñón de bovinos, ovinos, porcinos, aves, caprinos y cérvidos.

La NOM-159-SSA-1996, Bienes y servicios. Huevo, sus productos y derivados, disposiciones y especificaciones sanitarias. Cuadro No. 6.

Cuadro No. 6. NOM 159-SSA-1996

<b>Residuo</b>	<b>Límite máximo</b>
Clortetraciclina	0.05 mg/kg.
Oxitetraciclina	0.2 mg/kg.
Tetraciclina	0.3 mg/kg.

En lo que se refiere al uso de despojos o desechos de los animales de abasto que son utilizados para fabricar diversos productos de uso en animales la Norma Oficial Mexicana NOM-060-ZOO-1999, Especificaciones zoonosanitarias para la transformación

aplicación mencionada lo siguiente:  
“La presente norma tiene por objeto establecer las especificaciones para regular la utilización y transformación de despojos animales, así como la comercialización de harinas de origen animal y su uso en la alimentación de los mismos para evitar que este proceso se construya en un riesgo zoonosario respecto a las encefalopatías espongiiformes transmisibles.

Son motivo de regulación por esta Norma, las personas físicas y morales responsables de los establecimientos en donde se beneficien tejidos de origen animal, las plantas de sacrificio, corte y proceso que conduzcan despojos, ya sea que tengan o no su propia planta de beneficio, los que comercialicen las harinas de carne, de hueso, de sangre, de pollo, de pluma o mixtas, ya sean comerciales o para autoconsumo.”

Las plantas de rendimiento de tejidos de origen rumiante o su mezcla con tejidos de porcino, equino, aviar o cualquier otra especie, así como pieles de ruminantes y subproductos de la tenería deben procesar los tejidos a una temperatura mínima de 80°C durante 30 minutos y la humedad máxima permitida del producto final no debe de exceder de 10% a la salida del cocedor. Además debe contar con una serie de registros de las materias primas, del proceso de fabricación de las mismas y de a quienes se venden los productos ya terminados.

Las plantas de rendimiento de tejidos de origen porcino, equino, aviar u otras especies no ruminantes, así como pieles de ruminantes y subproductos de la tenería o una mezcla de éstos también deben procesar los tejidos a una temperatura mínima de 80°C y la humedad máxima permitida en el producto final no debe exceder de 10%, además la planta debe garantizar que bajo ninguna circunstancias y en ningún momento procesará tejidos de origen rumiante.

La Norma Oficial Mexicana NOM-061-ZOO-1999, Especificaciones zoonosarias de los productos alimenticios para consumo animal tiene por objeto establecer los requisitos y especificaciones zoonosarias que deben cumplir los productos alimenticios terminados de consumo animal, para evitar que estos se constituyan en un riesgo a la salud animal y humana.

La Norma menciona lo siguiente:

“Los alimentos balanceados medicados, que incluyan en su formulación moduladores del crecimiento de los grupos de antimicrobianos citados en la NOM- 040-ZOO-1995,

como las concentraciones utilizadas expresada en gramos/litro/leada.

Los productos alimenticios terminados, alimentos balanceados, sustitutos de leche, suplementos lácteos y todos aquellos alimentos que incluyan en su formulación antimicrobianos incluidos en la NOM-040-ZOO-1995, cuya indicación sea como terapéutico o modulador del crecimiento en los animales, deben señalar en su etiqueta la leyenda "alimento medicado".

Queda prohibido el uso de harinas de carne y hueso de origen rumiante o cualquier mezcla que la contenga en la elaboración de alimentos balanceados para rumiantes."

La producción animal proporciona una gran variedad de alimentos al consumidor tales como carne, leche, huevo, entre otros, y estos deben cumplir con las normas específicas de calidad e inocuidad, para que sean reconocidas según las normas correspondientes como "aptos para consumo humano".

La presencia de residuos de tetraciclinas en los productos de origen animal y en los alimentos para el ganado, es un problema en varios países. Las tetraciclinas se utilizan con diferentes fines (profiláctico, terapéutico y como promotores de crecimiento), estas se acumulan en hueso y dientes (debido a que son agentes quelantes con diferentes cationes y aniones), pasan la barrera fetoplacentaria y se excretan en elevada concentración en leche (Podlhorniak y cols., 1999).

Debido a su bajo costo y amplio espectro de acción el uso de tetraciclinas en la producción pecuaria proporciona grandes ventajas, sin embargo, como consecuencia de un mal uso podemos encontrar residuos de estos antibióticos en los tejidos, órganos, músculos y huesos. Los residuos de tetraciclinas en huesos de animales es de gran interés, aunque estos no son consumidos directamente existen platillos típicos que son preparados cocinando la carne junto con los huesos. Por otra parte los huesos son utilizados para la fabricación de gelatina, carbón activado y harina de hueso.

Se ha constatado la presencia de residuos en huesos de animales de abasto, tejidos, en harinas de carne y harinas de carne y hueso, en leche y en huevo. La presencia de estos residuos se reporta en el medio ambiente, cuando ya han sido eliminados por los animales (Sczesny y col, 2003; Hamscher y cols., 2002; Hasiao y col., 2001).

En México, a pesar de la existencia de reglamentos y normas oficiales tendientes a controlar el problema de la presencia de residuos de antibióticos, en productos de origen animal, no se lleva a cabo un programa de control en el que se especifiquen las medidas y sanciones a tomar en estos casos.

La presencia de residuos de tetraciclinas en los alimentos para consumo humano y en alimentos para animales se debe a varios factores tales como: la falta de prescripción de la receta medica veterinaria, la facilidad con que los ganaderos adquieren y aplican los antibióticos y a la carencia de conocimiento sobre los periodos

provocando diversos problemas como:

Problemas sanitarios: toxicidad y aparición de resistencias, siendo más peligroso el desarrollo de resistencias bacterianas pasando de los animales al hombre.

Problemas tecnológicos: Dando lugar a fermentaciones anormales en diversos productos.

Problemas analíticos: Pueden inhibir el desarrollo de la flora microbiana de un alimento, y pasar desapercibida al momento del análisis.

Por todas estas razones, resulta importante el estudio de diversos tejidos y productos de origen animal, para analizar los niveles de residualidad de las tetraciclinas, ya que en México se carece de estudios e información sobre este problema. En la actualidad hasta la fecha existen investigaciones realizadas en otros países en diversos productos de origen animal, harinas de carne y hueso y harina de carne, en mariscos, huevo, leche, entre otros, pero han sido realizadas en otros países (Quon, 2000; Sczesny y col, 2003; Zurhelle y col, 2000; D` Haese y col, 1999; Podhorniak y col, 1999; Brillantes y col, 2001; Okerman y col, 2004; Okerman y col, 2001; Körner y col, 2001; Honikel y col, 1978; Kühne y col, 2000; Kühne y col, 2001).

En Jalisco es alta la producción de carne de ganado bovino y porcino, en el año 2001 se sacrificaron 2 640 049 cabezas de porcinos y en el año 2002, 2 664 418 cabezas, (nuestro estado ocupa el primer lugar en la producción de cerdos a nivel nacional); en ganado bovino en el año 2001 se sacrificaron 880 810 cabezas y en el año 2002, 834 584 cabezas, ocupando el segundo lugar en la producción de bovinos a nivel nacional. [Sistema de Información y Estadística Agroalimentaria y Pesquera (SIAP), SAGARPA, 2003]; por esto se debe evaluar el riesgo que implica la residualidad de tetraciclinas en sus tejidos y otros productos, además de establecer medidas de control.

Por lo tanto es necesario realizar estudios orientados a detectar la presencia de residuos de tetraciclinas en huesos de bovinos y cerdos sacrificados en diferentes rastros de la Zona Metropolitana de Guadalajara (ZMG), utilizando métodos cualitativos rápidos que puedan ser realizados en los lugares de sacrificio y métodos cuantitativos, en cuyos resultados sea posible detectar específicamente la sustancia de que se trata y estimar el grado de contaminación de los tejidos y demás productos.



Las tetraciclinas son los antibióticos más utilizados en la producción animal, estos compuestos son quelantes e interactúan con algunos cationes y aniones, entre estos el calcio por lo tanto se almacenan en el huesos. De tal manera que al no respetar los periodos de retiro del antibiótico, al momento de enviar a los animales al sacrificio estos contienen cantidades residuales de tetraciclina en huesos

La legislación mexicana vigente, señala que la presencia de antimicrobianos en alimentos de origen animal los hace no aptos para el consumo humano, por lo que es necesario disponer de procedimientos metodológicos que permitan efectuar determinaciones tanto cualitativas como cuantitativas de manera rutinaria al nivel de rastro de los antimicrobianos que aparecen como residuos a consecuencia de su mal uso; la legislación sanitaria vigente tipifica la presencia de residuos farmacológicos en alimentos como "contaminación" y bajo esta determinación no necesariamente hay responsables.

El evaluar la presencia de residuos de tetraciclinas en huesos de animales de abasto, es una medida para determinar los niveles de residualidad y el riesgo toxicológico que representan para la salud de los humanos y animales, ya que los huesos de los animales son usados para fabricar productos utilizados tanto en humanos como en animales (gretina, fuente de minerales para los animales y producir harinas de carne y hueso).

Las tetraciclinas pueden presentar diversos efectos tóxicos: trastornos digestivos, como anorexia y en ocasiones alergias, irritación de mucosa gastrointestinal, sin embargo, el efecto que es considerado por diversos autores como el de gran significado es la resistencia bacteriana, desarrollada por el consumidor, además de resistencias bacterianas en medicina humana y medicina veterinaria.

Actualmente en nuestro estado se cuenta con muy poca información sobre la presencia de residuos de tetraciclinas en huesos de animales al sacrificio.

El presente estudio contribuirá a conocer la frecuencia de residuos de tetraciclinas en los cerdos y bovinos, destinados al consumo en la Zona Metropolitana de Guadalajara.

Si las tetraciclinas son los antibióticos más utilizados en la producción animal, después de su aplicación requieren de un periodo de retiro y si es escasa la vigilancia y control sobre el uso de estos antibióticos provoca su uso indiscriminado entonces en los huesos de los animales al sacrificio es de esperarse una alta incidencia de residuos de tetraciclinas.

**Objetivo general:**

Determinar la presencia de residuos de tetraciclinas en huesos de cerdos y bovinos sacrificados en Rastros de la Zona Metropolitana de Guadalajara.

**Objetivos particulares:**

1. Estimar la frecuencia de cerdos y bovinos que llegan al sacrificio contaminados con residuos de tetraciclinas en el Rastro Municipal de Guadalajara.
2. Detectar la intensidad de la contaminación con tetraciclinas por medio de la fluorescencia de luz ultravioleta (UV) en huesos de bovinos y cerdos sacrificados en el Rastro Municipal de Guadalajara.
3. Identificar el tipo y concentración de tetraciclina (tetraciclina, oxitetraciclina y clortetraciclina) en muestras positivas por medio de la cromatografía líquida de alta resolución.

El presente estudio se realizó en el área de Residuos Tóxicos del Departamento de Salud Pública de la División de Ciencias Veterinarias del Centro Universitario de Ciencias Biológicas y Agropecuarias de la Universidad de Guadalajara y en el Centro de Ciencia de los Alimentos de la Escuela Superior de Medicina Veterinaria de Hannover, Alemania.

El estudio consta de tres etapas (Figura No. 2):

### **Etapa I Frecuencia de canales de cerdos y bovinos positivos a tetraciclinas en el Rastro Municipal de Guadalajara.**

Se obtuvieron un total de 570 canales bovinas y 277 canales de cerdos fueron examinadas después de la inspección en el Rastro Municipal de Guadalajara, durante un período de 30 días, se utilizó el muestreo por conveniencia (Triola, 2004) debido a las dificultades para revisar las canales en el rastro. Se utilizó el método screen para detectar la fluorescencia de las tetraciclinas usando una lámpara de luz ultravioleta (UV) a 366 nm, 4w; Merk Nr. 13203 (Künhe y col., 1993).

#### **Bovinos**

El examen de las canales se llevó a cabo en las cámaras de refrigeración en donde se procedió a apagar las luces, posteriormente con la lámpara de luz UV se iluminó el esternón, las costillas y columna vertebral de las canales. Estos huesos son los que están visibles ya que las canales se mantienen en refrigeración colgadas partidas por la mitad.

Los resultados fueron clasificados como sigue:

Negativo	No se detectaron áreas fluorescentes
Positivo	Se detectaron áreas fluorescentes

#### **Cerdos**

En los cerdos se procedió a iluminar las canales con la lámpara de luz UV haciendo oscuro el interior de la canal con una manta negra, ya que las canales de cerdos no permanecen en refrigeración y no se parten por la mitad, en este caso solo

se tomó con positivos a cualquier área fluorescente y negativo la ausencia de fluorescencia.

## Etapa II Detección de la fluorescencia a tetraciclinas con la lámpara de luz ultravioleta en huesos de bovinos y cerdos.

### **Muestreo y preparación de muestra**

De acuerdo con el volumen de matanza por mes de cerdos y bovinos sacrificados en el Rastro Municipal de Guadalajara, se obtuvo el tamaño de muestra que fue de 654 cerdos y de 371 bovinos, el muestreo se realizó durante los meses de febrero a julio del 2004. Se recolectaron huesos de fémur, húmero y costilla.

El número de animales a muestreo se determinó utilizando la fórmula:

TAMAÑO DE MUESTRA PARA ESTIMAR PROPORCIONES PARA  
POBLACION FINITA CON ERROR DE MAGNITUD.

$$n = \frac{pqN}{Z^2 (B^2 (N-1) + pq)}$$

n= Tamaño de muestra, p= proporción aproximada del fenómeno en estudio en la población de referencia, q= proporción de la población que no representa el fenómeno en estudio, N= Tamaño de la población, B= Error de magnitud, Z= Valor de z crítica correspondiente al nivel de error aceptado.

(Triola, 2004).

Los huesos fueron debidamente identificados y transportados al laboratorio de Residuos Tóxicos del Departamento de Salud pública del Centro Universitario de Ciencias Biológicas y Agropecuarias en bolsas de plástico, se mantuvieron en congelación hasta su análisis.

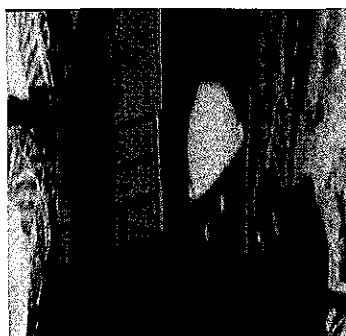
### **Método de detección visual de la fluorescencia con luz ultravioleta.**

Para su análisis los huesos ya debidamente identificados se limpiaron minuciosamente separando la grasa y periostio y posteriormente fueron examinados



### **Etapa I: Rastro Municipal de Guadalajara**

Iluminación con lámpara de luz ultravioleta en esternón, costillas y columna vertebral en canales de cerdos y bovinos



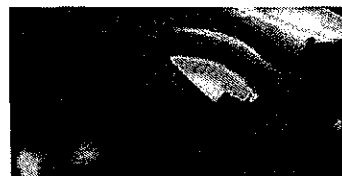
### **Etapa II: Laboratorio de residuos tóxicos del Departamento de Salud Pública**

Detección visual de tetraciclinas y determinación de la intensidad de fluorescencia (+, ++ y +++) mediante la iluminación con la lámpara de luz UV en huesos de cerdos y bovinos

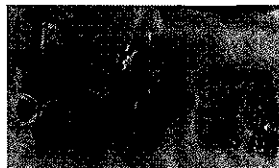
Hueso positivo



Hueso negativo



### **Etapa III Centro de Ciencia de los Alimentos de la Escuela Superior de Medicina Veterinaria de Hannover, Alemania.**



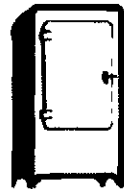
Identificación y cuantificación de tetraciclinas mediante HPLC en los huesos positivos.



Muestra de hueso



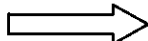
Los huesos se limpian minuciosamente se parando grasa y periostio del hueso



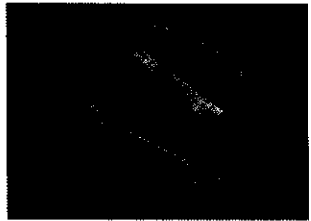
Se mantienen en congelación hasta su análisis



Se iluminan con la lámpara de luz UV en un cuarto oscuro



Se observa la fluorescencia



Registro de los resultados



Interpretación de los resultados



Positivo +	extensión de fluorescencia en un área <20%
Positivo ++	extensión de la fluorescencia en un área 20-80%
Positivos +++	extensión de la fluorescencia en un área >80%



Positivo (+)	extensión de la fluorescencia en un área < 20%
Positivo (+ +)	extensión de la fluorescencia en un área de 20% a 80%
Positivo (+ + +)	extensión de la fluorescencia en un área > 80%

La fluorescencia en los huesos con residuos de tetraciclinas es color amarilla, a mayor superficie del hueso que muestre fluorescencia, mayor será la concentración de esta sustancia (figura No. 4) (Künhe y cols., 2000).

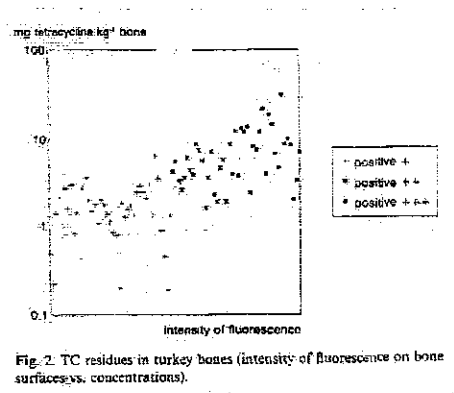


Figura No. 4 Residuos de tetraciclina en pavo, intensidad de la fluorescencia en la superficie del hueso y concentración.

El grado de intensidad de la fluorescencia de los huesos fue documentado en hojas de registro de resultados (ver anexo IV). Después los huesos positivos se partieron en fragmentos se dejaron secar a medio ambiente durante 24 hrs. Finalmente se trituraron para su posterior análisis cuantitativo por medio de Cromatografía Líquida de Alta Resolución (HPLC).

## **Cromatografía Líquida de Alta Resolución (HPLC) para tetraciclinas y sus epímeros en huesos.**

Los fragmentos de hueso limpios se cortaron en piezas de 1-2 mm, se dejaron en 50 ml de ácido clorhídrico 1 M durante 48 hrs. El sobrenadante se ajusto a pH4 con NaOH 1M y se filtro en un matraz erlenmeyer (Künhe y col., 1992).

La limpieza y el tratamiento de los huesos fueron elaborados de acuerdo a Kühne y col. (2000). Al eluato se le adicionaron 5ml de metanol y 5 ml de agua destilada fue transferido a las columnas C 18. Después fue enguatado con 5ml de agua destilada y secada, posteriormente la muestra fue eluida con 5ml de metanol, el eluato fue sometido a evaporación para reducir de 5ml a 1ml, con esto se obtuvo el sedimento de las tetraciclinas en la fase móvil para HPLC. Para la determinación de recuperación de tetraciclinas se elaboro una curva de calibración utilizando  $5 \mu\text{g g}^{-1}$  de tetraciclina, epi-tetraciclina, oxitetraciclina y  $10 \mu\text{g g}^{-1}$  de clortetraciclina y epi-clortetraciclina.

El análisis de tetraciclinas y sus epímeros fue elaborado para la fase reversible de cromatografía con detector UV.

El eluente para la separación de tetraciclinas y sus epímeros fue: 50 % Acetonitril con 50 % 0.01 M acido oxalico, con flujo de 0.6 ml/minuto.

La detección usando un detector-UV (SPD 10<sup>a</sup>, Shimadzu, Duisburg, Germany) y un detector diodo array (SPD-M6A, Shimadzu, Duisburg, Germany) fue hecha con una longitud de onda de 360nm.

Para la curva de calibración, fueron disueltas en agua destilada las siguientes sustancias, esas soluciones estandar ( $1\text{mg ml}^{-1}$ ) fueron mantenidas a  $-40^\circ \text{C}$ :

Tetraciclina (TC) (Sigma-Adrich, Dsisenhofen, GERmany); 4-epi Tetraciclina (Acros Organics, Geel, Belgium); Oxytetraciclina (OTC) (Sigma-Adrich, Deisenhofen, Germany). Las soluciones estándar se prepararon cada día en concentraciones de 0.5, 1, 5 y  $10 \mu\text{g ml}^{-1}$  para dilución de la fase móvil.

Calculo de los resultados. La curva de calibración fue producida con un área pica trazada contra la concentración, la concentración de tetraciclinas en cada muestra fue calculada midiendo el área pico. Esa figura es correcta para el peso de la muestra,

Cuadro No. 7 Recuperación de tetraciclinas (Porcentaje [%] y desviación estándar).

<b>Tetraciclina</b>	<b>Recuperación (%)</b>
OTC	66.1 ± 4.1
TC	65.5 ± 3.1
E-TC	60.1 ± 1.1
CTC	56.3 ± 8.1
E-CTC	48.4 ± 1.8

Cuadro No. 8 Limites de detección (obtenidos con la medida de la solución estándar) y limites de detección calculados en huesos (5g de muestra resultando en 1ml de eluato).

	<b>µg/ml</b>	<b>µg/kg</b>
Oxitetraciclina	0.100	20
Tetraciclina	0.075	15
Clortetraciclina	0.175	35
4-epi-tetraciclina	0.075	15
4-epi-clortetraciclina	0.200	40

Los resultados obtenidos en las diferentes etapas se analizaron usando el programa: ESTADIS pruebas estadísticas paramétricas y no paramétricas. Versión 1.1. Se obtuvo la estadística descriptiva en las diferentes etapas y se correlaciono la segunda y la tercera etapa del estudio, se analizo significativamente utilizando la t de student para grupos relacionados.

**Frecuencia de canales de cerdos y bovinos positivos a tetraciclinas en el Rastro Municipal de Guadalajara.**

**Cerdos**

Del total de 277 canales de cerdos examinados durante este estudio 130 (47%) tuvieron fluorescencia detectable en costillas o esternón, indicando presencia de residuos de tetraciclinas. En 147 (53%) canales no se observó fluorescencia y por lo tanto se consideraron negativas. Figura No. 5

**Bovinos**

De las 570 canales de bovinos observadas 376 (66%) no mostraron fluorescencia. En 194 (34%) canales se localizó la fluorescencia en diferente intensidad. Figura No. 6

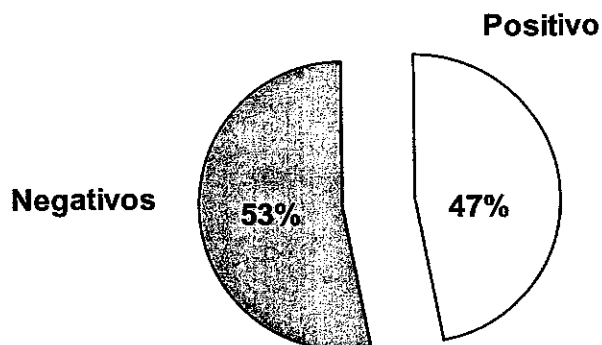


Figura No. 5 Frecuencia de canales de cerdo con fluorescencia detectable en costillas o esternón (n=277).

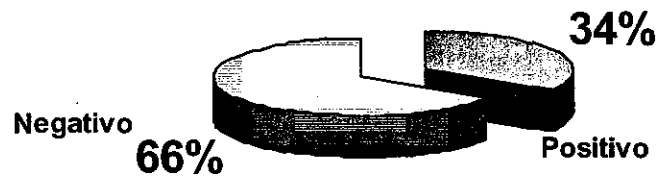


Figura No. 6 Frecuencia de canales de bovinos con fluorescencia detectable en costillas o esternón (n= 570)

**Detección de la fluorescencia con lámpara de luz ultravioleta en huesos de bovinos y cerdos.**

**Cerdos**

Se analizaron un total de 654 huesos de cerdos procedentes del Rastro Municipal de Guadalajara, en el análisis cualitativo con iluminación de luz UV mostraron el siguiente comportamiento: 444 (67.84%) muestras fueron positivas y 210 (32.16%) de las muestras fueron negativas (figura No. 7). Las muestras positivas tuvieron el siguiente comportamiento: 140 muestras positivas (21.44%) mostraron fluorescencia + (fluorescencia en un área < 20%); 95 muestras (14.55%) fueron positivas a fluorescencia + + (fluorescencia en un área 20-80%) y 208 (31.80%) muestras son positivas a fluorescencia + + + (fluorescencia en un área > 80%). Cuadro No. 9 y Figura No. 8

Fluorescencia	+	++	+++	Negativo
n	140	95	208	210
%	21.44	14.55	31.85	32.16

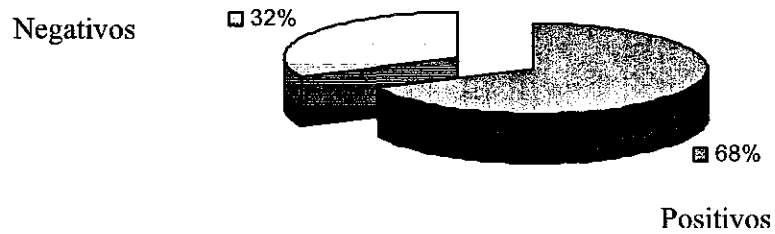


Figura No. 7 Comportamiento de la fluorescencia de luz UV en huesos de cerdos

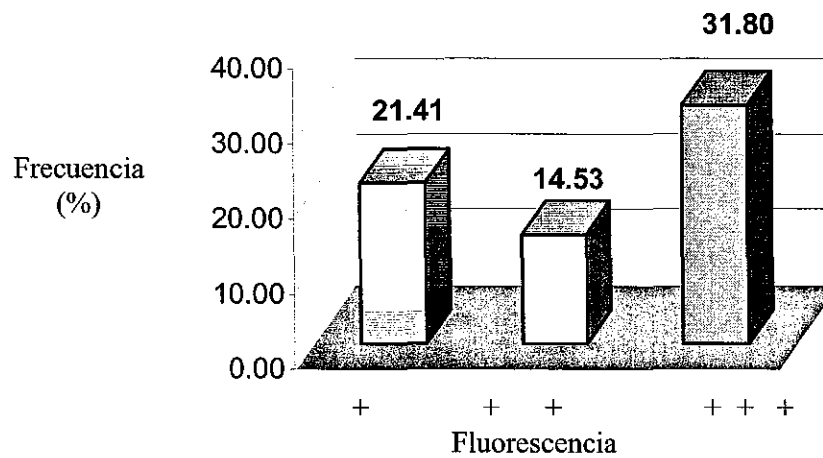


Figura No. 8 Frecuencia de fluorescencia con luz UV en los huesos de cerdos

## Bovinos

Se analizaron un total de 371 huesos de bovinos procedentes del Rastro Municipal de Guadalajara, de estas 120 (32.34%) muestras fueron positivas y 251 (67.66%) fueron negativas (figura No. 9). La fluorescencia en los huesos positivos es la siguiente: 53 muestras (14.28%) positivas + (fluorescencia en un área <20%); 33 muestras (8.89%) positivas ++ (fluorescencia en un área 20-80%) y 34 muestras (9.16%) positivas +++ (fluorescencia en un área >80%) Cuadro No. 10 y figura No. 10

Cuadro No. 10 Comportamiento de la fluorescencia de luz UV en los huesos de bovinos

Fluorescencia	+	++	+++	Negativo
n	53	33	34	210
%	14.28	8.89	9.16	67.66

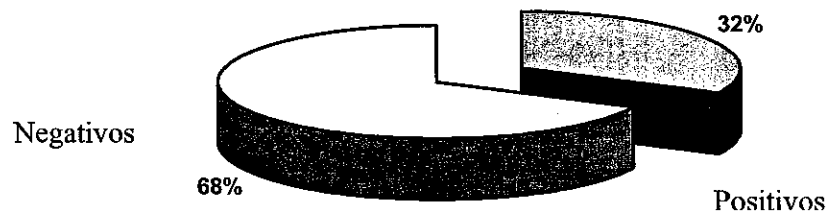


Figura No. 9 Comportamiento de la fluorescencia de luz UV en huesos de bovinos

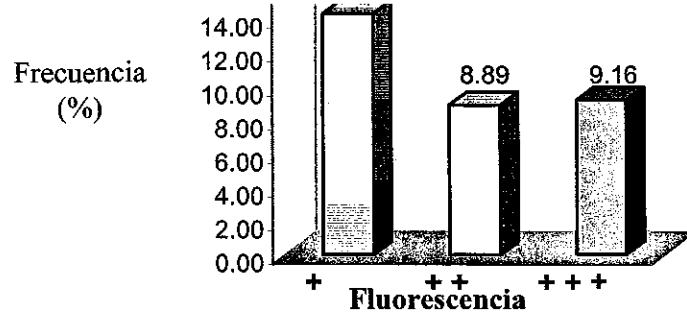


Figura No. 10 Frecuencia de la fluorescencia en huesos de bovinos

### **Etapa III Identificación y cuantificación de tetraciclinas en muestras positivas por medio de Cromatografía Líquida de Alta Resolución.**

#### **Cerdos**

Se analizaron un total de 175 muestras, las cuales tienen el siguiente comportamiento: 49 muestras son positivas a fluorescencia +, más de la mitad de las muestras contenían residuos de mas de un tipo de tetraciclina, en estas se detectaron concentraciones de OTC de 65 a 2633  $\mu\text{g}/\text{Kg}$ ; TC en concentración de 8 a 302  $\mu\text{g}/\text{kg}$  (suma de TC y sus epímeros) y CTC de 12 a 3177  $\mu\text{g}/\text{kg}$  (suma de CTC y sus epímeros), en la mayoría de la muestras la mayor concentración fue de OTC. En 24 muestras con fluorescencia ++ se detectaron concentraciones de OTC de 20 a 4442  $\mu\text{g}/\text{kg}$ ; TC de 7 a 991  $\mu\text{g}/\text{kg}$  (suma de TC y sus epímeros) y CTC de 40 a 4585  $\mu\text{g}/\text{kg}$  (CTC y sus epímeros), en este grupo de muestras también la mayor concentración fue de OTC. En 102 muestras con fluorescencia +++ se encontraron concentraciones de OTC de 77 a 13428  $\mu\text{g}/\text{kg}$ ; TC de 13 a 2068  $\mu\text{g}/\text{kg}$  (TC y sus epímeros) y CTC de 70 a 31086  $\mu\text{g}/\text{kg}$  (suma de CTC y sus epímeros) en estas muestras la mayor concentración fue de CTC, algunos parámetros de estadísticas descriptivas se muestran en los cuadros No. 11, 12 y 13 (ver anexo V).

Comparando los resultados cualitativos con la concentración de residuos de tetraciclinas se observa que conforme aumenta la intensidad de la fluorescencia se



analizando los resultados de fluorescencia de la segunda etapa con los de concentración de residuos y la correlación entre estas mismas etapas no es muy significativa (ver anexo VI).

Cuadro No. 11 Concentración de **OTC** en huesos de cerdos ( $\mu\text{g}/\text{kg}$ )

	<b>Fluorescencia +</b> <b>(n=42)</b>	<b>Fluorescencia ++</b> <b>(n=21)</b>	<b>Fluorescencia +++</b> <b>(n=95)</b>
<b>Rango</b>	2568	4422	13351
<b>Media</b>	943.26	1988.24	3912.88
<b>Desviación estándar</b>	649.82	1123.66	3464.83

Cuadro No. 12 Concentración de **TC** en huesos de cerdos ( $\mu\text{g}/\text{kg}$ )

	<b>Fluorescencia +</b> <b>(n=14)</b>	<b>Fluorescencia ++</b> <b>(n= 12)</b>	<b>Fluorescencia +++</b> <b>(n= 86)</b>
<b>Rango</b>	294	984	2055
<b>Media</b>	38.87	62.40	297.14
<b>Desviación estándar</b>	86.65	270.20	401.08

Cuadro No. 13 Concentración de **CTC** en huesos de cerdo ( $\mu\text{g}/\text{kg}$ )

	<b>Fluorescencia +</b> <b>(n=33)</b>	<b>Fluorescencia ++</b> <b>(n=15)</b>	<b>Fluorescencia +++</b> <b>(n=79)</b>
<b>Rango</b>	3165	4545	31016
<b>Media</b>	321.16	860.42	5763.48
<b>Desviación estándar</b>	721.16	1384.66	5776.91

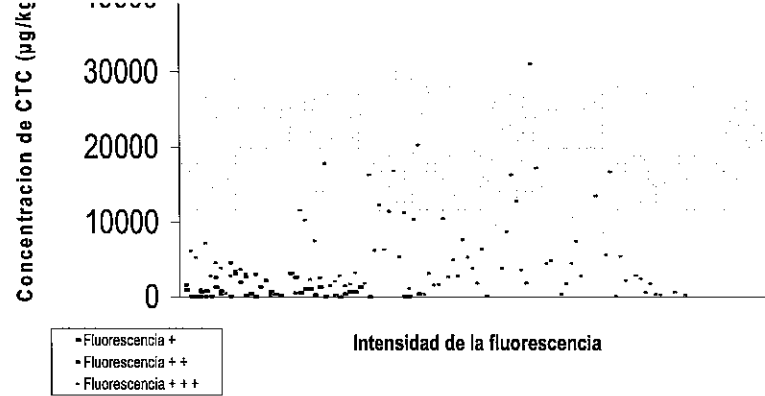


Figura No. 11 Comportamiento de la fluorescencia y la concentración de CTC en cerdos

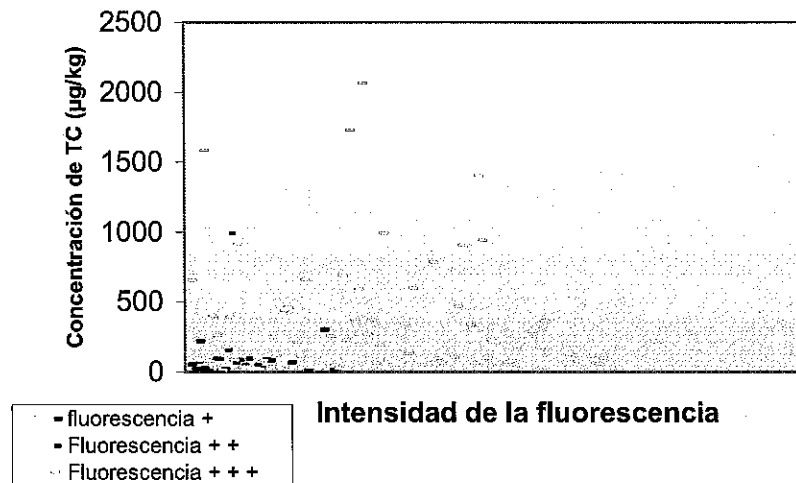


Figura No. 12 Comportamiento de la concentración y fluorescencia de TC en cerdos

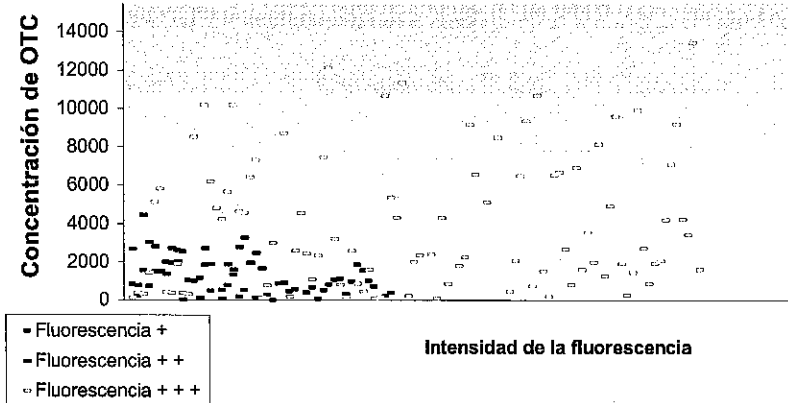


Figura No. 13 Comportamiento de la fluorescencia y concentración de OTC en cerdos

### Bovinos

Se analizaron solo 14 muestras, de estas 9 son positivas a fluorescencia + + +, solo en una se detecto OTC en concentración de 67  $\mu\text{g}/\text{kg}$ ; TC en concentración de 77 a 826  $\mu\text{g}/\text{kg}$  (suma de TC y sus epímeros) y CTC desde 761 a 10147  $\mu\text{g}/\text{kg}$  (CTC y sus epímeros), la mayor concentración de residuos en las nueve muestras fue de CTC. De las 5 muestras con fluorescencia + +, se encontró OTC en concentración de 68  $\mu\text{g}/\text{kg}$ ; TC de 140 a 493  $\mu\text{g}/\text{kg}$  (suma de TC y sus epímeros) y de 969 a 3749  $\mu\text{g}/\text{kg}$  respectivamente para CTC (CTC y sus epímeros), en estas muestras también la mayor concentración de residuos fue de CTC.

Algunos datos estadísticos sobre este grupo de resultados se muestran en los cuadros No. 14, 15 y 16 (ver anexo VII)

Al comparar los resultados cualitativos de la fluorescencia con los de la concentración de residuos se observa que a mayor intensidad de fluorescencia también aumenta la concentración de residuos (Figura No. 14,15 y 16)

Los resultados de la misma manera que en cerdos fueron analizados estadísticamente utilizando la prueba de t de student para grupos relacionados la cual no muestra una relación significativa analizando los resultados de fluorescencia de la segunda etapa con los de concentración de residuos y la correlación entre estas mismas etapas no es muy significativa (ver anexo VIII).

Cuadro No. 14 Concentración de **OTC** en huesos de bovinos ( $\mu\text{g}/\text{kg}$ )

	<b>Fluorescencia ++</b> <b>(n=1)</b>	<b>Fluorescencia +++</b> <b>(n=1)</b>
<b>Rango</b>	-	-
<b>Media</b>	68	67
<b>Desviación estándar</b>	-	-

Cuadro No. 15 Concentración de **TC** en hueso de bovinos ( $\mu\text{g}/\text{kg}$ )

	<b>Fluorescencia ++</b> <b>(n=5)</b>	<b>Fluorescencia +++</b> <b>(n=8)</b>
<b>Rango</b>	353	749
<b>Media</b>	334.4	240.91
<b>Desviación estándar</b>	142.90	236.73

Cuadro No. 16 Concentración de **CTC** en huesos de bovinos ( $\mu\text{g}/\text{kg}$ )

	<b>Fluorescencia ++</b> <b>(n=5)</b>	<b>Fluorescencia +++</b> <b>(n=9)</b>
<b>Rango</b>	2780	9386
<b>Media</b>	2629.2	2608.98
<b>Desviación estándar</b>	1013.96	2792.75

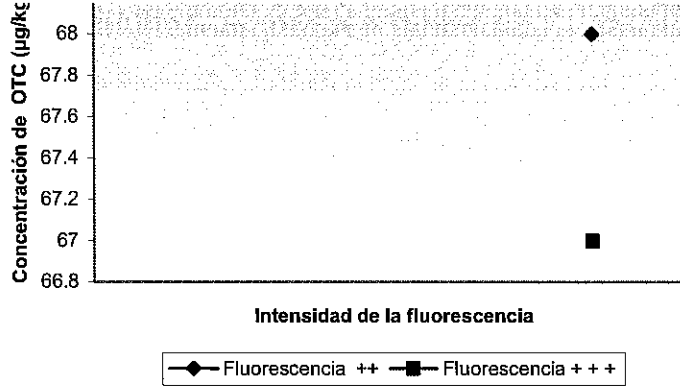


Figura No. 14 Comportamiento de la concentración y fluorescencia de CTC en bovinos

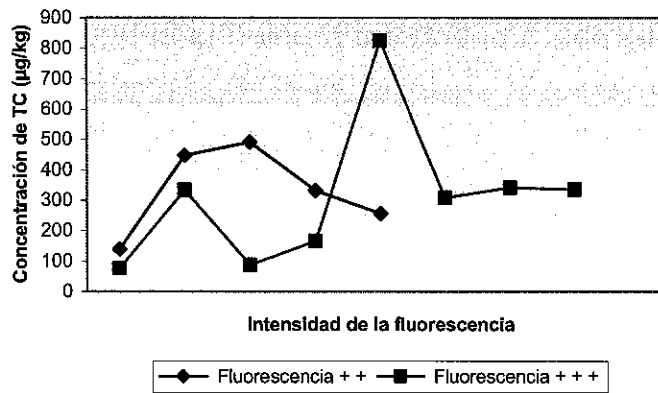


Figura No. 15 Comportamiento de la concentración y fluorescencia de TC en bovinos

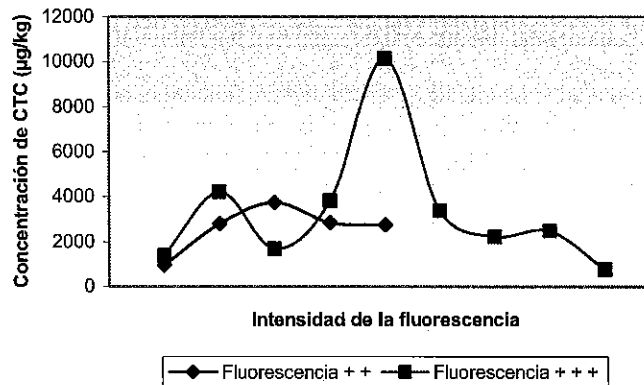


Figura No. 16 Comportamiento de la concentración y fluorescencia de OTC en bovinos

En México, es deficiente el control por parte de las autoridades correspondientes respecto a la detección de residuos de antibióticos en animales de abasto, no se lleva a cabo un control sobre los antibióticos empleados en los alimentos para los animales. No existen programas oficiales que regulen la presencia de residuos en los alimentos de origen animal (Ramírez, 1994).

El empleo de tetraciclinas en la producción animal con diferentes fines, proporciona innegables ventajas, es el antibiótico más utilizado, esta práctica ayuda a disminuir los costos de producción y consecuentemente abaratar los precios de productos como carne, leche, huevo y otros productos de origen animal, además del mejoramiento general de la salud animal. Sin embargo uno de los mayores problemas sobre su uso es la presencia de residuos en los alimentos de origen animal con sus consecuentes daños y perjuicios a la salud humana y la proliferación de poblaciones bacterianas resistentes, su amplia utilización es un factor que ha incrementado considerablemente la resistencia bacteriana (Oka y cols., 2000) lo que implica grandes riesgos a la salud humana y animal (Prescott, 1991).

La presencia de residuos de tetraciclinas en los diferentes tejidos se ha atribuido principalmente a no respetar el tiempo que debe transcurrir desde la última aplicación de un medicamento a cuando el animal se sacrifica (Karbir y col., 2004), existen normas y reglamentos tendientes a controlar este problema, sin embargo, no existe vigilancia que controle los periodos de restricción de los antibióticos, lo cual trae como consecuencia un uso inapropiado de los mismos, repercutiendo en la presencia de residuos en alimentos y por lo tanto representando un peligro a la salud pública.

Las tetraciclinas son administradas en dosis terapéuticas, subterapéuticas (promotores de crecimiento) y profilácticas (desde 1kg/tonelada de alimento/día hasta 3kg /tonelada de alimento/día) según el producto y la finalidad para la que se utilice. En nuestro estudio (cualitativo) que realizamos a las canales de cerdos y bovinos del Rastro Municipal de Guadalajara (RMG) encontramos en cerdos un 47% de positivos y en bovinos un 34% de positivos, estos resultados reflejan una alta frecuencia, casi la mitad de todos los cerdos contenían residuos de tetraciclinas en huesos, estos

huesos de bovinos y cerdos procedentes del RIVIG encontramos en cerdos un 67.64% de positivos resultados similares a los que muestra Kühne y col. (2000) de un 70% de muestras positivas en cerdos de engorda, además ellos indican un 10.4% de cerdas positivas y con mayor incidencia en lechones un 73%. Los resultados reflejaron un 32% de huesos positivos en bovinos. Esto nos indica que con frecuencia son enviados al sacrificio animales que contienen cantidades residuales de tetraciclinas.

En los resultados positivos (+) de cerdos y bovinos se encontró fluorescencia en las capas circulares del hueso, Kühne y cols. (2000) mencionan que en su estudio analizando hueso de pavos se encontraron áreas fluorescentes en las capas internas del hueso, lo cual es resultado de una aplicación temprana del antibiótico en la vida del animal. La fluorescencia intensa de los huesos hace referencia a que las tetraciclinas tienen solo algunos días o pocas semanas de haber sido administradas previo al sacrificio de los animales (Kühne, 2000). La mayor ocurrencia de nuestras muestras positivas se encontró en cerdos con 67.84% y de estos el 31.80% es positivos a fluorescencia + + +, por el contrario en bovinos del 32% positivos el mayor porcentaje 14.29% es a fluorescencia +.

En cuanto a las concentraciones de tetraciclinas encontradas existe una gran variedad en los resultados, la mayoría de las muestras en ambas especies son positivas a más de un tipo de tetraciclina. Las concentraciones en cerdos tienen un rango de 7 a 31086 µg/kg y en bovinos de 49 a 10147 µg/kg, mientras que Kühne y cols. (2000) menciona concentraciones en diferentes especies de .14 a 50. mg/kg, la intensidad de la fluorescencia fue variada.

En nuestro estudio encontramos que en el caso de los cerdos los residuos que se encuentran con más concentración son de OTC, después CTC y finalmente TC y en el caso de bovinos encontramos que el residuo de mayor concentración fue de CTC, después TC y finalmente OTC, Oka y cols. (2000) concluyen en su estudio que los compuestos más aplicados frecuentemente en animales de producción incluyendo abejas son OTC, TC, CTC y DC; también Karbir y cols. (2004) en su estudio confirman que la OTC es el compuesto más utilizado, las preparaciones comerciales que

además estos no especifican las recomendaciones para el periodo de retiro.

La variedad encontrada en los resultados de ambas especies es probable que se deba a varios factores como: las características de producción de cada especie, la susceptibilidad de sufrir enfermedades y a la finalidad con que se utilicen estos antibióticos

La presencia de residuos de tetraciclinas en cerdos y bovinos se atribuye principalmente al uso indiscriminado de estas sustancias y a no respetar los periodos de retiro indicados, estos residuos representan un riesgo potencial para la salud pública, ya que los huesos son utilizados para fabricar productos de consumo en humanos y animales. Honikel y cols. (1978) menciona que las tetraciclinas se agregan al alimento son absorbidas y se depositan en órganos, músculo y hueso en cantidades considerables. La concentración en tejidos declina después del retiro del antibiótico. Se requieren cerca de 2 semanas para reducir la concentración de CTC y OTC a valores no detectables. Solo calentando arriba de 65° C se logra disminuir la concentración en carne; por lo tanto en hueso se requieren temperaturas de 140° C; Kühne y cols. (2001) menciona que a temperatura de 133° C en los huesos no se demostró la destrucción de TC pero si disminuye acerca de un 50%.

El mayor riesgo de estos residuos es que pueden provocar resistencias bacterianas tanto en humanos como en animales, siendo este un problema de gran interés a nivel mundial. Para disminuir este problema de resistencia es necesario el uso prudente de antimicrobianos en los alimentos para el ganado y limitar, sobre todo, los fármacos que se emplean en humanos para el tratamiento de enfermedades.



La frecuencia con que se detectaron residuos de tetraciclinas en las canales de bovinos y cerdos alcanzó un 47% en cerdos y un 34% en bovinos; la frecuencia encontrada en los huesos fue en cerdos de 68% y en bovinos de 32%.

La alta incidencia de residuos de tetraciclinas en los huesos de bovinos y cerdos se debe probablemente a la falta de observancia al período de retiro del antibiótico previo al envío de los animales al sacrificio.

Es posible que en la mayoría de los casos en los que se muestra una fuerte intensidad de fluorescencia en los huesos, los residuos de tetraciclinas puedan estar también presentes en la carne.

Se encontró mayor concentración de OTC en cerdos y en bovinos fue CTC el residuo de mayor concentración.

La presencia de residuos de tetraciclinas en los huesos de bovinos y cerdos podrían representar un riesgo toxicológico para los mismos animales, ya que los huesos y otros despojos de los animales son utilizados para producir diferentes tipos de harinas ente estas de carne y hueso.

El principal problema que representan estos residuos es que favorecen la aparición de bacterias resistentes, representando esto un serio problema de salud pública.

Amézquita R. H., L. Barcena, A. Figueroa, J. L. Majarro, y G. Saad. 1994. Investigación Documental sobre períodos de retiro de medicamentos con carácter residual que son usados en animales proveedores de alimentos al hombre. Tesis profesional de Licenciatura. Universidad de Guadalajara, México.

Adams R. H. 2003. Capitulo 42 Tetraciclinas Farmacología y terapéutica veterinaria. Segunda edición en español. Acribia Zaragoza. España.

Bayardo, U. A., Pelayo, R. R. 1993. Monitoreo de residuos de sulfamidas en carne de cerdos sacrificados en el Rastro Municipal Guadalajara. Tesis de licenciatura, Facultad de Medicina Veterinaria y Zootecnia, Universidad de Guadalajara, México.

Bogan J. A.; Lees P. y Yoxall A.T. 1989. Farmacología para animales domésticos y grandes especies. I Farmacocinética, Inmunología. Ed. Científica, S.A. de C. V. México.

Booh, N. H. 1988. Disposición y destino e los fármacos en el organismo., En Farmacología y terapéutica Veterinaria. Acribia Zaragoza, 41-79.

Botaro L. M., Landoní F. M., Jiménez M. T. 2002. Farmacología y Terapéutica Veterinaria. Ed. McGraw-Hill. Interamericana. España; 468-472

Brillantes, S., Tanasomwang, V., Thongod, S. Andd Dachanantawitaya, Oxitetracycline residues in Giant Freshwater Prawn (*Microbrachium rosenbergii*). Journal of Agricultural and Food Chemistry. 2001; 44: 4995-4999.

Calderón J. E. La resistencia antimicrobiana del *Streptococcus pneumoniae* como un problema de salud pública. Salud Pública de México. 1999; 41: 360-361

Carmona G. S. Uso racional de Medicamentos en Medicina Veterinaria, 2001. Internet: <http://www.veterinarios.or.cr/>

Chávez M. L. 1998 Monitoreo de inhibidores microbianos en sangre de pollo de engorda sacrificados en el rastro de Guadalajara, Tesis profesional de licenciatura de la División de Ciencias Veterinarias del CUCBA, Universidad de Guadalajara, México.

Díez P. y Calderón V. Empleo de Antibióticos en Veterinaria. Revista Española de Quimioterapia. 1997; 10: 275-280.

D' Haese, E., Nelis, H. J., Reybroek, E. And De Ruych, H. Evaluation of a Modified enzymatic test for the detection of tetracyclines in milk. Journal of Food Protection. 1999; 62: 632-636.

Cetalexina, sulfato de estreptomina con penicilina G procainica, sulfato de sulfamida con trimetoprim y oxitetraciclina en Bovinos productores de leche. Tesis profesional de licenciatura de la División de Ciencias Veterinarias del CUCBA, Universidad de Guadalajara, México.

Gaudin V., Maris O., Fuselier R., Riborchon J. L., Cadieu N. and Rault A. Validation of a microbiological method: the STAR protocol, a five-plate test, for the screening of antibiotic residues in milk. *Food Additives and Contaminants*. 2004; 21(5): 422-433.

González S. B. A. Y Ornelas P. L. 2004. Detección cualitativa de tetraciclinas en huesos de bovino que se comercializa en la región Ciénega. Tesis profesional de la licenciatura del Departamento de Ciencias Básicas División de ingenierías del Centro Universitario de la Ciénega, Universidad de Guadalajara, México

Guerrero G. J., 1997 Determinación de residuos de antimicrobianos en tejidos de bovinos y cerdos por el método de triplaca, Tesis profesional de licenciatura de la División de Ciencias Veterinarias del CUCBA, Universidad de Guadalajara, México.

Halling-sorensen B., Sengelov G., Tjomelund J. Toxicity of tetracyclines and tetracycline degradation products to environmentally relevant bacteria, including selected tetracycline-resistant bacteria. *Archives of environmental contamination and toxicology*. 2002; 42: 263-271.

Hamscher G., Sczesny S., Hoper H and Nau H. Determination of persistent tetracycline residues in soil fertilized with liquid manure by High-performance liquid chromatography with electrospray ionization tandem mass spectrometry. *Analytical Chemistry* 2002; 74: 1509-1518.

Honikel K. O., Schmidt U., Woltersdorf W. And Leistner L. Effect of storage and processing on tetracycline residues in meat and bones. *Journal Association of Official Analytical Chemists*. 1978; 61: 1222-1227.

Hsiao, Y., Ko, J., Lo, C. Determination of Tetracycline and Streptomycin in mixed fungicide products by Capillary Zone Electrophoresis. *Journal of Agricultural and Food Chemistry*. 2001; 49: 1669-1674.

Instituto Nacional de Estadística Geografía e Informática (INEGI) Anuario de estadísticas por entidad federativa. Edición 2004: 384-395.

Josep S. W., Hayes J. R., English L. L., Carr L. E., Wagner D. D. Implications of multiple antimicrobial-resistant enterococci associated with the poultry environment. *Food Additives and Contaminants*. 2001; 18: 118-123.

Kamel, A. M., Brown R. P. Munson B. Electrospray Ionization Mass Spectrometry of Tetracycline, Oxitetracycline, Chortetracycline, Minocycline and Methacycline. *Analytical Chemistry*. 1999; 71: 968-977.

antimicrobial substances of slaughtered cattle in Zaria, Nigeria. *Meat Science*. 2002; 61: 435-439.

Karbir J., Umoh U. J., Audu-okoh E., Umoh J. V., Kwaga J. K. P. Veterinary drug use in poultry farms and determination of antimicrobial drug use in poultry farm and determination of antimicrobial drug residues in commercial eggs and slaughtered chicken in Kadua State, Nigeria. *Food Control*. 2004; 15: 99-105

Körner U., Kühne M., y Wenzel S. Tetracycline residues in meat and bone meals. Part 1: Methodology and examination of fiel samples. *Food Additives and Contaminants* 2001; 18: 293-302.

Künhe M., Körner U., y Wenzel S. Tetracycline residues in meat and bone meals. Part 2: The effect of heat treatments on bound tetracycline residues. *Food Additives and Contaminants* 2001; 18: 593-600.

Künhe M., Ebrecht A. The detection of fluorescense in bones a suitable screeing for tetracyclines. Conference un residues of veterynary drug in food. Veldhoven, The Netherlands. 3-5 May 1993;429-432.

Künhe M., Kobe A., Fries R. And Ebrecht A. Nachwers von oxitetraclclin und furazolidon bei jungmasthunern mittel HPLC. *Archiv fur Lebensmittelhygrene*. 1992; 43: 59-63.

Künhe M., Hamscher G., Korner U., Scheld D. Wenzel S. Formation of anhydrotetracycline durin a high-temperature treatment of animal-derived feed contaminated with tetracycline. *Food Chemistry*. 2001; 75(4): 423-429.

Kühne M., Wegmann S., Kobe A., Fries R. Tetracycline residues in bones of slaughtered animals. *Food Control* 2000; 11: 175-180.

Motas W. A. Determination of tetracycline antibiotic in beef and pok tissues using Ion-Parred liquid chromatography. *Journal of Agricultural and Food Chemistry* 2000; 48: 2244-2248.

Monrroy S. D. 1992 Efecto del nivel de calcio sobre la biodisponibilidad de tetraciclina en el alimento de gallinas ponedoras y su persistencia en huevo. Tesis profesional de Maestría en Ciencias de la Nutrición Animal. Universidad de Guadalajara.

Oka H., Ito Y., Matsumoto H. Chromatographia analysis of tetracycline antibiotics in foods. *Journal of Crromatography A*. 2000; 882: 109-133.

Okerman L., Croubels S., Baene S., Hoof V. I., Backer P. y Brabander. Inhibition test for detection and presuntive identification of tetracyclines, beta-lactam antibiotics and quinolones in poultry meat. *Food Additives and Contaminants*. 2001; 18: 385-393.

Evaluation and establishing the performance of different screening test for tetracycline residues in animal tissues. Food Additives and Contaminants. 2004; 21: 145-153.

Organización Mundial de la Salud (OMS) 1991. Evaluación de ciertos residuos de fármacos de uso veterinario en los alimentos. 38° Informe del Comité Mixto FAO/OMS de Expertos en Aditivos Alimentarios. Informe técnico N° 815.

Pacheco G. C., 2001. Cinética de Eliminación de Antimicrobianos en leche aplicados con fines terapéuticos a vacas. Tesis profesional de Maestría en Ciencias Pecuarias de la División de Ciencias Veterinarias Del CUCBA, Universidad de Guadalajara, México.

Pacheco G. C., Ramírez A. A., González A. D. G. y Pérez T. E. Determinación del tiempo de eliminación en leche de antimicrobianos aplicados con fines terapéuticos a vacas. Cientia CUCBA 2000; 2: 41-47.

Parker M. T. Resistencia de las bacterias patógenas a los antibióticos. Crónica de la OMS 1978; 36(5): 205-211

Pérez de Ciriza J. A., A. Huarte, I. Saiz, M. T. Ozcáriz, M. T. Purroy. 1999. Residuos de Sustancias inhibidoras en carnes. ANALES. SisSar. Navarra 1999; 22: 231-238. Suplemento 3.

Pérez G., Baquero B. Antibióticos como aditivos a piensos. Revista Española de Quimioterapia. 1988; 1: 98-99.

Perrin-Guyomard A., Cottin S., Corpet D.E., Boisseau J., and Paul J.M. Evaluation of residual and therapeutic doses of tetracycline in the Human-Flora-Associated (HFA) mice model. Regulatory Toxicology and Pharmacology. 2001; 34: 125-136.

Pena A., Serrano C., Réu C., Baeta L., Calderón V, Silveira I., Sousa J. C., and Peixe L. Antibiotic residues in edible tissues and antibiotic resistance of faecal *Escherichia coli* in pigs from Portugal. Food Additives and Contaminants. 2004; 21(8): 749-755.

Piojan P. A. Y Aguilar R. F. Resistencia y sensibilidad a antimicrobianos en cepas de *Pasteurella haemolytica*; *P. multocida* y *Haemophilus sommus*, aislados en becerras lecheras en establos en Tijuana. Veterinaria México. 2000; 31: 153-156.

Prado F. G., Carabias M. R., Rodríguez G. E. y Herrero H. E. Presencia de residuos y contaminantes en leche humana. Revista Española de Salud Pública 2002; 75: 133-147

Prescott J. F., Baggot J. D. 1991 Incorporación de antibióticos a los piensos como estimulantes del crecimiento; y antibióticos residuales. En Terapéutica antimicrobiana veterinaria. Acribia Zaragoza. pp. 383-399.

Quon, D. J. Monitoring of domestic and imported eggs for veterinary drug residues by the Canadian Food Inspection Agency., Journal of Agricultural and Food Chemistry. 2000; 48: 6421-6427.

Ramírez A. A. Aspectos regulatorios de la evaluación toxicologica de residuos en los alimentos de origen animal. Ciencia Veterinaria, Universidad de Guadalajara 1994; 25-27.

Ramos C. R., 1992. Estudio sobre la presencia de residuos de antibióticos en carne procedente de equino y destinada al consumo humano. Tesis profesional de licenciatura. Facultad de Medicina Veterinaria y Zootecnia. Universidad de Guadalajara.

Reyes S. E., Morales B. E. Y Avila G. E. Evaluación de promotores de crecimiento en pollos de engorda en un sistema de alimentación restringido y a libre acceso. Veterinaria México. 2000; 31: 1-9.

Rodríguez R. S., Calderón J. E., Gómez B. D. Y Espinosa M. L. Características de la resistencia antimicrobiana de una colección clínica de Streptococcus pyogenes. Salud Pública de México. 2000; 42: 226-229.

Rosenstein E. S. 2000. Prontuario de especialidades veterinarias farmacéuticas biológicas y nutricionales. Ed. Ediciones PLM, S.A de C.V. México.

Sánchez C. A. 1995. Determinación de inhibidores microbianos en carne de bovino. Tesis Profesional de Licenciatura de la Universidad de Guadalajara, México.

Sánchez M. J. M. Contaminación y residuos de tóxicos en la carne de bovinos en México. Foro sobre rastro, clandestinaje, contaminación y recría de ganado lechero. Noviembre de 1998.

Schedl D. 2000. A contribution to the evaluation of risks regarding residues of tetracyclines in food: A comparative examination of the antimicrobial activity of chlortetracycline, doxycycline, oxytetracycline and tetracycline on the human intestinal flora and studies on the resistance induction in E. Coli by anhydrotetracycline and 4-epi-tetracycline. Hannover, Alemania.

Schnappinger D., Hillen W. Tetracyclines: antibiotic action, uptake, and resistance mechanism. Mini:review. 1996; 359-369.

Sczesny S. 2001. Analysis of tetracyclines in environmental and food samples using a selective extraction procedure and a sensitive detection system by coupling HPLC with a microbiological assay and tandem mass spectrometry.

Secretaría de Salud 1998. Reglamento de control sanitario de productos y servicios. Diario Oficial de la Federación del 09 de Agosto de 1999 2da. Sección pp. 1-96 México.

Secretaría de Agricultura, Ganadería y Desarrollo Rural. Norma Oficial Mexicana. NOM-004-ZOO-1994. Control de residuos tóxicos en carne, grasa, hígado, riñón de bovino, equino, porcino y ovinos.

Secretaría de Agricultura, Ganadería y Desarrollo Rural. Norma Oficial Mexicana. NOM-012-ZOO-1993, Especificaciones para la regulación de productos químicos, farmacéuticos, biológicos y alimenticios para uso en animales o consumo por éstos.

Secretaría de Agricultura, Ganadería y Desarrollo Rural. Norma Oficial Mexicana NOM- 061-ZOO-1999, Especificaciones zoonosológicas de los productos alimenticios para consumo animal.

Secretaría de Agricultura, Ganadería y Desarrollo Rural. Norma Oficial Mexicana NOM-060-ZOO-1999, Especificaciones zoonosológicas para la transformación de despojos animales y su empleo en la alimentación animal.

Secretaría de Agricultura, Ganadería y Desarrollo Rural. Norma Oficial Mexicana. NOM-032-ZOO-1996. Determinación de antibióticos en hígado, músculo y riñón de bovino, ovino, equino, porcino, aves, caprino y cérvidos por la prueba de torunda y por bioensayo.

Secretaría de Salud. NOM 159-SSA-1996. Bienes y servicios huevo, sus productos y derivados, disposiciones y especificaciones sanitarias.

Solórzano S. F. Y Miranda N. M. G. Resistencia de bacterias respiratorias y entéricas a antibióticos. Salud Pública de México. 1998; 40: 510-516.

Spinell S. J.y Rud E. L. 1994. Manual de farmacología veterinaria. Ed. Interamericana Vol. 1. México.

Sumano L. H., Ocampo C. L., Farmacología Veterinaria. Mc GRAWHILL, México D. F. Segunda Edición, 1997.

Sumano L. H. Y Gutiérrez O. L. Problemática del uso de enrofloxacin en la avicultura en México. Veterinaria México. 2000; 31: 137-145.

Torres C., Zaragoza M.. Repercusiones en el hombre del consumo de antibióticos por animales. Revista Española de quimioterapia. 1998; 11.

Triola F. M: Estadística. Novena edición. Pearsun educación, México 2004.

destinada para consumo humano, tesis profesional nivel licenciatura, Facultad de Medicina Veterinaria y Zootecnia, Universidad de Guadalajara, México.

Valarde A., Diestre A. 2000. Los consumidores en la integración de la cadena porcina. Institut de Recerca, Tecnologia Agroalimentaries Centre de Tecnologia de la Carn, 17121 Monells. Internet: <http://www.revista-anaporc.com/> Ingreso: 12 de Noviembre del 2002.

Vipin K. A. Analysis of Antibiotic/Drug residues in food products of animal origin . plenun press, New York and London . E.E.U.U. 1992

Wilson J. S., Otsuki T. Y Majumdsar. 2003. Balancing food safety and risk: do drug residue limits affect international trade in beef? The Journal of Trade & Economic Development. 2003; 12: 377-402.

Zayas B. F., García F. M. S., Simal G. J. Determination of sulfamethazine in milk by solid phase extraction and liquid chromatographic separation with ultraviolet detection. Food Control. 2000; 15: 375-378.

Zepeda C. J. J. Y Orez B. D. A., 1998. Determinación de inhibidores microbianos en carne de ovinos y caprinos. Tesis profesional nivel licenciatura de la División de Ciencias Veterinarias del CUCBA, Universidad de Guadalajara, México.

Zurhelle, G., Petz, M., Mueller-Seitz, E. And Sivewert, E. Metabolites of Oxitetraciline, Tetracilinee, and Chortetracycline an their distribution in egg white, egg yolk and hen plasma., Journal of Agricultural and Food Chemistry. 2000; 48: 6392-6396.



**OXITETRACICLINA SOLO**

<b>Nombre comercial</b>	<b>Presentación</b>	<b>Sustancia</b>	<b>Uso en especies</b>	<b>Periodo de retiro</b>
Clortetranil	Sol. Inyectable	OTC clorhidrato	Bovinos, cerdos, equinos	carne 30 días, leche y huevo 60 hrs.
Cyamycin 20% L.A:	Sol. Inyectable	OTC clorhidrato	Bovinos, cerdos ovinos y caprinos	carne 30 días, leche 60 hrs.
Emisol plus	Sol. Inyectable	OTC base	Bovinos cerdos ovinos y caprinos	carne 30 días leche 72 hrs.
Emivem 50 y 200 L.A.	Sol. Inyectable	OTC clorhidrato	Todas las especies	-----
Litrocron	Sol. Inyectable	OTC base	Bovinos, ovinos, caprinos, equinos, perros y cerdos.	leche 4 días carne 30 días
Littomicina	Sol. Inyectable	OTC clorhidrato	Todas las especies	Leche 3 días, carne 30 días y huevo 1 día.
Moxibiotic 20%	Sol. Inyectable	OTC clorhidrato	Bovinos, cerdos y ovinos.	-----
Oxi-acida	Premezcla	OTC	Bovinos, cerdos, aves	-----
Oxima al 10% y 15%	Sol. Inyectable	OTC clorhidrato	Bovinos, equinos, aves y cerdos.	carne 20 días y leche 60 hrs.
A-tetramix 200	Premezcla	OTC	Bovinos y cerdos	-----
Fermivet 500	Premezcla	OTC	Bovinos, cerdos y aves	5 días
Oxicoll 200/500	Premezcla	OTC base	Aves y cerdos	-----

Oximidex 200	Premezcla	OTC base	Bovinos, cerdos, aves	-----
Oxi-prem 200	Premezcla	OTC base	Cerdos y aves	5 días
Oxiqueen 400	Premezcla	OTC base	Aves y cerdos	10 días
Oxitetrador	Sol. Inyectable	OTC base	Todas las especies	carne 30 días y subproductos 4 días
Oxi- 2000	Premezcla	OTC base	Cerdos y aves	-----
Oxytet FG-200	Premezcla	OTC dihidrato	Bovinos, cerdos y aves	5 días
Oxitetraciclina 20% L.A.	Sol. Inyectable	OTC dihidrato	Bovinos, cerdos, ovinos y caprinos	30 días
Oxitetraciclina 5% L.A.	Sol. Inyectable	OTC dihidrato	Bovinos, cerdos, ovinos y caprinos	30 días
Tetrabac L.A.	Sol. Inyectable	OTC	Bovinos, cerdos, ovinos y caprinos	carne 14 días leche 7 días
Tetrabac líquido 10%	Sol. Inyectable	OTC clorhidrato	Bovinos, cerdos, ovinos y caprinos	carne 15 días y leche 60 hrs.
Tetrajet L.A.	Sol. Inyectable	Hidrocloruro de OTC	Bovinos, cerdos y ovinos	carne 18 días y leche 72 hrs.

### OXITETRACICLINA COMBINADO

Cortexin-100	Sol. Inyectable	OTC clorhidrato	Todas las especies	carne 30 días leche 60 hrs.
Kitox	Premezcla	OTC HCL	Aves y cerdos	4 días
Oxichem	Sol. Inyectable	OTC	Bovinos, cerdos, aves, equinos, ovinos y caprinos	-----

Tetracycline	Premezcla	OTC	Cerdos y aves	
Tetracoll 200	Oral	OTC base	Aves	-----
Tiamoxiqueen 110	Premezcla	OTC base	Cerdos	30 días
Tiamoxiqueen 400	Premezcla	OTC base	Cerdos	30 días
TOS MIX	Premezcla	OTC	Cerdos	10 días

### OXITETRACICLINA BASE SOLO

Agtrex L.A. 200	Sol. Inyectable	OTC	Bovinos, cerdos, ovinos y caprinos	carne 30 días y leche 60 hrs.
Altimycin L.A.	Sol. Inyectable	OTC	Bovinos ovinos y cerdos	cerdos 28 días, bovinos 14 días y leche 7 días
Ancomycin 200 L.A.	Sol. Inyectable	OTC	Todas las especies	carne 14 días y leche 7 días
Bivatop 200	Sol. Inyectable	OTC	Bovinos, cerdos, ovinos y caprinos	carne 28 días y leche 60 hrs.
Calimicina 200 C. L.	Sol. Inyectable	OTC anfótera	Bovinos, cerdos, ovinos y caprinos	-----
Deoxy 200 y 500	Sol. Inyectable	OTC base	Bovinos, cerdos y aves	carne 5 días y leche 24 hrs
Engemycin	Sol. Inyectable	OTC clorhidrato	Todas las especies	carne 7 días y leche 48 hrs.
Oxi-200	Premezcla	OTC base	Bovinos, cerdos y aves	4 días
Oxi-feed 20%	Polvo	OTC base	Aves y cerdos	5 días
Oximicina 200	Premezcla	OTC	Bovinos, cerdos y aves	4 días
Oxiplus 200	Premezcla	OTC base	Todas las especies	5 días
Oxiquen 200			Aves y	10 días

Oxitetra L.A.	Sol. Inyectable	OTC base	Cerdos, ovinos y caprinos	30 días
Oxitretetracina al 20%	Polvo	OTC	Bovinos, cerdos y aves	3 días
Oxiet L.A. 200	Sol. Inyectable	OTC	Bovinos, cerdos, ovinos y caprinos	carne 30 días y leche 60 hrs.
Pecximulin	Premezcla	OTC base	Aves y cerdos	14 días
Pecxitetra premix	Premezcla	OTC base	Aves y cerdos	30 días
Rimoxi 500	Premezcla	OTC base	Bovinos, cerdos y aves	carne 14 días y leche 3 días
Tetradur L.A. 300	Sol. Inyectable	Dihidrato de OTC	Bovinos y cerdos	bovinos 28-35 días y cerdos 14-28 días

#### OXITETRACILINA BASE COMBINADO

Anaben-4	Suspensión	OTC	Bovinos, equinos, perros, ovinos y caprinos.	carne 15 días y leche 3 días
Deoxy- TS	Premezcla	OTC base	Aves y cerdos	carne 15 días y subproductos 48 hrs.
Dipoxy-ST	Premezcla	OTC base	Bovinos, cerdos y aves	5 días
Doplas-12	Polvo	OTC base	Bovinos, cerdos y aves	5 días
Elme-oxi-st	Premezcla	OTC	Cerdos y aves	10 días
Emicina plus	Sol. Inyectable	OTC HCL	Bovinos, ovinos, caprinos, cerdos y equinos	carne 30 días y leche 72 hrs.
Emidaw	Sol. Inyectable	OTC	Todas las especies	carne 30 días y leche 72 hrs.

	Sol. Inyectable	OTC	Bovinos y cerdos	15 días y leche 24 hrs.
Neumomix	Premezcla	OTC	Bovinos y cerdos	-----
Revavet-t	Sol. Inyectable	OTC base	bovinos	15 días
Super cría 20-20 medicado	Polvo soluble			5 días
Sper cría cerditos	Polvo soluble			5 días
Super cría vitaminado	Polvo soluble			5 días
Terrapen - A.A.	Premezcla	OTC	Cerdos y aves	carne 10 días y subproductos 72 hrs.
Terraven 250	Premezcla	OTC base	Bovinos, cerdos y Aves	10 días
Tetracoll	Premezcla	OTC base	Aves	-----
Tetraplucina	Premezcla	OTC base	Cerdos y aves	5 días
L.O.S 200-MIX	Premezcla	OTC	Todas las especies	10 días

### OXITETRACICLINA CLORHYDRATO (SOLO)

Altimicin aerosol	Spray	OTC clorhidrato	Todas las especies	
Cyamycin líquida 10%	Sol. Inyectable	OTC clorhidrato	Todas las especies	carne 30 días y leche 60 hrs.
Emicina líquida	Sol. Inyectable	OTC HCL	Todas las especies	carne 30 días y leche 60 hrs.
Lapimicina	Sol. Inyectable	OTC HCL	Todas las especies	carne 30 días y leche 72 hrs.
Lapimicina L.A.	Sol. Inyectable	OTC HCL	Bovinos	carne 30 días y leche 60 hrs.
Lavemicyn	Sol. Inyectable	OTC HCL	Todas las especies	-----
Leticina	Sol. Inyectable	OTC	Todas las especies	carne 30 días y leche 60 hrs.

Longicine	Sol. Inyectable	OTC	cerdos, ovinos perros y gatos	días y subproductos 7 días
Neumo-200	Premezcla	OTC	Bovinos, cerdos y aves	4 días
Oxi-100	Sol. Inyectable	OTC HCL	Todas las especies	carne 30 días y leche 72 hrs.
Oxifler 10%	Sol. Inyectable	OTC HCL	Bovinos y cerdos	carne 30 días y leche 3 días
Oximicina L.	Sol. Inyectable	OTC HCL	Bovinos, ovinos, caprinos, aves y equinos	carne 10 días y leche 60 hrs.
Oxitetraciclina	Sol. Inyectable	OTC HCL	Todas las especies	carne 30 días y leche 60 hrs.
Promicina 200 L.A.	Sol. Inyectable	OTC HCL	Bovinos, cerdos, ovinos y caprinos	carne 30 días y leche 60 hrs.
Terramicina polvo soluble	Polvo soluble	OTC HCL	Todas las especies	30 días
Uniciclina	Sol. Inyectable	OTC base	Todas las especies	carne 30 días y leche 3 días
Vetcilina	Sol. Inyectable	OTC	Bovinos, cerdos, equinos y ovinos	carne 30 días y leche 60 hrs.
Veterralent 20% L.A.	Sol. Inyectable	OTC	Bovinos, cerdos, ovinos y caprinos	carne 30 días y leche 4 días

### OXITETRACICLINA CLORHYDRATO (COMBINADO)

Anapiro	Sol. Inyectable	OTC	Bovinos, caprinos, ovinos, cerdos y equinos	15 días
Atoxyn-f	Sol. Inyectable	OTC HCL	Todas las especies	carne 30 días y leche

Balsamo blanco	Pomada			
Bisolvomycin	Sol. Inyectable	OTC HCL	Todas las especies	carne 7 días y leche 3 días
Colitetral	Sol. Inyectable	OTC HCL	Todas las especies	carne 35 días y leche 3 días
Dawes oxi-acua	Oral	OTC HCL	Todas las especies	carne 30 días y leche 72 hrs.
Dipoxysol 100 Acida	Polvo soluble	OTC HCL	Bovinos, cerdos y aves	5 días
Emicina L:A:	Sol. Inyectable	OTC HCL	Bovinos, cerdos, ovinos y caprinos	carne 30 días y leche 60-72 hrs.
Engemycin L.A.	Sol. Inyectable	clorhidrato de OTC	Bovinos, equinos, caprinos, ovinos y cerdos	carne 7 días y leche 60 hrs.
Ercanol	Sol. Inyectable	clorhidrato de OTC	Aves	carne 30 días y huevo 72 hrs.
Ericlor	Polvo oral	HCL OTC	Aves	carne 30 días y huevo 24 hrs.
Formula antidiarreica	Polvo oral	clorhidrato de OTC	Bovinos, cerdos, ovinos y caprinos	carne 30 días y leche 4 días
Gamaplus	Sol. Inyectable	OTC base	Bovinos, perros y equinos	15 días
Ganazoo plus D.P.	Sol. Inyectable		Bovinos, ovinos y caprinos	15 días
NEO-TETRA	Polvo soluble	clorhidrato de OTC	Bovinos, cerdos y aves	30 días
Neumo-SP	Premezcla	OTC	Cerdos	5 días
Oximicina Plus L.A.	Sol. Inyectable	clorhidrato de OTC	Bovinos, cerdos, ovinos y caprinos	96 hrs.

Piroxivet	Sol. Inyectable	OTC HCL	ovinos, caprinos, equinos y cerdos.	
Pirozin-B12	Sol. Inyectable	clorhidrato de OTC	Bovinos, caprinos y ovinos	15 días
Polvo optico sulfamixin	Tópico		Bovinos, ovinos, perros y gatos	
Prontaformo uterino	Bolos I.U.	OTC HCL	Bovinos, equinos, cerdos, ovinos, caprinos y perros.	
Sulfurden	Polvo oral	OTC HCL	Todas las especies	carne 30 días y leche 72 hrs.
Terramicina plus	Sol. Inyectable	OTC HCL	Todas las especies	carne 30 días, leche 72 hrs. y huevo 24 hrs.
Tetracol-Dex	Sol. Inyectable	clorhidrato de OTC	Todas las especies	carne 30 días y leche 90 hrs.
Tetradaw	Sol. Inyectable	clorhidrato de OTC	Todas las especies	carne 30 días y leche 60 hrs.
Tetramix-plus-premezcla	Premezcla	OTC HCL	Aves y cerdos	carne 5 días y huevo 24 hrs
T.O.S. 200-MIX	Premezcla	OTC	Todas las especies	10 días
Vedimicina 4+ 4	Sol. Inyectable	OTC HCL	Ovinos, caprinos, cerdos, equinos, bovinos y aves	carne 30 días y leche 4 días

**OXITETRACICLINA HCL (solo)**

Uniciclina	Sol. Inyectable	OTC HCL	Todas las especies	carne 30 días, leche 60 hrs. y huevo 24
------------	-----------------	---------	--------------------	---



Uniciclina 100	Sol. Inyectable	OTC HCL	Todas las especies	carne 30 días, leche 60 hrs. y huevo 24 hrs.
Uniciclina 200	Sol. Inyectable	OTC HCL	Bovinos, cerdos, ovinos y caprinos	carne 30 días, leche 60 hrs. y huevo 24 hrs.

#### OXITETRACICLINA HCL (combinado)

Ercanol solucen	Oral	OTC HCL	Bovinos, cerdos y aves	carne 30 días y leche 72 hrs.
-----------------	------	---------	------------------------	-------------------------------

#### OXITETRACICLINA HIDROCLORATO

Tetravet aerosol	Spray	hidroclorato de OTC	Todas las especies	
------------------	-------	---------------------	--------------------	--

#### TETRACICLINA COMBINADO

Nombre comercial	Presentación	Sustancia	Uso en especies	Periodo de retiro
Anapiran	Sol. Inyectable	TC base	Bovinos	15 días
Deltamicin	Polvo soluble	TC	Bovinos, cerdos, ovinos, caprinos y aves	4 días
Tribenzatil	Sol. Inyectable	TC base	Bovinos y cerdos	30 días
Vediciclina	Sol. Inyectable	TC HCL	Bovinos equinos cerdos y aves	carne 30 días y leche 3 días

#### TETRACICLINA CLORHIDRATO COMBINADO

Mastijet fort	Infusión intamamaria	TC HCL	Bovinos	48 hrs.
Tetracilin bolos	Bolos I.U.	TC CHL	Bovinos, ovinos, equinos y cerdos	30 días

Nombre comercial	Presentación	Sustancia	Uso en especies	Periodo de retiro
Doxiciclina 20%	Polvo soluble	Doxiciclina	Bovinos cerdos y aves	-----
Doxivet 5	Polvo soluble	Doxiciclina hiclato	Bovinos, ovinos, caprinos, cerdos y aves.	7 días
Doxivet 10	Sol. Oral	Doxiciclina hiclato	Bovinos, ovinos, caprinos, cerdos y aves.	5 días
Exporciclina 5 %	Sol. Oral	Doxiciclina hiclato	Aves	5 días
Exporciclina 5% premix	Premezcla	Doxiciclina hiclato	Aves y cerdos	5 días
Vrot-ciclina-s	Polvo soluble	Doxiciclina	Aves, cerdos, bovinos, ovinos y caprinos	5 días

#### **DOXICICLINA COMBINADO**

Neumomyc- D	Premezcla	Doxiciclina	Aves y cerdos	3 días
-------------	-----------	-------------	---------------	--------

#### **CLORTETRACICLINA SOLO**

Nombre comercial	Presentación	Sustancia	Uso en especies	Periodo de retiro
Aureomicina soluble coloreada	Polvo oral	CTC	Bovinos, ovinos, caprinos, aves y cerdos	7 días
Aureo S 700	Premezcla	CTC	Bovinos	7 días
Aurofac 200 G	Premezcla	CTC	Bovinos cerdos y aves	5 días
Chlorsol 50	Polvo soluble	CTC clorhidrato	Aves y cerdos	aves 3 días y cerdos 6 días
Clorprem 200	Premezcla	CTC	Aves y cerdos	7 días

prode	Premezcla	CTC	Cerdos y aves	7 días
CTC-COLL 200	Oral	CTC	Cerdos y aves	-----
ORO-CICLINA	Oral	CTC	Bovinos, cerdos, aves, ovinos y caprinos	3 días

**CLORTETRACICLINA COMBINADO**

Aureoporcina-plus	Premezcla	CTC	Cerdos	30 días
Auro SP 250 G	Premezcla	CTC	Aves y cerdos	5 días
Chlortet 200 G	Premezcla	CTC	Bovinos, cerdos y aves	5 días
Collinclor	Oral	CTC	Cerdos y aves	-----
Collinclor-plus	Oral	CTC	Cerdos y aves	-----
CPS 250	Premezcla	CTC	Cerdos y aves	5 días

6. Límites máximos de residuos: medicamentos, Plaguicidas metales pesados y contaminantes industriales expresados en mg/kg (ppm)

6.1 Medicamentos Veterinarios

6.2 Antibióticos

Compuesto	Tejido	Bovino	Equino	Porcino	Ovino
Cloranfenicol	Músculo	0.00	0.00	0.00	0.00
Estreptomicina	Hígado	*	*	0.50	*
	Riñón	*	*	0.50	*
	Músculo	*	*	0.50	*
Penicilina	Hígado	0.05	*	0.04	0.04
	Riñón	0.05	*	0.04	0.04
	Músculo	0.05	*	0.04	0.04
<b>Tetracilina</b>	<b>Hígado</b>	<b>0.25</b>	*	<b>0.25</b>	<b>0.25</b>
	<b>Riñón</b>	<b>0.25</b>	*	<b>0.25</b>	<b>0.25</b>
	<b>Músculo</b>	<b>0.25</b>	*	<b>0.25</b>	<b>0.25</b>
Eritromicina	Hígado	0.30	*	0.10	*
	Riñón	0.30	*	0.10	*
	Músculo	0.30	*	0.10	*
Neomicina	Hígado	0.50	*	0.75	1.25
	Riñón	0.75	*	1.00	1.25
	Músculo	0.25	0.25	0.25	1.25
Dicloxacilina sodica	Hígado	0.30	0.30	0.30	0.30
	Riñón	0.30	0.30	0.30	0.30
	músculo	0.30	0.30	0.30	0.30

Hígado, músculo y riñón en aves, bovinos, caprinos, cervinos, equinos, ovinos y porcinos. Residuos tóxicos. Límites máximos permisibles y procedimientos de muestreo.

## 5. Límites máximos re residuos

### 5.2 Antibióticos

Compuest o	Tejido	Bovin o	Equin o	Porcin o	Ovino	Ave	Capri no	Cérvid o
Cloranfe nicol	Múscul o	0(0.00 5)*	0(0.00 5)*	0(0.00 5)*	0(0.00 5)*	0(0.00 5)*	0(0.00 5)*	0(0.00 5)*
Estrepto micina	Hígado	0.500	0.500	0.500	0.500	0.500	0.500	0.500
	Riñón	0.500	0.500	0.500	0.500	0.500	0.500	0.500
	Múscul o	0.500	0.500	0.500	0.500	0.500	0.500	0.500
Penicilin a	Hígado	0.50	0.40	0.40	0.40	0.40	0.40	0.40
	Riñón	0.50	0.40	0.40	0.40	0.40	0.40	0.40
	Múscul o	0.50	0.40	0.40	0.40	0.40	0.40	0.40
<b>Tetracicl ina</b>	<b>Hígado</b>	<b>0.250</b>	<b>0.250</b>	<b>0.250</b>	<b>0.250</b>	<b>0.250</b>	<b>0.250</b>	<b>0.250</b>
	<b>Riñón</b>	<b>0.250</b>	<b>0.250</b>	<b>0.250</b>	<b>0.250</b>	<b>0.250</b>	<b>0.250</b>	<b>0.250</b>
	<b>Múscu lo</b>	<b>0.250</b>	<b>0.250</b>	<b>0.250</b>	<b>0.250</b>	<b>0.250</b>	<b>0.250</b>	<b>0.250</b>
Eritromici na	Hígado	0.100	0.100	0.100	0.100	0.125	0.100	0.100
	Riñón	0.100	0.100	0.100	0.100	0.125	0.100	0.100
	Múscul o	0.100	0.100	0.100	0.100	0.125	0.100	0.100
Neomicin a	Hígado	0.500	0.500	0.750	1.250	0.750	1.250	1.250
	Riñón	0.750	0.750	1.000	1.250	1.000	1.250	1.250
	Múscul o	0.250	0.250	0.250	0.250	0.250	0.250	0.250

\* Los valores entre paréntesis indican los límites mínimos de detección en ppm, que deben alcanzar en el laboratorio.



<b>Estadística descriptiva (+)</b>			
	<b>OTC</b>	<b>TC</b>	<b>CTC</b>
Media	705.793161	38.87	321.16
Mediana	832.5	37.5	382
Desviación estandar	649.82	86.65	721.16
Varianza	422261.66	7508.55	520065.72
Mínimo	65	8	12
Máximo	2633	302	3177
Cuenta	42	14	33
Rango	2568	294	3165

<b>Estadística descriptiva (+ +)</b>			
	<b>OTC</b>	<b>TC</b>	<b>CTC</b>
Media	1261.75	62.40	860.42
Mediana	1955	69	1621
Desviación estandar	1123.66	270.20	1384.66
Varianza	1262606.09	73008.18	1917286.35
Mínimo	20	7	40
Máximo	4442	991	4585
Cuenta	21	12	15
Rango	4422	984	4545

<b>Estadística descriptiva (+ + +)</b>			
	<b>OTC</b>	<b>TC</b>	<b>CTC</b>
Media	3912.88	297.14	5763.48
Mediana	2579	114.5	3663
Desviación estandar	3461.83	401.08	5776.91
Varianza	11984254.2	160861.63	33372647.7
Mínimo	77	13	70
Máximo	13428	2068	31086
Cuenta	95	86	79
Rango	13351	2055	31016

relacionando la fluorescencia de los huesos con su concentración en cerdos (n=175)

T DE STUDENT

Grupos Relacionados

UV\_HUESOS Y HPLC\_CERDOS.DAT (C:\dzSoft\Estadis vl.1\)

Grupo	Media	Desv St	Err St	n	Mediana	Rango
a1	2.303	0.881	0.067	175	3.000	2.000
a2	2590.766	3004.594	227.126	175	1558.000	13428.000
a3	122.331	265.646	20.081	175	30.000	1730.000
a4	2231.371	3776.302	285.462	175	523.000	24562.000

Diferencias:

Grupos	Media	Desv St	Err St	n	Mediana	Rango
a1-a2	-2588.463	3004.221	227.098	175	-1557.000	13428.000
a1-a3	-120.029	265.367	20.060	175	-27.000	1730.000
a1-a4	-2229.069	3775.967	285.436	175	-522.000	24562.000
a2-a3	2468.434	3005.225	227.174	175	1472.000	14234.000
a2-a4	359.394	4772.318	360.753	175	735.000	29739.000
a3-a4	-2109.040	3598.568	272.026	175	-491.000	23755.000

Comparación	r	p( r )	t	gl	p( t )
a1,a2	0.424	0.0000	-11.40	174	0.0000
a1,a3	0.319	0.0000	-5.98	174	0.0000
a1,a4	0.380	0.0000	-7.81	174	0.0000
a2,a3	0.042	0.5826	10.87	174	0.0000
a2,a4	0.023	0.7665	1.00	174	0.3205
a3,a4	0.688	0.0000	-7.75	174	0.0000

a01= fluorescencia en hueso; a02= Concentración de OTC; a03= Concentración de TC

a04= Concentración de CTC



CORFICIENTES DE CORRELACIÓN

UV\_HUESOS Y HPLC\_CERDOS.DAT (C:\dzSoft\Estadis vl.1\)

Grupo	Media	Desv St	Err. St	n	Mediana	Rango
a1	2.303	0.881	0.067	175	3.000	2.000
a2	2590.766	3004.594	227.126	175	1558.000	13428.000
a3	122.331	265.646	20.081	175	30.000	1730.000
a4	2231.371	3776.302	285.462	175	523.000	24562.000

Correlación entre	r Pearson	p( r )	n	r Spearman	p( r )
1 y 2	0.424	0.0000	175	0.394	0.0000
1 y 3	0.319	0.0000	175	0.530	0.0000
1 y 4	0.380	0.0000	175	0.419	0.0000
2 y 3	0.042	0.5826	175	0.047	0.5364
2 y 4	0.023	0.7665	175	-0.210	0.0053
3 y 4	0.688	0.0000	175	0.643	0.0000

Notas:

Uv\_huesos y HPC\_CERDOS (n=175) a01= fluorescencia; a02=OTC; a03= TC; a04= CTC

a01= fluorescencia en hueso; a02= Concentración de OTC; a03= Concentración de TC  
a04= Concentración de CTC

Anexo VII: Estadística descriptiva de las muestras de bovino analizadas mediante HPLC (n=14)

<b>ESTADISTICA DESCRIPTIVA (+ + +)</b>			
	<b>OTC</b>	<b>TC</b>	<b>CTC</b>
Media	67	240.91	2608.98
Mediana	67	322.5	2489
Desviación estándar		236.73	2792.75
Varianza de la muestra		56039.43	7799458.94
Rango	0	749	9386
Mínimo	67	77	761
Máximo	67	826	10147
Cuenta	1	8	9

<b>ESTADISTICA DESCRIPTIVA (+ +)</b>			
	<b>OTC</b>	<b>TC</b>	<b>CTC</b>
Media	68	334.4	2629.2
Mediana	68	333	2816
Desviación estándar		142.91	1013.96
Varianza de la muestra		20422.3	1028107.2
Rango	0	353	2780
Mínimo	68	140	969
Máximo	68	493	3749
Cuenta	1	5	5

alacionando al fluorescencia en hueso con su concentracion en bovinos (n=14).

T DE STUDENT

Grupos Relacionados

UV\_HURSOS Y HPLC\_BOVINOS.DAT (C:\dzSoft\Estadis vl.1\)

Grupo	Media	Desv St	Err St	n	Mediana	Rango
a1	2.643	0.497	0.133	14	3.000	1.000
a2	9.643	24.512	6.551	14	0.000	68.000
a3	213.071	147.906	39.530	14	204.500	608.000
a4	1920.714	1338.372	357.695	14	1708.000	5574.000

Diferencias:

Grupos	Media	Desv St	Err St	n	Mediana	Rango
a1-a2	-7.000	24.366	6.512	14	2.500	68.000
a1-a3	-210.429	147.908	39.530	14	-202.000	607.000
a1-a4	-1918.071	1338.297	357.675	14	-1706.000	5574.000
a2-a3	-203.429	154.756	41.360	14	-171.500	626.000
a2-a4	-1911.071	1340.550	358.277	14	-1708.000	5574.000
a3-a4	-1707.643	1231.208	329.054	14	-1535.000	5106.000

Comparación	r	p( r )	t	gl	p( t )
a1,a2	0.304	0.2902	-1.07	13	0.3020
a1,a3	-0.003	0.9925	-5.32	13	0.0001
a1,a4	0.150	0.6080	-5.36	13	0.0001
a2,a3	-0.203	0.4863	-4.92	13	0.0003
a2,a4	-0.080	0.7863	-5.33	13	0.0001
a3,a4	0.751	0.0020	-5.19	13	0.0002

a01= fluorescencia en hueso; a02= Concentración de OTC; a03= Concentración de TC

a04= Concentración de CTC

COEFICIENTES DE CORRELACIÓN

UV\_HUESOS Y HPLC\_BOVINOS.DAT (C:\dzSoft\Estadis vl.1\)

Grupo	Media	Desv St	Err St	n	Mediana	Rango
a1	2.643	0.497	0.133	14	3.000	1.000
a2	9.643	24.512	6.551	14	0.000	68.000
a3	213.071	147.906	39.530	14	204.500	608.000
a4	1920.714	1338.372	357.695	14	1708.000	5574.000

Correlación entre	r Pearson	p( r )	n	r Spearman	p( r )
1 y 2	0.304	0.2902	14	0.303	0.2917
1 y 3	-0.003	0.9925	14	-0.222	0.4453
1 y 4	0.150	0.6080	14	-0.019	0.9499
2 y 3	-0.203	0.4863	14	-0.177	0.5452
2 y 4	-0.080	0.7863	14	-0.022	0.9414
3 y 4	0.751	0.0020	14	0.452	0.1051

a01= fluorescencia en hueso; a02= Concentración de OTC; a03= Concentración de TC  
a04= Concentración de CTC