

UNIVERSIDAD DE GUADALAJARA

FACULTAD DE MEDICINA VETERINARIA Y ZOOTECNIA

CUCBA



BIBLIOTECA CENTRAL

ESTUDIO DE MONITOREO DE RESIDUOS DE SULFONAMIDAS EN
CARNE DE CERDO SACRIFICADOS EN EL RASTRO MUNICIPAL
DE GUADALAJARA, JALISCO.

TESIS PROFESIONAL

QUE PARA OBTENER EL TITULO DE
MEDICO VETERINARIO ZOOTECNISTA

P R E S E N T A N
ALEJANDRO BAYARDO URIBE

RAUL PELAYO RAMIREZ
DIRECTOR DE TESIS:

DR. M.V.Z. AGUSTIN RAMIREZ ALVAREZ
ASESOR DE TESIS:

M.V.Z. MARIO REAL NAVARRO
M.C. DELIA G. GONZALEZ AGUILAR

GUADALAJARA, JAL. OCTUBRE DE 1993

DEDICATORIA

A NUESTROS PADRES:

Por darnos la vida, respaldo, comprensión, apoyo, superación personal y hacer de nosotros quienes somos.

A NUESTROS HERMANOS:

Por todo su apoyo, respaldo, comprensión y ayuda incondicional.

A NUESTROS COMPANEROS:

Con quienes compartimos parte importante de nuestra formación académica, por su confianza, amistad, apoyo y ayuda incondicional que nos han brindado.

A NUESTROS FAMILIARES Y AMIGOS:

Quienes de alguna u otra forma siempre nos apoyaron.

A NUESTRO DIRECTOR Y ASESORES:

Por su bondad, sencillez, y tiempo empleado y por transmitir sus conocimientos para la realización de este trabajo.

RESUMEN

Las sulfas son usadas comunmente en el cerdo como promotres del crecimiento y como terapéuticos. Se realizó un monitoreo de carne de cerdo con el objetivo de determionar la presencia de sulfonamidas utilizando un sistema de difusión en placa. Se utilizaron muestras de hígado y músculo procedentes de 500 cerdos elegidos al azar en el Rastro Municipal de Guadalajara, se analizaron en el Departamento de Medicina y Salud Pública de la Facultad de Medicina Veterinaria y Zootecnia de la Universidad de Guadalajara. Se utilizó el bacillus subtilis ATC 6633 como microorganismo indicador y tres diferentes pH (6.0, 7.5, 7.5 con TMP a razón de 0.075 ppm y 8.0). Resultaron positivos sospechosos a sulfonamidas el 21.4 % de los animales, el 44.1 % resultó positivo a inhibidores inespecificos, y el 34.6 % resultó negetivo. Se concluye que una gran cantidad de carne de cerdo llega al consumidor con residuos de antimicrobianos, por la ausencia de un programa de control.

INTRODUCCION

Las sulfonamidas fueron los primeros agentes quimioterapéuticos eficaces que se emplearon sistémicamente para la prevención y cura de enfermedades bacterianas. (30)

Paul Ehrlich ha sido clasificado como el padre de la quimioterapia. Descubrió medicamentos antitripanosómicos y antisifilíticos. Las aplicaciones posteriores del principio de la quimioterapia fueron extraordinariamente fructíferas muchos años después cuando se introdujeron las sulfonamidas. (15,20)

En 1908 Gelmo preparó la sulfonamida por primer vez. Sin embargo no fue hasta un cuarto de siglo después cuando fue utilizado contra infecciones bacterianas. En 1913 Eisenberg demostró que los compuestos azoicos ejercían efectos antimicrobianos in vitro pero no in vivo. En 1919 Heidelberger y Jacobs observaron que ciertos sulfamídicos poseedores de la estructura p-Amino-Benzenosulfonamida combinados con la hidrocupreina era bactericidas in vitro. En 1935 Gerhard Domagk de Alemania descubrió el prontosil, compuesto diazoico poco soluble en agua pero que proporcionó una extraordinaria protección a ratones contra varias dosis letales de Streptococos hemolíticos. Y además contra otras bacterias patógenas. Después el prontosil se combinó con un colorante orgánico para producir el prontosil soluble llamado Neoprontosil o Azosulfamida soluble en agua. (11,15,30).

Los químicos del instituto Pasteur demostraron que el viejo complejo P-Amino-Benzenosulfonamida (Sulfanilamida) era la parte antibacteriana del prontosil. Los ensayos clínicos efectuados con sulfonamidas revelaron las limitaciones de estas sustancia en su empleo contra las enfermedades infecciosas; a partir de esto mas de 5400 sustancias relacionadas se sintetizaron, de las cuales mas de 120 han tenido importancia terapéutica destacando por su potencia espectro e inocuidad. (Preparados sulfonamidas mejoradas con diaminopirimidinas) (Sulfacloropiridacina-Trimetroprim). (11,15,30)

Diversos estudios se han realizado acerca de sulfonamidas y otros antibioticos tanto en cerdos como en otras especies.

(12,14,16,22,29) .

CARACTERISTICAS FISICAS Y QUIMICAS DE LAS SULFONAMIDAS

El núcleo de estos quimioterápicos es P-Aminobenzeno-Sulfonamida (grupo básico).



Son compuestos blancos cristalinos; su solubilidad en el agua depende de su pH. Las sulfonamidas son ácidos débiles y forman sales con las bases fuertes. Como grupo son difíciles de disolver en agua y en orina pero son más solubles en el suero. Las excepciones son las sulfacetamina y la sulfacloropiridacina sódica (SCP - Na) que son muy solubles.(6)

Varias sulfonamidas se pueden adquirir en forma de sal sódica en cuyo caso el ión sódico es substituido por un ión hidrógeno en la posición N1. Estas sales son utilizadas por aplicación intravenosa aunque en el caso de la (SCP - Na) se puede administrar por vía oral. (10,11,30)

PROPIEDADES GENERALES.

- 1. Las sulfonamidas bases son muy insolubles como grupo (las unidas a radicales sodio son muy solubles).
- 2. Su solubilidad aumenta con el pH.
- 3. Los derivados acetilados son menos solubles excepto en el caso de las sulfapirimidinas. (sulfametacina, sulfameracina, sulfadiacina).
- 4. Las combinaciones de sulfonamidas permite su solubilidad total y disminuyen las posibilidades de daños renales. (30)

MECANISMOS DE ACCION.

Teoría de Woods-Fildes:

Las sulfonamidas son bacteriostáticos porque interfieren con la asimilación del ácido paraaminobenzoico (PABA) por competición, lo que impide la formación de DNA y la bacteria no puede continuar con sus procesos vitales y de reproducción. Al disminuir su capacidad de proliferación infecciosa es susceptible de ser fagocitada por el sistema redículo endotelial del organismo ó huésped afectado. El PABA es indispensable para las bacterias porque su membrana celular es muy gruesa e impide el libre acceso del ácido fólico. Se sabe también que las sulfonamidas pueden inhibir las respiraciones aeróbias y anaerobia de las bacterias. Así mismo las sulfonamidas son inhibidoras por competición de una enzima bacteriana la cual origina la incorporación del PABA a la secuencia metabólica que la transforma en ácido dihidropterico (10.30).

ESPECIFICIDAD ANTIBACTERIANA.

Las sulfonamidas poseen un amplio espectro antibacteriano y ataca a gérmenes Gram + y Gram -. Entre ellos Streptococcus, Staphilococcus, Corinebacterium, Brucella, Actinomices, E. Colli, etc..

SINERGISMO Y ANTAGONISMO

Uno de los agentes más activos que ejercen efecto sinérgico cuando se usa con una sulfonamida es el Trimetroprim (TMP). El PABA es el mas prominente de los antagonistas de las sulfonamidas. Ciertos anestésicos locales como la procaína que son ésteres del PABA, antagonizan estas drogas in vitro e in vivo. (11).

RESISTENCIA

La resistencia surge por mutación cromosómica la cual se produce de forma lenta y gradual y es consecuencia de la disminución y de la penetración de los fármacos por la producción de una dihidropteroatosintetaza insensible a las sulfonamidas o al exceso de producción del PABA. Los genes portadores del factor R que determinan la resistencia de las sulfonamidas puede estar ligadas a los genes que determinan la resistencia de la estreptomicina. (21)

ADMINISTRACION

Bucal: Por medio de tabletas, bolos, polvo, suspensión, o en el alimento y mediante algunas sales en el agua (aves y cerdos). Actúan localmente en luz intestinal.

Intravenoso: Se aplican soluciones acuosas de las sales sódicas inmediatamente producen concentraciones terapéuticas en sangre pero la duración del efecto es mas breve. Se puede combinar con vía oral en infecciones agudas.

Intraperitoneal: Es poco usada, únicamente en cerdos y bovinos. La mayoría de las soluciones contienen coadyuvantes que disminuyen la irritabilidad de la solución.

Local: Se aplican en la conjuntiva, conducto auditivo, vagina. Son útiles en heridas sinuosas con tejido infectado; el empleo indiscriminado de polvos en altas concentraciones pueden retardar la cicatrización.

Intrauterina: Solas ó con antibióticos se pueden aplicar en tratamientos de infecciones genitales.

Intramamaria: Suspensiones de sulfas en aceites para tratamientos de mastitis. (4,15,30).

DOSIFICACION.

La mayoría de las sulfonamidas se aplican por vía oral. En los animales la dosis usual por vía intravenosa es primeramente una dosis de ataque de 100 mg. por kilogramo de peso vivo y posteriormente a intervalos de 12 horas dosis de mantenimiento de 50 mg/kg de peso. (15,30).

ABSORCION

Las sulfonamidas son absorbidas rápidamente en el tracto gastrointestinal y se distribuyen ampliamente en todos los tejidos del organismo, incluso en liquido sinovial y cefalorraquídeo; dependiendo su absorción del tipo de sulfonamida utilizada. La absorción se lleva acabo por difusión pasiva (3).

Se encuentran unidas a las proteínas del plasma en un porcentaje que oscila entre 20 y 90 % el cual puede variar según la especie animal y tipo de sulfonamida. (11,21).

METABOLISMO

Las sulfonamidas experimentan alteraciones metabólicas en grado variable en los tejidos, especialmente en el hígado. En el hombre y en todas las especies domésticas, excepto en el perro tiene lugar la acetilación que constituye la principal vía metabólica de la mayoría de las sulfonamidas; el principal derivado metabólico es la sulfonamida N4 acetilada en grado diferente; la acetilación es una desventaja porque el producto resultante no tiene una actividad antibacteriana pero conserva las potencialidades tóxicas de la sustancia madre. Además, las formas acetiladas de algunas de las primeras sulfonamidas son menos solubles y por ello contribuyen a la cristaluria y a las complicaciones renales (11,21).

EXCRESION

Las sulfonamidas son excretadas principalmente por riñón aunque también se excretan pequeñas cantidades por bilis, jugo pancreático, jugo gástrico, jugo intestinal, sudor, saliva y heces. El mecanismo de excreción renal comprende:

- La filtración glomerular del fármaco libre (sin combinar) en el plasma.
- La excreción activa mediada por portadores del fármaco y de los metabolitos ionizados y no modificados en los túbulos proximales.
- Reabsorción del fármaco no ionizado a partir del líquido de los túbulos distales.

La excreción depende de muchos factores como es el pH, volumen de orina, concentraciones en sangre, grado de absorción en intestino, equilibrio de líquidos y la solubilidad de las sulfonamidas. (21,30).

TOXICIDAD Y EFECTOS SECUNDARIOS

Las dosis excesivas rápidamente pueden producir de inmediato un estado de toxicidad aguda. Algunos síntomas son: Midriasis, debilidad muscular, ataxia, colapso y posiblemente muerte. (10).

Puede haber alergias; trastornos renales o de vías urinarias (cristaluria, hematuria, e incluso obstrucción). Trastornos hematopoyéticos: (trombocitopenia y leucopenia) y algunas veces hipersensibilidad (fiebre y urticaria). (21)

CLASIFICACION POR SU ABSORCION

Con base en la rapidez de su excreción y su absorción se clasifican en 4 grupos.

1.- Sulfonamidas de absorción y excreción rápida:

Sulfadiacina

Sulfameracina

Sulfametacina

2.- Sulfonamidas de absorción rápida y excreción lenta:

Sulfametoxipiridacina

Sulfadimetoxina

Sulfameter

3.- Sulfonamidas no absorbibles en tubo digestivo, y útiles en infecciones localizadas en intestino:

Sulfaguanidina

Succinil-sulfatiazol

Ftialilsulfatiazol.

4.- Sulfonamidas para usos terapéuticos especiales:

Diaminodifinilsulfonas

sulfonilurea

DANO RENAL.

El principal daño renal producido frecuentemente por las primeras sulfonamidas es la formación y depósito de cristales en los riñones, cálices, ureteres, o vejiga; esto produce irritación y obstrucción. Anuria y muerte pueden producirse en pacientes en los que no se presenta cristaluria ni hematuria y en cuya necropsia la lesión que se encuentra es necrosis tubular o angeítis necrosante. Además puede actuar como un nido para infecciones. (4,11).

COMBINACION CON OTROS ANTIBIOTICOS

Una de las principales combinaciones es la sulfonamida con trimetoprim. sus principales ventajas con respecto a otros antimicrobianos y sus combinaciones destacan las siguientes:

- Mayor espectro que las penicilinas G, penicilinas penicilinasas persistentes, los aminoglicósidos, algunos macrólidos (eritromicina, oleandomicina) y polipéptidos.
- Menor toxicidad que los aminoglicósidos, cloranfenicol, tetraciclinas, macrólidos, polipéptidos y nitrofuranos.
- Mayor facilidad para su administración que las penicilinas y aminoglicósidos.
- Desaparición rápida de tejido tisular. (30)

ASPECTOS DE SALUD PUBLICA

RESIDUOS DE SULFONAMIDAS EN CARNE Y TEJIDOS COMESTIBLES DE CERDO

Las sulfonamidas son usadas como ingredientes en la dietas de cerdos a un nivel de 0.011 % (110 mg/kg de alimento) como un auxiliar en el mantenimiento del grado de crecimiento y eficiencia alimenticia así como para mantener la ganancia de peso y estimulación del apetito durante períodos de estrés causados por el movimiento, vacunación, cambios de temperatura, castración, y en la profilaxis y terapéutica de enfermedades bacterianas. Esto es debido principalmente a su bajo costo y relativa eficiencia en enfermedades bacterianas.

(13).

Casi todos los alimentos de iniciación y aproximadamente el 75 % de crecimiento son medicados. Aproximadamente el 60% de los alimentos medicados contienen sulfonamidas. (19)

La causa principal de la alta incidencia se debe a la mezcla cruzada de alimento limpio con alimento que contenía sulfas. La contaminación por cada droga puede ocurrir en molinos de alimento comercial o en la granja por compras de premezclas sin advertencias que contienen sulfonamidas. (23)

Otras investigaciones atribuyen al mal manejo, la negligencia al observar los períodos de residuos, administración de dosis elevadas, administración simultanea por diferentes rutas a través de diferentes vehículos, fallas en la limpieza de tanques de almacenamiento y comederos en el tiempo de retiro y un almacenamiento impropio en general. (18)

Según estudios recientes la rápida disminución de las concentraciones medicamentosas en los animales parece ir seguida de una fase a veces muy prolongada de eliminación sumamente lenta, por lo tanto, cualquier medicamento que se administre dejará residuos en alimento de origen animal. (25)

Durante el inicio de los años 70s se inicio un programa de observación por el departamento de agricultura de los Estados Unidos (USDA). A mediados de esta misma década se descubrió que aproximadamente el 15 % de las canales bovinas violaban las reglamentaciones por tener residuos de sulfas. Aunque el problema no a sido resuelto por completo. (19)

En la última década del 6 al 10 % de los cerdos sacrificados para abasto han contenido concentraciones tisulares de sulfas por arriba de los limites de tolerancia siendo la mayoría de los residuos violatorios debido a la sulfametacina esto a pesar de haber establecido los períodos de retiro y de su efectivo control especial. (23)

Los riesgos de consumo de carne conteniendo tales residuos incluye el desarrollo de hipersensibilidad a drogas que pueden ser necesitadas terapéuticamente y la selección preferencial de bacterias mutantes que son resistentes a drogas usadas con tratamientos de enfermedades humanas. (1)

Las leyes de salud establecen que los alimentos destinados a consumo humano deben estar libres de sustancias nocivas para la salud (antimicrobianos, desinfectantes, pesticidas, herbicidas etc.) para lo cual en el caso de productos de origen animal se establecen períodos de restricción que evitan que llegue al consumidor. (7,28)

En este caso los períodos de retiro son de 15 días para sulfametacina y de 7 días para sulfatiazol. (19)

De acuerdo a esto se han establecido el nivel oficial de tolerancia para sulfametacina en tejido comestible de cerdo en Estados Unidos y Canadá el cual es de 0.1 ppm. Además de estos efectos nocivos para la salud también se ve afectado el comercio internacional de productos de origen animal. Durante los años pasados la importación de cerdos y productos canadienses a los Estados Unidos fue adversamente afectada por el descubrimiento a niveles violativos de sulfametacina por el USDA e importantes embargos tuvieron lugar en varios rastros canadienses resultando serias pérdidas financieras. (7).

Las sulfas se convirtieron en los compuestos con mayor problema como residuos por esto y por haberse comprobado recientemente que las sulfametacina es capaz de causar tumores tiroideos en ratones, la administracion de alimento y medicamento de los Estados Unidos (FDA) considera seriamente retirar el producto del mercado. (7.17.19) .

En México es prácticamente nulo el control oficial tanto del uso de medicamentos en la producción animal como el de residuos farmacológicos en alimentos de origen animal por lo que se favorece su uso indiscriminado. (23) .

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

Se considera que en los países industrializados prácticamente el 100 % de los cerdos han sido tratados en algún tiempo de su vida con agentes antimicrobianos. Esta práctica se ha tornado indispensable, sin embargo, se presentan con frecuencia abusos, especialmente cuando no hay control como en el caso de México de manera que se espera que lleguen al consumidor cantidades residuales de sulfonamidas con los alimentos de origen animal pudiendo traer consecuencias negativas en la salud pública. Es por eso la importancia de analizar la carne de cerdo para determinar la frecuencia de la contaminación de la carne con sulfonamidas, lo cual será necesario para que tenga un control de las cantidades máximas permitidas por la legislación vigente en México, esto reviste aun relevancia con la inminente firma del Tratado de Libre Comercio, pues de no controlarse las cantidades máximas permitidas de sulfonamidas en productos cárnicos, el país no podrá competir con los demás países de mercados internacionales para dichos productos.

JUSTIFICACION

A consecuencia del uso indiscriminado de medicamentos antimicrobianos como en el caso de las sulfonamidas, en la profilaxis y terapéutica veterinaria del ganado porcino, trae consigo consecuencias tanto económicas como sanitarias. Debido a la cantidad de sulfonamidas que se acumulan en los tejidos musculares del cerdo que después al ser consumidos por el hombre favorece la proliferación de ciertas cepas resistentes de bacterias. (25)

Con el fin de evitar esto existe una legislación en los diferentes países la cual indica que la carne debe de estar libre o tener un nivel mínimo de residuos de antimicrobianos para que no tenga efectos nocivos contra la salud. Es por esto que se realizó este estudio para determinar mediante un monitoreo en rastro la existencia de residuos de sulfonamidas y así poder establecer medidas preventivas para el uso indiscriminado de este antimicrobiano.

HIPOTESIS

Al no existir control en el uso de antimicrobianos en el cerdo y al no respetarse los períodos de retiro establecidos en los productos farmacéuticos, como en el caso de las sulfonamidas muy utilizadas en la terapéutica porcina y que por sus propiedades cinéticas se acumulan en músculo y principalmente en hígado y riñón los cuales son productos cárnicos que llegan al consumidor, entonces se espera que un elevado porcentaje de estos contenga residuos de sulfonamidas entre otros fármacos y convirtiéndose esto en un problema de salud para el humano.

OBJETIVOS

OBJETIVO GENERAL:

Determinar por un monitoreo la frecuencia de residuos de sulfonamidas en carne de cerdo, provenientes de animales sacrificados en el Rastro Municipal de Guadalajara, Jalisco.

OBJETIVOS PARTICULARES:

I. Establecer bases para otros trabajos de investigación que determinen que tipo de sulfonamidas tiene mayor poder residual.

II. Determinar la conveniencia de utilizar el método microbiológico de tamiz para la detección de residuos de sulfonamidas.

MATERIAL Y METODO

Este trabajo se realizo en la Facultad de Medicina Veterinaria y Zootecnia en el Departamento de Medicina y Salud Publica. Se recolectaron muestras de 500 cerdos seleccionados al azar (musculo e hígado) sacrificados en el rastro Municipal de Guadalajara el tamaño de cada una de las muestras fue de 3 centímetros cubicos las cuales se colocaron en bolsas de polietileno marcadas previamente para su identificación, en bolsas distintas aunque procedieran del mismo animal teniendo cuidado de no contaminarlas entre sí, se sellaron y colocaron en un termo para su traslado para el laboratorio donde fueron congeladas para su analisis posterior.

Medio de cultivo :

COMPOSICION:

Peptona carne	-----	3.45 gr
Peptona caseína	-----	3.45 gr
Cloruro de sodio	-----	5.10 gr
Agar Bacteriológico	-----	13.00 gr
Fosfato de potasio monobásico - (KH_2PO_4)	----	1.00 gr
Agua destilada	-----	1000 Ml

Se autoclaveo a 15 libras durante 15 minutos, se ajusto el pH con acido clorhidrico o hidroxido de sodio a temperatura 50 a 55 grados centigrados, los pH seleccionados fueron 6.0, 7.5, 8.0 +/- 0.2.

Se mantuvo fluido a 45 grados centigrados en baño maría, se inocularon con esporas de Bacillus subtilis Atcc 6633 a razón de 10 UFC/ ml de medio. (5,9).

Un medio a pH 7.5 se suplemento con TMP a razón de 0.075 ppm. Se agregaron 10 ml por caja petri marcadas previamente y se dejaron fraguar 15 minutos aproximadamente.

Las muestras congeladas se perforaron con sacabocados de 8 mm de diametro y cortadas a 2 mm de grueso, cuidando de no contaminarlas unas con otra, con pinzas de disección se tomo la muestra (8 x 2 mm) para colocarla en la placa.

La misma muestra se colocó en 4 diferentes placas (pH 6.0, pH 7.5, pH 7.5 con TMP, pH 8.0), en el centro de la placa se colocó un sencidisco, en pH 6.0 contenía Bencil penicilina 0.01 UI, en pH 7.5 sulfametacina 0.2 mg y en pH 8.0 sulfato de estreptomycinina 0.1 mg, se incubaron a 32 grados centigrados durante 24 horas, posteriormente se realizo la toma de lectura considerando positivas las muestras que presentaron halos de inhibición mayor de 1 mm.

Cuando los halos de inhibición resultaron con mayor tamaño en el medio que contenía TMP y menor halo en el medio sin TMP se consideraron positivas a sulfonamidas; y cuando existio variacion en lo anterior se consideraron positivas a inhibidores inespecificos.

RESULTADOS

En primer termino los resultados de músculo e hígado se clasificaron de acuerdo al pH y al diámetro del halo de inhibición.

En pH 6 se encontraron 12 muestras de músculo positivas las cuales presentaron halos desde 1 a 4 mm. Predominando con mayor frecuencia en 1 y 3 mm; 205 muestras positivas de hígado, las cuales presentaron halos desde 1 hasta 10 mm, con mayor frecuencia predominaron en 1 mm. (Gráfica No. 1)

En pH 7.5 con TMP se encontraron 3 muestras de músculo positivo y 241 muestras en hígado, presentándose con mayor frecuencia en halos de 1 mm. (Gráfica No. 2)

En pH 7.5 sin TMP se encontraron 6 muestras positivas de músculo y 207 muestras positivas de hígado, presentándose con mayor frecuencia en halo de 1 mm. (Gráfica No. 3)

En pH 8 se encontraron 3 muestras positivas de músculo y 208 muestras positivas de hígado, presentándose con mayor frecuencia en halos de 1 mm. (Gráfica No. 4)

Se detectaron 173 muestras negativas en músculo e hígado en todos sus pH.

EL rango de los halos de inhibición de las muestras de músculo van de 1 a 4 mm, y en hígado van de 1 a 10 mm.

(Cuadro 1)

Se efectuó una posterior reclasificación en 4 grupos quedando como siguen:

A +/+ .- En donde las muestras deben ser positivas tanto en músculo como en hígado en cualquier medio.

B -/+ .- A este pertenecen las muestras negativas de músculo en todos los medios y positivas en hígado en cualquier medio.

C +/- .- A este pertenecen todas las muestras que son positivas en músculo en cualquier medio y negativas en hígado en todos sus pH.

D -/- .-A este grupo pertenecen las muestra que son negativas tanto en músculo como en hígado en todos los medios.

Al grupo A pertenecieron 16 muestras que corresponden al 3.2 %

Grupo B pertenecieron 311 muestras representando el 62.2 %

Grupo C No existe ninguna muestra.

Grupo D pertenecieron 173 muestras correspondientes al 34.6%

(Cuadro 2).

Considerando solo las muestras positivas en 7.5 con TMP y 7.5 sin TMP resultaron:

En el grupo A se encontraron 15 muestras de las cuales 5 pertenecieron a 7.5 con TMP, 1 a 7.5 sin TMP y 9 a ambos pH.

En el grupo B se encontraron 289 muestras de las cuales 84 pertenecieron al pH 7.5 con TMP, 48 a 7.5 sin TMP y 157 a ambos pH.

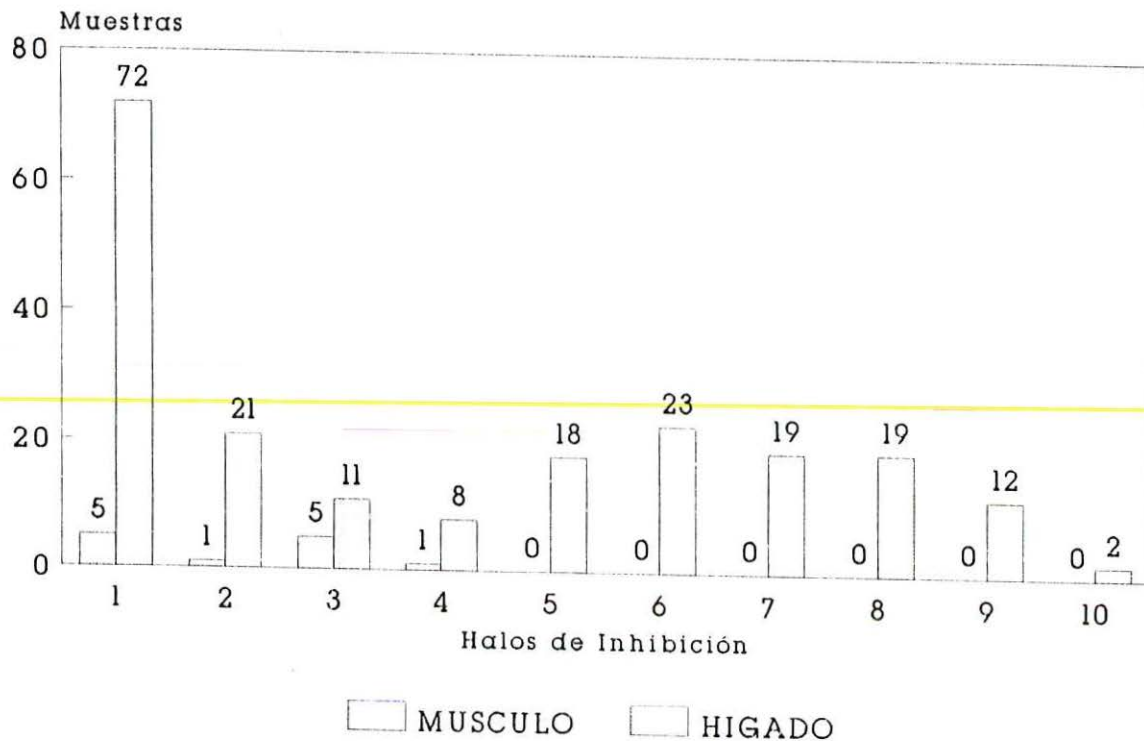
(Cuadro 3).

El porcentaje de incremento del halo de inhibición con relación al pH 7.5 con TMP y sin TMP, varían desde el .5 % hasta un 100 %. (Cuadro 4)

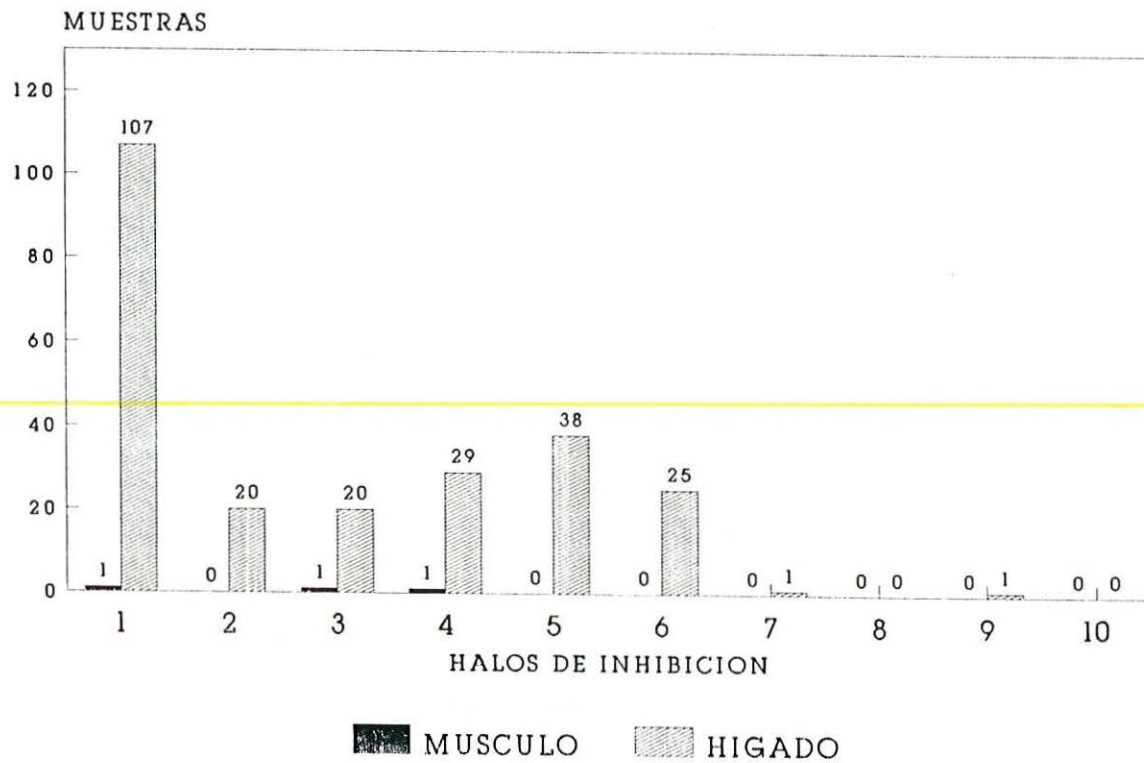
Considerando solo las muestras positivas en pH 6 y pH 8 resultaron en el grupo A 16 muestras de las cuales 5 pertenecieron al pH 6, 3 muestras a pH 8 y 8 muestras a ambos medios. En el grupo B se detectaron 266 de las cuales 59 pertenecieron al pH 6, 61 muestras pH 8 y 146 muestras a ambos medios. (Cuadro 5)

De los 500 cerdos muestreados solo 16 resultaron positivos en músculo como en hígado en uno o más de los medios empleados. El halo de inhibición vario de 1 a 4 mm en músculo y de 1 a 7 en hígado. (Cuadro 6)

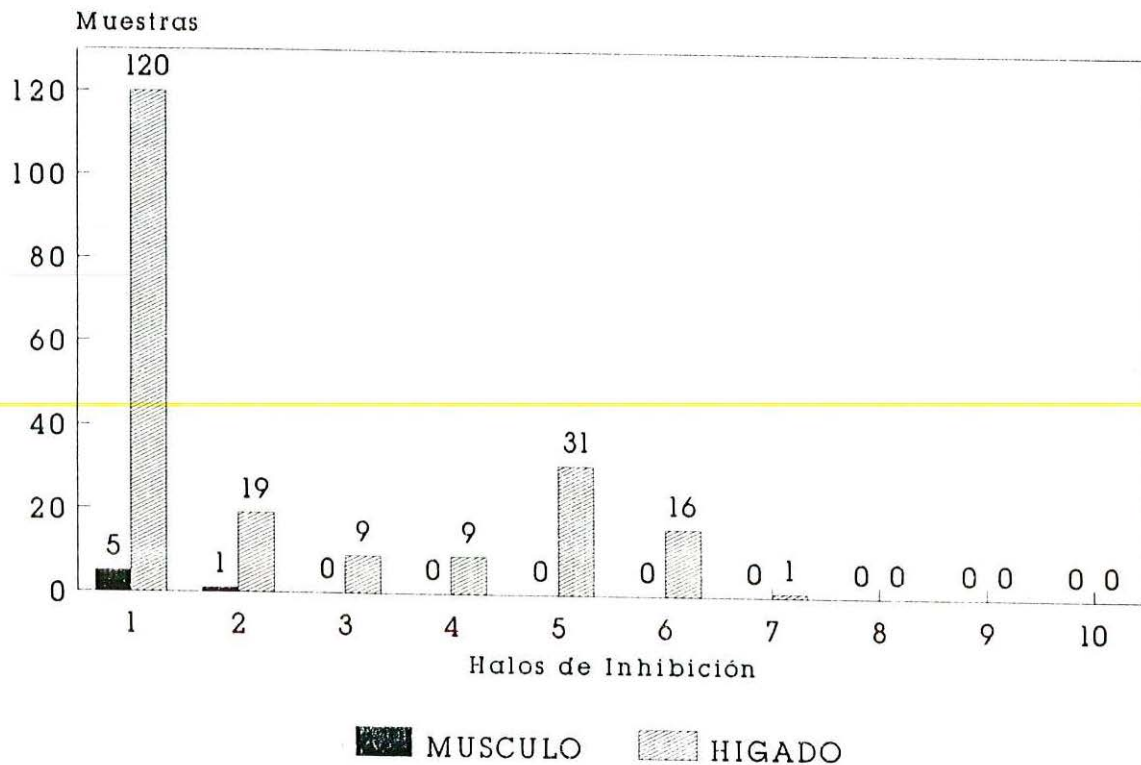
RESULTADOS DE MUESTRAS OBTENIDAS EN
MUSCULO E HIGADO EN PH6
GRAFICA 1



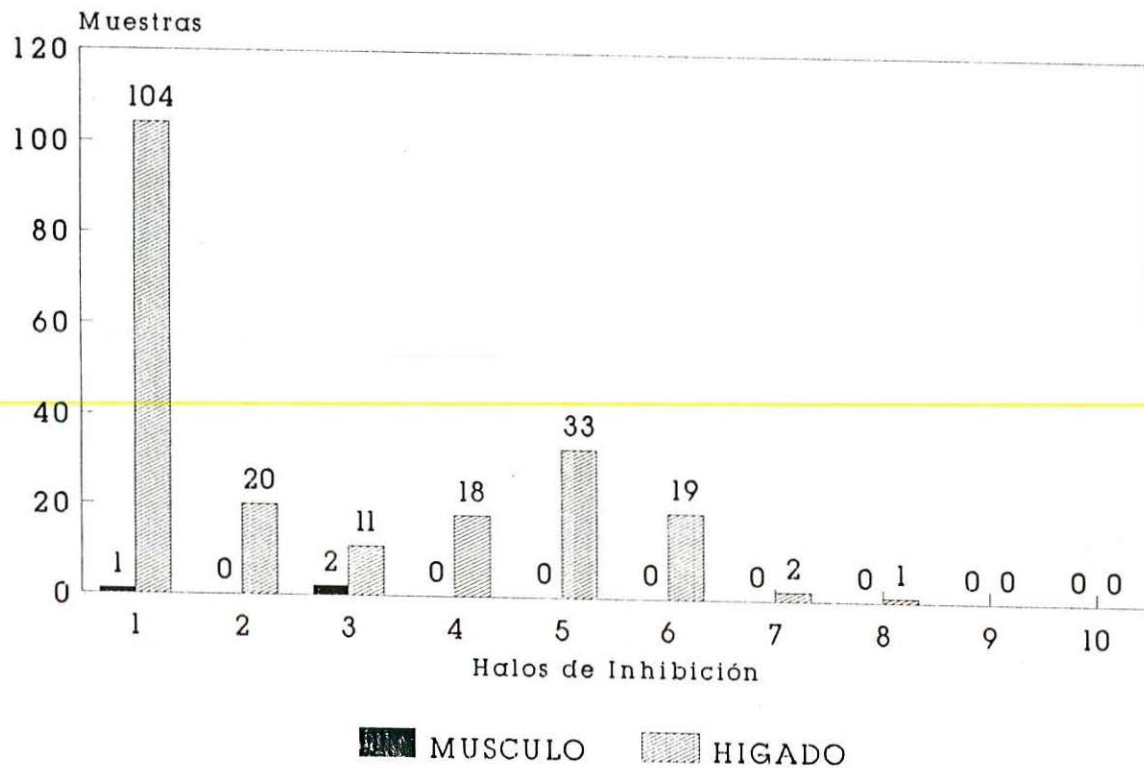
RESULTADOS DE MUESTRAS OBTENIDAS EN
MUSCULO E HIGADO EN PH7.5 CON TMP.
GRAFICA 2



RESULTADOS DE MUESTRAS OBTENIDAS EN
MUSCULO E HIGADO EN PH7.5 SIN TMP.
GRAFICA 3



RESULTADOS DE MUESTRAS OBTENIDAS EN
MUSCULO E HIGADO EN PH8
GRAFICA 4



CUADRO 1

RELACION DE LOS RESULTADOS DE LAS 500 MUESTRAS DE CARNE
E HIGADO DE CERDO EN SUS 4 pH.

MEDIDA DEL HALO DE INHIBICION (mm)	pH 6		pH 7.5 C/TMP		pH 7.5 S/TMP		pH 8	
	MUSC.	HIG.	MUSC.	HIG.	MUSC.	HIG.	MUSC.	HIG.
1	5	72	1	107	5	120	1	104
2	1	21	-	20	1	19	-	20
3	5	11	1	20	-	9	2	11
4	1	8	1	29	-	9	-	18
5	-	18	-	38	-	31	-	33
6	-	23	-	25	-	16	-	19
7	-	19	-	1	-	1	-	2
8	-	19	-	-	-	-	-	1
9	-	12	-	1	-	-	-	-
10	-	2	-	-	-	-	-	-
NEGATIVAS TOTALES	173	173	173	173	173	173	173	173
MUESTRAS (+) EN OTROS pH	315	122	324	86	321	120	324	119

NOTA: LAS MUESTRAS POSITIVAS PARCIALES SE ENCUENTRAN EN OTROS pH.

CUADRO 2
TABLA DE GRUPOS

GRUPO	MUESTRAS	PORCIENTO
A + / +	1 6	3 . 2
B - / +	3 1 1	6 2 . 2
C + / -	0	0
D - / -	1 7 3	3 4 . 6

CUADRO 3
 COMPARACION DE MUESTRAS POSITIVAS EN pH 7.5
 CON Y SIN TRIMETROPRIM

GRUPO	No. DE MUESTRAS	RELACION EN pH 7.5 C/S TMP	pH 7.5 CON T M P	pH 7.5 SIN T M P	AMBOS pH
A +/+	1 6	1 5	5	1	9
B -/+	3 1 1	2 8 9	8 4	4 8	1 5 7
C +/-	0	0	0	0	0
D -/-	1 7 3	0	0	0	0

CUADRO 4
PORCENTAJE DE INCREMENTO DE HALOS DE INHIBICION
CON RELACION A pH 7.5 C/S TMP.

HALOS EN mm	No.DE VECES
2	1.05
3	2.2
4	3.2
5	1.2
6	1.56

CUADRO 5
COMPARACION DE MUESTRAS POSITIVAS EN pH 6 y 8

GRUPO	No. DE MUESTRAS	RELACION EN pH 6 y pH 8	pH 6	pH 8	AMBOS
A +/+	1 6	1 6	5	3	8
B -/+	3 1 1	2 6 6	5 9	6 1	1 4 6
C +/-	0	0	0	0	0
D -/-	1 7 3	0	0	0	0

CUADRO 6

ANIMALES POSITIVOS EN MUSCULO E HIGADO COMPARANDO EL TAMARO DEL HALO DE INHIBICION.

No.	MUSCULO				HIGADO			
	pH 6	C/TMP	S/TMP	pH 8	pH 6	C/TMP	S/TMP	pH 8
		pH 7.5	pH 7.5			pH 7.5	pH 7.5	
92	-	4	-	3	7	5	-	4
94	-	3	2	2	-	4	5	5
97	3	-	-	-	6	3	4	5
99	3	-	-	-	7	2	-	5
181	3	-	-	-	1	1	-	1
182	1	-	1	1	1	1	1	1
183	-	-	1	-	1	1	1	1
185	1	-	-	-	-	1	1	-
189	2	-	-	-	4	1	1	1
191	1	1	-	-	1	1	1	-
224	-	-	1	-	1	1	-	1
225	-	-	1	-	-	-	-	1
318	3	-	-	-	4	4	-	-
435	1	-	-	-	3	3	-	-
440	4	-	-	-	4	-	-	-
452	-	-	1	-	-	2	-	2

NOTA: EL TAMARO DEL HALO DE INHIBICION ESTA EXPRESADO EN MM.

NOTA: LAS MUESTRAS POSITIVAS PARCIALES SE ENCUENTRAN EN OTROS pH.

DISCUSION

De los resultados obtenidos en el presente estudio, de los 500 cerdos analizados solamente 16 animales (3.2 %) que pertenecieron al grupo A se consideraron que contenían residuos de antimicrobianos ya que presentaron halos de inhibición tanto en músculo como en hígado, independientemente del medio en donde se hubiese presentado los halos de inhibición.

En México el único antecedente que se tiene de programas de residuos tóxicos en alimento de origen animal es establecido solo para carne de exportación es decir para establecimientos tipo inspección federal (TIF). Establecido en 1972 por el gobierno norteamericano para que todos los países que introdujeran carne a Estados Unidos tuvieran el programa de control de residuos.

El promedio de violaciones de carne de exportación en los años de 1972 - 1978 fue del 2.4 %. (2)

Con respecto al grupo B considerando en hígado los halos de inhibición mayores a dos mm como positivas, se incrementaría el numero de muestras positivas, con este criterio se obtuvo el 44%. Las muestras con halos menores se clasificaron como negativas al considerar la presencia de inhibidores naturales (Hemoglobina, enzimas entre otras) y metabolitos de inhibidores inespecíficos, pues el hígado es el principal órgano donde se lleva a cabo el metabolismo, por tal causa se encontrara mayor concentración de estos inhibidores.

Considerando este porcentaje del 44 % comparado con otros estudios de Estados Unidos es muy elevado. Se ha demostrado que el hígado contiene de dos a cinco veces mayor cantidad de residuos que en músculo. (7)

En este estudio no se detectaron cerdos en donde los músculos fueran positivos e hígado negativos. Se encontró que el 34.6 % de los animales analizados resultaron negativos (173 cerdos) ya que no se encontraron halos de inhibición. Ajustando los hígados de las muestras de cerdos que contienen 1 mm de halo de inhibición como negativos esto se incremento a un 56 % de muestras negativas.

El pH es un parámetro determinante en la acción de las sustancias antimicrobianas. Según Walter Heilmeyer 1969-1975 determinaron que: En el caso de la penicilina su pH óptimo es de 6 a 6.5 ; la estreptomycin y la dihidroestreptomycin su pH óptimo es de 7.5 a 8 ; la tetraciclina es de 5.5 a 7.5 ; la eritromicina de 8 a 8.5 ; la neomicina y kanamicina de 7.5 a 8 ; la polimixina de 6.5 a 7.5 y el cloranfenicol desde 2 hasta un pH de 9. En el caso de las sulfonamidas se ha demostrado por la cantidad de pruebas de detección que el pH óptimo es de 7.5 ya que su tendencias es a la alcalinidad . (21)

Del total de muestras consideradas positivas que fueron el 44 % (220) el 48.6 % de estas (107) resultaron positivas a la prueba cualitativa de sulfonamidas por haber resultado su halo mayor en 7.5 con TMP que en 7.5 sin TMP.

El Trimetroprim es un agente sinérgico de las sulfonamidas debido a que es inhibidor potente y selectivo de la Dihidrofolatorreductasa microbiana la que reduce el dihidrofolato a tetrahidrofolato a partir de moléculas precursoras. (11)

La importancia del método utilizado en este estudio que es el microbiológico de tamizaje en residuos de sulfonamidas radica que es un método no muy viejo que se comenzó a utilizar en 1976, es un método especial para el monitoreo de residuos desconocidos y se conoce que tiene muy buena especificidad y sensibilidad ante los antimicrobianos, además de ser un método más barato, con equipo más sencillo y mucho más rápido en comparación de otros métodos como podría ser el colorimétrico el cual es solo para diseños experimentales en que se adiciona una sulfonamida conocida. (16)

En México es prácticamente nulo el control oficial tanto del uso de medicamentos en la producción animal como el de residuos farmacológicos en alimentos de origen animal por lo que se favorece a su uso indiscriminado. (23)

Se debe tomar medidas rápidas en México para controlar los residuos tóxicos en alimentos de origen animal, ya que de lo contrario México no podrá competir en la exportación de estos productos y persistirá el problema de salud pública ante la población al estar consumiendo productos contaminados.

CONCLUSIONES

1. El 21.4 % de los animales resultaron positivos a la prueba cualitativa de sulfonamidas.
2. Una cantidad considerable de cerdos presentaron residuos de antimicrobianos (sulfonamidas) al momento de llegar a la matanza, correspondiendo al 44 %, por no existir un programa de control.
3. Se demostro que existe una mayor concentración de residuos antimicrobianos en hígado que en músculo.
4. La utilización del método microbiológico como prueba de tamiz es útil para el monitoreo de sulfonamidas.
5. El método utilizado tiene buena especificidad y sensibilidad ante las sulfonamidas, además de ser barato, con equipo sencillo y mucho más rápido que otros métodos.
6. Es necesario hacer estudios específicos para determinar el tipo de sulfonamidas que tiene mayor poder de acumulación.

ANEXO 1

DESCRIPCION DE LAS 500 MUESTRAS DE CARNE E HIGADO DE CERDO DE ACUERDO AL TAMANO DE SU HALO :

H I G A D O S :

Numero de muestras :	pH 7.5 con y sin Trimetroprim
107	- Con halo mayor en 7.5 cons TMP que en 7.5 sin TMP. (el promedio del halo es de 3.77 mm.)
55	- Con halo mayor en 7.5 sin TMP que en 7.5 con TMP. (el promedio del halo es de 3.84 mm).
106	- Con halo igual en 7.5 con y sin TMP. Pero positivas en otros pH. (6 y 8).
173	- Negativas totales.
	pH 6 y pH 8
126	- Con halo mayor en pH 6 que pH 8. (con un promedio de 6.05 del halo de inhibición).
72	- Con halo mayor en pH 8 que en pH 6. (con un promedio de 2.62 del halo de inhibición).
67	- Con halo igual en pH 6 y en pH 8.
62	- Se consideraron negativas en pH 6 y pH 8 pero positivas en pH 7.5 C/S TMP.
173	- Negativas totales.

M U S C U L O :

- Numero de
muestras :
- pH 7.5 con y sin Trimetroprim
- 3 - Con halo mayor en 7.5 con TMP que en 7.5 sin TMP. (con promedio de halo de inhibición de 2.6 mm.).
 - 5 - Con halo mayor en 7.5 sin TMP que en 7.5 con TMP (con promedio de halo de inhibición de 1 mm.).
 - 8 - Se consideraron negativas en pH 7.5 con y sin TMP.
- pH 6 y pH 8
- 9 - Con halo mayor en pH 6 que en pH 8 (con promedio de halo de inhibición de 2.5mm).
 - 2 - Con halo mayor en pH 8 que en pH 6 .
 - 1 - Con halo igual en pH 6 y pH 8 .

BIBLIOGRAFIA

- 1.- Amabile C.C.F. (1988); La resistencia bacteriana a los antibióticos. Ciencia y Desarrollo (8) Pag. 57 - 63.
- 2.- Atriston A.G. (1979); Evolución del departamento de empacadoras y evaluación del programa de determinación de residuos tóxicos
- 3.- Baggot D.J. (1970); Some aspects of drug persistence in domestic animal. Res. Vet. Sei (11) Pag. 130 -137.
- 4.- Bevon J.A. (1982); Fundamentos de farmacología. Editorial Harie Harper- Row Latinoamericana. Pag. 609 - 622.
- 5.- Bogaerts R., De Groodt, M.J., Vosded (1981); An Ultra - Sensitive Microbiological Method for the Semi - Quantitative Detection of low - level sulfonamides. Journal of Food Science 46: 158 - 160.
- 6.- Booth L.E.; Mac Donald (1988); Farmacología y Terapéutica Veterinaria. Editorial Acribia, Zaragoza, España. Pag. 29 - 34
- 7.- Cordle M.K. (1968); USDA Regulation of Residues in Meat and Poultry products. J. Anim. Aci. (66) Pag. 413 - 433.
- 8.- Cromwell G. L. Compendio de la Industria Porcina.
- 9.- Ebrecht. A. V. (1982); Verbesserung des Hemmastofftestes Durch' Zusatz von Trimethoprin Zum Nachweis von sulfonamiden. Arch.' Fur Lebensmittelhygiene (33) 109 - 136.
- 10.- Fuentes V. (1986); Farmacología y Terapéutica Veterinaria. Editorial Interamericana. Pag. 77 - 92

- 11.- Gilman A. Goodman L.S. (1982); Bases Farmacologicas de la Terapéutica. Editorial Panamericana 6a. Ed. Pag. 187 - 196.
- 12.- Lara y Lara, J. y Col. (1991) Residuos de Antibióticos en carne e hígado de cerdos y aves que se consumen en la ciudad de Mérida. Vet. México XXII: 2, 1991.
- 13.- Lioyd E.W. et al (1981); Relationship of sulfamethazine en swine and sedultant tissue concentrations using al gas liquid chromatographic methods. Am. J. Vet. Res. 42 (2) Pag. 339 - 343.
- 14.- Loarca R. R. (1985) Determinación de los niveles contaminantes por estreptomycin, penicilina y tetraciclina en hígado crudo de bovino, pastel de pollo, jamón, tocino, y queso de puerco de consumo humano en el D.F. . Tesis profesional Facultad de Medicina Veterinaria y zootecnia. - UNAM .
- 15.- Meyers L. J. (1980); Farmacología y Terapéutica Veterinaria. Pag. 378 - 387. Ed. Utea.
- 16.- Malish, Reiner, Multimethode zur Bestimmung de Rucikstande von Chemotherapeutika, Antiparasitika und Wachstunsfordern in LM - Tierischer Herkunft. Z. Lebensm Unters, Forsch. (182) : 385-399, 1986.
- 17.- Mitchel A. G. The decline in the incidence of sulfamethazine residue in us swine at slaghter. X simposium of wavfh - Stockholm, Sweden (1989).
- 18.- Penumarthey, L. (1975); Sulfa drug residues in uncooked edible tissues of cattle, calves, swine, and poultry. Feedstuffs 47: Pag. 19-26 .

- 19.- Porcira Vol. 13 Num 153 Dic. 1989; Control para prevenir los residuos de drogas en los cerdos en : Compendio de la industria porcina - Servicio de extensión. Universidad de Purdue-West Lafayette, Indiana Ph. Pag. 86.
- 20.- Powers E. T.; Clinica Veterinaria de Norteamérica. Farmacología en animales domésticos. Ed. Hemisferio Sur año 1980. Pag. 8-11 .
- 21.- Prescott J. F. J. Desmond Baggot. Terapéutica Antimicrobiana. Editorial Acirbia S.A. 1991 Pag. 271-295.
- 22.- Ramírez A. A. y Col. (1992). Detección de residuos antimicrobianos en carne de cerdo. Memorias del XXVII Congreso Nacional de AMVEC. Acapulco Guerrero. Pag. 206-209.
- 23.- Ramírez A. A. González A. D. G. Wenzel Siegfried. Dinámica de eliminación de Sulfametacina y su efecto residual en diferentes tejidos de cerdo. Memoria del Congreso de Especialistas en Cerdos. año 1990. Pag. 310-311.
- 24.- Revista FDA Veterinarian. Vol. III No.111 May-Jun (1988). US. Department of Health and Human Service Public Health Service.
- 25.- Samuelson G. (1979). Elimination of Sulfamethazine Residues from Swine. American Journal of Veterinary, 175 (5). Pag. 449-452.

- 26.- Saschenbrecker, P.W. Fish (1979) Sulfamethazine Residues in Uncooked Edible tissues of pork Following recommended oral administration and withdrawal. can. J. Comp. Med. (44) Pag. 338-345.
- 27.- Secretaría de Agricultura y Ganadería (1975) Programa de residuos biológicos. SAG.- Subsecretaría de Ganadería. Dirección General de Ganadería- Departamento de Empacadoras.
- 28.- Secretaría de Salud (1988). Reglamento de la ley general de salud en materia de control sanitario de establecimientos, productos y servicios. Diario Oficial de la Federación - 18 Enero 1988 .
- 29.- Soto, L.R. (1984) Residuos de Estreptomycin, Penicilina, y Tetraciclina en carne y vísceras de bovinos destinados al abasto en el Distrito Federal y Area Metropolitana. Tesis de Licenciatura. Facultad de Medicina Veterinaria y Zootecnia - UNAM .
- 30.- Sumano L. H.; Ocampo C. L.; (1989). Farmacología Veterinaria. Editorial Mc.Graw-Hill. Pag.120-129.