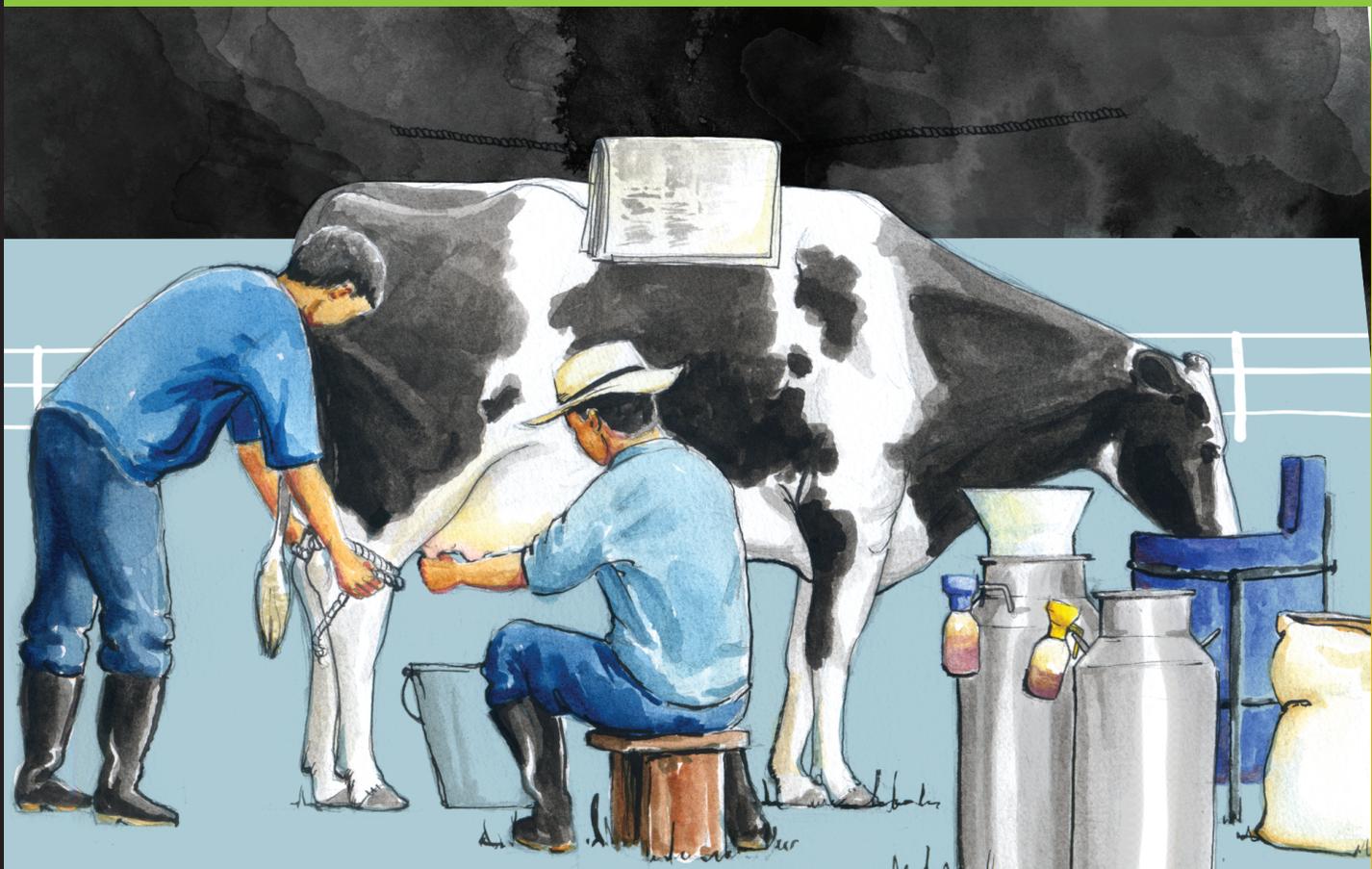


# Aproximación al tema de residuos antimicrobianos y antiparasitarios en leche

Límites permisibles y tiempos de retiro



David Villar, MV, Ms, PhD

Martha Olivera, MV, Dr Sci Agr

Jhon Dídir Ruiz, MV, MSc, PhD

Jenny Chaparro, MV, Ms, Dr Sci



UNIVERSIDAD  
DE ANTIOQUIA  
1803





**David Villar,  
MV, Ms, PhD**

Diplomado del American Board of Veterinary Toxicology ([www.abvt.org](http://www.abvt.org)). Profesor investigador en las áreas de farmacología y toxicología. Grupo de Investigación Vericel, Facultad de Ciencias Agrarias de la Universidad de Antioquia.



**Jhon Didier Ruiz,  
MV, MSc, PhD**

Profesor e investigador en la línea de residuos de medicamentos en alimentos de origen animal. Director del Grupo de Investigación en Ciencias de los Animales (INCA-CES), Universidad CES.



**Martha Olivera,  
MV, Dr Sci Agr**

Profesora investigadora de las áreas de reproducción, lactancia, endocrinología y biotecnología reproductiva. Coordinadora del Laboratorio Diagnóstico, Grupo de Investigación Biogénesis y Vericel, Facultad de Ciencias Agrarias de la Universidad de Antioquia.



**Jenny Chaparro,  
MV, Ms, Dr Sci**

Profesora investigadora en el área de parasitología y virología animal. Coordinadora del Grupo de investigación Vericel, Facultad de Ciencias Agrarias de la Universidad de Antioquia.

**Aproximación  
al tema de residuos antimicrobianos  
y antiparasitarios en leche**

**Límites permisibles y tiempos de retiro**



**Aproximación  
al tema de residuos antimicrobianos  
y antiparasitarios en leche**

**Límites permisibles y tiempos de retiro**

David Villar, MV, Ms, PhD  
Martha Olivera, MV, Dr Sci Agr  
Jhon Didier Ruiz, MV, MSc, PhD  
Jenny Chaparro, MV, Ms, Dr Sci

© David Villar, Martha Olivera, Jhon Didier Ruiz, Jenny Chaparro

Primera edición: enero de 2012

ISBN: 978-958-8748-41-2

### Autores

David Villar, MV, Ms, PhD

Grupo Vericel, Facultad de Ciencias Agrarias, Universidad de Antioquia.

Martha Olivera, MV, Dr Sci Agr

Grupo Vericel, Facultad de Ciencias Agrarias, Universidad de Antioquia.

Grupo Biogénesis, Facultad de Ciencias Agrarias, Universidad de Antioquia.

Jhon Didier Ruiz, MV, MSc, PhD

Grupo de Investigación en Ciencias de los Animales.

Facultad de Medicina Veterinaria y Zootecnia, Universidad CES.

Jenny Chaparro, MV, Ms, Dr Sci

Grupo Vericel, Facultad de Ciencias Agrarias, Universidad de Antioquia.

### Corrección de textos

Diego García Sierra

Jorge Ossa

### Diseño y diagramación

Sandra María Arango Mejía

Oficio Gráfico

Todos los derechos reservados.

Esta publicación puede ser reproducida en todo o en parte y por cualquier medio, citando la fuente.



Universidad de Antioquia  
Facultad de Ciencias Agrarias  
Ciudadela de Robledo, Carrera 75 N° 65 - 87  
Teléfonos: (574) 219 91 49, 219 91 53  
Medellín, Colombia

## Agradecimientos

Al Ministerio de Agricultura.  
Proyecto Contrato MADR 103-2008O2526-3153

### A los revisores:

Pilar Molina Pons, Catedrática del Instituto de Ciencia y Tecnología Animal,  
Universidad Politécnica de Valencia, España

Pedro Marín, Profesor de Farmacología, Universidad de Murcia, España

María Isabel Berruga, Profesora de la Universidad de Castilla, España

Aproximación al tema de residuos antimicrobianos y antiparasitarios en leche.

David Villar, Martha Olivera, Jhon Didier Ruiz, Jenny Chaparro. Medellín: Universidad de Antioquia, Fondo Editorial Biogénesis, 2012  
80 p.

ISBN: 978-9588748-41-2

1. Antibióticos. 2. Antiparásitos. 3. Tiempo de retiro

# Contenido

Prólogo .....	9
Introducción .....	13
1. Tipos de sustancias consideradas residuos.....	15
2. Efectos indeseables de los residuos de medicamentos antimicrobianos.....	19
Reacciones alérgicas.....	21
Transferencia de genes de resistencia.....	22
Aparición de resistencia en bacterias patógenas .....	22
Alteración directa de la flora intestinal normal humana por el antimicrobiano .....	23
3. Planes de monitoreo y vigilancia.....	25
4. Papel del <i>Codex alimentarius</i> y el límite máximo de residuos (LMR) .....	29
5. Procedimientos para establecer los límites máximos de residuos (LMR) .....	35
6. Problemática de las pruebas de detección para antimicrobianos en muestras biológicas: pruebas de uso corriente en leche.....	41
Selección de pruebas.....	43
Fundamento y fiabilidad de las pruebas de inhibición bacteriana (modelo Delvotest) y pruebas inmunoenzimáticas.....	45

7. Tiempos de espera .....	49
Conceptos de tiempo de retiro y uso extraindicado de medicamentos .....	51
Fundamentos del cálculo del tiempo de retiro de la leche.....	52
Tiempos de retiro requeridos en algunos productos antimastóticos comercializados en Colombia .....	56
Reglamentación y especificaciones sobre residuos de antiparasitarios en leche bovina .....	59
Antihelmínticos .....	59
Endectocidas .....	61
Antiprotozoarios .....	62
Antihemoparásitos .....	63
Ectoparasiticidas.....	63
8. Causas principales de la presencia de residuos en tejidos y leche .....	65
9. Leche de descarte para alimentar terneros .....	69
Índice de tablas y figuras .....	75
Referencias bibliográficas .....	77

# Prólogo

Por medio de los acuerdos comerciales se busca garantizar el intercambio mercantil entre los países, aumentando el flujo de productos entre ellos y fomentando la competencia entre los mercados, con el objetivo fundamental de mejorar la calidad de vida de la población. Adicionalmente, el crecimiento económico que representa el aumento en las exportaciones y los flujos de inversión extranjera conlleva un gran impacto en la generación de empleo. Los acuerdos comerciales tienen ventajas para algunos sectores de la economía y desventajas para otros; sin embargo, su impacto depende de la preparación que cada sector tenga para afrontar la competencia extranjera, tanto en el mercado internacional como en el doméstico.

Colombia ha firmado múltiples acuerdos comerciales con diferentes países: tratados de libre comercio (TLC) con México, Venezuela y más recientemente con Canadá, Estados Unidos y la Unión Europea, y acuerdos de complementación económica con El Salvador, Guatemala, Honduras y Chile. También se viene trabajando en la firma de tratados de libre comercio con Corea del Sur y Japón. En el escenario actual de la economía mundial la integración de los mercados es una realidad que no puede desconocerse y ante la cual se requiere un gran esfuerzo para mejorar la competitividad del sector agropecuario, con el fin de afrontar de manera adecuada el reto que implica el establecimiento de los acuerdos comerciales. Es, por tanto, una oportunidad de mejorar la tecnificación del sector agropecuario colombiano.

El TLC con Estados Unidos, a pesar de las desventajosas condiciones para el sector agropecuario colombiano en las que fue firmado, especialmente por la existencia de barreras no arancelarias como subvenciones internas a la producción y subsidios a las

exportaciones, representa la posibilidad de competir en igualdad de condiciones con naciones como México, Chile y algunos países centroamericanos que también tienen tratados de libre comercio establecidos con Estados Unidos. Para el sector lácteo colombiano representa una amenaza por la entrada de lactosueros que, mal utilizados en la industria láctea para la fabricación de productos de menor calidad, pueden representar un riesgo para el productor primario; en cuanto a la leche en polvo, el contingente firmado en el acuerdo no representa una amenaza para la producción nacional.

La reciente entrada en vigencia del TLC con Canadá representa una oportunidad muy importante para productos del sector agrícola como azúcar, arroz, frutas tropicales, aceites y grasas vegetales, y en menor medida para productos del sector pecuario como la carne, teniendo en cuenta que Canadá es un país con alto poder adquisitivo (cinco veces mayor al de Colombia), que ocupa el quinto lugar en el mundo por su intercambio comercial de bienes y servicios y es también una importante fuente de inversión extranjera.

La firma del tratado de libre comercio con la Unión Europea les permite a los productores colombianos acceder a uno de los mercados más grandes, con mayor poder adquisitivo y el mayor importador de bienes y servicios de la economía mundial. A su vez, representa para los consumidores la posibilidad de acceder a productos de mejor calidad y a menor costo, por las consecuencias lógicas que implica introducir mayor competencia extranjera en el mercado doméstico. Por otro lado, representa para las empresas colombianas la posibilidad de acceder a la reducción de aranceles, de lo cual gozan competidores de países como Chile y México que ya han firmado tratados de libre comercio con la Unión Europea. La firma de un TLC implica riesgos, el mayor de los cuales es que los productores, siendo conscientes de la necesidad de tecnificar su producción para obtener productos de mejor calidad y a menor costo, no asuman el reto y continúen utilizando las mismas técnicas tradicionales, que no son ni económica ni ecológicamente sostenibles.

En las negociaciones del TLC con la Unión Europea se incluyeron la carne y la leche. Para el caso de la carne, las posibilidades de exportación a la Unión Europea representan una oportunidad muy atractiva en términos de la cantidad que podría exportarse y del ahorro en aranceles que se generaría con el acceso a este mercado. Para el caso de la leche se negoció una desgravación gradual de hasta diecisiete años, lo cual brinda un margen importante para mejorar la competitividad del sector, máxime cuando en el acuerdo se estableció el compromiso de la Comisión Europea de apoyar a los pequeños productores para mejorar su productividad, reducir costos y lograr competitividad en el mercado internacional.

En este sentido, uno de los principales aspectos a mejorar es la calidad e inocuidad de la leche, con el fin de cumplir con las medidas sanitarias y fitosanitarias exigidas por los países con los cuales Colombia ha firmado tratados de libre comercio, para lo cual se requiere un trabajo bastante arduo. En aspectos como la calidad composicional se requiere un trabajo en mejoramiento de la nutrición animal; de hecho, algunos gremios vienen impulsando programas de mejoramiento genético, que implican un tiempo considerable. Sin embargo, en lo que a calidad sanitaria e higiénica se refiere, es un proceso relativamente más fácil de llevar a cabo por medio de capacitación y transferencia de tecnología, lo cual, aun con las dificultades que implica cambiar hábitos culturales bastante arraigados, puede requerir menor tiempo que el mejoramiento de la calidad composicional.

Es por eso que un trabajo como el que se presenta en este libro, referente a los residuos de antimicrobianos y antiparasitarios en leche, cobra mucha importancia para el mejoramiento de la calidad e inocuidad de la leche, de cara a la inserción de la cadena láctea en el mercado internacional.

Profundizar en aspectos como los efectos indeseables de los residuos de medicamentos antimicrobianos, los planes de monitoreo y vigilancia para la detección de sustancias antimicrobianas en leche y el análisis de las causas más probables de positividad, constituye un elemento muy importante de apoyo al médico veterinario y al zootecnista, para identificar los puntos críticos que permitan implementar programas de capacitación y concienciación dirigidos al productor de leche.

Holmes Rodríguez Espinosa, I.Agr. MSc. PhD  
Profesor de Desarrollo Rural, Extensión Agropecuaria  
Facultad de Ciencias Agrarias  
Universidad de Antioquia



# Introducción

La cuestión de residuos de medicamentos veterinarios en productos de origen animal es un tema que involucra a todos los ámbitos y niveles del mundo agropecuario: empezando por las compañías farmacéuticas que elaboran y comercializan los medicamentos, pasando por los veterinarios que los administran y prescriben, las plantas procesadoras de alimentos, los ordeñadores que tienen el primer contacto con la leche y toman decisiones en su nivel, hasta los consumidores que tienen fe “ciega” en la inocuidad del producto y las agencias estatales encargadas de implementar programas de vigilancia que garanticen productos de calidad para el comercio interno y externo.

Entre los requerimientos que debe reunir un medicamento veterinario para que se autorice su uso y comercialización para animales de abasto se incluye el establecimiento de unos tiempos de espera, posadministración, que permitan alcanzar concentraciones en tejidos o leche iguales o por debajo de un límite máximo de residuos (LMR) permisible legalmente. Existen comités de expertos de la FAO/OMS encargados de determinar dichos LMR, que se publican en la base de datos del *Codex alimentarius*, así como en las páginas web de las agencias americanas y europeas para medicamentos. Los tiempos de espera se calculan a partir de estudios de farmacocinética y, según la ley, estos deben incluirse en los insertos de cualquier medicamento registrado para uso comercial en animales de abasto; en caso de que se haga un uso extraindicado del medicamento, el veterinario deberá calcular el tiempo de retiro. Para estas situaciones, las autoridades estadounidenses recomiendan contactar directamente a especialistas de FARAD (del inglés Food Animal Residue Avoidance Databank), consultar las publicaciones específicas que existen para

muchos productos cuando se usan de forma extraindicada, o realizar análisis que confirmen la eliminación del producto.

Para facilitar el comercio internacional de productos animales los países de origen deben estar en capacidad de garantizar la calidad de sus productos. Entre otros requerimientos, deben existir planes de monitoreo y vigilancia por parte de las agencias estatales que incluyan análisis de residuos de medicamentos. Por ejemplo, para el grupo de medicamentos antimicrobianos las pruebas internacionales de uso corriente para detectar residuos se basan en test de inhibición bacteriana o reacciones inmunoenzimáticas; ambos tipos son de bajo costo y permiten obtener resultados en cuestión de minutos u horas. No obstante, los resultados de la mayoría de las pruebas rápidas deberían interpretarse con cautela y, ante situaciones dudosas, la decisión debe basarse en datos obtenidos por segundas pruebas confirmatorias distintas a la primera.

Para el caso específico de la leche, cuando la prevalencia esperada es baja, se recomienda primero usar una prueba muy sensible que reporte pocos falsos negativos y, en caso de resultar positiva, tomar como valor real el dato de una segunda prueba que sea más específica y que no produzca muchos falsos positivos.

Con esta publicación se pretende familiarizar al veterinario y al zootecnista con los aspectos más relevantes de la reglamentación sobre residuos de medicamentos en leche, con las distintas pruebas de detección para antimicrobianos más usadas en Colombia, y con la manera como se establecen los límites máximos de residuos permitidos y los tiempos de espera. Se concluye con un apartado sobre la práctica recomendada de pasteurizar o hervir la leche de descarte para el uso en terneros lactantes.



# Tipos de sustancias consideradas residuos



**A**ctualmente la legislación internacional tiende hacia un estricto control del uso de medicamentos veterinarios, particularmente de los usados en animales de abasto. Antes de que cualquier medicamento sea autorizado para uso comercial debe cumplir unos requerimientos de calidad, seguridad y eficacia, que incluyen el establecimiento de unos límites máximos de residuos que no deben superarse en los productos animales. Si el medicamento es para uso en vacunos de leche, la compañía farmacéutica debe demostrar además que existen por lo menos dos métodos de detección del producto en leche. El establecimiento de los límites máximos de residuos (LMR) es realizado por comités de expertos de la FAO/OMS, y el objetivo de dichos valores es incentivar el uso apropiado del medicamento por parte de profesionales y productores, y proteger al consumidor. En la Tabla 1 se muestra una clasificación actualizada de medicamentos, según sean o no permitidos en animales de abasto. Aunque muchos medicamentos han sido usados durante décadas, algunos de ellos están actualmente prohibidos y su detección, en cualquier cantidad, implicaría una violación a la ley.

Para garantizar que se está cumpliendo la reglamentación, cada país dispone de un programa nacional de control de residuos que incluye planes de monitoreo y vigilancia; en el caso de Colombia, dicho programa está incluido en un documento del Conpes (Conpes, 2010). En esos planes, tanto la industria láctea como las agencias gubernamentales se encargan de hacer los análisis pertinentes para detectar la presencia de residuos. Como actualmente no existe ninguna prueba de detección ideal, se aconseja hacer un sistema integrado de detección en el que inicialmente se emplean pruebas rápidas y, cuando éstas emiten un resultado positivo, se procede a utilizar otras de mayor fiabilidad. Estas segundas pruebas todavía no se realizan en Colombia. Las ventajas y los inconvenientes de las pruebas más usadas se describirán más adelante.

**Tabla 1.** Clasificación de sustancias sometidas a monitoreo por las autoridades en Europa (Reglamentos 470/2009 y 37/2010) o en Estados Unidos

**Grupo A: Sustancias con efectos anabólicos y de uso prohibido (residuos no tolerables)**

Estilbenos (por ejemplo, dietil-estilbestrol, dienesterol)  
Agentes antitiroideos (tiouracilos)  
Anabolizantes esteroideos  
Zearalanol y lactonas del ácido resorcílico  
Beta-agonistas (por ejemplo, clenbuterol)  
Sustancias para las que no se ha podido establecer LMR: Cloranfenicol y nitrofuranos (furazolidona, nitrofurazona)  
Nitroimidazoles (dimetridazol, ipronidazol)  
Sulfonamidas en vacuno de leche (excepto aquellas aprobadas específicamente)\*  
Fluoroquinolonas\*  
Glicopéptidos (por ejemplo, vancomicina)  
Fenilbutazona  
Productos de uso industrial (por ejemplo, melamina)

**Grupo B: Medicamentos veterinarios y sustancias contaminantes para las que hay LMR establecidos en tejidos y leche**

Antimicrobianos (50 compuestos aprobados)  
Otros medicamentos veterinarios:  
    Antihelmínticos  
    Anticoccidistáticos, incluidos los nitroimidazoles  
    Carbamatos y piretroides  
    Carbadox y olaquinox  
    Sedativos  
    Antiinflamatorios no esteroideos (AINEs)  
Contaminantes  
    Organoclorados y PCBs  
    Organofosforados  
    Metales  
    Micotoxinas  
    Colorantes

\* Prohibidos sólo por la Food and Drug Administration norteamericana



**Efectos  
indeseables  
de los residuos  
de medicamentos  
antimicrobianos**



**A**unque en teoría serían múltiples los efectos secundarios que podrían ocurrir por la ingestión de alimentos con residuos de medicamentos antimicrobianos, cuando se hace una búsqueda bibliográfica es difícil encontrar casos bien documentados. A continuación se resumen algunos de los posibles efectos citados en la literatura.

## Reacciones alérgicas

Las posibles reacciones agudas por ingestión de leche con residuos antimicrobianos y que no guardan relación dosis-efecto corresponden a reacciones alérgicas. Este tipo de reacciones son el factor determinante a la hora de establecer los LMR para los antibióticos del grupo betalactámicos (como las penicilinas). No obstante, y a pesar del uso masivo de las penicilinas durante décadas, no existen casos bien documentados y definitivamente probados de reacciones alérgicas provocadas por residuos de betalactámicos en alimentos. En un estudio experimental en el que se administró leche con concentraciones de 75 µg/L de penicilina (18 veces por encima del LMR permisible) a trece voluntarios con historia de hipersensibilidad a la penicilina G, se observaron reacciones cutáneas (urticaria) en cuatro de ellos (Ormerod et al, 1987). Por otra parte, hay que tener en cuenta que la mayoría de las reacciones alérgicas a la leche son producidas por proteínas propias de la leche (beta-lactoalbumina, caseínas, alfa-lactoalbumina) y son precisamente este tipo de alergias las más corrientes en los niños (Fox y Thomson, 2007). Por eso, antes de poder culpar a la presencia de cualquier sustancia exógena en la leche como causante de una reacción adversa, sería indispensable descartar otros síndromes conocidos y que son inducidos por proteínas de la leche. En conclusión, en esta área se podría decir que existe poca evidencia que demuestre que los residuos son causa significativa o importante de reacciones alérgicas; sin embargo, el riesgo se tiene en cuenta a la hora de establecer los LMR.

## Transferencia de genes de resistencia

El principal riesgo de los residuos antimicrobianos lo constituye, sin duda alguna, la posible aparición de bacterias resistentes tanto en animales como en personas. El uso de antibióticos causa una “presión selectiva” que les otorga a las bacterias resistentes a dicho antibiótico la ventaja de proliferar en dicho medio; además, la bacteria, aun no siendo patógena, podría transferir su resistencia a las que sí lo son.

Existen estudios que demuestran el desarrollo de resistencias en bacterias no necesariamente patógenas. En un estudio en el que se administró a terneros leche tratada con distintas concentraciones de penicilina G, se observó que el grado de resistencia en la flora intestinal aumentaba proporcionalmente en relación con la dosis empleada (Langford et al, 2003). Dicha resistencia se mantenía después de cuatro días de recibir la leche sin tratar, lo que sugiere que las bacterias resistentes persisten varios días; no obstante, serían necesarios estudios de mayor duración para valorar la persistencia de dicha resistencia. En otro estudio, en el que se compararon granjas orgánicas certificadas con otras convencionales, se observó que los *Staphylococcus aureus* aislados de leche en las granjas orgánicas eran más susceptibles a los antibióticos que los obtenidos de granjas convencionales (Tikofsky et al, 2003).

## Aparición de resistencia en bacterias patógenas

Es improbable que las bacterias multirresistentes pasen de la leche pasteurizada al humano; no obstante, el consumo de leche cruda o de sus derivados sin procesar (como los quesos frescos) sí ha dado lugar a brotes graves de enteritis en humanos, causada por patógenos fecales como el *Campylobacter jejuni* y la *Salmonella typhimurium* (Villar et al, 1999; Kalman et al, 2000). En algunos de estos brotes se pudo establecer una asociación entre los tratamientos aplicados a los animales y las resistencias creadas en las bacterias patógenas. Precisamente este tipo de conexión, junto con el de brotes similares por consumo de carne (Holmberg et al, 1984; Spika et al, 1987; Endtz et al, 1991), ha motivado restricciones en el uso de antibióticos en animales de abasto tanto para tratamiento de enfermedades infecciosas como para la promoción del crecimiento. Estudios recientes demuestran que, incluso en los propios animales de granja, cuando se retira el uso de oxitetraciclina y neomicina de los remplazos de leche en terneros, varias especies de bacterias fecales potencialmente patógenas se hacen más susceptibles a dichos antimicrobianos (Kaneene et al, 2008). Estos estudios refuerzan la idea de que el uso de los antimicrobianos debería restringirse a casos de enfermedad.

## Alteración directa de la flora intestinal normal humana por el antimicrobiano

Aunque hipotéticamente la ingestión de residuos de antimicrobianos podría alterar la flora intestinal humana, la posibilidad es remota si se considera el efecto de dilución en plantas procesadoras y las concentraciones tan bajas que suelen alcanzarse. No obstante, este aspecto adquiere especial relevancia desde el punto de vista legislativo, ya que la concentración mínima inhibitoria (CMI) capaz de alterar la flora intestinal humana es el principal parámetro que se usa a la hora de establecer los LMR para los antimicrobianos, como se describe más adelante.





# Planes de monitoreo y vigilancia



**G**ran parte del comercio internacional de alimentos depende de la utilización de sistemas de inspección y certificación de calidad. Según el *Codex alimentarius* (descrito más adelante) estos sistemas deben estar claramente formulados para garantizar que los alimentos y sus sistemas de producción reúnan los requisitos necesarios para proteger a los consumidores y facilitar el comercio (Codex Alimentarius Commission, 2007). Por ejemplo, a la hora de exportar a Estados Unidos o Europa, las autoridades competentes del país de origen —que para el caso de Colombia es el ICA (Instituto Colombiano Agropecuario)— deben haber implementado un sistema de inspección equivalente a los existentes en el país de destino; esto incluye un “programa nacional de residuos” con planes de supervisión y vigilancia. Antes de que se autorice la exportación de alimentos, dicho programa y los resultados del mismo deben ser sometidos para su aprobación por las agencias competentes, como la FDA estadounidense (del inglés Food and Drug Administration) y la EFSA europea (del inglés European Food Safety Authority).

En los programas nacionales de residuos existen dos tipos de controles, que se denominan “planes de monitoreo” (del inglés *monitoring plans*) y de “vigilancia” (del inglés *surveillance*). En los planes de monitoreo se realizan muestreos aleatorios de tal manera que, estadísticamente, el número de muestras garantiza, con una probabilidad del 95%, que se detecten residuos en al menos un caso cuando el 1% de la población tuviese niveles ilegales de residuos. Por ejemplo, para la leche, el plan de monitoreo estadounidense (PMO Nebraska Milk Act, 2007) requiere: a) que se realicen muestreos in-situ de todos los tanques de recogida de leche que llegan a una planta procesadora, usando pruebas rápidas (como SNAP o Charm SL, que por lo general detectan residuos de betalactámicos) y b) que cada seis meses se realicen cuatro muestreos aleatorios (en meses distintos) del 10% de los tanques que llegan a la planta, y que se remitan a laboratorios oficiales para realizar pruebas más sofisticadas que incluyen otros grupos de medicamentos de uso veterinario, aparte de los antimicrobianos. Cuando se detectan tanques positivos a resi-

duos, la agencia reguladora debe ser notificada y la granja positiva identificada, con el fin de discontinuar la recogida de leche hasta cuando la prueba en tanque sea negativa.

En los planes de vigilancia se analizan todas aquellas muestras de leche que son sospechosas de contener residuos. Primero se someten a pruebas rápidas, in-situ, para acelerar la toma de decisiones, y cuando se obtienen resultados positivos se envían a un laboratorio oficial para hacer otras pruebas confirmatorias. En Colombia, este control sigue realizándose por parte de las cooperativas acopiadoras o de las compañías compradoras de leche.

La diferencia entre los planes de vigilancia y los de monitoreo consiste en que en este último el muestreo se hace de forma aleatoria, mientras que para la vigilancia la selección de muestras se determina por la existencia de indicios que deberían investigarse.

En Estados Unidos, la información obtenida del programa de residuos generalmente se hace pública en las páginas web de las agencias estatales. Así, por ejemplo, en el año 2009 entre la industria láctea y las agencias gubernamentales estadounidenses se analizaron cerca de cuatro millones de muestras de leche y sus derivados para detectar alguna de las distintas familias de antimicrobianos (NMDRD, 2009). Con respecto a la selección del tipo de sustancias que se suelen analizar en los laboratorios oficiales de la FDA, esto se hace con unos criterios que tienen en cuenta: a) los residuos de mayor importancia según el riesgo para la salud, b) el tipo de compuestos de mayor uso en la especie, c) la disponibilidad de métodos analíticos, y d) la capacidad del laboratorio para realizar cierto número de análisis.

La detección de residuos de medicamentos prohibidos, y especialmente de los del grupo A (Tabla 1), que son de uso ilegal en animales de abasto, han dado lugar en ocasiones al cese completo, al menos temporalmente, de la importación de alimentos del país de procedencia. Por ejemplo, durante el año 2008 un gran número de países, incluido Colombia, prohibió la importación desde China de todo tipo de productos derivados de la leche, ante la posibilidad de que estuviesen contaminados con melamina, un producto usado en la producción de plásticos y fertilizantes.



**Papel del *Codex alimentarius*  
y el límite máximo  
de residuos (LMR)**



**E**n 1963, la FAO/OMS estableció la Comisión del *Codex alimentarius* para desarrollar una serie de normas alimentarias, aceptadas internacionalmente, con el objetivo de proteger la salud del consumidor y asegurar prácticas equitativas en el comercio de los alimentos. Una de las disposiciones del *Codex alimentarius* se refiere a la presencia de residuos de medicamentos veterinarios; por eso en su página web ([www.codexalimentarius.net](http://www.codexalimentarius.net)) se especifican los límites máximos de residuos (LMR) permisibles para numerosas sustancias, por tejido y especie animal. Dichos niveles fueron fijados por comités de expertos de la FAO/OMS con los datos generados por instituciones sanitarias; las modificaciones posteriores se van haciendo públicas de manera periódica en reportes técnicos (Joint FAO/WHO Expert Committee on Food Additives; 2009). Otras disposiciones importantes incluidas en el *Codex* se refieren a higiene de los alimentos, aditivos, residuos de plaguicidas o contaminantes, etiquetados y presentación, y métodos de muestreo, inspección y análisis idóneos, así como de certificación de importaciones y exportaciones.

Al hablar de residuos de medicamentos veterinarios se está haciendo referencia a la presencia de una sustancia original o sus metabolitos en cualquier tejido o producto comestible del animal, así como a impurezas que puedan estar relacionadas con el medicamento correspondiente. Por LMR se entiende la concentración máxima de un medicamento o su metabolito (expresada en  $\mu\text{g}/\text{kg}$  del peso del producto fresco) que la comisión del *Codex alimentarius* recomienda como aceptable en un alimento. Es importante enfatizar que los LMR son simplemente límites “legales” de concentración de residuos (determinados como se describe brevemente más adelante) y que, más que definir la calidad del alimento, deben contemplarse como parte integral de un sistema racional y responsable del uso de medicamentos veterinarios, que a su vez debería estar enmar-

cado en programas de prevención y tratamiento de enfermedades. Un primer indicio de que los medicamentos se están usando responsablemente comenzaría por tener buen registro escrito del uso de los mismos. Por tanto, el objetivo principal de la detección de residuos en tejidos y leche debe ir enfocado a identificar problemas en los sistemas de producción, más que a castigar al productor. Aunque el *Codex alimentarius* establece unos LMR que generalmente son aceptados a nivel internacional, estos valores son estándares voluntarios y no siempre coinciden con los establecidos por la legislación en distintos países. A modo de ejemplo, la Tabla 2 compara los LMR para algunas sustancias antimicrobianas en leche en Estados Unidos y en la Unión Europea.

**Tabla 2.** Comparación de los límites máximos de residuos (LMR) de la Unión Europea, el *Codex alimentarius* y la FDA americana, con las sensibilidades de diferentes kits de detección para antimicrobianos (pruebas más usadas en Colombia)

Antibiótico	Límites establecidos			Prueba de Inhibición Bacterial	Kits de prueba rápida
	UE LRM <sup>1</sup> (µg/Kg)	LRM Codex <sup>2</sup> (µg/Kg)	FDA USA <sup>3</sup> (µg/Kg)	Delvo SP®* (µg/Kg)	SNAP Test®* (µg/Kg)
<b>β-lactámicos</b>					
Penicilina	4	4	5	2	2-4
Penetamato	4			2	
Ampicilina	4		10	2-3	4-8
Amoxicilina	4		10	2	4-8
Nafcilina	30			5	
Cloxacilina	30		10	15	30-60
Dicloxacilina	30			10	25-50
Oxacilina	30			5	25-50
Cefacetilo	125			20	
Cefalexina	100			40-60	25-50
Cefalonio	10			5-10	3-4
Ceftiofur <sup>4</sup>	100 <sup>5</sup>	100	50	50	4-8
Cefapirina	10		20	5	4-8
Cefazolina	50			10	
Cefquinoma	20			100	5-20
Cefaperazona				40	

Antibiótico	Límites establecidos			Prueba de Inhibición Bacterial	Kits de prueba rápida
	UE LRM <sup>1</sup> (µg/Kg)	LRM Codex <sup>2</sup> (µg/Kg)	FDA USA <sup>3</sup> (µg/Kg)	Delvo SP®* (µg/Kg)	SNAP Test®* (µg/Kg)
<b>Sulfonamidas</b>					
Sulfadimidina	100 <sup>6</sup>	25	10	25	
Sulfadimetoxina	100 <sup>6</sup>		10	50	
Sulfametazina	100 <sup>6</sup>		10	25	
Sulfatiazol	100 <sup>6</sup>		10	50	
Sulfadiazina	100 <sup>6</sup>		10	50	

<b>Tetraciclinas</b>					
Clortetraciclina <sup>4</sup>	100 <sup>7</sup>	100	300	150	30
Doxiciclina	0			100	sc**
Oxitetraciclina <sup>4</sup>	100 <sup>7</sup>	100	300	100	30
Tetraciclina <sup>4</sup>	100 <sup>7</sup>	100	300	100	30

<b>Macrólidos</b>					
Eritromicina	40		50	50	
Pirlimicina	150			50-200	
Espiramicina	200	100		200	
Tilmicosina	50	50		100	
Tilosina	50		50	50	

<b>Aminoglicósidos</b>					
Gentamicina	100	200	30	100-300	
Neomicina	500	500	150	100-200	
Espectinomicina	200	200		2500	
Estreptomina	200	200	125	300-500	
Kanamicina				2500	

<b>Quinolonas</b>					
Enrofloxacina	100			1000-1500	
Danofloxacina	30			Cercano a enrofloxacina	
Difloxacina	0			Cercano a enrofloxacina	
Flumequin	0			Datos no disponibles	
Marbofloxacina	75			Cercano a enrofloxacina	

Antibiótico	Límites establecidos			Prueba de Inhibición Bacterial	Kits de prueba rápida
	UE LRM <sup>1</sup> (µg/Kg)	LRM Codex <sup>2</sup> (µg/Kg)	FDA USA <sup>3</sup> (µg/Kg)	Delvo SP®* (µg/Kg)	SNAP Test®* (µg/Kg)
<b>Varios</b>					
Bacitracina	150			1000	
Baquiloprim	30			60	
Cloranfenicol	0		0	2500	
Ácido clavulánico	200			No antibacterial	
Colistina	50			Datos no disponibles	
Dapsona	0			1	
Lincomicina	150			100	
Novobiocina	50		100	1000	
Rifaximina	60			50	
Tianfenicol	50			Cercano a Cloranfenicol	
Trimetoprim	50			50	
Ticarcilina	N/A <sup>8</sup>				50
Cefadroxilo	N/A				50

\* Es importante anotar que las sensibilidades de los kits de las pruebas están basadas en los niveles declarados por los fabricantes. En el caso del test Delvo SP®, los valores son para los niveles de detección al tiempo en que la muestra control negativo cambia a color amarillo. Para lectura en tiempos de 2 horas 45 minutos o 3 horas, la sensibilidad disminuye.

\*\* Sin confirmar

<sup>1</sup> Council Regulation (EEC) No. 2377/90 and Amendments.

<sup>2</sup> Codex Committee on residues of Veterinary Drugs in Foods.

<sup>3</sup> Code of Federal Regulations (21 CFR 556) and Centre for Veterinary Medicine.

<sup>4</sup> Compuesto base.

<sup>5</sup> Compuesto base y metabolitos.

<sup>6</sup> Suma de sustancias de este grupo.

<sup>7</sup> Compuesto base y 4-epímeros.

<sup>8</sup> N/A, no aplica.

En Colombia existe el Comité Nacional del Codex Alimentarius y un reglamento técnico sobre los requisitos que debe cumplir la leche para el consumo humano. Este último describe las “buenas prácticas en el uso de medicamentos veterinarios” (BPMV), con el objeto de minimizar la presencia de residuos en alimentos de origen animal (Decreto 616 de 28/02/2006).



**Procedimientos  
para establecer los  
límites máximos  
de residuos (LMR)**

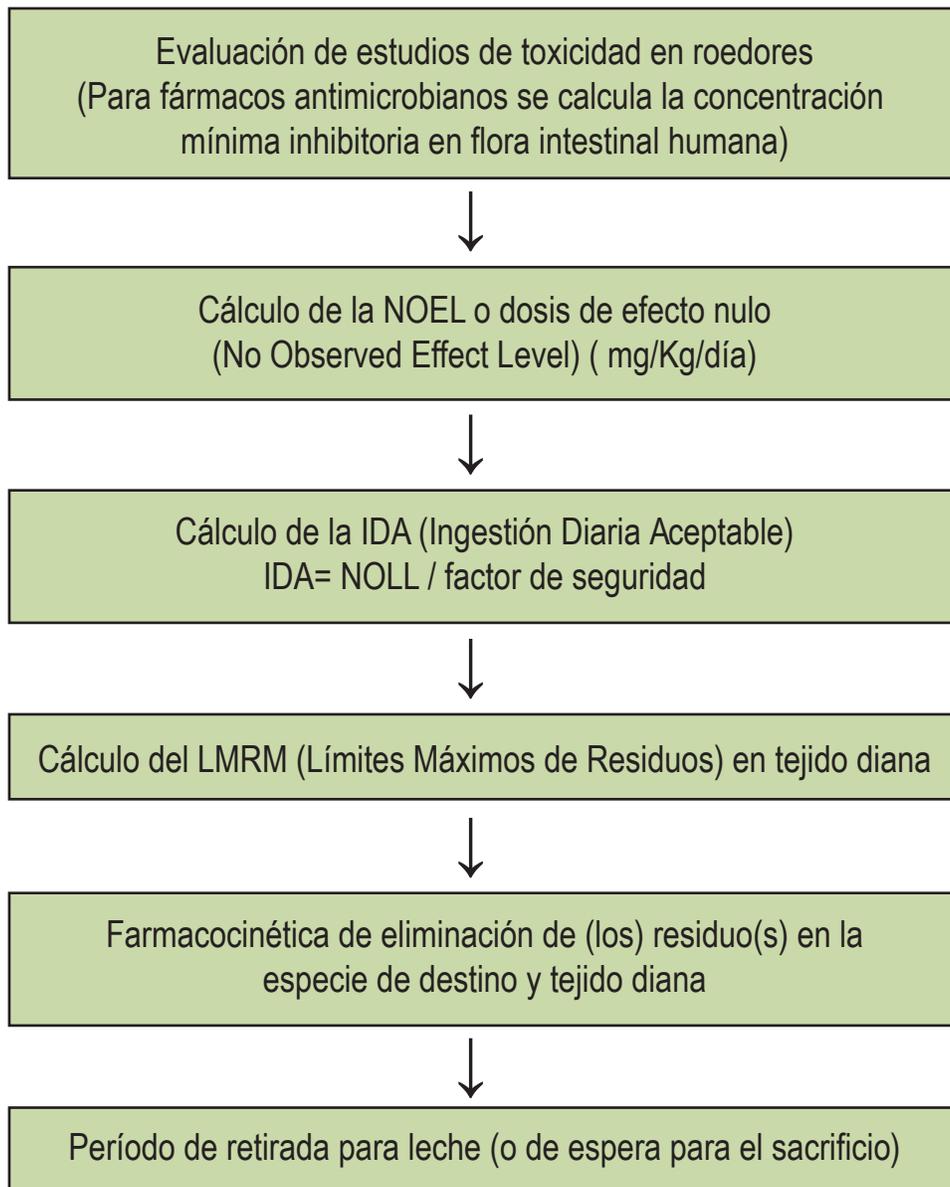


**P**ara establecer los LMR, también conocidos en Estados Unidos como niveles de tolerancia, el comité de la FAO/OMS sigue los pasos descritos en la Figura 1. En primer lugar, se evalúan los datos obtenidos de pruebas realizadas in vitro y en animales de experimentación, para definir el perfil toxicológico del fármaco y sus metabolitos, y calcular la dosis carente de efectos biológicos observables, o NOEL (del inglés no observed effect level). Cuando la sustancia es un antimicrobiano y los estudios de toxicidad indican que es muy poco tóxica, el valor de NOEL se toma con base en las concentraciones que no alteran las bacterias de la flora intestinal humana. El siguiente paso es establecer la Ingestión Diaria Aceptable (IDA), valor que corresponde a la cantidad que podría ingerir una persona diariamente sin riesgo para su salud. Normalmente, asumiendo que las personas son más sensibles que los animales, se aplican factores de seguridad de 10 o 100 veces para garantizar que los valores obtenidos experimentalmente, en animales o in vitro, se puedan extrapolar al hombre.

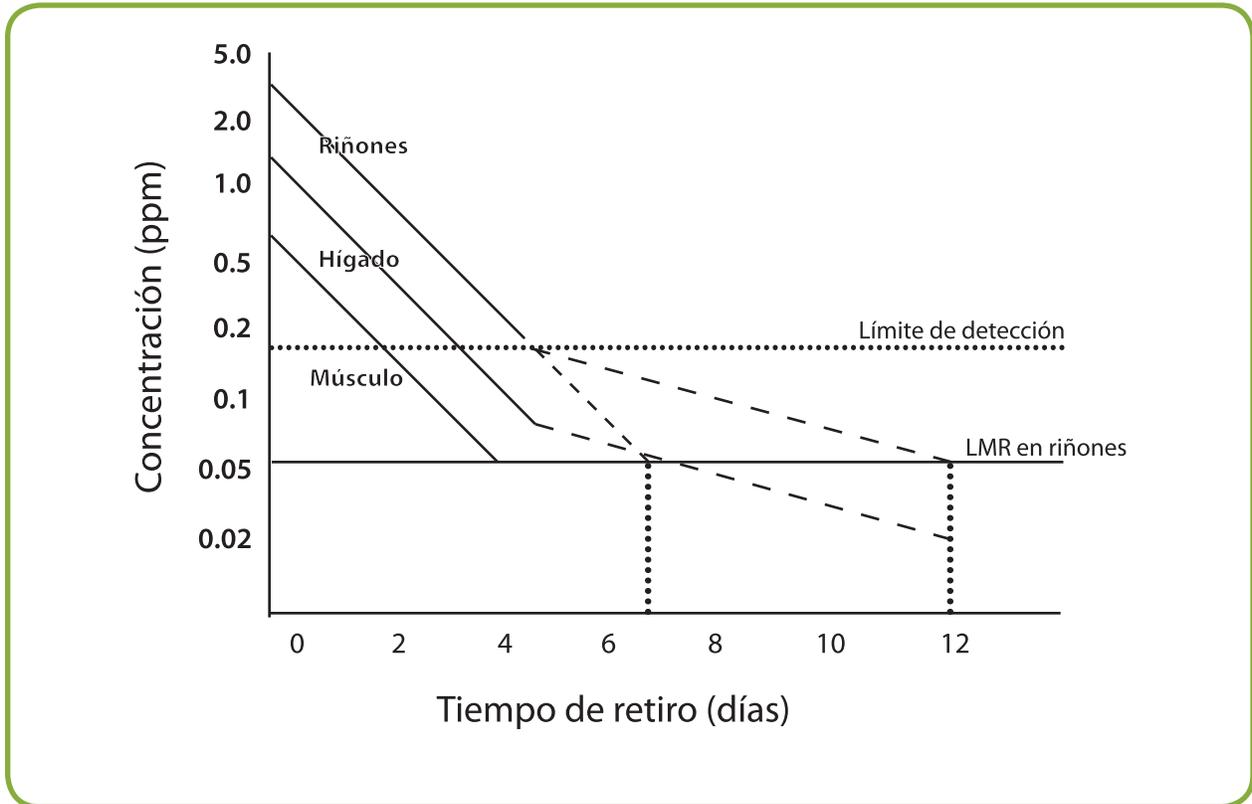
El objeto final de estos conceptos es distribuir la cantidad definida como IDA entre los diferentes tejidos animales susceptibles de consumo, sobre la base de un patrón de consumo de productos de origen animal. El factor de consumo se basa en la media de la ingestión que realiza un individuo de los diferentes tipos de alimentos y eso varía con los hábitos dietéticos. Ejemplo: el límite máximo de residuos (LMR) en la leche para un medicamento en un país donde se consumen 250 ml diarios será menor que en uno donde se consumen 350 ml diarios. Para determinar el IDA se requiere hacer un análisis de eliminación del producto en los distintos tejidos u órganos del animal; en las plantas de sacrificio normalmente se selecciona un tejido diana, que es aquel en el que los residuos tardan más tiempo en decrecer hasta el LMR. Por tanto, si la concentración en dicho tejido diana está por debajo del LMR, se asume que el resto de tejidos tendrán concentraciones aun menores. Por lo general, y para la mayoría de fármacos, los cuatro tejidos diana principales son músculo, grasa, hígado y riñón. Si, por ejemplo, se sospecha de la presencia de antimicrobianos del grupo de los aminoglucósidos (gentamicina, neomicina, estreptomycin), el tejido diana sería el riñón, ya que las concentraciones para estos

antimicrobianos en el riñón serían todavía detectables aun cuando hayan desaparecido del plasma y otros tejidos (Gehring et al, 2005). Con estos valores las compañías farmacéuticas determinan el tiempo de retiro para sus productos.

La manera como se establecen los límites para cada tejido se representa esquemáticamente en la Figura 2.



**Figura 1.** Pasos seguidos por los comités de expertos de la FAO/OMS para establecer los límites máximos de residuos (LMR).



**Figura 2.** Eliminación hipotética de un fármaco en distintos tejidos hasta que se alcanzan los límites máximos de residuos (LMR) permitidos en riñón de 50 ppb.

Obsérvese que las concentraciones se expresan en escala logarítmica y que mientras en el músculo la eliminación obedece a una función lineal simple, para el hígado y el riñón es una función doble, es decir, que se hace más lenta una vez alcanzadas ciertas concentraciones. Extrapolando la primera parte de la curva de eliminación de los riñones, se obtendría un tiempo de retiro de siete días, cuando en realidad el tiempo debería ser de doce días. Por esta razón, a la hora de calcular los tiempos de espera, el límite de detección de la técnica (línea discontinua) debería estar igual o por debajo de los LMR permisibles.





**Problemática de las pruebas de detección para antimicrobianos en muestras biológicas: pruebas de uso corriente en leche**



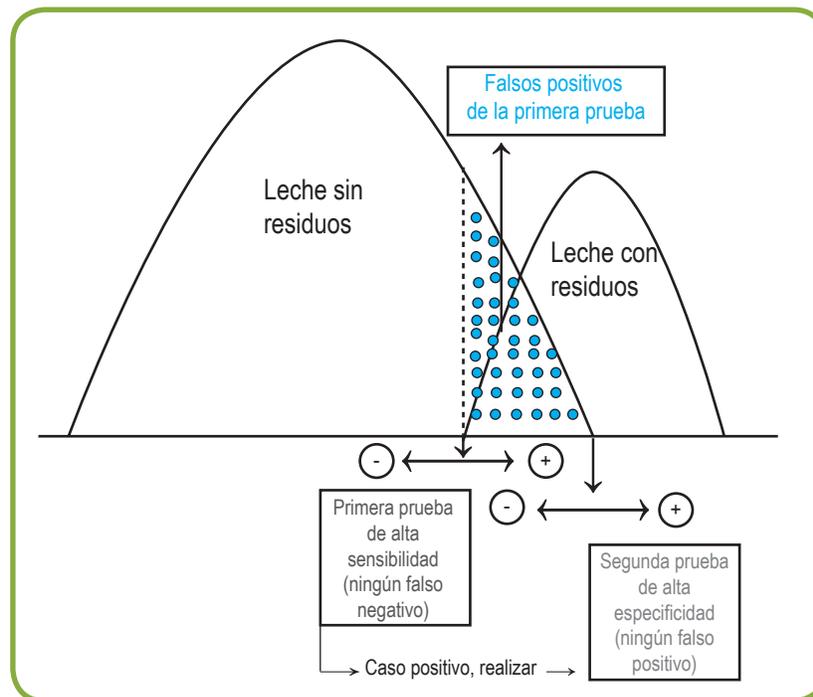
**A**unque la reglamentación del *Codex alimentarius* y de las legislaciones nacionales establecen unos LMR para la mayoría de los fármacos antimicrobianos, todavía no existe una prueba oficial de referencia, lo suficientemente sensible, para detectar todas las familias de antimicrobianos a concentraciones iguales o por debajo de los LMR permitidos legalmente (Pikkemaat, 2009). Ello explica por qué en las últimas décadas han ido apareciendo tantas pruebas que han dificultado los consensos sobre los métodos de referencia que deberían usarse oficialmente. Reflejo de ello es el hecho de que actualmente cada país de la Comunidad Europea esté usando pruebas distintas a pesar de que existen directrices que establecen los criterios que debería reunir una prueba para ser validada oficialmente (Commission Decision 2002/657/EC). Al igual que en Europa, para que una prueba sea reconocida oficialmente en Estados Unidos, ésta ha debido someterse previamente a revisión por la AOAC (del inglés Association of Official Analytical Chemists), y si reúne las especificaciones de buena especificidad (>90%) y sensibilidad (>90%), y los valores de predicción que el fabricante especifica, entonces se le otorga la certificación para ser reconocida como válida ante la autoridad de la FDA. En la actualidad existen al menos veintiséis pruebas aprobadas (antimicrobianas y kits rápidos), con las cuales, durante el año 2009, entre la industria y las agencias reguladoras se analizaron un total de 3.958.455 muestras de leche (NM-DRD, 2009).

## Selección de pruebas

Con tantas pruebas disponibles cabe la pregunta de cómo seleccionar entre una u otra. La prueba de detección ideal sería aquella muy sensible (capaz de detectar toda la gama de antimicrobianos existente a concentraciones  $\leq$  LMR), y que a su vez tuviese una alta especificidad (pocos falsos positivos). Por lo general, ninguna de las pruebas comunes

reúnen ambas condiciones y todas pueden dar dos tipos de resultados que serían indeseables: por una parte, si reportan falsos positivos, el decomiso o descarte de la leche ocasionaría pérdidas económicas y de imagen injustas para el productor; por el contrario, si hay falsos negativos, la injusticia se comete contra el consumidor. La solución a este problema radica en hacer dos pruebas secuenciales, como ha venido recomendando un comité de expertos norteamericano (Gardener et al, 1996). Básicamente, la recomendación radica en comenzar con una prueba preliminar muy sensible (que detecte pocos falsos negativos pero que puede tener mayor riesgo de falsos positivos) y, en caso de resultar positiva, hacer una segunda prueba confirmatoria con mejor especificidad (que emita pocos falsos positivos).

Esta estrategia de combinar dos pruebas que tienen sensibilidad y especificidad distintas es especialmente válida cuando la prevalencia de residuos que se espera es baja (la estrategia se resume brevemente en la Figura 3). De hecho, cuando se espera que el porcentaje de muestras con residuos vaya a ser bajo, es importante que la especificidad epidemiológica sea muy alta para prevenir los falsos positivos y así evitarle pérdidas económicas al productor. Por ejemplo, una especificidad del 97% implicaría que tres de cada 100 muestras analizadas van a mostrar un valor positivo que en realidad no es cierto, con las consiguientes implicaciones de pérdida de imagen y dinero para el productor.



**Figura 3.** Estrategia de combinar dos pruebas con sensibilidad y especificidad distintas, para aumentar la fiabilidad en la detección de fármacos antimicrobianos en leche.

## Fundamento y fiabilidad de las pruebas de inhibición bacteriana (modelo Delvotest) y de las inmunoenzimáticas

Existe una amplia gama de pruebas comerciales para detectar residuos en leche basadas en distintos principios analíticos. En Colombia, y parecido a como se realiza en Estados Unidos, primero se están empleando pruebas cualitativas rápidas que emiten resultados en pocos minutos (como la SNAP Beta-lactam®) y que están basadas en principios inmunológicos o receptores proteicos. Cuando estas pruebas emiten un resultado positivo, la leche de los tanques se retiene mientras se realiza una segunda prueba (como el Delvotest®) que requiere entre 2.5 y 3 horas de incubación.

El Delvotest® es parecido a la prueba conocida como BsDA (del inglés *Bacillus stearothermophilus* disk assay), que durante años ha sido la de referencia oficial en Estados Unidos y que consiste en la inhibición del crecimiento en placas de cultivo del *Bacillus stearothermophilus* var. *calidolactis*. Básicamente, el BsDA consiste en la incorporación de discos impregnados con la leche problema a placas de cultivo con esporas de *B. stearothermophilus*; se incuban las placas durante 170 minutos a 65°C y, transcurrido dicho tiempo, se observa si existen zonas de inhibición del crecimiento en torno a los discos. La prueba se considera positiva cuando la zona de inhibición del crecimiento es superior a 16 mm. Como pueden existir sustancias naturales en la leche que tienen actividad antimicrobiana (como lisozima o lactoferrina), la prueba BsDA va precedida de un calentamiento de la leche a 82°C por dos minutos para inactivar dichas sustancias y reducir la incidencia de falsos positivos (Cullor, 1993).

El Delvotest® es similar al BsDA pero en vez de medir difusión en agar, mide la inhibición de la producción de ácido por un cambio de color en el medio. Se basa también en la inhibición del *Bacillus stearothermophilus* var. *calidolactis* C (Bsc). Cuando la leche no contiene residuos, o éstos están bajo el límite de detección, las esporas germinan y su actividad metabólica induce el cambio de color del sustrato. Un resultado negativo se indica por el cambio de color púrpura a amarillo, al producirse ácido carbónico, cuando crece el *B. stearothermophilus*. Por tanto, el cambio hacia una coloración amarilla indica que la muestra está libre de residuos antimicrobianos o que éstos están por debajo del límite de detección. Aunque el Delvotest® se diseñó originalmente para detección en muestras conjuntas de los tanques de recogida, existen estudios que han valorado la selectividad (es decir, el número de falsos positivos o la especificidad) del análisis cuando se emplea en leche de vacas individuales que no han sido tratadas (Andrew et al, 1997). Como se puede observar en la Tabla 3, mientras que la prueba oficial BsDA no produjo

falsos positivos, un 3% de vacas muestreadas resultaron ser falsas positivas con el Delvotest®. No obstante, se ha demostrado que dicha especificidad es mucho peor en leche de vacas con mastitis o recién paridas para las que, según el estudio, el número de falsos positivos oscila entre 15 y 37% (Tyler et al, 1992; Van Eenennaan et al, 1993; Gibbons-Burgener et al, 2001; Cullor, 1993). La explicación radica en que la leche en condiciones de mastitis o posparto contiene mayor concentración de sustancias naturales antimicrobianas, como lactoferrina, lisozima, anticuerpos, etc. que van a inhibir el crecimiento del bacilo indicador. Para reducir el número de falsos positivos en casos de mastitis, hay estudios que proponen un calentamiento previo de la leche durante 5 min a 82°C para destruir dichos inhibidores naturales (Kang et al, 2005). Dicha recomendación estaría especialmente indicada cuando existan recuentos altos de células somáticas o cuando no se disponga de pruebas confirmatorias que no estén basadas en la inhibición bacteriana. De igual manera, Andrew (2001) observó que la leche de los tres primeros ordeños (calostros) y de los ordeños cuatro a seis posparto daban un 12 y 8%, respectivamente, de falsos positivos al Delvotest®. Dicho porcentaje era aún mayor para otras pruebas: Charm®, Penzym® y CITE Snap®.

En Colombia, las dos pruebas más utilizadas son el Delvotest® y el Snap® Betalactámicos. El Snap® es una prueba rápida que emite resultados en nueve minutos y se basa en la unión enzima-receptor. El anticuerpo utilizado es específico para betalactámicos, sulfonamidas, tetraciclinas o quinolonas. En la Tabla 3 se muestra la sensibilidad del Delvotest® y el Snap® específico para betalactámicos; además, se compara con el límite máximo de residuos permisibles para cada antimicrobiano.

**Tabla 3.** Pruebas de detección de residuos antimicrobianos en muestras de leche individuales de 131 vacas sanas, \* principios analíticos y especificidad

Prueba	Productor/comercial	Principio Analítico	Nº de falsos positivos	Especificidad
CITE Probe-(Betalactámico)®	IDEXX Laboratorios, Inc.	Detección de antígeno de antibiótico	37	0.718
CITE Probe-V3®	IDEXX Laboratorios	ELISA	37	0.718
Charm Farm®	Charm Sciences, Inc.	Desplazamiento competitivo de betalactámico	4	0.969
LacTek®	Idetek, Inc.	Immunoensayo	3	0.977

Penzyme®	SmithKline Beecham Animal Health	Enzimático	12	0.908
Charm BsDA®	Charm Sciences	Inhibición bacteriana	0	1.000
Charm Cowside®	Charm Sciences, Inc.	Inhibición bacteriana	0	1.000
Delvotest P®	Gist-Brocades Food Ingredients	Inhibición bacteriana	3	0.969
Valio T101®	Valio Finland	Inhibición bacteriana	0	1.000

\* Leche total combinada de los cuatro cuartos al final del ordeño. Tabla obtenida del estudio de Andrew et al (1997).





# Tiempos de espera



## Conceptos de tiempo de retiro y uso extraindicado de medicamentos

Para comercializar un medicamento para vacas de leche, las compañías farmacéuticas deben hacer estudios de farmacocinética para cada medicamento; con esta base se determina el tiempo de descarte o retiro de leche. Dicho tiempo se define como el “intervalo entre el momento de la última administración del producto y aquel en que se alcanzan los LMR permitidos”. Los estudios son presentados ante las agencias gubernamentales como la FDA, las cuales, en última instancia, otorgan el permiso y el registro para que el producto pueda ser comercializado (Food and Drug Administration, 2006). Dicha información debe estar completa y claramente detallada en el inserto del producto. Es importante resaltar que los tiempos de espera en leche se calculan siempre sobre la base de dos ordeños diarios y en animales sanos. Se ha visto que la excreción es más rápida en vacas más productoras, o cuando se hacen más de dos ordeños (Smith et al, 2004).

Cuando un fármaco se usa de manera distinta a la establecida en el inserto, esto se considera una administración “extraindicada” o “prescripción excepcional”. Los casos más corrientes de uso extraindicado son:

- a. Incremento de la dosis
- b. Especie animal diferente
- c. Condición grave o enfermedad distinta a la indicada en el inserto
- d. Ruta de administración diferente

Ante la falta de información sobre LMR y tiempos de espera cuando el uso es extraindicado, lo aconsejable, si se trata de una vaca en lactancia, es extender el tiempo de retiro y hacer pruebas de detección de residuos en la leche. Existe un programa conocido como FARAD (del inglés Food Animal Residue Avoidance Databank) patrocinado por el Departamento de Agricultura estadounidense, cuya misión es recopilar datos para ayudar a

los veterinarios a establecer tiempos de espera en condiciones extraíndicadas (Wang et al, 2003). Por ejemplo, en el caso de tratamientos intramamarios, FARAD ha publicado los tiempos de retiro recomendados para algunos antimicrobianos cuyo uso intramamario está considerado como extraíndicado (ver la Tabla 4).

**Tabla 4.** Tiempo de espera o retiro (días) recomendados por FARAD\* después de la administración “extraíndicada” intramamaria de algunos antimicrobianos (Smith et al, 2004; 2005; 2009)

Fármaco (producto)	Dosis	Carne (días de espera)	Leche (días de retiro) <sup>§</sup>
Florfenicol **	20 mg/Kg	28	5
Gentamicina**	500 mg/cuarto	180	10
Oxitetraciclina (Tetradure®) (no se vende en Colombia)	500 mg/cuarto	28	6
Polimixina B**	1-2 X106 U/cuarto	2	7
Ceftiofur (Naxcel®, Excenel®)	300 mg/cuarto	-	7
Tilmicosina (Micotil®)	1200 mg/cuarto	-	82

\*FARAD: Food Animal Residue Avoidance Databank. Página web: [www.farad.org](http://www.farad.org).

§ Estos tiempos de espera se aplican para regímenes múltiples (3-5 dosis cada 12h) a partir de la última administración.

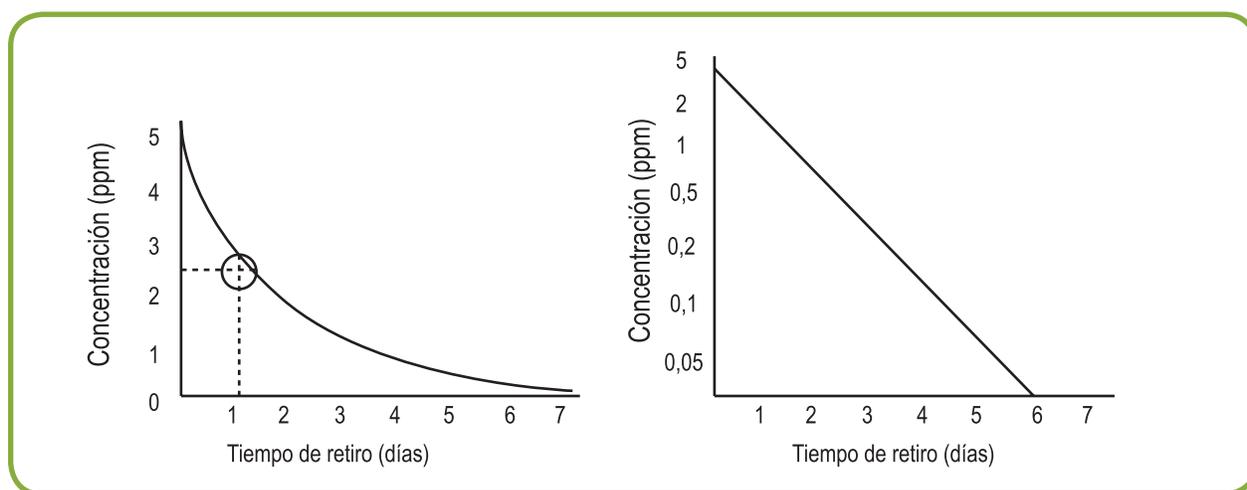
\*\* Producto comercial no indicado en la referencia original. Es de notar que, dependiendo de la preparación medicamentosa, estos tiempos pueden variar.

Obsérvese que, excepto para la polimixina, el tiempo de espera hasta el sacrificio es mayor que el de retiro de la leche, lo cual implica una gran absorción sistémica desde la glándula mamaria.

## Fundamentos del cálculo del tiempo de retiro de la leche

Para calcular el tiempo de retiro de la leche es necesario estar familiarizados con el concepto de vida media ( $t_{1/2}$ ), que es el tiempo requerido para que el 50% del fármaco sea eliminado de la glándula mamaria y su producto de secreción, la leche. En el modelo más simple, en el que un fármaco se rige por una cinética de eliminación de primer orden, la eliminación corresponde a una línea recta, cuando la concentración se expresa en forma de logaritmos frente al tiempo (ver Figura 4). Asumiendo dicho modelo, como se puede observar en la Tabla 5, al cabo de 10 tiempos de vida media la concentración inicial en

leche descendería en un 99.9%, es decir, si la concentración inicial era de 100 mg/kg, ahora tan sólo quedaría 0.1 mg/kg del fármaco en la leche. Es importante resaltar que concentraciones de tan sólo 0.1 mg/kg (=100 ppb) todavía están por encima del LMR permitido en leche para gran parte de los fármacos antimicrobianos.



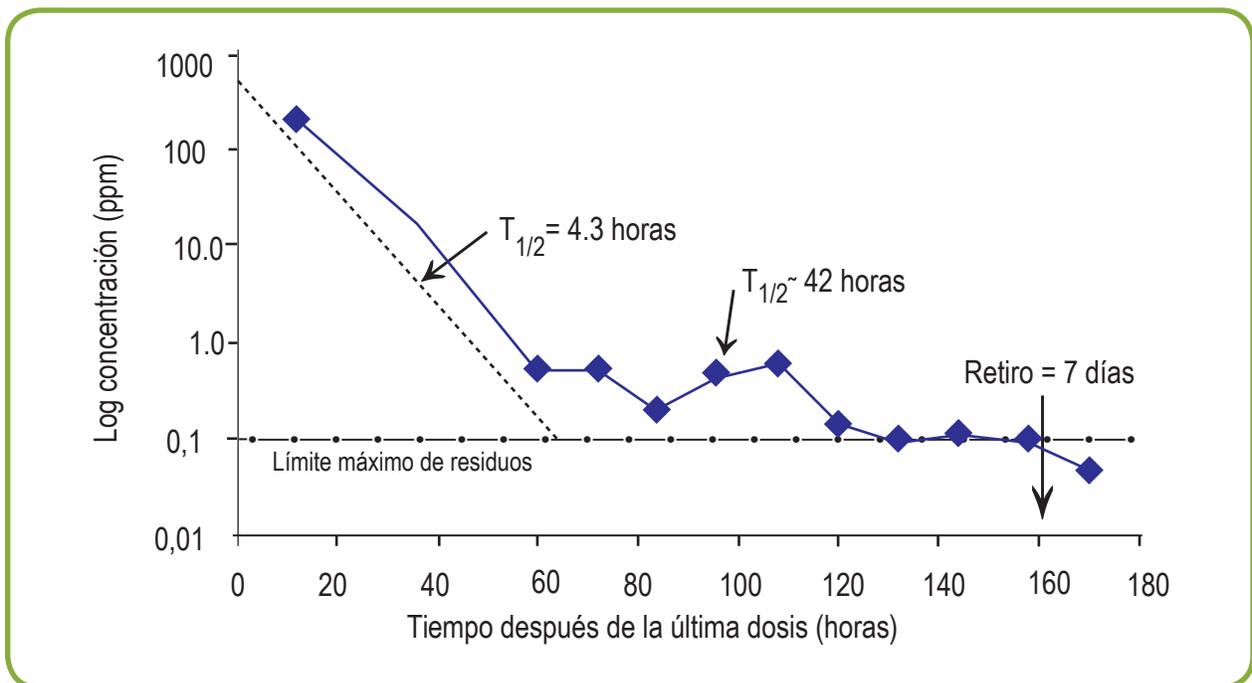
**Figura 4.** Curva de eliminación de un fármaco que sigue una cinética de primer orden. Al expresar las concentraciones en forma logarítmica, la curva se transforma en una línea recta que permite hacer extrapolaciones más fácilmente. Los tiempos de espera se encuentran normalmente entre cinco y diez vidas medias del fármaco en el tejido diana. En esta gráfica se representa un fármaco que tiene una vida media de un día en el tejido diana.

**Tabla 5.** Relación entre la vida media ( $t_{1/2}$ ) y la cantidad de fármaco restante después de administrar una dosis hipotética que alcanza 100 mg/kg en leche

Nº de vidas medias ( $t_{1/2}$ )*	Cantidad de fármaco restante en leche (mg/kg)	% de fármaco eliminado
1	50	50
2	25	75
3	12.5	87.5
4	6.25	93.75
5	3.125	96.88
6	1.562	98.44
7	0.781	99.22
8	0.390	99.61
9	0.195	99.80
10	0.098	99.90

\*Vida media: tiempo que pasa hasta que se elimina el 50% de la concentración alcanzada en leche.

Infortunadamente la eliminación de fármacos en leche, hasta que se alcanzan concentraciones permisibles, no suele seguir una cinética monocompartimental, como se ve en la Tabla 5, sino que responde, en la mayoría de los casos, a un modelo bicompartimental en el que se produce una primera excreción rápida (por ejemplo, a las 48 horas), seguida de una segunda fase de eliminación más lenta. A modo de ejemplo, la Figura 5 presenta la eliminación del antimicrobiano ceftiofur (Excenel®) después de una administración intramamaria extraíndicada (Smith et al, 2004).



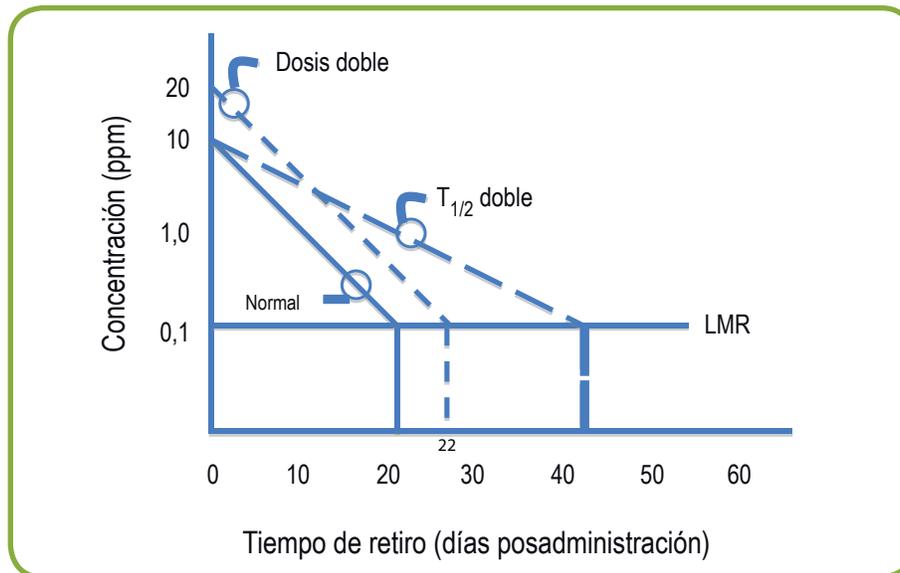
**Figura 5.** Curva de excreción de ceftiofur (Excenel® 300 mg/ 12 h por dos tratamientos) en leche, tras una administración intramamaria en un solo cuarto (promedio de cinco vacas sanas).

Esta curva obedece a un modelo de farmacocinética bicompartimental con dos vidas medias ( $t_{1/2}$ ) para describir la eliminación. Obsérvese que se produce una primera fase rápida de eliminación en las primeras 48 h con una ( $t_{1/2}$ ) = 4.3 h, seguida de una segunda fase más lenta entre el tercero y el séptimo día, cuya ( $t_{1/2}$ ) es de 42 h. Este valor es una aproximación desde el nivel alcanzado entre las 60 h (500 ppb) y las 158 h (100 ppb). El valor real no se reportó en el estudio original por presentar gran variación entre animales (Smith et al, 2004). Si se extrapolase el tiempo de retiro con base en la primera fase de eliminación (línea discontinua), el LMR se alcanzaría a los tres días y no a los siete días necesarios.

Como se puede observar, la excreción del ceftiofur se vuelve más lenta una vez se alcanzan niveles de 1 ppm, e incluso se puede apreciar un aumento en un ordeño respecto del anterior, lo que podría deberse a una redistribución del fármaco. Dado que las concentraciones en la segunda fase de eliminación son todavía superiores al LMR, no se puede extrapolar el tiempo de retiro con base en la vida media de la primera fase de excreción rápida. Por otro lado, a concentraciones tan bajas como <1 ppm se observó una gran variabilidad de excreción entre los animales, tanto que en cuatro de cinco animales ya se habían alcanzado los niveles permitidos a los cinco días, y una vaca (la de menor producción de leche) necesitó siete días para alcanzar el LMR. Por eso el estudio de Smith et al (2005) concluye recomendando que, para evitar una posible violación, se haga alguna prueba de detección de ceftiofur después de los siete días, si son vacas con una baja producción láctea. Actualmente, para uniformar los cálculos para fármacos que se quieran comercializar en Europa, la Agencia Europea de Medicamentos, a través de su página web (European Medicines Agency, <http://www.ema.europa.eu/ema/>), facilita el uso del software que permite calcular los tiempos de retiro en leche.

Cuando se vayan a emplear antimicrobianos de manera extraindicada para tratar vacas en lactación, éstos deben ser productos cuyo período de retiro sea corto (días) y que estén indicados para uso en ganado lechero. A modo de ejemplo, si se usase de forma extraindicada por vía intramamaria el antimicrobiano tilmicosina (Micotil® 300), que está comercializado sólo para uso en ganado de carne y tiene un período de espera hasta el sacrificio de 28 días, la eliminación por leche va a ocurrir por más de 40 días (Smith et al, 2009). Dicho estudio demostró que la excreción pasaba por una primera fase de eliminación rápida (de tres días), seguida por una segunda fase de eliminación muy lenta (>40 días) con un ( $t_{1/2}$ ) final de cuatro días.

En caso de hacer un uso extraindicado del fármaco con una dosis mayor a la indicada, el tiempo de vida media del producto en condiciones normales de uso podría servir para hacer una estimación de cuánto debe ser el tiempo de retiro (Riviere et al, 1998). En la Figura 6 se representan dos de los casos corrientes de uso extraindicado: a) la administración de dosis doble de un antibiótico, y b) enfermedades graves del animal que afecten la eliminación del fármaco. En el primer caso, el tiempo de espera se debe ampliar en una vida media. Para el ejemplo de la Figura 6, si un medicamento tiene una vida media de dos días y se requieren diez vidas medias para alcanzar el LMR, al doblar la dosis habría que aumentar el tiempo de retiro normal del día 20 hasta el 22. Para animales con procesos graves en los que está afectada la propia eliminación del fármaco, podría ser necesario multiplicar por dos el tiempo de retiro completo; es decir, que se pasaría de 20 a 40 días.



**Figura 6.** Relación entre el tiempo necesario hasta alcanzar el límite máximo de residuos (LMR) permitido cuando se aumenta la dosis al doble y cuando la vida media se prolonga al doble de lo normal. En este caso hipotético al doblar la dosis para un fármaco con una  $T_{1/2} = 2$  días, se debería alargar el tiempo de espera de 20 a 22 días. Si el animal padece una condición grave que alargue la eliminación del medicamento en  $1 T_{1/2}$ , podría ser necesario multiplicar por dos el tiempo de espera (gráfica modificada de Riviere et al., 1998).

## Tiempos de retiro requeridos en algunos productos antiasmáticos comercializados en Colombia

En la Tabla 6 se muestran los tiempos de retiro de la leche para algunos de los productos utilizados en Colombia para tratamientos de mastitis bovina. Como se puede observar, muchos laboratorios no indican cuánto debe ser el tiempo de retiro y, por lo general, los insertos carecen de datos farmacocinéticos que informen sobre la eliminación del medicamento en la leche. Este vacío legal debe ser llenado por la autoridad competente; entre tanto, debido a la falta de información científica en gran número de productos veterinarios, algunas de las opciones que se le recomiendan al veterinario son:

- Realizar pruebas de detección de antimicrobianos in situ si el animal ha sido tratado con productos antimicrobianos.
- Seleccionar productos aprobados cuyos tiempos de espera están bien definidos.
- Extrapolar a partir de estudios científicos con preparaciones medicamentosas similares y que hayan valorado los tiempos de eliminación. Por lo general, los productos que tienen tiempos de espera superiores a cuatro días no se recomiendan para vacas en lactación.

**Tabla 6.** Tiempos de espera o retiro de la leche estipulados para algunos de los principales medicamentos antimastíticos comercializados en Colombia\*

Producto y casa comercial	Principio	Dosis	Retiro (según inserto)	Comentario <sup>§</sup>
INTRAMAMARIOS		mg/jeringa		
Biomastin® Lactac x JGA (Biostar)	Cloxacilina sódica	200 mg	96 horas	
	Ampicilina sódica	75 mg		
	Betametasona sódica	4 mg		
Bovigan® Lactación (Bayer)	Trimetropin	40 mg	48 horas	3 administraciones c. 12 h
	Sulfadiazina	200 mg		
Bovisec® (Genfar S.A.)	Espiramicina	1.200.000 UI		Sin recomendación en el inserto
	Neomicina	100.000 UI		
Bovacillin® DC JGA	Cloxacilina benzatínica	600 mg	4 días posparto	Secado
	Ampicilina trihidrat	300 mg		
Calimast® Lactación (Compañía California S.A.)	Cloxacilina sódica	200 mg	5 días	
	Ampicilina sódica	75 mg		
Calimast® Secado (Compañía California S.A.)	Cloxacilina benzatínica	700 mg	60 días	Secado
	Ampicilina sódica	350 mg		
Dry-cow® (Biogen)	Cloxacilina benzatínica	700 mg	60 días	Secado
	Ampicilina trihidrato	350 mg		
Flu-mastin® lactancia (Veterland LTDA)	Espiramicina base	200 mg	4 días	3-4 administraciones c. 12 horas
	Neomicina base	200 mg		
	Flumetasona	0.25 mg		
Flu-mastin® Secado (Veterland LTDA)	Espiramicina base	375 mg	96 horas	
	Neomicina sulfato	205 mg		
Lesporina® L (Compañía California S.A.)	Cefoperazona sódica	250 mg	4 días	Repetir a criterio del veterinario
Macrolac® L (Bussié S.A.)	Espiramicina	250 mg	4 días	3-5 aplicaciones c. 12 horas
	Neomicina	200 mg		
	Betametasona	0.5 mg		
Macrolac® Suspensión (Bussié S.A.)	Espiramicina	342 mg	2 días posparto	Tiempo de retiro si la administración fue anterior a 7 semanas del parto.
	Neomicina	327 mg		
Masticilina® Lactación (Bayer)	Cloxacilina sódica	200 mg	60 h	3 tratamientos c. 12 h
	Ampicilina sódica	75 mg		
Masticilina® Secado (Bayer)	Cloxacilina benzatínica	500 mg	4 días posparto	Secado
	Ampicilina trihidrato	250 mg		
Masti-Lac® Lactante (Callbest Ltda.)	Lincomicina clorhidrato	200 mg	5 días	
	Neomicina sulfato	500 mg		
	Betametasona fosfato sódico	4 mg		
Masti-Lac® Secado (Callbest Ltda.)	Cloxacilina benzatínica	700 mg	30 días	Secado
	Ampicilina trihidrato	350 mg		
Mastidry® (Serisumos S.A.)	Cloxacilina benzatínica	700 mg	30 días	Secado
	Ampicilina trihidrato	350 mg		

Producto y casa comercial	Principio	Dosis	Retiro (según inserto)	Comentario <sup>§</sup>
Mastiproc® Lactation (Procaps S.A.)	Lincomicina base Neomicina sulfato Dexametasona	20 mg 50 mg 0.3 mg	5 días	3 tratamientos c. 12 h a criterio del veterinario
Nomast® (Biogen Veterinaria)	Kanamicina sulfato Penicilina G procaínica dexametasona	4 g 1.500.000 UI 2 mg	21 días	
Oxitetraciclina 50 y 100 (Vecol)	Oxitetraciclina	600 mg/ cuarto		Sin recomendación en el inserto
Rilexine 200 (Virbac)	Cefalexina monohidrato	200 mg	5 ordeños	4 tratamientos c. 12 h
Rilexine 200 NP (Virbac)	Cefalexina monohidrato Neomicina sulfato Prednisolona	100 mg 100 mg 10 mg	4 ordeños	4 tratamientos c. 12 h
Secamil® (Synthesis)	Cloxacilina benzatínica Ampicilina trihidrato	700 mg 350 mg	21 días	Secado
Servimast® (Servinsumos S.A.)	Lincomicina clorhidrato Neomicina sulfato	20 mg 50 mg	5 días	3 tratamientos c. 12 h
Uderlac® (Genfar)	Bencil Penicilina Kanamicina sulfato	1.500.000 UI 40 mg	0 días	La ausencia de un tiempo de retiro es cuestionable.
Citius 5% (Virbac)	Ceftiofur clorhidrato	1-3 mg/kg sid 3-5 días (IM/SC)	0 días para problemas que no involucran la ubre	Si se usa para tratar mastitis, se recomienda retirar leche de los cuartos afectados por cuatro ordeños, o tan sólo por dos ordeños si es de los cuartos sanos.
Rilexine 150 (Virbac)	Cefalexina monohidrato	7.5-10 mg/ kg sid 3 días (IM)	24 horas (2 ordeños)	No hay período de retiro cuando la ubre está sana. Si hay mastitis se debe retirar la leche por dos ordeños. Como este medicamento se usa para otras patologías aparte de la mastitis, hay que tener en cuenta la salud de la ubre para observar el tiempo de retiro.
Enroproc 8% (Procaps)	Enrofloxacin	2.5 mg/kg sid 3-5 días (IM/SC)	3 días	

Abreviaciones: IM – intramuscular, SC - subcutánea

\* Consulta realizada en el *Diccionario de Especialidades Veterinarias. PLM*, 18ª edición, 2008, Colombia ([www.guiaveterinaria.net](http://www.guiaveterinaria.net)), páginas web de los laboratorios, y droguerías veterinarias.

§ Los tiempos de descarte para “tratamientos de secado” asumen que la aplicación se hizo a las 7-8 semanas anteriores al parto. Si fuese un tiempo menor, por lo general se aconseja alargar el período de retiro.

## Reglamentación y especificaciones sobre residuos de antiparasitarios en leche bovina

Los antiparasitarios son medicamentos de uso frecuente en los diferentes sistemas de producción bovina. El desconocimiento de los posibles riesgos que puede tener sobre la salud humana el consumo de alimentos con residuos de antiparasitarios ha dado lugar a restricciones o prohibiciones en el uso de algunas de estas sustancias en la producción pecuaria, y en especial en vacas de leche durante la lactancia. Con el objetivo de minimizar la exposición derivada del consumo de alimentos de origen animal, los comités de expertos han establecido los LMR de algunos antiparasitarios (Council Regulation 2377/90/EC; Food and Drug Administration, 2001).

A continuación se citan, por familias, los principales antiparasitarios de uso corriente en Colombia, sus tiempos de retiro y sus LMR permisibles en leche.

### Antihelmínticos

Estos medicamentos actúan contra helmintos, aunque muchos son también activos contra parásitos pulmonares y hepáticos. Las sustancias más frecuentemente usadas en este grupo son: el levamisol, los benzimidazoles (albendazol, cambendazol, mebendazol, fenbendazol, oxfendazol, tiabendazol y triclabendazol) y las lactonas macrocíclicas (de las que se hablará más adelante).

En general, se considera que el uso de los antihelmínticos en producción bovina no representa riesgo para la salud humana si son administrados apropiadamente, es decir, teniendo en cuenta las instrucciones para el tipo de producción, la dosis, la vía de administración y el tiempo de retiro recomendado. Se ha reportado que los principios activos de los antihelmínticos del grupo de los benzimidazoles pueden causar teratogenicidad, embriotoxicidad, neurotoxicidad, hiperplasia, goitrogenicidad y mutagenicidad (McKellar y Scott, 1990; El-Makawy et al, 2006). No obstante, cabe citar que la mayoría de estos efectos nocivos derivan de exposiciones crónicas en animales de experimentación y a dosis muy altas de antiparasitarios. Por tanto, no se pueden extrapolar a la situación de residuos en alimentos de origen animal. Los LMR y los tiempos de retiro de la leche para antihelmínticos comercializados en Colombia se muestran en la Tabla 7.

**Tabla 7.** Límite máximo de residuos (LMR) permitido en leche y tiempos de espera o retiro recomendables para productos antihelmínticos comercializados en Colombia

Principio	LMR (ppb)	Producto comercial (Casa comercial)*	Retiro*
Albendazol sulfato	100	Aurogan® 15% oral (Aurofarma)	72 horas
		Albendazole®15% oral (Maravedi)	72 horas
		Albendasyn® 20% oral (Synthesis)	72 horas
Albendazol sulfato		Albendacells® 20% Co® oral (Cells)	72 horas
		Albendazol 25% Co® oral (Servinsumos S.A.)	72 horas
		Alcolvet® 25% oral (Colvet)	72 horas
Albendazol micronizado	100	Albenda zoo-Co® 25% oral (Zoo)	72 horas
		Valbogan 25® 25% oral (Provet)	72 horas
Albendazol sulfóxido	100	Albendayec NF® 15% inyectable SC (Genfar)	72 horas
Dietilcarbamazina citrato	No reportado	Estrongol® 40% inyectable IM (Vicar)	5 días
Fenbendazol	100	Fenbex 10%® oral (Invet)	0 días
		Bovifen® 25% oral (Genfar)	0 días
Fenbendazol micronizado	100	Valbovino® 25% oral (Novartis)	0 días
Levamisol	No reportado	Dilarvon R-15 inyectable SC (Ropsohn)	Sin recomendación
		Levamisol® 7,5% inyectable SC (Proquivet)	36 horas
		Levamisol 15% (Colvet)	24 horas
		Levamisol 15% (Vecol)	24 horas
Metrifonato (Triclorfon)	50	Ermasel® 97% oral (Erma) WEB	Tratar después del ordeño
		Neguvon® polvo 97% oral (Bayer) PLM	Tratar después del ordeño
Nitroxinil	No reportado	Trodax® inyectable (Merial)	3 días
Netobimin	Ver albendazol	Hapadex®15% oral (Intervet)	32 horas
Rafoxanide	No reportado	Rafoxanide 3% oral (Aurofarma)	No usar en vacas en lactancia
Triclabendazol	No reportado	Fasinex® 10% oral (Novartis)	No usar en vacas en lactancia
		Triclabendazol® 15% oral (VM)	No usar en vacas en lactancia
Triclabendazol + albendazol	No reportado y 100 respectivamente	Fasyhit® 20% y 12,5% respectivamente, oral (Colvet)	Sin recomendación
Triclabendazol + fenbendazol	No reportado y 100 respectivamente	Fentrizol® 12% y 6% respectivamente, oral (Kyrovvet)	14 días
Triclabendazol + ivermectina	No reportado y 10 respectivamente	Fasimec® 12% y 0,2% respectivamente (Novartis)	No usar en vacas en lactancia, ni 28 días antes del parto

LMR: Límite Máximo de Residuos definidos en el *Codex alimentarius*.  
ppb: partes por mil millones ( $\mu\text{g}/\text{L}$  o  $\mu\text{g}/\text{kg}$ ).

\* Información disponible en el *Diccionario de especialidades veterinarias PLM*, 2010, o en la página web de la casa farmacéutica.

## Endectocidas

Los endectocidas son antiparasitarios que pertenecen al grupo de las lactonas macrocíclicas, que son producidas por hongos saprofitos, como el género *Streptomyces spp.*, especie *Strep avermitilis*. Cuando surgieron, estos medicamentos eran muy efectivos contra nemátodos y ectoparásitos a dosis muy bajas, por lo que han sido los antiparasitarios más ampliamente utilizados en el mundo. En la actualidad, el uso indiscriminado e irracional ha llevado a que existan graves problemas de resistencias parasitarias. Los medicamentos principales dentro de este grupo son: ivermectina, abamectina, doramectina, eprinomectina, selamectina, moxidectina y nemadectina (Danaher, 2009). La mayoría de este tipo de antiparasitarios son excretados en la leche, y los niveles de residuos pueden alcanzar hasta más del 5% de la dosis suministrada (Toutain et al, 1988; JECFA FAO/OMS, 2006). El tiempo de eliminación depende principalmente del tipo de medicamento y de la ruta de administración. Para la ivermectina se han detectado residuos en la leche hasta por veintinueve días después del tratamiento (Toutain et al, 1988). Por eso su uso en vacas de leche no está autorizado en la Unión Europea, Estados Unidos y Canadá (EMEA/MRL/915/04-November 2004; Chicoine et al, 2007), y los productos disponibles en Colombia lo prohíben expresamente (ver Tablas 7 y 8). Sin embargo, el *Codex alimentarius* adoptó desde el año 2003 un valor de LMR para ivermectina en leche, siguiendo las recomendaciones del 58 Encuentro de JECFA (The Joint FAO/WHO Expert Committee on Food Additives) y el 13 Encuentro de CCRVDF (Codex Committee on Residues of Veterinary Drugs in Foods), y cada producto comercial tiene especificaciones sobre el momento de aplicación en vacas de leche (ver la Tabla 8). Además, ya hay en el mercado productos que contienen eprinomectina tópica, para la cual se ha determinado un LMR en leche y además se ha establecido que no es necesario ningún tiempo de retiro cuando se aplica a las dosis recomendadas (ver Tabla 10) (Council Regulation 2377/90/EC 1990).

Actualmente, el uso de la ivermectina en humanos ha sido aprobado en varios países (Australia, Francia, Japón, Holanda y Estados Unidos, entre otros) para tratar filariosis, oncocercosis y estrogilosis. Por tanto, aunque su uso no haya sido aprobado en vacas lactantes, existen estudios directamente sobre humanos que sugieren que no existe riesgo para la salud. De las reacciones adversas más relevantes se podría citar el incremento de reactividad a las pruebas rutinarias alérgicas en la piel después de tratamientos prolongados (Sparsa et al, 2006; Endara et al, 2010). Este efecto está relacionado con varios estudios epidemiológicos que reportan una asociación inversa entre infecciones por geohelminthos y reactividad a las pruebas alérgicas en la piel, especialmente en áreas donde estas infecciones son altamente endémicas (Endara et al, 2010).

**Tabla 8.** Límite máximo de residuos (LMR) permitido en leche y tiempos de espera o retiro recomendables para productos endectocidas comercializados en Colombia

Nombre genérico	LMR (ppb)	Nombres comerciales*	Tiempos de retiro**
Doramectina	15	Doragan® 1% inyectable SC (Vecol)	No utilizar en vacas en lactancia
Ivermectina	10	Aiverex® 1% inyectable SC (Invet)	No utilizar en vacas en lactancia y 28 días antes del parto
		Iverbest® 1% inyectable SC (Callbest SA)	No utilizar en vacas en lactancia y 28 días antes del parto
		Iverbest® L.A. 1% inyectable SC (Callbest SA)	No utilizar en vacas en lactancia y 42 días antes del parto
		Vimec® L.A. 1% inyectable SC (Vicar)	No utilizar en vacas en lactancia y 42 días antes del parto
		Ivomec Gold® 3,15% inyectable SC (Merial)	No utilizar en vacas en lactancia
		Iverhit 3,15% inyectable SC (Colvet)	No utilizar en vacas en lactancia y 122 días antes del parto
Moxidectina	No reportado	Cylectin NF® 1% inyectable (Fort Dodge)	35 días
		Cylectin® 10% inyectable (Fort Dodge)	No usar en vacas en lactancia

LMR: Límite Máximo de Residuos definidos en el *Codex alimentarius*.

ppb: partes por mil millones ( $\mu\text{g}/\text{L}$  o  $\mu\text{g}/\text{kg}$ ).

\* Información disponible en el *Diccionario de especialidades veterinarias PLM*, 2010, o en la página web de la casa farmacéutica.

## Antiprotozoarios

Hay pocos estudios publicados sobre la detección de residuos de los medicamentos antiprotozoarios en leche bovina y sobre sus efectos en la salud humana. La mayoría de estos medicamentos no han sido aprobados para uso en vacas lactantes y, para el caso de los anticoccidiales, la presentación de cuadros clínicos es poco frecuente en bovinos adultos (Danaher, comunicación personal, 2011), por lo que tampoco han sido establecidos los LMR en leche por parte de las autoridades sanitarias. Ejemplos de antiprotozoarios son: halofuginona, diclazuril, toltrazuril, aprinocid, diaveredine y clopidol.

Para la monensina y el decoquinato hay estudios de farmacocinética sobre los niveles de residuos en leche bovina que confirman que los alimentos derivados de animales tratados con estas sustancias son seguros para el consumo humano (Quintero de Leonardo et al, 2009; Bagg et al, 2005). El imidocarb tiene un LMR en leche de  $50 \mu\text{g}/\text{l}$  (Codex Alimentarius Commission, 2007).

## Antihemoparásitos

Estos antiparasitarios ocupan un apartado especial, pues, a diferencia de los anteriores, sólo se usan de manera específica en situaciones de enfermedad en uno o varios animales de un hato. Esto hace que el riesgo de producir residuos en la leche sea menor; aun así, los tiempos de retiro se deberían respetar tal como se indica en la Tabla 9.

**Tabla 9.** Límite máximo de residuos (LMR) permitido en leche y tiempos de espera o retiro recomendables para productos antiprotozoarios comercializados en Colombia

Nombre genérico	LMR (ppb)	Nombres comerciales*	Tiempos de retiro*
Diminazene, diaceturato	150	Babexin® (7%) inyectable SC (VM)	Sin recomendación
		Baxin NF® (7%) inyectable (Genfar)	0 días
		Normin 5%® inyectable (Erma)	72 horas
Diminazene, diaceturato + oxitetraciclina HCL	150 y 100 respectivamente	Anapiran® (4% + 10%) inyectable (Aurofarma)	6 días
		Ganaplus® (3,5% + 7%) inyectable (Novartis)	96 horas
Imidcarb, dipropionato	50	Hemoxin® 12% inyectable (Genfar)	No usar en vacas en lactancia
		Imicar® 12% inyectable (Vicar) PLM	No usar en vacas en lactancia
Isometamidium, clorhidrato cloruro	100	Trypamidium® 2% inyectable (Merial)	No usar en vacas en lactancia
Oxitetraciclina	Ver el apartado de antibióticos		

LMR: Límite Máximo de Residuos definidos en el *Codex alimentarius*.

ppb: partes por mil millones ( $\mu\text{g}/\text{L}$  o  $\mu\text{g}/\text{kg}$ ).

\* Información disponible en el *Diccionario de especialidades veterinarias PLM*, 2010, o en la página web de la casa farmacéutica.

## Ectoparasiticidas

En Colombia, los plaguicidas más utilizados en la producción agropecuaria son los inhibidores de colinesterasas (organofosforados, carbamatos) y los piretroides (Instituto Colombiano Agropecuario, 2001, Loaiza et al, 2000). En la Tabla 10 figuran los nombres genéricos y comerciales de productos de uso externo más utilizados en el mercado colombiano; además, se presentan los LMR en la leche recomendados por el *Codex alimentarius* y el tiempo de retiro recomendado por los fabricantes.

**Tabla 10.** Límite máximo de residuos (LMR) permitido en leche y tiempos de espera o retiro recomendables para productos antiparasitarios externos comercializados en Colombia

Nombre genérico	LMR (ppb)	Nombres comerciales (casa farmacéutica)*	Tiempos de retiro*
Amitraz	10	Amibaño® 12,5%, uso al 0,02% (Kyrovvet)	24 horas
		Amitrasyn® 20,8%, uso al 0,02% (Synthesis)	24 horas
		Fulminado® 20,8%; uso al 0,02% (Chalver)	24 horas
		Garrahit® 20,8%; uso al 0,02% (Colvet)	24 horas
Cipermetrina	50	Garravem® 15%(VM Ltda)	Sin recomendación
		Lexus MK® 15%, uso al 0,015% (MK)	48 horas
		Paredón® 15% uso al 0,015% (Chalver)	24 horas
Clorpirifos	20	Piricel 24% EC® uso al 0,024% (Cells)	12 horas
Eprinomectina	20	Primec® 0,5% Pour On (Vicar)	0 días
		Prinotin® 0,5% Pour On (Chalver)	0 días
Ethion	No establecidos o revocados	Dravafos® 83% uso al 0,063% (Genfar)	24 horas
		Chetion® 83% uso al 0,063% (Limor)	Sin recomendación
Fenthion	50	Tiguvon® 20% Spot on (Bayer)	5 días
		Spothion® 20% Spot on (Carval)	5 días
Fipronil	20	Alliance pour on® 10% (Merial)	100 días
Fluazuron	No reportado	Acatak® pour on 2,5% (Novartis)	No usar en vacas en lactancia
		Atakar® pour on 2,5% (Vicar)	No usar en vacas en lactancia
Flumetrina	50	Bayticol EC® 6% uso al 0,003% (Bayer)	0 días
		Bayticol® pour on 1% (Bayer)	0 días
Ivermectina	10	Ver en endectocidas	
Ivermectina (Pour on)	10	Ivomec® 0,5% pour on (Merial)	No usar en vacas en lactación, ni 28 días antes del parto
Ivermectina 1% + clorsulon 10%	10 + ND respectivamente	Ivomec F® inyectable SC (Merial)	No usar en vacas en lactancia
Metrifonato (Triclorfon)	50 (no aceptado en Europa)	Ermasel® 97% uso al 0,15% (Erma)	Hacer tratamiento después del ordeño
		Neguvon® 97% uso al 0,15% (Bayer)	Hacer tratamiento después del ordeño

LMR: Límite Máximo de Residuos definidos en el *Codex alimentarius*.

ppb: partes por mil millones ( $\mu\text{g}/\text{L}$  o  $\mu\text{g}/\text{kg}$ ).

ND: No determinado

\* Información disponible en el *Diccionario de especialidades veterinarias PLM*, 2010, o en la página web de la casa farmacéutica.

Los preparados “pour on” se usan directamente sobre el animal, sin diluciones.



# Causas principales de la presencia de residuos en tejidos y leche



**L**a principal causa de la presencia de antimicrobianos en la leche está asociada a tratamientos intramamarios de vacas con mastitis. En un estudio francés, hasta el 64% de las violaciones a las normas estaban asociadas a tratamientos intramamarios y, en la mayoría de éstos, al ordeño accidental de los animales tratados (Fabre et al, 1995). Un 24% de los casos estaba asociado a terapias de secado, y el resto (12%) a tratamientos de otras enfermedades.

Es importante la identificación y separación de aquellos animales que han sido tratados. En un estudio realizado por Olivera (2011) en 138 fincas del norte de Antioquia (Colombia), se observó que las fincas que identifican las vacas en tratamiento tuvieron un riesgo 6.1 veces menor de equivocarse y no retirar la leche de las vacas en tratamiento (OR = 6.1, p = 0.03, IC 95% (1.7-29.9)).

Los recuentos de células somáticas afectan también el riesgo de presentar residuos en los tanques de frío. Según el mismo estudio de Olivera (2011), las fincas que mantienen promedios de recuentos de células somáticas por debajo de 400.000 células/ml de leche tienen 7.9 veces más posibilidades de no presentar positividad a residuos de antibióticos en tanque, comparadas con aquellas cuyos recuentos fueron más altos (OR = 7.9 p = 0.01, IC 95% (1.6-38.7)). Es recomendable que las vacas tratadas por mastitis se sigan ordeñando dos veces al día, por dos motivos: en primer lugar, para eliminar secreciones inflamatorias, y en segundo lugar porque los tiempos de espera están calculados asumiendo que se están haciendo dos ordeños diarios después de la última administración.

En Colombia, un estudio reciente (Vásquez et al, 2011) demostró algunas de las causas de positividad a antibióticos en tanque de leche. Éstas se pueden apreciar en la Tabla 11.

**Tabla 11.** Causas más probables de positividad a inhibidores en leche cruda de diferentes regiones colombianas (n = 340 encuestas)

Causa	Número de casos	% del total de encuestas	% de causas conocidas
Desconocida	138	40,59	
Olvidó retirar la leche, mal registro, falta de identificación	86	25,29	42,57
Tiempo de retiro incompleto	42	12,35	20,79
Uso de droga de secado pocos días antes del parto	27	7,94	13,37
Sobredosificación de antibióticos sin retiro	11	3,24	5,45
Se trató IM y sólo se retiró leche del cuarto afectado	10	2,94	4,95
Vía inadecuada de aplicación	9	2,65	4,46
Aplicación de antibióticos humanos	9	2,65	4,46
Entrada de ganado nuevo	5	1,47	2,48
Sabotaje	3	0,88	1,49
TOTAL	340	100,00	100,00



**L** leche de descarte  
para alimentar  
terneros



**L**a leche de descarte, que no es apta para la venta, se ha empleado tradicionalmente para alimentar terneros. Desde el punto de vista nutricional, la leche (siempre que mantenga sus características físicas normales) tiene mayor valor nutricional que los reemplazadores de leche corrientes (hasta un 5 o 10% más de proteína y grasa); el principal temor de administrar leche de descarte a los terneros radica en el riesgo de transmitir enfermedades (como paratuberculosis, salmonelosis o micoplasmas), debido a la alta carga microbiana que dicha leche pueda contener (Selim y Cullor, 1997). Por otra parte, se cree que se podría desarrollar resistencia a antimicrobianos si la leche procede de una vaca que está siendo tratada (Langford et al, 2003). Todavía se desconoce el impacto real que esto último podría tener a largo plazo, y, aunque es un tema de discusión, es importante resaltar que no existen casos documentados, ni estudios experimentales, que vinculen el consumo de residuos de antimicrobianos con enfermedades en terneros. Algunos especialistas recomiendan descartar la leche solamente el primer día en que la vaca ha sido tratada, pero proponen pasteurizar la leche a partir del segundo ordeño para ofrecérsela a los terneros (Dr. DM Weary, University of British Columbia, comunicación personal).

Existen estudios que han comparado el beneficio económico que tiene el uso de leche de descarte con pasteurización o sin ella. Uno de esos estudios es el realizado por Jamaluddin et al (1996), que básicamente demuestra que, cuando el número de vacas y terneros justifica la inversión de un pasteurizador portátil, el margen de beneficios aumenta un 20% por ternero cuando se les suministra leche pasteurizada (Jamaluddin et al, 1996). Los terneros que en este estudio recibieron leche sin pasteurizar proveniente de vacas con mastitis tuvieron menor ganancia de peso, mayor número de enfermedades diarreicas y neumónicas, y más alto porcentaje de mortandad.



# ¿Qué es la leche de descarte?



- Es la leche de vacas enfermas que han sido tratadas con antimicrobianos u otros medicamentos y en las que aún no se ha cumplido el periodo de retiro
- La leche de vacas que tienen mastitis
- La leche de vacas que se secaron con tratamiento antimicrobiano y que han parido antes de cumplir el tiempo de retiro
- El calostro



# ¿Y entonces qué hago?



Si la leche procede de vacas con mastitis o tratadas con antibióticos u otros fármacos

**¡No!**

la use para el consumo humano, porque las personas pueden enfermarse o hacer resistencia a los antimicrobianos que están en la leche.

**¡No!**

la bote al ambiente, pues puede contaminar el agua potable, los pastos u otras zonas.

**Si la va a usar en los terneros, debe hervirla o pasteurizarla**

¿Cómo sé que ya terminó el tiempo de retiro para no descartar la leche?

Existe una prueba de campo que mide la presencia de antibióticos. Consulte a su veterinario para conocer el tiempo de retiro de la leche después del tratamiento con medicamentos.





# Índice de tablas y figuras

## Tablas

Tabla 1. Clasificación de sustancias sometidas a monitoreo por las autoridades en Europa (Reglamentos 470/2009 y 37/2010) o en Estados Unidos .....	18
Tabla 2. Comparación de los límites máximos de residuos (LMR) de la Unión Europea, el <i>Codex alimentarius</i> y la FDA americana, con las sensibilidades de diferentes kits de detección para antimicrobianos (pruebas más usadas en Colombia) .....	32
Tabla 3. Pruebas de detección de residuos antimicrobianos en muestras de leche individuales de 131 vacas sanas, principios analíticos y especificidad.....	46
Tabla 4. Tiempo de espera o retiro (días) recomendados por FARAD después de la administración “extraíndicada” intramamaria de algunos antimicrobianos .....	52
Tabla 5. Relación entre la vida media ( $t_{1/2}$ ) y la cantidad de fármaco restante después de administrar una dosis hipotética que alcanza 100 mg/kg en leche .....	53
Tabla 6. Tiempos de espera o retiro de la leche estipulados para algunos de los principales medicamentos antimastíticos comercializados en Colombia .....	57

Tabla 7. Límite máximo de residuos (LMR) permitido en leche y tiempos de espera o retiro recomendables para productos antihelmínticos comercializados en Colombia .....	60
Tabla 8. Límite máximo de residuos (LMR) permitido en leche y tiempos de espera o retiro recomendables para productos endectocidas comercializados en Colombia .....	62
Tabla 9. Límite máximo de residuos (LMR) permitido en leche y tiempos de espera o retiro recomendables para productos antiprotozoarios comercializados en Colombia .....	63
Tabla 10. Límite máximo de residuos (LMR) permitido en leche y tiempos de espera o retiro recomendables para productos antiparasitarios externos comercializados en Colombia.....	64
Tabla 11. Causas más probables de positividad a inhibidores en leche cruda de diferentes regiones colombianas.....	68

## Figuras

Figura 1. Pasos seguidos por comités de expertos de la FAO/OMS para establecer los límites máximos de residuos (LMR) .....	38
Figura 2. Eliminación hipotética de un fármaco en distintos tejidos hasta que se alcanzan los límites máximos de residuos (LMR) permitidos en riñones de 50 ppb.....	39
Figura 3. Estrategia de combinar dos pruebas con sensibilidad y especificidad distintas, para aumentar la fiabilidad en la detección de fármacos antimicrobianos en leche.....	44
Figura 4. Curva de eliminación de un fármaco que sigue una cinética de primer orden .....	53
Figura 5. Curva de excreción de ceftiofur (Excenel 300 mg/12h por dos tratamientos) en leche, tras una administración intramamaria en un solo cuarto (promedio de cinco vacas sanas).....	54
Figura 6. Relación entre el tiempo necesario para alcanzar el límite máximo de residuos (LMR) permitido cuando se aumenta la dosis al doble y cuando la vida media se prolonga al doble de lo normal .....	56

# Referencias

## bibliográficas

- Andrew, S., 2001, Effect of Composition of Colostrum and Transition Milk from Holstein Heifers on Specificity Rates of Antibiotic Residue Tests<sup>1</sup>. *Journal of dairy science* 84, 100-106.
- Andrew, S., Frobish, A., Paape, M., Maturin, L., 1997, Evaluation of selected antibiotic residue screening tests for milk from individual cows and examination of factors that affect the probability of false-positive outcomes. *Journal of dairy science* 80, 3050-3057.
- Bagg, R., Vessie, G.H., Dick, C.P., Duffield, T., Wilson, J.B., Aramini, J.J., 2005, Milk residues and performance of lactating dairy cows administered high doses of monensin. *Canadian journal of veterinary research* 69, 180-185.
- Chicoine, A.L., Durden, D.A., MacNaughton, G., Dowling, P.M., 2007, Ivermectin use and resulting milk residues on 4 Canadian dairy herds. *The Canadian Veterinary Journal* 48, 836-838.
- Codex Alimentarius Commission, 2007, Codex Committee on Food Import and Export Certification and Inspection Systems (CX-733). Seventeenth edition, 164-165.
- Commission Decision 2002/657/EC, 12 August 2002. Implementing Council Directive 96/23/EC concerning the performance of analytical methods and interpretation of results, *Official Journal of the European Union Community L221 (2002)*, 8-36.
- Conpes, 2010, Consolidación de la política sanitaria y de inocuidad para las cadenas láctea y cárnica. Consejo Nacional de Política Económica y Social. Departamento Nacional de Planeación. Bogotá.
- Council Regulation 2377/90/EC, 1990, Laying down a community procedure for the establishment of maximum residue limits of veterinary medicinal products in foodstuffs of animal origin. *Official Journal of the European Union Community L22418*.
- Cullor, J., 1993, Antibiotic residue tests for mammary gland secretions. *The Veterinary Clinics of North America. Food Animal Practice* 9, 609-620.
- Danaher, M., 2009 Advice on the use of wormer and liver fluke products in dry and lactating cows. *Teagasc Advisory Newsletter, Dairy*.
- El-Makawy, A., Radwan, H., Ghaly, I., Abd El-Raouf, A., 2006, Genotoxic, teratological and biochemical effects of anthelmintic drug oxfendazole Maximum Residue Limit (MRL) in male and female mice. *Reproduction Nutrition Development* 46, 139-156.
- EMA/MRL/915/04, 2004, Final Committee for Medicinal Products for Veterinary Use Ivermectin (Modification of Maximum Residue Limits) November.

- Endara, P., Vaca, M., Chico, M., Erazo, S., Oviedo, G., Quinzo, I., Rodríguez, A., Lovato, R., Moncayo, A.L., Barreto, M., 2010, Long term periodic anthelmintic treatments are associated with increased allergen skin reactivity. *Clinical & Experimental Allergy*.
- Endtz, H.P., Ruijs, G.J., Van Klíngeren, B., Jansen, W.H., Van Der Reyden, T., Mouton, R.P., 1991, Quinolone resistance in *Campylobacter* isolated from man and poultry following the introduction of fluoroquinolones in veterinary medicine. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy* 27, 199-208.
- Fabre, J., Moretain, J., Ascher, F., Brouillet, O., Berthelot, X., 1995, Main causes of inhibitors in milk, a survey in one thousand French dairy farms. *Residues of Antimicrobial Drugs and Other inhibitors in Milk*. IDF SI. 27-31.
- Food and Drug Administration, 2001, Tolerances for Residues of New Animal Drugs in Food, Code of Federal Regulations. Code of Federal Regulations Part 556.275, Title 21 U.S. Revised as of April 1, 2004
- Food and Drug Administration, 2006, General principles for evaluating the safety of compounds used in food-producing animals. Guidance for industry. No. 3 (<http://www.fda.gov/cvm>).
- Fox, A.T., Thomson, M., 2007, Adverse reactions to cows' milk. *Pediatrics and Child Health* 17, 288-294.
- Gardner, I., Cullor, J., Galey, F., Sischo, W., Salman, M., Slenning, B., Erb, H., Tyler, J., 1996, Alternatives for validation of diagnostic assays used to detect antibiotic residues in milk. *Journal of the American Veterinary Medical Association* 209, 46-52.
- Gehring, R., Haskell, S.R., Payne, M.A., Craigmill, A.L., Webb, A.I., Riviere, J.E., 2005, Aminoglycoside residues in food of animal origin. *Journal of the American Veterinary Medical Association* 227, 63-66.
- Gibbons-Burgener, S.N., Kaneene, J.B., Lloyd, J.W., Leykam, J.F., Erskine, R.J., 2001, Reliability of three bulk-tank antimicrobial residue detection assays used to test individual milk samples from cows with mild clinical mastitis. *American journal of veterinary research* 62, 1716-1720.
- Holmberg, S.D., Osterholm, M.T., Senger, K.A., Cohen, M.L., 1984, Drug-resistant *Salmonella* from animals fed antimicrobials. *New England Journal of Medicine* 311, 617-622.
- Instituto Colombiano Agropecuario, 2001, Ministerio de Agricultura y Desarrollo. Comercialización de Plaguicidas 1999. División de Insumos Agrícolas. Bogotá, 108.
- Jamaluddin, A., Carpenter, T., Hird, D., Thurmond, M., 1996, Economics of feeding pasteurized colostrum and pasteurized waste milk to dairy calves. *Journal of the American Veterinary Medical Association* 209, 751-756.
- Joint FAO/WHO Expert Committee on Food Additives (JECFA), 2009, Evaluation of certain veterinary drug residues in food: Seventieth report of the Joint FAO/WHO Expert Committee on Food Additives, WHO Technical Report Series, No. 954, WHO, Geneva.
- Kalman, M., Szollosi, E., Czermann, B., Zimanyi, M., Szekeres, S., 2000, Milkborne campylobacter infection in Hungary. *Journal of Food Protection* 63, 1426-1429.
- Kaneene, J.B., Warnick, L.D., Bolin, C.A., Erskine, R.J., May, K., Miller, R., 2008, Changes in tetracycline susceptibility of enteric bacteria following switching to nonmedicated milk replacer for dairy calves. *Journal of Clinical Microbiology* 46(6), 1968-1977.
- Kang, J., Jin, J., Kondo, F., 2005, False-positive outcome and drug residue in milk samples over withdrawal times. *Journal of Dairy Science* 88, 908-913.
- Langford, F., Weary, D., Fisher, L., 2003, Antibiotic resistance in gut bacteria from dairy calves: a dose response to the level of antibiotics fed in milk. *Journal of dairy science* 86, 3963-3966.
- Loaiza Cárdenas, A., Jaramillo Peláez, J.A., León Tamayo, F., 2000, Incidencia de factores sociales, económicos, culturales y técnicos en el uso de agroquímicos por pequeños productores del departamento de Antioquia. Programa Nacional de Transferencia de Tecnología, Pronatta, Instituto Colombiano Agropecuario, ICA.

- McKellar, Q., Scott, E., 1990, The benzimidazole anthelmintic agents, a review. *Journal of Veterinary Pharmacology and Therapeutics* 13, 223-247.
- NMDRD, 2009, (National Milk Drug Residue Database – Annual Reports). Disponible en: <http://www.kandc-sbcc.com/nmdrd/>
- Olivera M., 2011, Mejoramiento de la calidad e inocuidad de la producción primaria de leche en la microcuenca del altiplano norte del departamento de Antioquia. Datos sin publicar
- Ormerod, A., Reid, T., Main, R., 1987, Penicillin in milk—its importance in urticaria. *Clinical & Experimental Allergy* 17, 229-234.
- Pikkemaat, M.G., 2009, Microbial screening methods for detection of antibiotic residues in slaughter animals. *Analytical and Bioanalytical Chemistry* 395, 893-905.
- PMO Nebraska Milk Act, 2007, Appendix N - Drug Residue Testing and Farm Surveillance. Grade “A” Pasteurized Milk Ordinance (2007 Revision), 215.
- Quintero de Leonardo, J., Rosiles, R., Bautista, J., González Monsón, N., Sumano, H., 2009, Oral pharmacokinetics and milk residues of decoquinatate in milking cows. *Journal of Veterinary Pharmacology and Therapeutics* 32, 403-406.
- Riviere J.E., Webb A.I., Craigmill A.L., 1998, Primer on estimating withdrawal times after extralabel drug use. *FARAD Digest. Journal of the American Veterinary Medical Association* 213(7), 966-968.
- Selim, S., Cullor, J., 1997, Number of viable bacteria and presumptive antibiotic residues in milk fed to calves on commercial dairies. *Journal of the American Veterinary Medical Association* 211, 1029-1035.
- Smith, G.W., Davis, J.L., Baynes, R.E., Yeatts, J.L., Barlow, B.M., Riviere, J.E., 2009, Elimination kinetics of tilmicosin following intramammary administration in lactating dairy cattle. *Journal of the American Veterinary Medical Association* 234, 245-248.
- Smith, G.W., Gehring, R., Craigmill, A.L., Webb, A.I., Riviere, J.E., 2005, Extralabel intramammary use of drugs in dairy cattle. *Journal of the American Veterinary Medical Association* 226, 1994-1996.
- Smith, G.W., Gehring, R., Riviere, J.E., Yeatts, J.L., Baynes, R.E., 2004, Elimination kinetics of ceftiofur hydrochloride after intramammary administration in lactating dairy cows. *Journal of the American Veterinary Medical Association* 224, 1827-1830.
- Sparsa, A., Bonnetblanc, J., Peyrot, I., Loustaud-Ratti, V., Vidal, E., Bédane, C., 2006, Systemic adverse reactions with ivermectin treatment of scabies. *Annales de Dermatologie et de Vénérologie* 133, 784-787.
- Spika, J.S., Waterman, S.H., Hoo, G.W.S., St. Louis, M.E., Pacer, R.E., James, S.M., Bissett, M.L., Mayer, L.W., Chiu, J.Y., Hall, B., 1987, Chloramphenicol-resistant *Salmonella* Newport traced through hamburger to dairy farms. *New England Journal of Medicine* 316, 565-570.
- Tikofsky, L.L., Barlow, J.W., Santisteban, C., Schukken, Y.H., 2003, A comparison of antimicrobial susceptibility patterns for *Staphylococcus aureus* in organic and conventional dairy herds. *Microbial Drug Resistance* 9, 39-45.
- Toutain, P., Campan, M., Galtier, P., Alvinerie, M., 1988, Kinetic and insecticidal properties of ivermectin residues in the milk of dairy cows. *Journal of Veterinary Pharmacology and Therapeutics* 11, 288-291.
- Tyler, J., Cullor, J., Erskine, R., Smith, W., Dellinger, J., McClure, K., 1992, Milk antimicrobial drug residue assay results in cattle with experimental, endotoxin-induced mastitis. *Journal of the American Veterinary Medical Association* 201, 1378-1384.
- Van Eenennaam, A., Cullor, J., Perani, L., Gardner, I., Smith, W., Dellinger, J., Guterbock, W., Jensen, L., 1993, Evaluation of milk antibiotic residue screening tests in cattle with naturally occurring clinical mastitis. *Journal of Dairy Science* 76, 3041-3053.

- Vásquez, J.F., Quiroz, K., Olivera, M., 2011, Situación de inhibidores y antibióticos en leche cruda colombiana. Datos sin publicar.
- Villar, R.G., Macek, M.D., Simons, S., Hayes, P.S., Goldoft, M.J., Lewis, J.H., Rowan, L.L., Hursh, D., Patnode, M., Mead, P.S., 1999, Investigation of multidrug-resistant Salmonella serotype Typhimurium DT104 infections linked to raw-milk cheese in Washington State. *JAMA: The Journal of the American Medical Association* 281, 1811-1816.
- Wang, J., Gehring, R., Baynes, R.E., Webb, A.I., Whitford, C., Payne, M.A., Fitzgerald, K., Craigmill, A.L., Riviere, J.E., 2003, Evaluation of the advisory services provided by the Food Animal Residue Avoidance Databank. *Journal of the American Veterinary Medical Association* 223, 1596-1598.



La cuestión de residuos de medicamentos veterinarios en productos de origen animal es un tema que involucra a todos los ámbitos y niveles del mundo agropecuario: empezando por las compañías farmacéuticas que elaboran y comercializan los medicamentos, pasando por los veterinarios que los administran y prescriben, las plantas procesadoras de alimentos, los ordeñadores que tienen el primer contacto con la leche y toman decisiones en su nivel, hasta los consumidores que tienen fe “ciega” en la inocuidad del producto y las agencias estatales encargadas de implementar programas de vigilancia que garanticen productos de calidad para el comercio interno y externo. Con esta publicación se pretende familiarizar al veterinario y al zootecnista con los aspectos más relevantes de la reglamentación sobre residuos de medicamentos en leche, así como con las distintas pruebas de detección para antimicrobianos más usadas en Colombia, y con la manera como se establecen los límites máximos de residuos permitidos y los tiempos de espera. Se concluye con un apartado sobre la práctica recomendada de pasteurizar o hervir la leche de descarte para el uso en terneros lactantes.