

## Antibióticos y su importancia como residuo en los alimentos de origen animal

JG Restrepo MV. ESP.

Facultad de Química Farmacéutica, Universidad de Antioquia,  
A.A. 1226, Medellín, Colombia

### Resumen

*Es posible que los alimentos de origen animal contengan residuos de fármacos de uso veterinario como consecuencia de su manipulación en la práctica veterinaria: agentes terapéuticos, profilácticos o promotores del crecimiento; además, se emplean muchos medicamentos sobre los que no existe información relativa a la inocuidad de sus residuos o no se han evaluado en la debida forma por falta de investigación toxicológica apropiada.*

*Por lo anterior, es importante que los Médicos Veterinarios, los profesionales del área de la salud y todas aquellas personas que de una u otra manera están involucradas con los residuos de fármacos de uso veterinario, que potencialmente se encuentren en los alimentos de origen animal, conozcan los principios básicos para evaluar la inocuidad de los residuos de éstos fármacos con base en los criterios establecidos por el Comité Mixto "Food Administration Organization/Organización Mundial de la Salud" de Expertos en Aditivos Alimentarios (Codex) y, además, que estén informados de los problemas a los que puede conllevar la contaminación con dichos productos.*

### Palabras claves

Codex, fármacos, farmacocinética, farmacodinamia, inocuo, residuos, toxicidad, bencilpenicilinas, ingesta.

### Introducción

A pesar del uso muy frecuente de antimicrobianos en Medicina Veterinaria no es usual detectar estas sustancias en los alimentos de origen animal o es muy raro que se solicite su determinación; sin embargo, los residuos de estos fármacos pueden tener importantes repercusiones sociales y económicas, pueden afectar prácticas agrícolas, industriales o comerciales e inclusive constituyen un peligro para la salud humana causando reacciones de hipersensibilidad y resistencia de microorganismos. Diferentes estudios sobre antibióticos demuestran que residuos de penicilinas, tetraciclinas, cloranfenicol, sulfonamidas y aminoglucósidos son los más encontrados en los alimentos de origen animal (12,16,17,19,28-30).

Hay que hacer especial énfasis en las necesidad de evitar el desarrollo de resistencia como resultado de una exposición constante a los antibióticos, porque muchas bacterias originalmente sensibles a ellos son susceptibles de desa-

rollar resistencia. Es por eso que se hace necesario estandarizar técnicas sensibles, de fácil y rápida ejecución, que ayuden a detectar los residuos de Fármacos de Uso Veterinario (FUV) que potencialmente se encuentren en los alimentos de origen animal, al igual que se hace prioritario implementar medidas de control que eviten la comercialización de estos alimentos.

Teniendo en cuenta que los tres aspectos de mayor importancia que deben considerarse en la terapéutica con antibióticos son (7):

- 1o. El desarrollo de resistencias bacterianas.
- 2o. Su capacidad sensibilizante.
- 3o. Sus implicaciones como un peligro para la salud pública si no se toman las precauciones adecuadas, por la toxicidad que pueden producir y por la presencia de sobreinfecciones.

Es necesario, que tanto el Médico Veterinario como los profesionales del área de la Salud, el ganadero, el industrial lechero, el campesino y el consumidor, estén informados de los problemas de la contaminación por antibióticos en los productos de origen animal.

## 1. Principios básicos para evaluar la inocuidad de residuos de fármacos de uso veterinario en los alimentos de origen animal

Para evaluar la inocuidad de los residuos de FUV en los alimentos, el Codex tiene en cuenta los principios estipulados en *Principles for the safety assessment of food additives and contaminants in food*. Las tareas específicas que se presentan son (21-25):

- Establecer, perfeccionar, o ambos principios para evaluar la inocuidad de los residuos de FUV en los alimentos y determinar sus concentraciones admisibles e inocuas cuando se administran las sustancias a los animales, de conformidad con buenas prácticas veterinarias.
- Considerar los efectos biológicos de los residuos de FUV ligados a constituyentes celulares en los tejidos de origen animal.
- Determinar los criterios para encontrar métodos de análisis apropiados para descubrir o cuantificar residuos de FUV en los alimentos.
- Evaluar la inocuidad de los residuos de ciertos FUV.

### 1.1. Definiciones (20-22,25).

- Un FUV es cualquier sustancia aplicada o administrada a un animal productor de alimentos (carne, leche, huevos, miel, etc.) ya sea que se emplee para fines terapéuticos, profilácticos, de diagnóstico o para modificación de las funciones fisiológicas. Los residuos de FUV incluyen los compuestos de origen y sus metabolitos, localizados en cualquier parte comestible del producto de origen animal y los residuos de impurezas afines al fármaco en cuestión.
- La Máxima Concentración de Residuos (MCR) es la que resulta del uso de un fármaco en Medicina Veterinaria (expresada en mg/kg o en  $\mu\text{g}/\text{kg}$  del peso de la sustancia fresca), recomendada por el Codex, para que se pueda usar legalmente o considerar aceptable en un producto alimenticio. Se calcula con base en el tipo y la cantidad del residuo que se considera exento de peligro toxicológico para la salud humana, expresado como Ingesta Diaria Admisible (IDA). En la determinación de las MCR intervienen otras variables como: los factores de inocuidad empleados para establecer las IDA, el período de abstención, el aporte de los residuos ligados y la biodisponibilidad de los residuos.
- La Concentración Admisible de Residuos (CAR) de un FUV en los alimentos es la máxima concentración admisible de residuos de

aquellos. Se determina a partir de la IDA establecida por el Codex y se ajusta, según sea necesario, para que sea compatible con las buenas prácticas veterinarias y con los métodos analíticos.

- Los «residuos totales» de un fármaco en los alimentos de origen animal están constituidos por el producto de origen y todos sus metabolitos o derivados farmacológicos que permanecen en los alimentos, después de su administración a los animales.
- Los «residuos extractables» son los extraídos de los tejidos o de los líquidos biológicos valiéndose de medios ácidos o básicos acuosos, de disolventes orgánicos, hidrólisis enzimática. Las condiciones de extracción deben ser tales que no se destruyan los compuestos de interés.
- Los «residuos inextractables» se obtienen restando los residuos extractables de los totales, y comprenden:
  - \* Residuos del fármaco incorporado por medio de las vías metabólicas normales a los compuestos endógenos (aminoácidos, proteínas y ácidos nucleicos) que no son de interés toxicológico.
  - \* Residuos ligados químicamente, obtenidos por la interacción de los residuos del fármaco de origen o sus metabolitos con macromoléculas; pueden ser de interés farmacológico y toxicológico.
- Los «residuos biodisponibles» son aquellos cuya absorción se puede demostrar con un método apropiado (HPLC, ELISA, Delvotest, etc.), cuando se administran a los animales de laboratorio.
- Un "residuo marcador" es aquel cuya concentración disminuye en comparación con la concentración de residuos totales en los tejidos, los huevos o la leche. Debe existir un método específico de análisis cuantitativo con la sensibilidad necesaria para determinar su concentración.

### 1.2. Información necesaria sobre los fármacos a evaluar.

#### 1.2.1. Características generales.

El FUV a evaluar debe estar bien caracterizado en lo que se refiere al principio activo y a sus principales impurezas. Se necesitan detalles sobre las características químicas y físicas, en lo posible habrá que describir el proceso de elabo-

ración y demostrar la continuidad y calidad del producto acabado. Además se exige la siguiente información (20,25):

- La concentración de residuos totales, extractables y biodisponibles en el músculo, el hígado, los riñones, la grasa, la leche y los huevos, con un tratamiento o después de un período de abstinencia determinado.
- La identidad química de los residuos.
- La potencia biológica y toxicológica de los principales metabolitos.
- La IDA del compuesto.
- La MCR.

#### 1.2.2. Modalidades de empleo.

Se debe presentar información sobre la modalidad de empleo de cada fármaco, los fines para los que se emplea el producto, las dosis utilizadas, los métodos de administración, las especies objetivo de aplicación y el período de abstinencia recomendado (20,25).

#### 1.2.3. Características farmacológicas.

Se debe disponer de información sobre la actividad farmacológica de la sustancia; es decir, el grado y velocidad de absorción, la distribución, fijación o localización en los tejidos, la biotransformación y excreción (farmacocinética); así como también sobre los efectos bioquímicos y fisiológicos de los fármacos y sus mecanismos de acción o farmacodinamia (20,25).

#### 1.2.4. Criterios analíticos.

Se debe especificar los métodos de análisis que se necesitan para detectar, cuantificar e identificar los residuos del FUV y considerar adicionalmente los estudios toxicológicos y metabólicos de los productos farmacéuticos. Es preciso evaluar los resultados obtenidos con los métodos analíticos, de acuerdo con parte o con la totalidad de los siguientes criterios: exactitud, precisión, especificidad, sensibilidad, duplicidad, fiabilidad y relación costo - eficacia (20,25).

#### 1.2.5. Estudios farmacocinéticos.

Antes de poder evaluar la inocuidad de los residuos de un FUV, se necesitan estudios metabólicos apropiados en el animal productor de alimentos para poder determinarlos y cuantificarlos. Habrá que examinar la farmacocinética de los residuos desde el momento de administración del fármaco, hasta cuando los animales entran en la cadena alimentaria humana (20,25).

Quizá se necesiten estudios farmacocinéticos en las especies de animales empleadas para los

bioensayos o investigaciones toxicológicas, con el fin de asegurarse que esos animales de laboratorio estén expuestos a la misma gama de compuestos que los seres humanos consumen en los productos de origen animal (20,25).

#### 1.2.6. Información toxicológica.

Cualquiera que sea el producto a evaluar, es indispensable disponer de datos toxicológicos sobre los residuos de mayor importancia encontrados en las especies productoras de alimentos, es decir, el compuesto de origen y sus metabolitos. La evaluación de la inocuidad de un residuo dependerá de su concentración, su biodisponibilidad y su toxicidad potencial aguda o crónica (24,25).

#### 1.2.7. Estudio sobre eliminación de residuos en condiciones prácticas.

Los ensayos prácticos deben ajustarse a los siguientes criterios (20,25):

- El modo de administración, la dosis y la formulación del fármaco deben ser los mismos propuestos para el (los) uso (s) que se pretende dar en el caso de animales productores de alimentos.
- Los grupos deben ser suficientemente grandes para realizar una buena evaluación estadística de la información.
- Después de tratar los animales, se recogen los tejidos y líquidos biológicos para el análisis de residuos, de manera que se pueda recomendar un período de abstinencia determinado.

#### 1.2.8. Concentración admisible de residuos.

Cuando se establece una IDA, la consideración de la ingesta estimada de alimentos pertinente por parte de los seres humanos permite determinar la concentración inocua y admisible de residuos en los respectivos tejidos de origen animal. Si la concentración de residuos estimada a partir de ensayos supervisados (cuando se administra el fármaco según buenas prácticas veterinarias), es inferior a la que se considera toxicológicamente admisible, la determinada por la buena práctica señalará la Concentración Admisible de Residuos (CAR) recomendada por el Codex, siempre y cuando haya métodos prácticos para el análisis de los residuos (20,25).

Si la concentración de residuos encontrada en la práctica es superior a la que se ha determinado admisible, quizás sea necesario modificar el empleo del fármaco en los animales productores

de alimentos, para reducir la concentración de residuos en los tejidos comestibles a un índice admisible. Entre las posibles modificaciones está la prolongación de los períodos de abstinencia, que depende del cambio de la dosificación del fármaco o de su método de administración (20,25).

#### 1.2.9. Aspectos microbiológicos.

Para el establecimiento de los límites de tolerancia de los residuos de ciertos agentes quimioterapéuticos en los alimentos, es preciso tener en cuenta las propiedades antimicrobianas de los residuos. Dichas propiedades se convertirán en el factor determinante de evaluación de la inocuidad cuando la toxicidad de las sustancias que se pretende considerar (por ejemplo antibióticos  $\beta$  - lactámicos) es tan baja que sus residuos en los alimentos podrían tolerarse (20,25).

La preocupación por la inocuidad de estos alimentos se centra en la posibilidad de que los residuos de agentes antimicrobianos ingeridos por medio de alimentos de origen animal constituyan o no un riesgo para la salud humana, al ejercer presión selectiva en la flora intestinal y, de esa forma, favorecer la proliferación de microorganismos con resistencia natural o adquirida, así como también su potencial alergénico (20,25).

#### 1.3. Proceso para la adopción de decisiones en el establecimiento de las MCR recomendadas.

Al recomendar las MCR de un compuesto determinado, se tienen en cuenta (22):

1. Los resultados de los estudios toxicológicos.
2. Los resultados sobre residuos marcados con sustancias radioactivas.
3. La biodisponibilidad de los residuos ligados.
4. Los tejidos seleccionados.
5. La existencia de un marcador para determinar las concentraciones inocuas de residuos.
6. Los datos sobre residuos de FUV bien administrados.
7. Los períodos de abstinencia necesarios para el debido agotamiento de residuos y los métodos prácticos de análisis de residuos.

El primer paso para establecer la MCR recomendada es la determinación de una IDA con base en la información toxicológica disponible (22).

#### 1.4. Biodisponibilidad.

La importancia biológica de los residuos de FUV en los alimentos depende del gasto de absorción de esos residuos al consumir los alimentos. Por falta de información fidedigna sobre residuos, cabe suponer que estos están biodisponibles y que su potencia es igual a la de su componente más tóxico (21,25).

La generación de datos pertinentes para evaluar la biodisponibilidad exige, por lo general, ensayos de alimentación con tejidos completos, extractos tisulares y tejidos «sometidos a extracción» (los tejidos restantes después de ese proceso) provenientes de animales productores de alimentos a los que se les ha dado compuestos marcados con sustancias radioactivas. Los resultados de los estudios químicos de residuos pueden proporcionar información complementaria que sería útil para evaluar la biodisponibilidad de esos compuestos. Estos estudios, realizados en diversas condiciones de extracción, pueden incluir la identificación y cuantificación de componentes de los residuos (21,25).

Los procesos de extracción en los que se trata de imitar los mecanismos de absorción que ocurren en el conducto gastrointestinal son valiosos, pero en la actualidad no se consideran suficientemente precisos para proporcionar información fidedigna sobre biodisponibilidad. Una vez que se obtenga, la información de biodisponibilidad, este valor se puede emplear para determinar la importancia toxicológica de los residuos; cuando la ingesta de residuos totales es inferior a la IDA, no se necesita considerar detenidamente el asunto de la biodisponibilidad, pero cuando es superior a la IDA, es preciso considerar el aporte de cada compuesto a la toxicidad general de los residuos, en lo que respecta a cantidad y potencia (21,25).

Los estudios de biodisponibilidad deben aportarse por los fabricantes de productos farmacéuticos al Codex. Nos debemos preocupar cada vez más por la presencia de residuos de FUV en los alimentos y por que no se han determinado las MCR en muchos de ellos, por lo tanto, se debe instar a la industria farmacéutica y a las entidades que les corresponda a presentar información toxicológica y específicamente sobre los residuos para evaluar su real inocuidad (21,25).

### 1.5. Factores alimentarlos e información de ingesta.

Un factor importante que se debe considerar al establecer las MCR en los diversos tejidos comestibles y otros productos de origen animal es la cantidad de alimento consumido. Se han empleado los siguientes valores de ingesta diaria para una persona de 60 kg de peso: 300 g de carne (como tejido muscular), 100 g de hígado, 50 g

de riñones, 50 g de grasa de los tejidos, 100 g de huevo y 1,5 L de leche (21).

Es importante disponer de métodos de análisis rápidos y seguros para el control reglamentario de los residuos de FUV en los tejidos de animales productores de alimentos, confirma la validez de esos métodos y obtener la información correspondiente (21).

## 2. Evaluación del riesgo microbiológico causado por residuos de medicamentos antimicrobianos en los alimentos.

Al evaluar la inocuidad de los residuos de medicamentos antimicrobianos, es preciso considerar el riesgo particular de su actividad quimioterapéutica, además de sus propiedades farmacológicas. La actividad antimicrobiana podría convertirse en el factor determinante de dicha evaluación si la toxicidad de la sustancia que se debe considerar es tal que se podría tolerar mayores concentraciones de residuos en los alimentos desde el punto de vista toxicológico (22,23).

Al evaluar el riesgo microbiológico es preciso considerar la flora intestinal del consumidor y las bacterias empleadas en la industria procesadora de alimentos (22,23).

### 2.1. Riesgos microbiológicos para una flora intestinal.

Es importante considerar si los agentes antimicrobianos ingeridos en los alimentos de origen animal representan un peligro para la salud humana al ejercer presión selectiva en la flora intestinal, con lo que favorecen la proliferación de microorganismos con resistencia natural o adquirida (22).

Al evaluar el efecto de los residuos de antibióticos en la flora intestinal del hombre es preciso tener en cuenta que existen aproximadamente  $10^{11}$  microbios/g de heces, de los cuales más del 90 % corresponden a bacterias anaerobias y que la ecología bacteriana genera importantes «efectos de barrera» para evitar la entrada de agentes extraños (22).

A falta de estudios *in vivo*, para las evaluaciones de inocuidad se pueden emplear estudios *in vitro* como los de la Concentración Inhibitoria Mínima (CIM). Sin embargo, al establecer las MCR con base en las CIM en condiciones nor-

males hay que tener en cuenta el efecto del pH intestinal, la anaerobiosis, la reabsorción, la degradación de antibióticos en el intestino y el volumen del bolo de alimento ingerido que contiene los residuos del medicamento antimicrobiano (22).

### 2.2. Riesgos microbiológicos para la industria de elaboración de alimentos.

Son importantes los efectos inhibidores de los residuos de medicamentos antimicrobianos usados en la fabricación de los derivados lácteos. Los residuos de antibióticos también pueden inhibir los cultivos empleados para producir yogur, queso y otros derivados lácteos (10,14,22), situación que parece ser muy frecuente en la industria lechera colombiana.

### 2.3. Potencial alergénico de los residuos de FUV en los alimentos.

Existen posibles riesgos para la salud humana originados de los residuos de FUV con propiedades alergénicas en los alimentos; varios medicamentos empleados en los productos farmacéuticos para uso humano y veterinario han producido reacciones alérgicas en el hombre. Sin embargo, pese al propagado empleo de los medicamentos veterinarios, son pocas las investigaciones en las que se trata la posible relación que guardan los residuos de esos productos con las reacciones alérgicas de los consumidores o con la resistencia de los microorganismos (8,22,27,31).

#### 2.3.1. Naturaleza de la hipersensibilidad.

Las reacciones alérgicas son del tipo I - II - III - IV (siendo la reacción anafiláctica la más frecuente) con los mecanismos de acción implícitos. En general, la sensibilización inicial de un individuo susceptible ocurre después de administrar trazas de un medicamento con potencial

alergénico y una confrontación subsiguiente puede provocar reacciones alérgicas. Estas reacciones alérgicas verdaderas producidas por medio del sistema inmune, deben diferenciarse de casos de intolerancia debidos a propiedades farmacológicas o toxicológicas y la idiosincrasia del medicamento, causadas por factores tales como deficiencias enzimáticas en la persona, lo cual conduce a una reacción adversa poco común (4,7,9,11,22).

### 2.3.2. Importancia de los FUV como causa de reacciones alérgicas.

Es poco probable que las mínimas cantidades de un medicamento con potencial alergénico que se puedan encontrar como residuos en los alimentos de origen animal, causen sensibilización, y que ésta sólo pueda ocurrir después de la exposición a cantidades relativamente grandes de un medicamento alergénico, por ejemplo, después del uso de un producto para seres humanos o de la exposición en el trabajo. Sin embargo, en teoría, la pequeña cantidad de un medicamento alergénico que se encuentre en forma de residuos podría provocar una reacción alérgica en una persona ya sensibilizada, aunque algunos alérgenos preformados (como los conjugados de penicilina y proteína) probablemente tendrían una absorción baja después de la ingestión (5,22,26).

Se han publicado muy pocos informes de reacciones alérgicas relacionadas con la exposición de los consumidores a los residuos de antibióticos en la leche, pero la información disponible sugiere que existe una relación entre los

residuos de BP en los productos lácteos (principalmente la leche) y las manifestaciones de urticaria crónica. Lamentablemente, raras veces se ha confirmado con procedimientos analíticos que el presunto alimento contenga penicilina, si bien en varios casos notificados la urticaria mejoró al tratar el alimento con penicilinas, lo que parece confirmar la presencia de una molécula similar a la BP (6,13,15,22).

El Codex sugiere los siguientes criterios para establecer una relación causal entre los residuos de FUV y la reacción alérgica de los consumidores (22):

- Que los residuos de FUV se encuentren en los alimentos causantes de la reacción alérgica,
- que el paciente no sea alérgico a esos alimentos cuando no contienen residuos de FUV,
- que pueda demostrarse que la causa de la reacción es un mecanismo inmunológico y
- que el residuo del medicamento encontrado corresponda al usado en los animales.

Aunque no se ha podido determinar cuáles son las dosis mínimas que producen esos efectos, las reacciones de hipersensibilidad debidas a la ingestión de alimentos de origen animal que contienen residuos de medicamentos con propiedades alergénicas son de poca importancia para la salud pública. Sin embargo pueden ocurrir reacciones en individuos muy sensibles, por lo tanto, se recomienda mantener las concentraciones más bajas posibles de residuos de medicamentos con propiedades alergénicas conocidas o presuntas, particularmente penicilina y otros antibióticos tipo  $\beta$ -Lactámicos (3,6,12,22,32).

## 3. Antimicrobianos y vigilancia de la resistencia.

La creciente prevalencia de cepas de bacterias patógenas comunes resistentes a los antimicrobianos ampliamente disponibles y relativamente baratos está, en muchos casos, reduciendo peligrosamente la eficacia de aquellos. Es importante y urgente que se lleven a cabo procedimientos de laboratorio más sistemáticos y coordinados para vigilar la sensibilidad antimicrobiana. Es indispensable conocer los grados de prevalencia de sensibilidad para seleccionar y usar los antimicrobianos de manera adecuada y para formular políticas adecuadas de prescripción; sin estos datos podría peligrar la

salud de los pacientes. Si no se poseen las instalaciones adecuadas para vigilar la resistencia habrá que recurrir a la información clínica sobre la falta de eficacia de un determinado antimicrobiano contra una enfermedad infecciosa en humanos a fin de modificar el tratamiento farmacológico en los animales (18,22).

Es cada vez más común la aparición de importantes patógenos que en las pruebas de sensibilidad demuestran haber desarrollado resistencia a todos los medicamentos esenciales normalmente usados (11,22).

#### 4. Toxicidad, resistencia y aspectos de salud pública.

Las propiedades tóxicas directas de algunos antibióticos son mínimas; sin embargo, la capacidad para provocar reacciones de hipersensibilidad en animales o en la especie humana requiere alguna consideración. Estos efectos pueden ocurrir con las penicilinas naturales, semisintéticas o sintéticas; la hipersensibilidad va desde reacciones cutáneas, suaves y transitorias hasta choque anafiláctico fatal; es considerada una de las causas más comunes de alergia a los fármacos. Cantidades extraordinariamente pequeñas de BP, sus metabolitos o productos de

degradación son suficientes para sensibilizar o provocar reacción de hipersensibilidad en ciertos organismos (1,2,6,22).

Un porcentaje significativo de la población humana, aproximadamente el 10%, muestra reacciones de hipersensibilidad a los antibióticos. La fuente inicial de la exposición puede ser en forma terapéutica o por consumo de leche, productos lácteos, carnes contaminadas, sus metabolitos o productos de degradación (7,22).

#### 5. Métodos para la detección de antibióticos

Las técnicas más utilizados para detectar la presencia de antibióticos en los alimentos de origen animal son:

- Prueba de inhibición microbiana: Disco Assay, Delvotest P y SP, Charm Assay, LAST
- Inmunoensayos con conjugados enzimáticos (ELISA): EIA Quantitative Detection Kits, CITE Betalactam Test Kit, E-Z Screen Quick Cards, BR Test AS, Signal Quick Cards, Penzime
- Ensayos de unión competitiva a receptores: Charm Test 11, Charm Cows Test
- Ensayos Cromatográficos: On Side Test, HPLC, Cromatografía de Gases, Cromatografía líquida, Cromatografía ion-paired
- Otros métodos: Método Conductímetro, Valio T-101, Aria microtest, Lac Tek, Electroespectrofotometría de masas, On Farm Screening Test, Ultravioleta, LUMAC

#### Agradecimientos

A los profesores Francisco Javier Gutierrez y Fabio Nelson Zuluaga, profesores de la Universidad de Antioquia.

#### Summary

*As a consequence of Veterinary practice, there is a chance of antibiotic contamination on food animal products (like therapeutic agents, disease preventive aditives and growth promotors); furthermore, there are pharmaceuticals in use, that do not have complete information in regarding to their residues, innocuousness or without sufficient evaluation, because of the lack of proper toxicological research evaluation.*

*For the reasons above mentioned, it is important that the health personnel that is innolved with food animal products detect veterinary pharmaceutical residues, be aware and trained to according to the mixed committe of FAO/OMS of food and aditive experts.*

## Referencias

1. Ackroyd JF. Skin test for penicillin hypersensitivity. *Lancet*. 1989; 1: 335.
2. Adams JB. Results of drug screening from a producer's view. *J Dairy Sci* 1994; 77: 1933-1935.
3. Audicana, M; Allergic reactions to betalactams: studies in a group of patients allergic to penicillin. *Allergy* 1994; 49: 108 -113.
4. Audicana, M; et al. Immediate hypersensitivity reactions to penicillin and related antibiotics. *Clin Exp Allergy* 1989; 19: 556-558.
5. Audicana, M; et al. Determination of specific IgE antibodies to benzylpenicillin and amoxicillin in sera from patients allergic to beta-lactams. *Int Arch Allergy Appl Immunol* 1991; 94: 376.
6. CCIS. Computerised Clinical Information. Systems. MICROMEDEX, INC. Drugdex. Drug information. 1995.
7. Hardman JG. Goodmans and Gilmans The Pharmacological Basis of Therapeutics. 9a ed. New York: McGraw-Hil. 1996, 1905 p.
8. Heeschen W. Bluthgen AH. Veterinary drugs and pharmacologically active compounds. En: Monograph on residues and contaminants in milk and milk products. 1991, 16-83. Brusseis, Belgium.
9. Hunter DA Hunter WJ. Penicillin allergies. *Am-J-Hosp-Pharm*.1994.
10. James J., Burks W. Foods. *Immunol All Clin North Am*. 1995; 15. 477 - 487.
11. Kerr JR. Penicillin allergy: a study of incidence as reported by patients. *Br J Clin Pract* 1994; 48: 5-7.
12. Kucers A, Bennett N. The use of Antibiotics, 4th ed. JB Lippincott Company, Philadelphia, 1987.
13. Lin R A perspectives on penicillin allergy. *Arch Intern Med* 1992; 152: 930-7.
14. Magdoub M. et al. Milk preparedness for bacterial growth in relation to environmental contaminants. En: *Ann Agric Sci*. 1993 No 1, 97 - 110.
15. McEwen SA; Black WD and Meek AH. Antibiotic residue prevention methods, farm management and occurrence of antibiotic residues in milk. En: *Jou Dairy Science*. 1991, 74: 7, 2128 - 2137.
16. McEwen SA; Black WD and Meek AH. The epidemiology of antibiotic residues (inhibitors) in milk. En: *Hig Agr Res*. 1991,14:4, 8 -11.
17. McEwen SA; Black WD and Meek AH. Antimicrobial handling practices on dairy farms and the occurrence of drug residues in milk a mail survey. En: *Healthy animals, safe foods, healthy man*. 1990, 118-121.
18. Miles,AM and Bain,B. Penicillin anaphyiaxis: a review of sensitization, treatment and prevention. En: *J Ass Acad Minor Phys*. 1992; 3 (2): 50-6.
19. Oliver,SP; et al. Residues in milk and nonlactating mammary secretions following antibiotic therapy during lactation and at drying off. En: *Tennessee Farm and Home Science*. 1991, No. 159, 10-16.
20. OMS. Evaluación de ciertos residuos de FUV en los alimentos (32o Informe de Comité Mixto FAO/OMS de Expertos en Aditivos de Alimentos). OMS, Serie de Informes Técnicos, No 763, 1988.
21. OMS. Evaluación de ciertos residuos de FUV en los alimentos (34º Informe de Comité Mixto FAO/OMS de Expertos en Aditivos de Alimentos). OMS, Serie de Informes Técnicos, No 788, 1989.
22. OMS. Evaluación de ciertos residuos de FUV en los alimentos (36o Informe de Comité Mixto FAO/OMS de Expertos en Aditivos de Alimentos). OMS, Serie de Informes Técnicos, No 799, 1990.
23. OMS. Evaluación de ciertos residuos de FUV en los alimentos (38o Informe de Comité Mixto FAO/OMS de Expertos en Aditivos de Alimentos). OMS, Serie de Informes Técnicos, No 815, 1991.
24. OMS. Evaluación de ciertos residuos de FUV en los alimentos (40o Informe de Comité Mixto FAO/OMS de Expertos en Aditivos de Alimentos). OMS, Serie de Informes Técnicos, No 832, 1993.
25. OMS. Principles for the safety assessment of food additives and contaminants. Ginebra, OMS, 1987 (WHO Environmental Health) Criteria, No 70.
26. Ormerod, AD; Reid,TM and Main,RA. Penicillin in milk its importance in urticaria. En: *Clin Allergy*. 1987 May; 17 (3): 229-34.
27. Preston, SL; Briceland, LL and Lesar, TS. Accuracy of penicillin allergy reporting. En: *Am-J-Hosp-Pharm*. 1994 Jan; 51(1): 79 - 84.
28. Salam-Abdullah,A; Rahman-Omar,A and Rajion,MA. Antibiotic residues in cows milk. En: *Jou Veter Malaysia*. 1991, 3: 1-2, 59-63.

29. Seymour EH; Jones GM and McGilliard ML. Persistence of residues in milk following antibiotic treatment of dairy cattle. En: *Jou-Dairy Scie.* 1988, 71: 8, 2292 - 2296.
30. Tengowski MW. Residues in milk and some of their implications. En: *Bovine Practitioner.* 1991, No. 26, 125-128.
31. Tengowski MW, Silviu-Dan, F and Ramgro, C. Accelerated cell-mediated immune reactions in penicillin allergy. En: *J Alle Clin Imm.* 1993, Oct; 92 (4): 626-628.
32. Weiss, ME and Adkinson, NF. Immediate hypersensitivity reactions to penicillin and related antibiotics. En: *Clin Allergy.* 1988 Nov; 18 (6): 515-40.