

# DETERMINACIÓN DE RESIDUOS DE CLORANFENICOL Y SULFAMIDAS EN LECHE DE LARGA DURACIÓN, EN LA CIUDAD DE MARACAY, VENEZUELA

## Determination of Residues of Chloramphenicol and Sulfamides in Long-Term Milk, in the City of Maracay, Venezuela

*Elena del Carmen Briceño-Ferreira<sup>1</sup>, Rebeca Gabriela Brito-Echenique<sup>2</sup>, Hilary Yurierh Díaz-Rivera<sup>2</sup>, Jacqueline Maritza Colina-Martínez<sup>1</sup>, Gema Carolina Maniglia-Mérida<sup>1</sup> y Darwuin Arrieta-Mendoza<sup>1</sup>*

<sup>1</sup>*Cátedra de Farmacología. Facultad de Ciencias Veterinarias, Universidad Central de Venezuela.*

<sup>2</sup>*Escuela de Bioanálisis, Facultad de Ciencias de la Salud, Universidad de Carabobo, sede Aragua Maracay, Venezuela. edelcbf@hotmail.com. darwuin@yahoo.com*

### RESUMEN

La leche de vaca es considerada como parte de los alimentos básicos para el gran consumo humano, pero debido a su gran susceptibilidad de contaminarse con medicamentos veterinarios, amerita rigurosos controles sanitarios por el riesgo para la salud, produciendo toxicidad aguda o crónica, efectos mutagénicos y carcinogénicos, reacciones alérgicas, resistencia bacteriana y alteraciones de la flora comensal, entre otros. En consideración al problema que representa para la salud humana, el uso inadecuado de antimicrobianos en las actividades pecuarias, el presente trabajo se realizó con el fin de determinar residuos de antimicrobianos cloranfenicol y sulfamidas (sulfatiazol, sulfamerazina, sulfametazina y sulfametoxazol) en leches bovinas de larga duración, tanto completas como descremadas, comercializadas en la ciudad de Maracay, estado Aragua, Venezuela. Para la determinación de dichos residuos se empleó como técnica, la Cromatografía Líquida de Alta Resolución (HPLC, por sus siglas en inglés), para lo cual se tomaron doce muestras de las leches más comercializadas en los supermercados de Maracay, durante el período septiembre 2015–marzo 2016. Los resultados de la investigación mostraron que, en el 100% de las muestras de leche de larga duración no se detectaron residuos de cloranfenicol. En seis muestras de leche descremada de larga duración, no hubo presencia de residuos de ninguna de las sulfamidas investigadas; sin embargo, se detectaron residuos de sulfatiazol y sulfametazina en el 50% de las muestras de leche completa de larga duración. Los residuos cuantificados superaron los límites máximos de residuos (LMRs) establecidos por las instituciones internacionales, como el Comité Mixto FAO/OMS de Expertos en Aditivos Alimentarios y el Comité del Codex sobre Residuos de Medicamentos Veterinarios en los Alimentos.

**Palabras clave:** Cloranfenicol; sulfamidas; leche; HPLC.

### ABSTRACT

Cow milk is considered as part of the staple foods, due to the great human consumption, but because of its great susceptibility to contamination with veterinary drugs, it requires rigorous sanitary controls since there is a risk to health, producing acute or chronic toxicity, mutagenic and carcinogenic effects, allergic reactions, bacterial resistance, and alterations to the bacterial flora, among others. Taking into consideration the risk to human health of the inappropriate use of antimicrobials in livestock activities, the present work was carried out to determine antimicrobial residues of chloramphenicol and sulphonamides (sulfathiazole, sulfamerazine, sulfamethazine, and sulfamethoxazole) in long-life complete and skim cow milks, marketed in the City of Maracay, State of Aragua, Venezuela. For the determination of residues of these antimicrobial agents, the High Resolution Liquid Chromatography (HPLC) technique was used, for which twelve samples of the most marketed milks in the supermarkets of Maracay were taken during the period September 2015–March 2016. The results of the investigation showed that in 100% of the samples of long-life milks, no residues of chloramphenicol were detected. In six samples of long-life skim milks, no residues of any of the sulphonamides investigated were found; however, sulfathiazole and sulfamethazine residues were detected in 50% of the long-life whole milk samples. The quantified residues exceeded the maximum residue limits (MRLs) set by international institutions, such as the Joint FAO/WHO Expert Committee on Food Additives and the Codex Committee on Residues of Veterinary Drugs in Foods.

**Key words:** Chloramphenicol; sulphonamides; milk; HPLC.

## INTRODUCCIÓN

La leche es el producto de la secreción mamaria obtenido por uno o varios ordeños de animales lecheros, sin agregación o extracción de sus componentes, destinada para el consumo humano en forma de leche líquida o mediante elaboración ulterior [10]. Es considerada como parte de los alimentos básicos por el consumo humano, representando el grupo de alimentos que posee mayor riesgo para la salud del consumidor, por su gran susceptibilidad a contaminarse y transmitir enfermedades, debido a la presencia de microorganismos y de contaminantes, tales como medicamentos veterinarios, hormonas, plaguicidas y antibióticos o antimicrobianos [24].

Los antimicrobianos son comúnmente empleados en la industria pecuaria con fines terapéuticos, profilácticos y como promotores del crecimiento [8]. Es importante resaltar que uno de los principales usos de los antimicrobianos es el tratamiento de ciertas enfermedades infecciosas de las vacas (*Bos taurus*) lecheras, como la mastitis, la neumonía, la pododermatitis, entre otras [37]; posteriormente, dichos contaminantes son expulsados a través de la leche y, finalmente, permanecen en la misma como residuos de fármacos o sus metabolitos [24].

La industria farmacéutica veterinaria ofrece varios productos contra la mastitis, entre los que se encuentran los siguientes: penicilinas, estreptomina, bacitracina, neomicina, polimixina B, tetraciclinas, cloranfenicol, eritromicina y novobiocina [35].

Después de administrar un medicamento a un animal, tiene lugar un proceso metabólico que favorece su eliminación y, en términos generales, la mayor parte del producto y de sus metabolitos, se excretan por la orina, las heces y la leche [22]; ésta última constituye también una vía natural de eliminación para los antimicrobianos y sus metabolitos, y la cantidad presente depende frecuentemente de la dosis y vía de aplicación, cantidad de leche producida, tipo y grado de afección mamaria y tiempo que media entre el tratamiento y el ordeño [36].

En efecto, para que se puedan aprovechar los alimentos obtenidos de un animal que ha sido tratado, es preciso tener en cuenta el “tiempo de espera”, o periodo de retiro, que es una norma esencial para cada medicamento administrado a animales destinados al consumo humano, cuyo respeto es necesario para evitar la presencia de residuos en los alimentos por encima de los Límites Máximos de Residuos (LMRs) establecidos para cada fármaco y producto alimentario [34].

En Venezuela, se asume como LMRs para los medicamentos en la leche, los establecidos por el Comité Mixto FAO/OMS de Expertos en Aditivos Alimentarios (JECFA) y el Comité del Codex sobre Residuos de Medicamentos Veterinarios en los Alimentos. En su reunión 35 del año 2012, se estableció como LMR para las sulfamidas en leche de vaca, 100 microgramos (ug) / litros (L), mientras que para el cloranfenicol, la norma indica que debe ser

no detectables [11].

Generalmente la leche se destina a abastecer a industrias lácteas que emplean comúnmente procesos térmicos, como la pasteurización, cuya finalidad es la eliminación de diversos microorganismos que ésta contenga, y su posterior comercialización, para ser adquirida por los consumidores. Es importante resaltar que los procesamientos térmicos como la pasteurización, esterilización o ultrapasteurización (UHT, por sus siglas en inglés) no eliminan los residuos de medicamentos antimicrobianos, o eliminan solo una proporción muy baja debido a que dicho procesamiento no inactiva el principio activo de éstos, lo cual facilita que puedan llegar al consumidor [5, 6, 21, 27, 29, 34].

En razón a lo anterior, no es una opción someter la leche contaminada a dichos procesos, ya que un litro (L) de leche contaminada con antimicrobiano es capaz de contaminar otros dos mil L de leche, aún si son sometidos a procesos de pasteurización; por otra parte, la UHT constituye un proceso más efectivo en la eliminación parcial de los residuos de antimicrobianos [5]; sin embargo, la esterilización de la leche en su envase provoca pérdidas importantes (37,4-100%) en todos los antibióticos betalactámicos, tetraciclinas y sulfonamidas, excepto para la sulfadimetoxina (6,5%) y sulfatiazol (9,9%). Esto significa que, la mayor parte de los tratamientos térmicos no actúan como barrera para impedir la llegada de sustancias antimicrobianas al consumidor y, por ello, resulta necesario aplicar correctamente las medidas preventivas y de control, a lo largo de toda la cadena de producción de leche, para evitar el riesgo potencial de la presencia de estas sustancias [34].

Lo anteriormente mencionado deja entrever un problema de salud mundial; los residuos de medicamentos veterinarios en los alimentos de origen animal generan productos de baja calidad y constituyen un riesgo para la salud de los consumidores, produciendo toxicidad aguda o crónica, efectos mutagénicos y carcinogénicos, desórdenes en el desarrollo corporal, reacciones alérgicas, fenómenos de resistencia bacteriana y alteraciones de la flora comensal, entre otros [12, 20, 35, 39].

Con relación a los efectos tóxicos, es importante mencionar al cloranfenicol. Los residuos de cloranfenicol en carne y leche, constituyen un problema de salud pública porque pueden causar anemia aplásica y síndrome gris en humanos; además, el uso del cloranfenicol en vacas lecheras ha sido relacionado en humanos con infecciones por *Salmonella* resistentes al cloranfenicol [38]. Se han encontrado residuos en leche hasta 36 horas (h) después de la administración intravenosa o intramuscular en animales sanos; pero este tiempo puede prolongarse durante la mastitis [23]. En Venezuela, el cloranfenicol está prohibido en animales cuyos productos estén destinados al consumo humano según la Resolución 34.100 de 1998, del Ministerio de Agricultura y Cria [25].

Los residuos de sulfamidas (sulfadimetoxina, sulfametazina, sulfametoxazol) que se emplean en el tratamiento de infecciones coccidiales, bacterianas y también como agentes promotores del crecimiento, pueden causar reacciones de hipersensibilidad, principalmente erupción en la piel; sin embargo, se desconocen las manifestaciones anafilácticas ocasionadas por este tipo de residuos [20]. Se considera que la sulfametazina posee propiedades carcinogénicas [30]. Es importante destacar que entre los residuos más comunes en la leche se encuentran las sulfamidas y los nitrofuranos [36].

Por otra parte, la resistencia bacteriana puede ser originada por el consumo constante de leche con bajas concentraciones de antibióticos, que suprimen el desarrollo de las bacterias más sensibles, facilitando la proliferación de las bacterias más resistentes [13]. Por tal motivo, el riesgo implícito en el consumo de contaminantes presentes en alimentos debe ser valorado a través del cumplimiento de las reglamentaciones existentes, para evitar el consumo de dosis tóxicas de sustancias adversas a la salud [20].

La presencia de residuos de antimicrobianos en la leche proveniente de vacas tratadas, es un tema de gran relevancia en la actualidad, por su gran repercusión sobre la salud de la población mundial; motivado a ello, diversos investigadores se han dedicado tanto nacional [2, 3, 14, 15] como internacionalmente [13, 16, 18, 28, 33, 36], al estudio de los mismos en alimentos de consumo humano.

En consideración al problema sobre la salud humana, que representa el uso inadecuado de antimicrobianos en las actividades pecuarias, el presente trabajo se realizó con el fin de detectar residuos de antimicrobianos, tales como cloranfenicol y sulfamidas (sulfatiazol, sulfamerazina, sulfametazina y sulfametoxazol), en leches de larga duración completas y descremadas, comercializadas en la ciudad de Maracay, estado Aragua, mediante el método de Cromatografía Líquida de Alta Resolución (HPLC).

## MATERIALES Y MÉTODOS

Se tomaron en forma aleatoria doce muestras: (seis completas y seis descremadas) de leche de larga duración de las marcas más comercializadas en los supermercados de la ciudad de Maracay, estado Aragua, Venezuela, durante el período septiembre 2015 - marzo 2016.

Todas las muestras se almacenaron en su envase original sin abrir, se identificaron y se conservaron en un congelador (Revco Scientific Inc. ULT 1386-3-A14, EUA), a -20 °C, hasta su posterior análisis.

### Preparación de los estándares y procesamiento de las muestras

La preparación de los estándares y la extracción de las muestras se hicieron siguiendo la metodología descrita por Gutiérrez y col. [17], basada en el método descrito por Pérez y col. [31], el cual se rige por el método oficial de la Association of Official Analytical Chemists (AOAC) 993.32 para múltiples residuos de antimicrobianos [1].

El fundamento de este método es la extracción selectiva de los residuos de antimicrobianos presentes en la leche, con una mezcla de cloroformo-acetona (2:1 v/v). Para la extracción se tomaron 10 mL de cada una de las muestras de leche y se le añadió 50 mL de solución de extracción, se realizó una replica de cada muestra. Los extractos fueron recogidos en placas de Petri, se llevaron a secar a una campana. y se disolvieron en solución amortiguadora de fosfato de potasio 0,1 M, desgrasándose por partición con hexano. La fase acuosa de la solución amortiguadora conteniendo los residuos de sulfonamidas y cloranfenicol se filtró en una membrana Millipore de 0,45 micrometros ( $\mu\text{m}$ ) y se inyectó al cromatógrafo de líquidos de alta resolución (HPLC marca Konik, Japon, detector UV, inyector manual 20  $\mu\text{L}$ , equipado con una columna 120 ODSB 5  $\mu\text{m}$ , 15 centímetros (cm) x 0,4 milímetros (mm), y se conectó a una computadora Compaq Presario PC SG3010 LA, EUA, para la obtención de la data de la separación de los residuos de antimicrobianos detectados. El límite de detección para todo los fármacos en estudio fue de 25 a 100 nanogramos ( $\text{ng/mL}$ ) y el porcentaje de recuperación para las sulfonamidas va desde 65,52% para el sulfatiazol a 93,94% para la sulfametazina según el método empleado [31].

### Análisis estadístico de los datos

El estudio propuesto fue una investigación de tipo descriptivo transeccional, debido a que la unidad de análisis fue observada en un solo punto en el tiempo, no manipulándose deliberadamente las variables, ni construyendo alguna situación, sino observando situaciones ya existentes [4, 19].

## RESULTADOS Y DISCUSIÓN

Con relación a la determinación de la presencia de cloranfenicol en leches descremadas y completas de larga duración, destinadas al consumo humano que se comercializan en los supermercados de Maracay, los resultados evidenciaron que en las muestras de las leches analizadas no se detectaron residuos de cloranfenicol, evidenciando un 100% de las muestras negativas a este antimicrobiano (TABLA I).

Estos resultados son similares a los obtenidos por Reina y Rondón [32], quienes determinaron residuos de cloranfenicol en leches de larga duración para consumo humano en el municipio Girardot de Maracay. Para tal fin, analizaron ocho muestras (siete descremadas y una completa) y todas resultaron negativas a la presencia del cloranfenicol.

**TABLA I**  
**CONCENTRACIONES DE CLORANFENICOL, SULFATIAZOL, SULFAMERAZINA, SULFAMETAZINA Y SULFAMETOXAZOL, DETECTADOS EN MUESTRAS DE LECHE DESCREMADA (D) Y COMPLETA (C) DE LARGA DURACIÓN, COMERCIALIZADA EN LA CIUDAD DE MARACAY, ESTADO ARAGUA, PERIODO SEPTIEMBRE 2015 - MARZO 2016**

Código de leche	Cloranfenicol (mg/L)	Sulfatiazol (mg/L)	Sulfamerazina (mg/L)	Sulfametazina (mg/L)	Sulfametoxazol (mg/L)
D1	ND	ND	ND	ND	ND
D2	ND	ND	ND	ND	ND
D3	ND	ND	ND	ND	ND
D4	ND	ND	ND	ND	ND
D5	ND	ND	ND	ND	ND
D6	ND	ND	ND	ND	ND
C1	ND	3,31±0,35	ND	12,34±0,67	ND
C2	ND	ND	ND	ND	ND
C3	ND	ND	ND	6,39±0,9	ND
C4	ND	ND	ND	ND	ND
C5	ND	0,93±0,45	ND	0,99±0,11	ND
C6	ND	ND	ND	ND	ND

**ND:** No detectables.

Al compararlos con los resultados obtenidos por Ascanio y col.[2], donde el 100 % de las muestras de leches resultaron positivas a la determinación de cloranfenicol, es de hacer notar que esos investigadores determinaron cloranfenicol por ELISA que se considera un método de *screening* [26], mientras que Reina y Rondón [32], así como, en la presente investigación, utilizaron la determinación por HPLC, que debido a su alta especificidad, sensibilidad y rango cuantitativo, permite una elevada confiabilidad y disminución de la aparición de resultados falsos-positivos, pudiéndose obtener límites de detección cercanos a 1 ppb en análisis de multiresiduos de antimicrobianos [26].

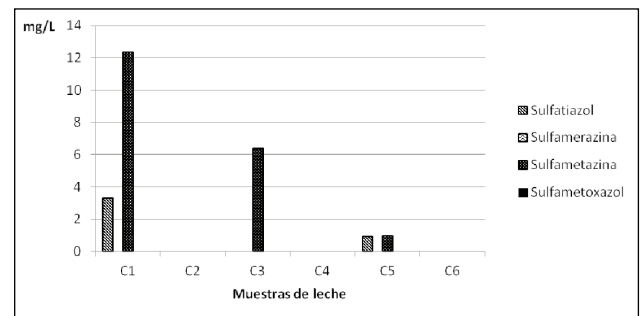
En investigaciones realizadas en otros países como México, Noa-Lima, y col. [27], evaluaron la presencia de residuos de antibióticos y quimioterapéuticos en leche cruda y pasteurizada en Jalisco y de un total de 264 muestras analizadas, en ninguna de ellas se detectaron residuos de cloranfenicol. En función de estos últimos resultados se puede inferir que, posiblemente el uso de cloranfenicol se está regulando y se está respetando el tiempo reglamentario para que sea excretado por el animal, para su uso.

En el estudio realizado se revela, que en las seis muestras de leche descremada analizadas, no se detectaron residuos de ninguna de las sulfamidas investigadas (sulfatiazol, sulfamerazina, sulfametazina y sulfametoxazol; TABLA I).

Es de hacer notar que en el caso de las muestras de leche completa (C1 y C5) que resultaron positivas a sulfamidas, también se analizaron leches descremadas de las mismas marcas (D1 y D5) y no se detectaron residuos de sulfamidas. Este resultado,

sumado a la no detección del cloranfenicol en estas muestras, permite presumir que el proceso de descremado de la leche ocasiona la extracción de los antimicrobianos, al retirar la mayor parte de la grasa, ya que éstos tienden a depositarse en éstas por sus propiedades fisicoquímicas y por su elevada liposolubilidad, como es el caso de las sulfamidas y el cloranfenicol [7].

En la TABLA I y FIG. 1 se observan las concentraciones de residuos de sulfatiazol, sulfamerazina, sulfametazina y sulfametoxazol, detectados en las muestras de leche completa de larga duración comercializadas en la ciudad de Maracay.



**FIGURA 1. CONCENTRACIONES DE SULFATIAZOL, SULFAMERAZINA, SULFAMETAZINA Y SULFAMETOXAZOL DETECTADOS EN MUESTRAS DE LECHE COMPLETA (C) DE LARGA DURACIÓN, COMERCIALIZADA EN LA CIUDAD DE MARACAY, ESTADO ARAGUA, PERIODO SEPTIEMBRE 2015 - MARZO 2016.**

Las concentraciones de residuos de antimicrobianos presentes en las muestras de leche completa de larga duración

analizadas (TABLA I), corresponden a las muestras C1 y C5, resultaron positivas a la detección de sulfatiazol y sulfametazina y C3 resultó positiva a sulfametazina, indicando que tres (50%) de las seis muestras de leche completa de larga duración que fueron analizadas, resultaron positivas a la detección de sulfamidas. Como puede observarse, las concentraciones de sulfamidas obtenidas en la investigación, fueron superiores a los LMRs de sulfamidas en leche, recomendados por el Codex *Alimentarius* [11].

Esos resultados concuerdan con los obtenidos por Gutiérrez y col. [17], quienes encontraron en la ciudad de México, elevadas concentraciones de sulfonamidas en la leche, con valores por encima de un 40% de contaminación en cada caso. Este había sido hasta la fecha, el único trabajo de monitoreo de sulfonamidas reportado en México. En el 2009, Noa-Lima y col. [27] evaluaron la presencia de residuos de antibióticos y quimioterapéuticos en leche cruda y pasteurizada en Jalisco, México, y detectaron residuos de al menos una sulfamida en el 7,5% del total de muestras analizadas y de éstas, siete tenían concentraciones de sulfamidas por encima de los valores de LMRs establecidos por el Codex *Alimentarius* para la leche.

La sulfonamida con más alta frecuencia de contaminación obtenida en ésta investigación fue la sulfametazina, lo que no se corresponde con los resultados detectados por otros autores quienes reportan que sulfatiazol y sulfamerazina fueron los más encontrados [9, 17, 27].

Este porcentaje de muestras positivas fue superior al detectado en el estudio efectuado por Henzenn [18] en Argentina, para la detección de diversos antibióticos y sulfamidas, reportando que de 3.309 muestras ensayadas, el 2,42 % resultó positivo a sulfamidas, 3,02 % a betalactámicos y 3,23 % a tetraciclina, concluyendo que los dos últimos son más frecuentes de hallarse, sin descartar la presencia de sulfamidas, pese a su resultado. La proporción de antimicrobianos en las muestras de leches procesadas, resultó ser bastante elevada, cuando se comparan con los resultados de Henzenn [18], pudiendo asociarse a la menor cantidad de muestras analizadas.

Por su parte, Díaz [13] realizó un estudio en Ecuador para constatar la presencia de sulfamidas residuales en la leche, seleccionando las marcas de mayor consumo en la ciudad de Riobamba, como Prolac y Avelina, marcas que son reconocidas internacionalmente. En su estudio, el 100% de las muestras de las marcas ensayadas (30) resultaron positivas a la detección, siendo superior al porcentaje reportado en el presente estudio. Sin embargo, cabe destacar que para la detección de antimicrobianos, emplearon un ensayo cualitativo que indicó la presencia o ausencia de sulfamidas en las muestras, siendo una metodología con menor sensibilidad, por lo que a pesar de que la proporción de antimicrobianos en este estudio fue menor, los niveles obtenidos en la presente investigación fueron superiores e incluso estuvieron por encima de los LMRs recomendados

por el Codex *Alimentarius* y por la Agencia Europea de Medicamentos (EMA) para la leche destinada al consumo humano, correspondiente a 100 µg/L; detección que resulta ser más confiable, por haberse llevado a cabo por HPLC.

Las concentraciones de residuos de antimicrobianos obtenidos en ésta investigación fueron las siguientes; sulfatiazol ( $3,31 \pm 0,35$  mg/L), sulfametazina ( $12,34 \pm 0,67$  mg/L), para la muestra C1; sulfametazina ( $6,39 \pm 0,9$  mg/L), para la muestra C3; sulfatiazol ( $0,93 \pm 0,45$  mg/L), sulfametazina ( $0,99 \pm 0,11$  mg/L), para la muestra C5 (TABLA I). Estos hallazgos permiten inferir y/o confirmar el uso inadecuado e irregular de dichos antimicrobianos, la falta de control y seguimiento en los sitios de producción e industrialización lechera por parte de los órganos competentes en el país, tomando en consideración los valores elevados que presentaron las muestras positivas, en función de los LMRs recomendados por la EMA para la sulfonamidas en leche (100 ppb o 100 µg/L) [7].

Los antimicrobianos como las sulfonamidas (comúnmente la sulfametazina), son los más empleados en vacas lecheras, por su utilidad en la prevención o tratamiento de enfermedades como la coccidiosis, mastitis, metritis, colibacilosis, poliartritis, infecciones respiratorias y toxoplasmosis; no obstante, al no respetar su tiempo de espera, la presencia de residuos de antimicrobianos, puede ocasionar diversos efectos adversos sobre la salud del consumidor de este producto, que van desde reacciones de hipersensibilidad, trastornos gastrointestinales, hasta alteraciones hematológicas [34], así como también efectos más severos, especialmente en el caso de la sulfametazina, ya que se considera que tiene propiedades cancerígenas [17].

Los efectos antes mencionados pueden repercutir sobre la salud del consumidor, ocasionando aparición de bacterias resistentes a las sulfas y otros antibióticos detectados en la leche y aumentando el riesgo de infecciones nosocomiales por bacterias resistentes, como consecuencia del tratamiento inadecuado de las vacas lecheras, bien sea por sobre exposición al fármaco, por no respetar los tiempos de espera para el mismo o por ausencia e inadecuada asesoría terapéutica sobre fármacos antimicrobianos ante problemas infecto-contagiosos de los rebaños de bovinos lecheros. Asimismo, por el incumplimiento de los lineamientos establecidos en el país por parte de los centros de producción e industrialización lechera y, sobre todo, la debilidad en el desarrollo de las competencias de organismos reguladores en Venezuela para garantizar la calidad de la leche y productos destinados al consumo humano.

## CONCLUSIONES

De los resultados obtenidos en ésta investigación, se puede concluir que: En todas las muestras de leche de larga duración analizadas, no se detectaron residuos de cloranfenicol.



En las seis muestras de leche descremada de larga duración analizadas, no se detectaron residuos de ninguna de las sulfamidas investigadas. Se evidenció la presencia de residuos de sulfatiazol y sulfametazina en el 50% de las muestras de leche completa de larga duración, comercializadas en la ciudad de Maracay, estado Aragua, durante el período septiembre 2015–marzo 2016, respectivamente. La cuantificación de residuos de sulfatiazol y sulfametazina detectados, superó los límites establecidos por las instituciones nacionales e internacionales (Codex Alimentarius, JECFA, la Administración de Drogas y Alimentos de Estados Unidos, EMEA).

Los hallazgos descritos en este trabajo, ponen en evidencia que se siguen usando, de manera inapropiada e irrespetando el tiempo de espera, estos antimicrobianos en el país.

## RECOMENDACIONES

Crear programas de vigilancia para la determinación de residuos de antimicrobianos prohibidos en leches destinadas al consumo humano. Crear programas de control del uso de medicamentos veterinarios de forma adecuada, especialmente en lo relativo a la dosificación y al tiempo de retiro de los fármacos que son usados en el ganado lechero.

## REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- [1] ASSOCIATION OF OFFICIAL ANALYTICAL CHEMISTS AOAC. Method 993.32 (Multiple sulfonamide residues in raw bovine milk). In: **Handbook of Official Analytical Methods of Analysis**. 16<sup>th</sup> Ed. Vol. 1. Pp 13. 1995.
- [2] ASCANIO, E.; SOGBE, E.; MELÉNDEZ, B.; BRICEÑO, E.; DÍAZ, C.T.; ASCANIO D., E.; ASCANIO D., C. Chloramphenicol residues in commercial milk produced for human consumption in Venezuela. **J. Vet. Pharmacol Ther.** 29:173-174. 2006.
- [3] ALLARA, M.; IZQUIERDO, P.; TORRES, G.; RODRÍGUEZ, B. Penicilina G en leche pasteurizada producida en el estado Zulia–Venezuela. **Rev. Científ. FCV-LUZ.** XII(6): 683-687. 2002.
- [4] ÁVILA, H.L. Investigación no experimental. En: **Introducción a la Metodología de la Investigación**. Ed. Electr. 2006. En línea:<http://www.eumed.net/libros/2006c/203/htm>. 05/07/2010.
- [5] BARRERA, A.; ORTEZ, E. Determinación de residuos de antibióticos  $\beta$ -lactámicos y tetraciclinas en leche cruda de cinco ganaderías ubicadas en el Municipio de San Luis Talpa y en leche pasteurizada. Universidad de El Salvador, Facultad de Ciencias Agronómicas, El Salvador, Trabajo de Grado. 70 pp. 2012.
- [6] BERRUGA, I.; ZORRAQUINO, M.A.; BELTRÁN, M.C.; ALTHAUS, R.L.; MOLINA, M.P. Efecto del calentamiento sobre la actividad antimicrobiana de betalámicos y tetraciclinas en la leche. **Rev. Mundo Lácteo y Cárnico**. Enero-febrero. Pp 15-20. 2010.
- [7] BOGGIO, J.; LITTERIO, N. Farmacocinética y residuos de antimicrobianos. 2010. Asociación Pro Calidad de la Leche y sus derivados. En línea: <http://www.aprocal.com.ar/wp-content/uploads/FarmacocineticaYResiduos.htm>.pd. 30/05/2016.
- [8] CAMACHO, L.; CIPRIANO, M.; CRUZ, B.; GUTIÉRREZ, I.; HERNÁNDEZ, P.; PEÑALOZA, I.; NAMBO, O. Residuos de antibióticos en leche cruda comercializada en la región Tierra Caliente de Guerrero, México. **Rev. Electr. Vet.**11(2):1-11. 2010.
- [9] CHUNG, H.H.; JUNG, L.; YUN-HEE, C. Analysis of sulfonamide and quinolone antibiotic residues in Korean milk using microbial assays and high performance liquid chromatography. **Food Chem.** 113(1): 297-301. 2008.
- [10] COMISIÓN DEL CODEX ALIMENTARIUS a. Leche y productos lácteos.2011. En línea:[ftp://ftp.fao.org/codex/Publications/Booklets/Milk/Milk\\_2011\\_ES.pdf](ftp://ftp.fao.org/codex/Publications/Booklets/Milk/Milk_2011_ES.pdf). 14/04/2016.
- [11] COMISIÓN DEL CODEX ALIMENTARIUS b. Límites Máximos de Residuos para Medicamentos Veterinarios en los Alimentos. 2012. Actualizado en la 35<sup>a</sup> Sesión de la Comisión del Codex *Alimentarius*. En línea: [ftp://ftp.fao.org/codex/weblinks/MRL2\\_s\\_2012.pdf](ftp://ftp.fao.org/codex/weblinks/MRL2_s_2012.pdf). 04/06/2016.
- [12] COTA-RUBIO, E.; HURTADO-AYALA, L.; PÉREZ-MORALES, E.; ALCÁNTARA-JURADO, L. Resistencia a antibióticos de cepas bacterianas aisladas de animales destinados al consumo humano. Revisión sistemática. **Rev. Iberoam. Cien.** 1(1):75-85. 2014.
- [13] DÍAZ, C.A. Determinación de residuos de antibióticos y sulfonamidas en seis marcas comerciales de leche de mayor consumo en la ciudad de Riobamba. Escuela Superior Politécnica de Chimborazo, Facultad de Ciencias Pecuarias. Ecuador. Trabajo de Grado. 80 pp. 2008.
- [14] FARÍA-REYES, J.F.; VALERO-LEAL, K.; D'POOL, G.; GARCÍA-URDANETA, A.; ALLARA-CAGNASSO, M. Sensibilidad a los agentes antimicrobianos de algunos patógenos mastitogénicos aislados de leche de cuartos de bovinos mestizos doble propósito. **Rev. Científ. FCV-LUZ.** XV (3): 227-234. 2005.
- [15] GOMEZ, M.; QUINTANA DE G., A.; DE NOBREGA, J.; ALVARADO, S. Determinación de residuos de tetraciclinas (oxitetraciclina, tetraciclina, demeclociclina, clortetraciclina y doxiciclina) en leches líquidas pasteurizadas, en polvo

y en fórmulas infantiles de venta en mercados del área metropolitana. **Rev. Fac. Farmacia.** 79(1-2): 77-86. 2016.

- [16] GUERRERO, D.; MOTTA, R.; GAMARRA, G.; BENAVIDES, E.; ROQUE, M.; SALAZAR, M. Detección de residuos de antibióticos  $\beta$ -lactámicos y tetraciclinas en leche cruda comercializada en El Callao. **Cien. Invest.** 12(2):79-82. 2009.
- [17] GUTIÉRREZ, R.; NOA, M.; DÍAZ, G.; VEGA, S.; GONZÁLEZ, M.; PRADO, G. Determination of the presence of 10 antimicrobial residues in Mexican pasteurized milk. **Intercien.** 30(5): 291-294. 2005.
- [18] HENSENN, H. Relevamiento de antibióticos en la leche procedente de pequeños tambos de la región centro de Santa Fe y su relación con la calidad higiénico-sanitaria y factores ambientales. Universidad Nacional del Litoral, Facultad de Ciencias Veterinaria Argentina. Tesis de Grado. 138 pp. 2013.
- [19] HERNÁNDEZ, R.; FERNÁNDEZ, C.; BAPTISTA, P. Diseños no experimentales de investigación. En: **Metodología de la Investigación.** 2<sup>da</sup> Ed. Editorial Interamericana McGraw-Hill, México. Pp 183-201. 1998.
- [20] LOZANO, M.; ARIAS, D. Residuos de fármacos en alimentos de origen animal: panorama actual en Colombia. **Rev. Colom. Cien. Pec.** 21(1):121-135. 2008.
- [21] MAGARIÑOS, H. Producción higiénica de la leche cruda. 2001. Una guía para la pequeña y mediana empresa. Producción y Servicios Incorporados S.A. Guatemala. En línea: <http://portal.oas.org/LinkClick.aspx?fileticket=wlyuTwR3IEc%3D>. 04/06/2016.
- [22] MARTIN-JIMENEZ, T. Metabolismo, excreción y modelos farmacocinéticos. En: BOTANA, L.M.; LANDONI, F.; MARTÍN-JIMÉNEZ, T. (Eds). **Farmacología y Terapéutica Veterinarias.** McGraw-Hill Interamericana. Madrid, España. Pp 44-54. 2002.
- [23] MARTINEZ-TEPPA, B. Cloranfenicol. En: **Antibióticos en Veterinaria.** 2<sup>da</sup> Ed. Editorial Multimar, Maracay, Venezuela. 226 pp. 1987.
- [24] MÁTTAR, S.; CALDERÓN, A.; SOTELO, D.; SIERRA, M.; TORDECILLA, G. Detección de antibióticos en leche: Un Problema de Salud Pública. **Rev. Salud Públ.** 11(4):579-590. 2009.
- [25] MINISTERIO DE AGRICULTURA Y CRÍA. VENEZUELA. Prohibición del uso del cloranfenicol y demás sustancias que lo contengan en animales cuyos productos estén destinados al consumo humano, bovinos de carne y leche, ovinos, caprinos, cerdos, aves, conejos, peces. Resolución 34.100 del 24/11/98. Caracas, 1pp. 1988.
- [26] MONTOYA, N. Análisis de residuos de cloranfenicol y nitrofuranos. 2002. Centro Nacional de Acuicultura e Investigaciones Marinas. En línea: <http://mail-cenaim.espol.edu.ec/publicaciones/quincenal/bquinc70.pdf>. 05/06/2016.
- [27] NOA-LIMA, E.; NOA, M.; GONZÁLEZ, D. G.; LANDEROS, P.; REYES, W. Evaluación de la presencia de residuos de antibióticos y quimioterapéuticos en leche en Jalisco, México. **Rev. Salud Anim.** 31(1):29-33. 2009.
- [28] ORTIZ, M. Detección de la presencia de aflatoxina M1 y antibióticos en leche cruda de las fincas de mayor producción del cantón Biblian. Universidad del Azuay. Ecuador. Tesis de Grado. 51 pp. 2014.
- [29] PARRAT, M.H.; PELÁEZ S., L.; LONDOÑO A., J.E.; PÉREZ A., N.; RENGIFO, B.G. Los residuos de medicamentos en la leche. Problemática y estrategias para su control. 2003. Corporación Colombiana de Investigación Agropecuaria-Corpoica. En línea: [http://agronet.gov.co/www/docs\\_si2/20061024154510\\_control%20estrategico%20residuos%20medicamentos%20en%20la%20leche.pdf](http://agronet.gov.co/www/docs_si2/20061024154510_control%20estrategico%20residuos%20medicamentos%20en%20la%20leche.pdf). 04/06/2016.
- [30] PAULSON, G.D.; FIEL, V.J.; GIDDINGS, J.M.; LAMOREUX, C.H.; Lactose conjugation of sulphonamide drugs in the lactating dairy cow. **Xenobiot.** 22:925-939. 1992.
- [31] PÉREZ, N.; GUTIÉRREZ, R.; NOA, M.; DÍAZ, G.; LUNA, H.; ESCOBAR, I.; MUNIVE, Z. Liquid chromatographic determination of multiple sulfonamides, nitrofurans and chloramphenicol residues in pasteurized milk. **J. AOAC Int.** 85(1):20-24. 2002.
- [32] REINA, W.; RONDÓN, J. Determinación de residuos de cloranfenicol en hígados de pollo y leche de larga duración para consumo humano en el municipio Girardot. Universidad de Carabobo, Escuela de Bioanálisis. Trabajo de Grado. 50 pp. 2013.
- [33] REDDING, L.E.; CUBAS-DELGADO, F.; SAMMEL, M.D.; SMITH, G.; GALLIGAN, D.T.; LEVY, M.Z.; HENNESSY, S. The use of antibiotics on small dairy farms in rural Peru. **Prev. Vet. Med.** 113(1):88-95. 2014.
- [34] ROCA, M. Termoestabilidad de sustancias antimicrobianas en la Leche. Universidad Politécnica de Valencia. Tesis de Grado. 225 pp. 2008.
- [35] RODRIGUEZ, A.M. Implementación y validación de un método de cromatografía líquida de alta resolución con detector de ultravioleta, para la determinación de dos tetraciclinas en leche fresca de vaca. Universidad de San Carlos de Guatemala, Facultad de Ciencias Químicas y Farmacia. Trabajo de Grado. 97 pp. 2003.

- [36] SALAS, P.; CALLE, S.; FALCÓN, N.; PINTO, C.; ESPINOZA, J. Determinación de residuos de antibióticos betalactámicos mediante un ensayo inmunoenzimático en leche de vacas tratadas contra mastitis. **Rev. Inv. Vet. Perú.** 24(2):252-255. 2013.
- [37] SOLIMANO, G.; FERNÁNDEZ, C.; ROMERO, R.E.; FALCÓN, N. Antibacterianos de empleo frecuente en ganado bovino destinado a la producción de leche y carne en Lima, Perú. **Una Salud. Rev. Sapuvet Sal. Publ.** 4(2):81-94. 2011.
- [38] SPIKA, J.S.; WATERMAN, S.H.; HOO, G.W.; ST LOUIS, M.E.; PACER, R.E.; JAMES, S.M.; BISSETT, M.L.; MAYER, L.W.; CHIU, J.Y.; HALL, B. Chloramphenicol-resistant salmonella Newport traced through hamburger to dairy farms. A major persisting source of human salmonellosis in California. **N. Engl. J. Med.** 316:565-70. 1987.
- [39] VALERO-LEAL, K.; OLIVARES, Y.; PEROZO, A.; VALBUENA, E.; BOSCÁN, L.; COLINA, G.; BRIÑEZ, W. Susceptibilidad a los agentes antimicrobianos en cepas de *Staphylococcus aureus* aisladas en leche de bovinos con mastitis subclínica y leche de tanque. **Rev. Científ. FCV-LUZ.** XX(4): 367-376. 2010.