

UNIVERSIDAD NACIONAL DE CAJAMARCA

ESCUELA DE POSGRADO



UNIDAD DE POSGRADO DE LA FACULTAD DE CIENCIAS DE LA SALUD

PROGRAMA DE MAESTRÍA EN CIENCIAS

MENCIÓN: SALUD PÚBLICA

TESIS:

**ANTIBIÓTICOS β -LACTÁMICOS Y TETRACICLINAS EN LA LECHE
CRUDA COMERCIALIZADA EN LOS MERCADOS DE LA CIUDAD DE
CHOTA – CAJAMARCA 2017**

Para optar el Grado Académico de

MAESTRO EN CIENCIAS

Presentada por:

Bachiller: JAIME HERNÁN VÁSQUEZ GUEVARA

Asesor:

Dr. GUISEPPE MARTIN REYNA COTRINA

Cajamarca - Perú

2019

COPYRIGHT@ 2019 by
JAIME HERNÁN VÁSQUEZ GUEVARA
Todos los derechos reservados

UNIVERSIDAD NACIONAL DE CAJAMARCA

ESCUELA DE POSGRADO



UNIDAD DE POSGRADO DE LA FACULTAD DE CIENCIAS DE LA SALUD

PROGRAMA DE MAESTRÍA EN CIENCIAS

MENCIÓN: SALUD PÚBLICA

TESIS APROBADA:

**ANTIBIÓTICOS β -LACTÁMICOS Y TETRACICLINAS EN LA LECHE
CRUDA COMERCIALIZADA EN LOS MERCADOS DE LA CIUDAD DE
CHOTA – CAJAMARCA 2017**

Para optar el Grado Académico de

MAESTRO EN CIENCIAS

Presentada por:

Bachiller: JAIME HERNÁN VÁSQUEZ GUEVARA

JURADO EVALUADOR

Dr. Guissepe Martín Reyna Cotrina
Asesor

Dra. Sara E. Palacios Sánchez
Jurado Evaluador

M. Cs. Marleny Elizabeth Vilca Gavidia
Jurado Evaluador

Dra. María Elena Bardales Urteaga
Jurado Evaluador

Cajamarca – Perú

2019



Universidad Nacional de Cajamarca
LICENCIADA CON RESOLUCIÓN DE CONSEJO DIRECTIVO N° 080-2018-SUNEDU/CD
Escuela de Posgrado
CAJAMARCA - PERU



PROGRAMA DE MAESTRÍA EN CIENCIAS

ACTA DE SUSTENTACIÓN DE TESIS

Siendo las 9:30 p.m. horas del día 22 de marzo de Dos Mil Diecinueve, reunidos en el Auditorio de la Escuela de Posgrado de la Universidad Nacional de Cajamarca, el Jurado Evaluador presidido por la **Dra. SARA ELIZABETH PALACIOS SÁNCHEZ**, **Dra. MARÍA ELENA BARDALES URTEAGA**, M.Cs. **MARLENY ELIZABETH VILCA GAVIDIA**, y en calidad de Asesor el **Dr. GUISEPE MARTÍN REYNA COTRINA**. Actuando de conformidad con el Reglamento Interno y el Reglamento de Tesis de Maestría de la Escuela de Posgrado de la Universidad Nacional de Cajamarca, se dio inicio a la Sustentación de la Tesis titulada: **ANTIBIÓTICOS β -LACTÁMICOS Y TETRACICLINAS EN LA LECHE CRUDA COMERCIALIZADA EN LOS MERCADOS DE LA CIUDAD DE CHOTA-CAJAMARCA 2017**, presentada por el **Bach. en Medicina Veterinaria JAIME HERNÁN VÁSQUEZ GUEVARA**.

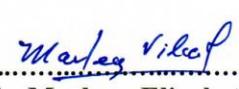
Realizada la exposición de la Tesis y absueltas las preguntas formuladas por el Jurado Evaluador, y luego de la deliberación, se acordó A.P.R.O.B.A.R. con la calificación de Diecisiete la mencionada Tesis; en tal virtud, el **Bach. en Medicina Veterinaria JAIME HERNÁN VÁSQUEZ GUEVARA**, está apto para recibir en ceremonia especial el Diploma que lo acredita como **MAESTRO EN CIENCIAS**, de la Unidad de Posgrado de la Facultad de Ciencias de la Salud, con Mención en **SALUD PÚBLICA**.

Siendo las 11:15 horas del mismo día, se dio por concluido el acto.


.....
Dr. Guissepe Martín Reyna Cotrina
Asesor


.....
Dra. Sara Elizabeth Palacios Sánchez
Jurado Evaluador


.....
Dra. María Elena Bardales Urteaga
Jurado Evaluador


.....
M.Cs. Marleny Elizabeth Vilca Gavidia
Jurado Evaluador

DEDICATORIA

A Dios quien en todo momento es y seguirá siendo fortaleza de mi vida, por haber estado a mi lado en los momentos más difíciles y darme todo lo que tengo hasta ahora.

A mis padres: Hernán y Tomasa, por haberme cuidado, educado y guiado por el camino de la sabiduría.

A mi esposa: Marileni, mis hijos Mery, Cristhian y Nathaly; y mis hermanos; Dante y Joselito, por estar siempre a mi lado y apoyarme en todo momento, incondicionalmente y por alegrarme la vida diariamente.

Jaime Hernán

AGRADECIMIENTO

A Dios y a la Virgen, por haberme guiado durante el desarrollo y la culminación de la presente tesis.

A la Universidad Nacional de Cajamarca, Alma Mater, que me dio la oportunidad de seguir especializándome.

A mi Asesor Dr. Giuseppe Martín Reyna Cotrina, por su incondicional colaboración y valiosa orientación en el transcurso y elaboración de mi tesis.

Al Área Técnica de Sanidad Animal de la Municipalidad Distrital de Tacabamba, Provincia de Chota – Cajamarca. Por su valiosa donación y hacer posible dicha investigación.

Al Lic. Carlos Vega Vásquez y la Dra. Socorro Alvares Pizarro por su apoyo incondicional, sus sabias palabras y la plena disposición de su tiempo. Sus consejos invaluable me han ayuda a formarme como docente.

Al Dr. Juan de Dios Díaz Díaz por apoyarnos en el período de recolección y procesamiento de datos.

A los expendedores de leche fresca, de los diferentes puntos de venta de los mercados de la ciudad de chota, por facilitar la toma de muestras y la obtención de información para la presente investigación.

“No hay secretos para el éxito. Este se alcanza preparándose, trabajando arduamente y aprendiendo del fracaso”.

Colin Powell

ÍNDICE	Pág.
DEDICATORIA	v
AGRADECIMIENTO	vi
EPÍGRAFE	vii
ÍNDICE	viii
ÍNDICE DE CUADROS	x
ÍNDICE DE TABLAS	xi
LISTA DE ABREVIATURAS	xii
GLOSARIO	xiii
RESUMEN	xv
ABSTRACT	xvi
INTRODUCCIÓN	xviii
CAPÍTULO I EL PROBLEMA	
1.1. DELIMITACION DEL PROBLEMA	1
1.2. JUSTIFICACION DEL PROBLEMA	5
1.3. OBJETIVOS	7
CAPÍTULO II MARCO TEÓRICO	
2.1. ANTECEDENTES DE LA INVESTIGACION	9
2.2. MARCO TEORICO	13
2.3. BASE LEGAL	55
2.4. MARCO CONCEPTUAL	57
2.5. DEFINICION DE TERMINOS BASICOS	58

CAPÍTULO III PLANTEAMIENTO DE HIPOTESIS Y VARIABLES	
3.1. HIPOTESIS / VARIABLES	60
3.2. VARIABLES/CATEGORIAS	60
CAPÍTULO IV MARCO METODOLÓGICO	
4.1. UBICACIÓN GEOGRAFICA	61
4.2. DISEÑO DE LA INVESTIGACION	62
4.3. POBLACION, MUESTRA Y UNIDAD DE ANALISIS	62
4.4. METODOS Y TECNICAS DE RECOLECCION DE DATOS	63
4.5. TECNICA PARA EL PROCESAMIENTO Y ANALISIS DE LA INFORMACION	69
4.6. EQUIPOS MATERIALES E INSUMOS	69
4.7. ASPECTOS ÉTICOS DE LA INVESTIGACIÓN	70
CAPÍTULO V RESULTADOS Y DISCUSION	
5.1. PRESENTACION, ANALISIS E INTERPRETACION DE RESULTADOS	71
CONCLUSIONES	83
RECOMENDACIONES	84
REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS	86
ANEXOS	95

LISTA DE CUADROS

	Pág.
Cuadro N° 01 Composición promedio media representativa de la leche de vaca, según la raza.	13
Cuadro N 02 Requisitos físicos químicos de la leche de vaca	14
Cuadro N° 03 Requisitos microbiológicos de la leche	14
Cuadro N° 04 Requisitos de calidad higiénica en la leche.	15
Cuadro N° 05 Clasificación de los betalactámicos	19
Cuadro N° 06 Clasificación de las tetraciclinas.	30
Cuadro N° 07 Modo de acción y espectro simplificado de las tetraciclinas	30
Cuadro N° 08 Tiempo de eliminación de antibióticos usados en el cuarto mamario tratado contra mastitis.	39
Cuadro N° 09 Antibióticos aprobados por el Servicio de Sanidad Agraria, para su uso medicina veterinaria en Perú.	40
Cuadro N° 10 Periodo de retiro de los antibióticos en vacas productoras de leche	41
Cuadro N° 11 Límites máximos permisibles de antibióticos en la leche cruda	42
Cuadro N° 12 Sensibilidad del kit SNAP ST Plus; para detectar Betalactámicos y Tetraciclinas en leche cruda de bovino.	68

LISTA DE TABLAS

	Pág.
Tabla 01. Antibióticos β -Lactámicos encontrados en leche cruda, vendida en los mercados de abastos de la ciudad Chota – Cajamarca 2017	71
Tabla 02. Antibióticos de la familia de las tetraciclinas encontrados en la leche fresca cruda, vendida en los mercados de abastos de la ciudad de Chota – Cajamarca 2017	73
Tabla 03. Condiciones higiénico sanitarias de las personas que venden leche fresca, de acuerdo a las buenas prácticas de manufactura, en los mercados de abastos de la ciudad de Chota - Cajamarca 2017	75
Tabla 04. Condiciones higiénico sanitarias de acopio y transporte de la leche fresca cruda, a los mercados de abastos de la ciudad Chota, de acuerdo a las buenas prácticas de manufactura Chota – Cajamarca 2017	77
Tabla 05. Condiciones higiénico sanitarias en las que se vende la leche fresca en los mercados de abastos de la ciudad de Chota, de acuerdo a las buenas prácticas de manufactura. Chota – Cajamarca 2017	79
Tabla 06. Destino que se le da a la leche fresca cruda no vendida en los mercados de abastos de la Chota – Cajamarca 2017	80
Tabla 07. Higiene y limpieza de los utensilios usados en la venta de leche fresca cruda en los mercados de abastos de la ciudad de Chota, de acuerdo a las buenas prácticas de manufactura. Chota – Cajamarca 2017	81

LISTA DE ABREVIATURAS

- IDA** : Ingesta Diaria Admisible
- SENASA** : Servicio Nacional de Sanidad Agraria
- LMR** : Límite Máximo para Residuos
- FAO** : Organización de las Naciones Unidas para la Agricultura y la Alimentación
- SNG** : Solidos no grasos
- CMT** : California mastitis test
- BPM** : Buenas Prácticas de Manufactura.
- MINSA** : Ministerio de Salud
- OMS** : Organización Mundial de la Salud
- UHT** : Ultra High Temperature
- EMEA** : Agencia Europea de Medicamentos
- FDA** : Administración de Medicamentos y alimentos
- NTP** : Norma Técnica Peruana
- UFC** : Unidad formadora de colonias
- EPA** : Efecto post antibiótico
- CIM** : Concentración inhibitoria mínima

GLOSARIO

Leche

Es el producto íntegro de la secreción mamaria normal sin adición ni sustracción alguna y que ha sido obtenida mediante el ordeño.

Leche contaminada

Es aquella que contiene microorganismos patógenos y otros en cantidades inaceptables, cuerpos extraños, hormonas, así como plaguicidas, bactericidas o cualquier sustancia toxica en cantidad que rebasa los límites máximos establecidos.

Antibióticos

Son sustancias químicas producidas por varios tipos de microorganismos (bacterias, hongos y actinomicetos), que suprimen el crecimiento de otros microorganismos y originan su destrucción. Aunque los antibióticos están constituidos por varias clases muy diversas de compuestos, a menudo se clasifican en distintas familias.

Resistencia

La resistencia a los antibióticos se produce cuando los microorganismos (bacterias, hongos, virus y parásitos) sufren cambios al verse expuestos a los antimicrobianos (antibióticos, antifúngicos, antivíricos, antipalúdicos o antihelmínticos, por ejemplo). Como resultado, los medicamentos se vuelven ineficaces y las infecciones persisten en el organismo, lo que incrementa el riesgo de propagación a otras personas.

LMR

Límite Máximo de Residuos, es la cantidad máxima de residuos de determinado plaguicida, antibiótico, antiparasitario, hormonas, etc. sobre determinado producto agrícola permitida por la Ley. Es decir, la cantidad que no puede ser sobrepasada para que el producto pueda ser puesto en circulación o comercializado.

IDA

La ingesta diaria admisible, se puede definir como un índice capaz de medir cuán peligroso puede ser la ingesta de un aditivo alimentario.

La definición más formal expresa que es la cantidad aproximada (en miligramos) de un aditivo presente en un alimento, expresada en relación con el peso corporal y que se puede ingerir a diario, durante toda la vida de una persona, sin que llegue a representar un riesgo apreciable para la salud.

Tiempo de retiro

Es el tiempo que transcurre entre la aplicación de los fármacos o medicamentos y la eliminación total del organismo.

Fármaco

Se define fármaco o principio activo como una sustancia pura, químicamente definida, extraída de fuentes naturales o sintetizada en el laboratorio, que posee acción biológica y que se puede aprovechar o no, por sus efectos terapéuticos.

Medicamento

Está constituido por uno o varios principios activos y excipientes, y se presentan bajo una forma farmacéutica (inyectables, comprimidos, jarabes, etc.) y a superado una serie de controles analíticos (composición, química, pureza, etc.) y farmacológico y toxicológicos (actividad, efectos secundarios, etc) antes de ser comercializada.

Droga

Cualquier materia prima de origen vegetal o animal, que contiene uno o varios principios activos y no ha sufrido manipulación, salvo para su conservación.

RESUMEN

La investigación residuos de antibióticos β -Lactámicos y tetraciclinas en la leche cruda comercializada en los mercados de la ciudad de Chota 2017, responde a un abordaje cuantitativo, con diseño no experimental, de tipo descriptivo y de corte longitudinal, que tuvo como objetivo determinar la presencia de residuos de antibióticos β -Lactámicos y tetraciclinas en la leche cruda comercializada en los mercados de la ciudad de Chota que es destinada al consumo humano, durante los meses de noviembre y diciembre de 2017. La población estuvo constituida por 15 puntos de expendio de leche fresca, para el recojo de las muestras se usó tubos de propileno de capacidad de 20 mL los que fueron transportados en cadena de frío usando un cooler, para su procesamiento de las muestras se usó la kit SNAP ST, así mismo se observó las condiciones higiénico sanitarias de la venta de leche de acuerdo a las buenas prácticas de manufactura usando la observación directa a través del chek list a cada uno de los vendedores de leche fresca.

De las 100 muestras tomadas de leche fresca, como resultado se obtuvo que el 29% de las muestras resultaron positivas a la presencia de antibióticos. Para los β -Lactámicos se tuvo 13% de positividad y el 16% de las muestras analizadas contenían tetraciclinas.

Palabras claves: Leche, residuos de antibióticos, Betalactámicos, Tetraciclinas.

ABSTRACT

The investigation of residues of β -lactam antibiotics and tetracyclines in raw milk marketed in the markets of the city of Chota 2017, responds to a quantitative approach, with non-experimental design, descriptive type and longitudinal cut, which aimed to determine the presence of residues of β -Lactam antibiotics and tetracyclines in raw milk marketed in the markets of the city of Chota that is intended for human consumption, during the months of November and December 2017. The population consisted of 15 points of sale of Fresh milk, for the collection of the samples, 20 mL capacity propylene tubes were used, which were transported in cold chain using a cooler. For the processing of the samples, the SNAP duo ST kit was used, sanitary hygienic conditions of the sale of milk according to good manufacturing practices using direct observation through check list to each of the fresh milk vendors.

Of the 100 samples taken from fresh milk, as a result it was obtained that 29% of the samples were positive to the presence of antibiotics. For β -Lactams, 13% positivity was observed and 16% of the analyzed samples contained tetracyclines.

Keywords: Milk, antibiotic residues, Betalactams, Tetracyclines.

INTRODUCCIÓN

La leche es un producto universal de origen animal que por su alto valor nutritivo y alto grado de digestibilidad es de mucha importancia en la alimentación humana, por esta razón el control higiénico sanitario, debe de ser realizado en forma estricta, algunos antibióticos como los betalactámicos y tetraciclinas son muy usados en el tratamiento de enfermedades infecciosas en los bovinos productores de leche, también se utilizan para mejorar el rendimiento productivo de estos, por lo que, en años recientes se ha convertido en una preocupación para los investigadores por su uso indiscriminado, haciéndose necesaria su detección e identificación en los productos de origen animal destinados al consumo humano.

La presencia de antibióticos en leche es muy perjudicial tanto para la salud pública como para los procesos de la industria láctica. Al ingerir alimentos contaminados con antibióticos representan un peligro para la salud humana, porque estos son capaces de producir una toxicidad de tipo crónica, causar reacciones alérgicas de distintas magnitudes, efectos carcinógenos, pueden estimularse bacterias antibiótico resistentes y en consecuencia el desarrollo de microorganismos patógenos, además puede causar la reducción de la síntesis de vitaminas; por otro lado, pueden presentarse irritaciones digestivas, entre otras (1).

En la campiña de Chota, en las vacas productoras de leche, la infección que demanda mayor suministro de antibióticos es la mastitis, y debido a que los antibióticos de uso intramamario son de fácil aplicación y generalmente baratos, no se hace la consulta respectiva al médico veterinario, constituyéndose en la principal causa de aparición de antibióticos de las familias de los betalactámicos y tetraciclinas en la leche cruda. Al ganadero le es muy difícil eliminar leche producida por vacas con tratamiento por mastitis, pues le representa pérdida económica, por ello incurre en la práctica inadecuada de comercializarla a los mercados como leche cruda o en mezcla con leches de buena calidad, para que no sea posible detectarla y que sus deficiencias pasen desapercibidas.

Es muy importante indicar que la utilización de las buenas prácticas de manufactura en el proceso de obtención, almacenamiento, transporte y venta del producto lácteo, juega un rol decisivo durante todo este proceso, porque la leche puede contaminarse con mi

facilidad en cualquier fase desde el momento de su producción hasta su venta final, también se determinó las condiciones higiénico sanitarias de la venta de leche, aplicado a los vendedores de este producto lácteo en los mercados de la ciudad de Chota; aplicando las buenas prácticas de manufactura para tal fin.

El presente estudio sobre los antibióticos β -Lactámicos y tetraciclinas en la leche cruda comercializada en los mercados de la ciudad de Chota 2017, surge debido a las repercusiones para la salud de la población consumidora con menor poder adquisitivo y que consume habitualmente leche cruda por su menor costo, se planteó la necesidad de detectar la posible presencia de residuos de antibióticos β -Lactámicos y Tetraciclinas en leche cruda comercializada en los mercados del distrito de Chota.

Se ha formulado la siguiente interrogante ¿La leche cruda comercializada en los mercados de abasto de la ciudad de Chota, presenta antibióticos β -Lactámicos y Tetraciclinas?

La investigación tuvo como objetivo de determinar la presencia de antibióticos β -Lactámicos y Tetraciclinas, en leche cruda mediante el uso del Kit SNAP[®] ST Plus y determinar las condiciones higiénico sanitaria de expendio de la leche fresca, de acuerdo a las Buenas Prácticas de Manufactura.

La tesis está estructurada en base a cuatro capítulos como sigue:

- **El capítulo I**, consideramos el planteamiento del problema, se presenta la formulación del problema, los objetivos y la justificación de la investigación.
- **En el capítulo II**, se presentan las investigaciones que tienen relación con nuestro estudio, luego se plasma el marco teórico: residuos de antibióticos en leche, antibióticos betalactámicos, tetraciclinas, periodo de retiro de los antibióticos en vacas lecheras, límites máximos permisibles de antibióticos en leche, buenas prácticas de manufactura en la venta de leche.
- **En el capítulo III**, se aborda las hipótesis y las variables: residuos de antibióticos betalactámicos y tetraciclinas en leche cruda y condiciones higiénico sanitarias en el expendio de leche de acuerdo a las buenas prácticas de manufactura.
- **El capítulo IV**, se aborda todo lo correspondiente al marco metodológico.

- **El capítulo V**, se plasma los resultados de toda la investigación dando respuesta a cada uno de los objetivos planteados.
- **El capítulo VI**, aquí se muestran las conclusiones, recomendaciones y sugerencias que se obtuvieron en la ejecución del trabajo.

CAPÍTULO I

1.1. Delimitación del problema

La presencia de antibióticos en leche constituye un potencial riesgo para la salud humana, siendo los niños, gestantes, ancianos los más vulnerables; en particular por el desarrollo de reacciones alérgicas como consecuencia del consumo de leche con antibióticos, entre ellos podemos citar a los betalactámicos y las tetraciclinas, ya que estos productos farmacológicos originan la inhibición de la flora intestinal en las personas que consumen leche contaminada con estos medicamentos y además pueden desarrollar cepas resistentes a los betalactámicos y tetraciclinas; así como también, aumentan los costos de los tratamientos (1).

Considerando que, a nivel mundial los antibióticos más comúnmente utilizados son las penicilinas y otros β -Lactámicos para el tratamiento de las enfermedades infecciosas en el ganado vacuno productor de leche, con la finalidad de mejorar la producción láctea. Además de ello, las tetraciclinas son antibióticos de amplio espectro, que son muy utilizados, inclusive como aditivos en los concentrados o alimento para los animales productores de leche (2).

La contaminación de la leche de vacuno, en la actualidad está siendo muy cuestionado por los profesionales de la salud, ya que hay presencia de estos medicamentos de uso veterinario, en especial los antibióticos betalactámicos y tetraciclinas, que son sustancias químicas o biológicas que, al ser administrada o consumida por el animal, se metabolizan, eliminan o permanecen como tal, presentes en la leche, con efectos nocivos para la salud del consumidor. Entre los medicamentos farmacológicos que dejan residuos tóxicos en leche (2, 3).

También hay que señalar que son varios los factores que influyen en la concentración de antibióticos en la leche de vaca, incluyendo las características individuales de cada animal y la salud de la vaca productora de leche, la dosis del fármaco administrado, familia de antibiótico usado, la cantidad de producción de leche, el método de aplicación de los antibióticos, entre otros factores. Los antibióticos aplicados parenteralmente son excretados mucho más rápidamente por la leche; mientras que, con la aplicación intramamaria de antibióticos, los

residuos del medicamento persisten por un período más largo de tiempo y en concentraciones mucho más elevadas, asimismo, también hay que señalar que la leche constituye una vía natural de eliminación para la mayoría de antibióticos y sus metabolitos del organismo de la vaca productora de leche (3).

En la mayoría de países de América Latina, debido al bajo nivel de desarrollo económico y sanitario, el déficit cumplimiento de las leyes y normativas de regulación sanitaria por parte de los organismos del sector agrario nacionales e internacionales, y a la escasez de tecnologías; los acopios lecheros no cumplen con el régimen sanitario establecido sobre la presencia de residuos de antibióticos como cefalosporinas, tetraciclinas y betalactámicos en la leche fresca acopiada que se destina para el consumo humano de manera directa (4).

El uso indiscriminado de estos fármacos, especialmente cuando no es administrado o prescrito por el profesional Médico Veterinario, además no se tiene en cuenta la dosis, tiempo de retiro, días de tratamiento, modo de administración, entre otros factores, la cual conlleva a la presencia de residuos de antibióticos o sus metabolitos en la leche, esto produce consecuencias graves para la salud de la población consumidora, además existen factores tales como: falta de información y conocimiento sobre los fármacos de uso veterinario (origen, farmacocinética, farmacodinamia, duración del tratamiento y vías de excreción) o bien por seguir percibiendo los beneficios económicos que se obtienen a partir de la leche (5).

Son varios factores a considerar en cuanto a la presencia de residuos de antibióticos en leche como el tiempo de retiro, la producción de leche del animal y la frecuencia de ordeño, entre otros. Una vaca alta productora de leche y con ordeño frecuente, acorta el tiempo de eliminación de los antibióticos pues permite que el medicamento se diluya más rápidamente. Los animales de menor producción tardan más tiempo en eliminar el medicamento de su organismo, al igual que las vacas enfermas o con algún proceso infeccioso. No olvidemos que el tiempo de retiro, es el tiempo que transcurre entre la última administración del medicamento y el momento en que la leche se encuentra en concentraciones iguales a los niveles de tolerancia de la droga (6).

Las causas más frecuentes de antibióticos en leche, corresponden a un 64%, como causa del tratamiento de mastitis, el 24% por tratamiento de secado del periodo productivo de leche, el 3% por higiene de la ubre al momento del ordeño, el 1% por el uso de antiparasitarios, el 1% por limpieza de equipo de ordeño y 11% por otras enfermedades (7).

Camacho en el 2010, investigó en la ciudad de México, en la región de Tierra Caliente, donde analizó un total de 129 muestras de leche cruda con el Kit comercial Delvotest basado en colorimetría para la detección de antibióticos betalactámicos y tetraciclinas, encontrándose el 18,60 % de positividad a estos dos antibióticos (8).

Guerrero, D y Salazar, M. en el 2009 investigaron en los mercados de la provincia constitucional del Callao; donde determinaron β -Lactámicos y Tetraciclinas, en un periodo de tres meses, analizaron 40 muestras de leche cruda comercializada en mercados de dicha región, usaron el método cualitativo Snap basado en colorimetría, el cual cumple con los límites de sensibilidad establecidos por la FDA, como resultado obtuvieron que el 40 % de las muestras positivas a residuos de β -Lactámicos y no se lograron detectar tetraciclinas (9).

Reyna, G. y Palacios, S. investigaron en Cajamarca β -Lactámicos, donde encontraron una positividad de 60,3 % de las 63 muestras obtenidas lo cual implica que este producto en la campiña de Cajamarca es muy utilizado para el tratamiento de mastitis, situación que se torna más complicada aún, si tenemos en cuenta que la dosificación y administración de estos medicamentos, la cual es realizada por personal no profesional, siendo en su mayor parte el ganadero mismo es quien administra o aplica los medicamentos a las vacas. Dichos reportes son preocupantes ya que entre el 5 y 10 % de la población mundial, es alérgica a la penicilina y el 90 % de esta población puede desarrollar sensibilidad a este medicamento como consecuencia del consumo crónico de productos que contengan betalactámicos; además pueden deprimir el sistema inmunológico, aun consumiendo dosis bajas de este medicamento. Del mismo modo para el caso de las tetraciclinas indican una positividad del 33,3% (1).

Este hecho agudiza el problema aún más, ya que las Tetraciclinas producen toxicidad sobre tejidos calcificados, razón por la cual está contraindicado su uso en niños menores de 8 años, ya que en un elevado porcentaje desarrolla hipoplasia del esmalte dentario, así como coloración amarillo grisácea de los mismos, sobre todo de la dentición no permanente, estos efectos tienen relación directa con las dosis de los antibióticos usados. A nivel óseo, se produce un trastorno del crecimiento esquelético. Para el caso de las mujeres gestantes, es mucho más perjudicial, ya que el feto es más susceptible a sufrir daño en los núcleos de osificación y provocar daño hepático en embarazadas (1).

La presencia de antibióticos en leche tiene una seria repercusión en la salud humana, en especial los niños menores de 5 años, en los cuales puede generar desde alergias atípicas hasta cepas resistentes a antibióticos, por lo cual los agentes infecciosos podrían ser resistentes a los medicamentos de las familias de los betalactámicos y las tetraciclinas. Estas situaciones que ya se están reportando, pueden ser producto de la mutación de las bacterias que ocurre cuando las personas consumen de manera permanente alimentos de origen animal (como en este caso la leche), la cual proviene de animales medicados con estos antibióticos. Los residuos de antibióticos en leche son muy difíciles de eliminar, tanto así que se requiere de aditamentos químicos, para su neutralización, generando mucho más su contaminación, aun sometiéndole a un proceso de ebullición la leche, dichos residuos no pierden actividad. La prevención de la presencia de residuos en el suministro de la leche corresponde no solo a las autoridades de los gobiernos locales, regionales; sino también a los nacionales, en este caso el Ministerio de Salud y el Ministerio de Agricultura y Riego a través del Servicio Nacional de Sanidad Agraria por, medio del área de inocuidad agroalimentaria; sino directamente es el mismo ganadero, porque, es él quien controla la administración de medicamentos al ganado productor de leche. Es por ello que es necesario implementar programas, que vigilen la calidad sanitaria de acuerdo a lo que norma la ley, es decir, que la leche sea un alimento inocuo para el consumo humano (1).

La provincia de Chota no está ajeno a esta problemática, a pesar de existir parámetros de calidad, los mismos que están expresados en la Norma Técnica Peruana de Leche; documento que enfatiza que la leche debe de ser de calidad, y

no contenga antibióticos y cualquier sustancia tóxica o nociva para la salud de la población consumidora (10). No obstante, se observa que, en los mercados de la ciudad de Chota, el expendio de este alimento lácteo carece de un mínimo control higiénico sanitario, ya que generalmente su venta es de forma ambulatoria, es decir que no existe un área determinada para su venta dentro del mercado, son varios los lugares al interior del mercado donde se vende leche fresca. Además, no existe el control por parte de las autoridades del Ministerio de Salud (DESA) y el Servicio Nacional de Sanidad Agraria (SENASA), concerniente al monitoreo de los residuos de antibióticos Betalactámicos y tetraciclinas en leche fresca, a todos esto se suma que los ganaderos irrespetan el tiempo de retiro de los antibióticos en los animales después de su aplicación. De ahí la importancia, de la investigación realizada sobre la presencia de residuos de antibióticos β -Lactámicos y Tetraciclinas en la leche fresca para el consumo humano que se comercializa en los mercados de abastos de la ciudad de Chota y las condiciones higiénico sanitarias de expendio del producto lácteo de acuerdo a las buenas prácticas de manufactura.

1.1.1. Formulación del problema

¿La leche cruda comercializada en los mercados de abasto de la ciudad de Chota, contiene antibióticos β -Lactámicos y Tetraciclinas que pueden ser nocivos para la salud de las personas?

1.2. Justificación e importancia de la investigación

La importancia de esta investigación radica en que la presencia de antibióticos en leche, tiene una seria repercusión negativa para la salud humana, en especial los niños menores de 5 años, en los cuales puede generar desde alergias atípicas hasta cepas resistentes a antibióticos, por lo cual las enfermedades podrían ser recurrentes a los medicamentos. Estas situaciones que ya se están reportando, pueden ser producto de la mutación de las bacterias que ocurre cuando las personas consumen de manera permanente productos o sub productos lácteos, provenientes de vacas que han sido tratadas con betalactámicos o tetraciclinas ya sea en una mastitis o en cualquier otro proceso infeccioso (11).

Siendo así que los de antibióticos en leche son muy difíciles de eliminar, tanto así que requiere de aditivos químicos, para su neutralización, generando con ellos otra clase de contaminación, aun hirviendo o sometidos a un proceso de ebullición, los residuos no pierden su actividad (10,12,13). La prevención de la presencia de residuos en el suministro de la leche corresponde no solo a las autoridades competentes como el Servicio Nacional de Sanidad Agraria, Ministerio de Salud y Municipalidad, sino también es el ganadero ya que irrespetan el tiempo de retiro de los medicamentos en sus animales, así como también la mezcla de la leche provenientes de vacas tratadas con medicamentos con la leche de otras vacas sanas.

Actualmente en el Perú, rige la Norma Técnica Peruana de leche y productos lácteos, en la cual se estipula que la leche fresca destinada a consumo humano, no debe contener antibióticos (10,11), en esta norma no se contempla los Niveles Máximos Permisibles (LMR), situación que contrasta con casi toda la legislación a nivel internacional, por ejemplo, el Codex Alimentarius establecido por la Organización de las Naciones Unidas para la Agricultura y la Alimentación (FAO), se establecen niveles mínimos de residuos de antibióticos que puede estar presente en la leche fresca. Cabe aclarar quien fiscaliza la normatividad en cuanto a uso y control de medicamentos de uso veterinario es el Servicio Nacional de Sanidad Agraria (SENASA). En su Decreto Supremo N° 015-98-AG, en el CAPITULO III, de las Especificaciones Técnicas para el Registro de Productos Veterinarios y Alimentos, determina que los medicamentos de uso veterinario, deben ser inscritos, especificando Límite Máximo de Residuos (LMR), Ingesta Diaria Admisible (IDA) y Período de retiro (14).

De acuerdo a este decreto el “SENASA” debe controlar, el manejo adecuado de los medicamentos y de quienes la producen. En Chota el control sanitario de alimentos que se ofertan en la vía pública y mercados, es ejecutado por la Dirección Ejecutiva de Saneamiento Ambiental Chota (DESA), de una manera muy insuficiente, además no existe un lugar determinado o área al interior del mercado para la venta del producto lácteo, también el expendio de la leche en los diferentes puntos de venta en los mercados no se tiene en cuenta las buenas prácticas de manufactura para su venta al público; donde se evidencia que el transporte y venta se hace en baldes de plástico, botellas descartables de bebidas gaseosas y uno que otro porongo de aluminio, en la

mayoría de las veces los baldes son colocados en el piso o las botellas sobre las frutas o verduras para su venta. A todo esto, se suma que las expendedoras de este alimento no cuentan con la indumentaria completa para evitar aún más al producto lácteo.

Ante la falta de estudios efectuados en la Provincia de Chota; se investigó la presencia de antibióticos β -Lactámicos y Tetraciclinas en leche cruda comercializada en los mercados de abastos de la ciudad de Chota. El uso indiscriminado de antibióticos en el hato lechero en la campiña de Chota, está siendo un problema porque afecta directamente la seguridad alimentaria de la región y del país, debido a que, el ganadero no está respetando el tiempo de retiro de los medicamentos usados en las vacas, por lo cual la ganadería lechera no estará proveyendo un producto inocuo para el consumo humano. Esto se agudiza porque en su gran parte los vendedores de leche fresca en los mercados de la ciudad de Chota son acopiadores del producto lácteo, esto ocasiona que se mescle la leche proveniente de varias vacas en un solo recipiente para su venta.

Por lo tanto, en la presente investigación se determinó la presencia de antibióticos β -Lactámicos y tetraciclinas en la leche fresca, que se expende los dos mercados de la ciudad de Chota, lo que permitirá a su vez contribuir en la elaboración de instrumentos de gobierno local y regional para que se tomen decisiones en la fiscalización orientada a la inocuidad de la venta del producto lácteo.

También permite que los centros de investigación como las universidades enfatizen programas o líneas de investigación para monitorear la inocuidad de los alimentos que consume la población.

1.3. Objetivos de la investigación

❖ Objetivo General

Evaluar la presencia de antibióticos β -Lactámicos y Tetraciclinas en leche fresca comercializada en los mercados de abastos de la ciudad de Chota, en el periodo noviembre a diciembre 2017.

❖ **Objetivos específicos**

- ✓ Determinar la presencia de antibióticos: β -Lactámicos y Tetraciclinas, en leche fresca que se comercializada en los diferentes puestos de expendio de los mercados de la ciudad de Chota, mediante el uso del kit SNAP ST Plus.

- ✓ Determinar las condiciones higiénico sanitaria de expendio de leche fresca, en los diferentes puntos de venta en los mercados de la ciudad de Chota, de acuerdo a las Buenas Prácticas de Manufactura.

CAPÍTULO II

MARCO TEÓRICO

2.1. Antecedentes de la investigación

Arias, M. y Cubillo, Z. en el 2000. Determinaron la presencia de penicilina en leche bovina en Costa Rica, a través del método de difusión en agar, usando discos de papel impregnados con la bacteria *Bacillus Subtilis*, obtuvieron el 88% de positividad en muestras de leche comercial pasteurizada y el 64,5% de positividad en muestras de leche a la presencia de penicilina (15).

Allara, M. y Rodríguez, B. en el 2002. Determinaron Penicilina G en leche pasteurizada producida en el estado de Zulia-Venezuela, a través del método de Cromatografía Líquida de Alta Resolución, obteniendo 1 muestra positiva (0,96%) a la presencia de Penicilina G, a concentración de 0,95 ppm. Donde llegaron a la conclusión de que los resultados del estudio la leche pasteurizada tiene una alta concentración de penicilina G, que la convierte en un producto contaminado, el mismo que no es apto para el consumo humano (16).

Noa, L. y Col en el 2009. Evaluaron la presencia de antibióticos y quimioterapéuticos en leche, en Jalisco, México, así mismo, las muestras fueron analizadas utilizando diversos métodos; en el inicio usaron la prueba del yogurt, por lo tanto, las muestras que dieron positividad fueron sometidas al kit comercial Twin Sensor (método colorimétrico), para la detección de antibióticos β -Lactámicos y tetraciclinas, y a la prueba de Cromatografía Líquida de Alta Resolución para detectar sulfonamidas, cloranfenicol y nitro furanos. En la prueba del yogurt resultó el 9,8% de contaminación total; en la leche pasteurizada 13,8% de las muestras resultaron ser positivas a betalactámicos, el 77% de las muestras positivas al menos contenía una sulfonamida y no se encontraron muestras positivas a nitro furanos ni cloranfenicol (17).

Martínez, D. en el 2009. Determino antibióticos betalactámicos y tetraciclinas en leche cruda en productores de la asociación de COOPROLECHE. Guatemala; donde analizo 48 muestras de leche utilizando la técnica de ELISA (ensayo por inmuno absorción ligado a enzimas), como resultados obtuvieron que el 87,5% de las muestras fueron negativas; mientras que el 12,5% fueron positivas a antibióticos; de estas el 2,1% fueron positivas a antibióticos betalactámicos y 10,4% a tetraciclinas (18).

Chamorro, J. y Col en el 2010 determinaron la calidad composicional y antibióticos betalactámicos en leche cruda expendida en el sector urbano del Municipio de Ipiales en Colombia, donde determinaron que ninguna de las muestras de leche recolectadas de los diferentes expendedores, cumplían con los requisitos mínimos en calidad composicional e higiénica necesarios para asegurar un consumo inocuo de este producto, ya que presentaban antibióticos betalactámicos que fueron analizados con el kit SNAP test, tuvieron como resultado que el 5,2% de las muestras resultaron positivas a la presencia de betalactámicos y el 94,8% fueron negativas a este fármaco (19).

Barrera, A. y Ortez, E. en el 2012 Determinaron antibióticos β -Lactámicos y Tetraciclinas en leche cruda de cinco ganaderías ubicadas en el Municipio de San Luis Talpa y en leche pasteurizada, en el país de Guatemala. Para el caso de las tetraciclinas determinaron que solamente tres estaban por debajo del valor establecido ($100\mu\text{g/L}$); mientras que las leches procesadas dieron entre $449\mu\text{g/L}$ y hasta $8649\mu\text{g/L}$, muy por encima del nivel mínimo permisible de acorde al Codex Alimentario. En el análisis para determinar betalactámicos las muestras de leche cruda superaron el valor establecido ($4\mu\text{g/L}$), y las muestras de leche pasteurizada tenían entre $546\mu\text{g/L}$ y hasta $1740\mu\text{g/L}$ de antibiótico por litro de leche (3).

Paguay, T y Coronel, A. en el 2015. Determinación de la incidencia de adulterantes e inhibidores de leche cruda almacenada en diez centros de acopios de la provincia Azuay Ecuador. Detectaron antibióticos utilizaron el kit Twin sensor para leche Cruda. La positividad a betalactámicos fue del 13,3%, no hubo presencia de sulfonamidas y tetraciclinas. Mientras que el 16,4% de leche cruda estuvo adulterada con peróxido y el 60% con neutralizantes (20). También Reyes

H. en el 2017 determino antibióticos en leches crudas en las fincas de la parroquia Cumbaratza que se expenden en Zamora Chinchipe. Ecuador, utilizo el kit Twin Sensor, que determina la presencia de tres familias de antibióticos (betalactámicos, sulfamidas y tetraciclinas), el resultado del análisis de las muestras colectadas de las fincas, el 25,9% correspondieron betalactámicos y 16% tetraciclinas; mientras que de las muestras recolectadas en los recipientes del mercado, se obtuvo que el 42,9% fueron positivas a los antibióticos de la familia de los betalactámicos y para las tetraciclinas dieron como positividad el 14,3%. Esto hace que la leche no cumple con los requisitos mínimos en inocuidad y libre de residuos de antibióticos para su consumo humano (21).

El Perú no es ajeno a la problemática de la presencia de antibióticos en leche, es así que se puede mencionar que

Salas, P. en el 2005 en la cuenca lechera de Lima, determino la presencia de antibióticos betalactámicos mediante un ensayo inmuno enzimático en leche de vacas tratadas contra mastitis, las muestras de leche fresca fueron analizadas mediante la prueba inmuno enzimática SNAP (Betalam), que indica la presencia de antibióticos betalactámicos en leche. Como resultado obtuvieron que el 45,0% resultó positivo a antibióticos. En relación al tipo de antibiótico utilizado, el 56,0% fue positivo a penicilina y estreptomicina; 26,7% positividad a kanamicina y penicilina y 45,0% de positividad a amoxicilina más ácido clavulánico. De los animales tratados por vía intramuscular el 50 % fueron positivos y 40,6% de positividad corresponde al tratamiento intra mamario (22).

Guerreo y Col en el 2009, detectaron antibióticos β -Lactámicos y tetraciclinas en leche comercializada en el mercado del distrito del Callao, empleó el Kit Snap como método presuntivo, de las 12 muestras colectadas en total, se tuvo como resultado que el 41,66% fueron positivas a la presencia de β -Lactámicos en leche cruda y en la leche esterilizada envasada se encontró 66,66% de resultados positivos; no se detectaron tetraciclinas en ninguna de las muestras de leche evaluadas (23).

Para el caso de β -Lactámicos en Cajamarca, Reyna, G y Palacios, S. en el 2007 encontraron una positividad de un 60,3 % a antibióticos, de un total de 63 muestras obtenidas lo cual implica que este producto, en la campaña de Cajamarca los betalactámicos y las tetraciclinas son muy utilizadas para controlar los casos de mastitis en el ganado vacuno lechero, situación que se torna más complicada aún, si tenemos en cuenta que la dosificación y administración de estos medicamentos es realizada por personas empíricas o por el mismo ganadero que desconoce la distribución, metabolización y eliminación de los antibióticos en el ganado productor de leche. Dichos reportes son preocupantes ya que se reporta entre el 5% y 10 % de la población en el mundo, es alérgica a la penicilina, en tanto que el 90 % de esta población puede desarrollar sensibilidad a este medicamento como consecuencia del consumo crónico de productos que contengan betalactámicos; además estos antibióticos pueden deprimir el sistema inmunológico, aun consumiendo dosis bajas de esta droga. Por otro lado, con respecto a las tetraciclinas indican que 33,3% de las muestras procesadas es positiva a la presencia de la misma. Este hecho agudiza el problema ya que las Tetraciclinas producen toxicidad sobre tejidos calcificados, razón por la cual está contraindicado su uso en niños menores de 8 años, ya que en un elevado porcentaje desarrolla hipoplasia del esmalte de los dientes, así como coloración amarillo grisácea de las piezas dentales, sobre todo de la dentición no permanente, estos efectos tienen relación directa con las dosis del antibiótico empleadas. A nivel óseo, se produce un trastorno del crecimiento esquelético. Esta prohibición también está indicada en caso de embarazo, en donde el feto es más susceptible a sufrir daño en los núcleos de osificación y provocar daño hepático en embarazadas (1). También Llanos, G. en el 2002. determino residuos de antibióticos en leche fresca que consume la población de Cajamarca, utilizando el cultivo de la cepa *Stearo thermophilus* y la prueba de difusión estándar Delvotest de un total de 216 muestras, obtuvieron un 20,67% de positividad como resultado de las muestras procedentes de los mercados; mientras que el 21,21% de positividad fue de las muestras obtenidas de tiendas y fundos (24).

2.2. Marco teórico

2.2.1. Leche cruda entera

Es el producto integro no alterado, ni adulterado del ordeño higiénico, regular y completo de vacas sanas y bien alimentadas, sin calostro y exento de color, olor, sabor y consistencia anormales y que no ha sido sometido a procesamiento o tratamiento alguno (25).

Cuadro 01. Composición promedio media representativa de la leche de vaca, según la raza

Agua	Grasa	Proteínas	Lactosa	Cenizas	Sólidos Totales
86,87%	3.7 %	3.50%	4.90%	0.70%	12.80%

Fuente: Magariños, H. 2000 (6).

2.2.2. Características y requisitos de la leche

La leche de alta calidad debe poseer las siguientes características: 1.- Estar libre de todo organismo patógeno. 2.- Estar libre de sedimentos y materias. 3.- Tener un ligero sabor dulce, un gusto y aroma suave, estar libre de olores extraños. 4.- Cumplir con los requisitos estatales (26).

En la Norma Técnica Peruana sobre leche fresca se indica las características generales que debe presentar la leche cruda, en ésta se indica que deberá estar exenta de sustancias conservadoras y de cualquier otra sustancia extraña a su naturaleza. La leche cruda no podrá haber sido sometida a tratamiento alguno que disminuya o modifique sus componentes originales.

Requisitos organolépticos: La leche cruda deberá estar libre de color, olor, sabor y consistencia, extraños a su naturaleza.

Requisitos físico-químicos: La leche cruda debe cumplir con los siguientes Requisitos de acuerdo a la norma técnica peruana de leche y productos lácteos (10).

Cuadro 02. Requisitos físicos químicos de la leche de vaca

Parámetro	Requisito
Materia grasa (g/100g).	Min. 3,2
Sólidos no grasos (g/100g).	Min 8,2
Sólidos totales (g/100g).	Min. 11,4
Impurezas macroscópicas, expresadas en mg de impureza por 500 cm ³ de leche.	Max. 0,5 mg. (grado 2)
Acidez expresada en g de ácido láctico por 100 g de leche.	Min. 0,14% Max. 0,18%
Densidad a 20° C(g/cm ³).	Min. 1,0286
Índice de refracción del suero, 20 °C	Min. 1,34179
Ceniza total (g/100g).	Máx. 0,7
Alcalinidad de la ceniza total mL HCL 0.1 N/100 g	Máx. 0,7 cm ³
Índice crioscópico.	Máx. - 0,540 pc.
Sustancias conservadoras y cualquier otra sustancia extraña a su naturaleza.	Ausencia.
Prueba de alcohol (74% V/V Mínimo).	No coagulable
Prueba de la reductasa con azul de metileno.	Min. 4h.

Fuente: Norma Técnica Peruana de Leche y Productos lácteos (10).

Requisitos microbiológicos: La leche cruda debe cumplir con los siguientes requisitos microbiológicos de acuerdo a norma técnica peruana de leche y productos lácteos (10).

Cuadro 03. Requisitos microbiológicos de la leche

Ensayo	Requisitos	Método de ensayo
Numeración de microorganismos aerobios y facultativos viables UFC/mL	Máximo 1 000 000	FIL IDF 100B:1991
Numeración de coliformes UFC/mL	Máximo 1 000	FIL IDF 73B: 1998

Fuente: Norma Técnica Peruana de Leche y Productos lácteos (10).

Requisitos de calidad higiénica: La leche cruda debe cumplir con los siguientes requisitos de calidad de higiene de acuerdo a la norma técnica peruana de leche y productos lácteos. (10).

Cuadro N° 04. Requisitos de calidad higiénica en la leche

Ensayo	Requisitos	Método de ensayo
Conteo de células somáticas / mL	Máximo 500 000	NTP 202.173:1998

Fuente: Norma Técnica Peruana de Leche y Productos lácteos (10).

2.2.3. Fuentes de contaminación físicos, químicos y biológicos de la leche

En general puede decirse que los riesgos que está sometida la leche entre el ordeño y su llegada al consumidor incluyen los siguientes (26).

- Contaminantes físicos (moscas, aire, agua, forraje, paja, suelos, etc.)
- Contaminantes biológicos (bacterias, hongos, parásitos).
- Contaminantes químicos (pesticidas, antibióticos, etc.)

2.2.4. Calidad de la leche

Una leche de buena calidad debe reunir las siguientes características: adecuada composición en proteína, grasa, sólidos totales, minerales y vitaminas, no contener un número excesivo de microorganismos (<50.000 UFC/mL), estar libre de sustancias extrañas como calostro, sedimentos y de residuos químicos e inhibidores como antibióticos, pesticidas y otros, ausencia de cuerpos extraños y de agentes patógenos como brucelosis, tuberculosis, paratuberculosis y Salmonella, entre otros, y poseer adecuadas características organolépticas como sabor y con un olor normal. Como indicadores de la calidad composicional de la leche, se toman los contenidos de sólidos totales, proteína y grasa, además existen componentes minoritarios que pueden ser determinantes en el comportamiento de la leche al momento de ser procesada y por lo que es de suma importancia cuando se pretende elaborar diferentes derivados (27).

2.2.4.1. Factores que disminuyen la calidad de la leche de acuerdo a las buenas prácticas de manufactura

La leche es una sustancia que se contamina fácilmente debido a su composición química y a su elevada cantidad de agua, por lo tanto, una deficiente higiene durante el ordeño y el insuficiente cuidado en el tratamiento y almacenamiento, al igual que las enfermedades infecciosas de la ubre desmejoran su calidad y la pueden convertir en un producto nocivo para la salud de los consumidores, además el uso de medicamentos como los antibióticos betalactámicos y tetraciclinas para el tratamiento de las infecciones en el ganado lechero, sumados al fenómeno de la contaminación durante su obtención, transporte y venta, hacen que existan contaminantes en la leche, como los residuos de antibióticos, que al ser consumidos por la población humana pueden convertirse en un problema de salud pública. Por ello es necesario adoptar medidas de control y prevención para minimizar los riesgos en la salud humana (28).

2.2.4.2. Residuos de antibióticos en leche

Los residuos de antibióticos o sus metabolitos en la leche han sido definidos como toda sustancia química o biológica que, al ser administrada o consumida por el animal, estas se eliminan o permanecen como metabolito en la leche, con efectos nocivos para el consumidor. Estas sustancias no sólo incluyen a los antibióticos empleados en el tratamiento de enfermedades infecciosas, también incluyen los desinfectantes y detergentes usados en los procesos de limpieza y desinfección, y los pesticidas para el control de garrapatas, moscas y maleza. Los residuos de antibióticos, en especial los betalactámicos y tetraciclinas son inhibidores artificiales más comunes presentes en la leche de vaca, con un impacto negativo sobre la salud humana, procesamiento y calidad de la leche. Los residuos de antibióticos representan el principal problema en la producción segura y de buena calidad de los productos lácteos. (29).

2.2.5. Los antibióticos

Los antimicrobianos son sustancias que se obtienen por síntesis o naturalmente a partir de los cultivos de microorganismos. Mediante modificaciones de la estructura química de un agente obtenido naturalmente, es posible producir agentes semisintéticos. Durante los últimos 50 años, el énfasis en el incremento de la producción de leche ha conllevado al uso de varios antimicrobianos incluyendo los betalactámicos y tetraciclinas en el tratamiento de la mastitis y otras enfermedades (32).

El primer antibiótico natural fue la penicilina (1928), que es el ejemplo excluyente, al representar el primer escalón de un grupo enorme de drogas de gran actividad y uso extendido, y el inicio de una nueva etapa en la historia de la humanidad. A partir de la molécula de la penicilina se sintetizaron muchos otros agentes, en la búsqueda de mejorar ciertas características que parecían deficitarias del antibiótico original. Así aparecieron las penicilinas ácido resistentes, que se pueden administrar oralmente sin ser inactivadas por el ácido gástrico de los animales monogástricos y del hombre, como la penicilina V. También aparecieron las penicilinas penicilinasas resistentes, con capacidad de resistir el ataque de bacterias resistentes, productoras de enzimas que pueden inactivar la molécula madre, como es el caso de cloxacilina y meticilina. Si actúa, además sobre el espectro, que en el caso de la penicilina es relativamente estrecho. Así aparecieron ampicilina y amoxicilina, por ejemplo, drogas sintéticas que son capaces de actuar sobre una variedad de bacterias sustancialmente mayor que la penicilina (33).

En los años siguientes, comenzaron a descubrirse nuevas drogas. Se transcriben algunos de los hallazgos más trascendentes: En la década del 40 estreptomomicina, cloranfenicol y clortetraciclina. En la década del 50 eritromicina y vancomicina. En la del 60, gentamicina, ampicilina, cefalotina y amikacina. En la del 70, cefalexina, carbenicilina, cefoxitina y cefaclor. En la del 80, cefotaxima, moxalactam, combinación ácido clavulánico-amoxicilina, combinación imipenem-cilastatina, aztreonam. En los 90 aparecen los nuevos macrólidos, nuevas cefalosporinas y agentes

antivirales más efectivos. Luego del 2000 registramos la aparición de quinolonas de espectro ampliado (33).

Los agentes antimicrobianos actúan mediante una serie de mecanismos, muy diferentes entre ellos y cuyos blancos se encuentran en diferentes regiones de la célula atacada. Las diversas regiones de ataque antibacteriano en general son consideradas: pared bacteriana, membrana bacteriana, Síntesis de proteínas, y la síntesis de ácidos nucleicos (34).

2.2.5.1. Betalactámicos

Los betalactámicos son una familia de drogas que atacan la pared bacteriana, ejerciendo su efecto a través del bloqueo de su síntesis. Interfieren con la síntesis de peptidoglicano, elementos esenciales de la constitución de la pared. Los defectos de la pared celular llevan a la lisis bacteriana. Actúan solamente frente a microorganismos que están en crecimiento activo (35). Los componentes del peptidoglucano se sintetizan en el citoplasma y son transportados a través de la membrana citoplasmática al espacio que existe entre ésta y la pared celular. A este nivel existen unas proteínas con actividad enzimática (transpeptidasas y carboxipeptidasas), que son las encargadas de formar los tetra péptidos unidos. Estas enzimas fijan a las penicilinas y otros betalactámicos, por lo que se llaman PBP (Protein Binding Penicilin). La función de las PBP es alargar, dar forma y dividir la bacteria.

La presencia de un anillo betalactámico define químicamente a esta familia de antibióticos, de la que se han originado diversos grupos: penicilinas, cefalosporinas, carbapenemas, monobactamas e inhibidores de las betalactamasas (35).

Cuadro N° 05. Clasificación de los betalactámicos

Grupo	Miembros	Modo de acción	Espectro
PENICILINAS	Inhiben síntesis de pared celular	Penicilina G Penicilina V Cloxacilina Ampicilina Carbenicilina	Bacterias Gram + Estafilococos productores de penicilinas Bacterias Gram + y Gram- <i>P. aeruginosa</i>
CEFALOSPORINAS	Inhiben síntesis de pared celular	Cefalodirina Cefalexina Cefuroxima Moxalactam Ceftiofur Cefoperazona Cefepina	Bacterias Gram + y Gram- Bacterias Gram + y Gram- sobre todo, estafilococos productores de penicilinas Bacterias Gram + y Gram- con menos actividad frente a Gram+ y más frente a Gram- Bacterias Gram+ y enterobacterias Pseudomona aeruginosa Estafilococos y enterobacterias
INHIBIDORES DE LA BETALACTAMASAS CLAVAMAS	Se une a la betalactamasa inactivándola	Ácido Clavulánico Sulbactam Tazobactam	Bacterias productoras de betalactamasas
CARBAPENEMAS	Inhiben síntesis de pared celular	Imipenem Cilastatina	Gram + y Gram - aerobios y anaerobios
MONOBACTAMAS	Inhiben síntesis de pared celular	Aztreonam	Gram negativos

Fuente: Errecalde, J. 2004 (33).

Penicilinas

Las penicilinas son un grupo de antibióticos que contienen un anillo betalactámico y un anillo de tiazolidina, formando el ácido 6-aminopenicilánico, estructura que deriva de la condensación de una molécula de valina y una de cisteína para dar lugar al doble anillo característico. Además, tienen una cadena lateral, que varía de unas penicilinas a otras en la posición 6 del anillo betalactámico y que es la que define sus propiedades (35).

Cefalosporinas

Las cefalosporinas son fármacos estructuralmente similares a las penicilinas, cuya estructura básica está constituida por el núcleo cefem, que consiste en la fusión de un anillo dihidrotiacínico (en lugar del anillo tiazolidínico característico de las penicilinas) y un anillo betalactámico. La introducción de modificaciones en las cadenas laterales origina las diversas Cefalosporinas (36).

Monobactámicos

Los monobactámicos son derivados del ácido 3-aminomonobactámico (3-AMA). Tienen una estructura betalactámica sencilla con una estructura monocíclica en la que el anillo betalactámico no está fusionado a otro secundario. El metabolismo de la mayoría de betalactámicos es casi nulo, manteniéndose en forma activa hasta su eliminación renal (37). En algunos preparados predomina la excreción por vía biliar (cefoperazona, ceftriaxona). Muy pocos sufren metabolismo, como la desacetilación (cefalotina, cefotaxima) o la inactivación por las hidroxipeptidasas renales (36).

Los antibióticos betalactámicos son de amplia utilización en terapia de vacas con mastitis, un número significativo de trazas de las drogas continúan persistiendo en la mama durante 4 a 5 días posteriores a la dosificación, dependiendo de la formulación indicada; en la terapia local es común que muchos productores utilicen varias dosis en los animales afectados con la finalidad errónea de acelerar la recuperación del animal, generando un incremento de residuos en leche; incluso el uso de las

formulaciones de “larga acción”, generan la presencia de residuos en leche que puede llegar a una semana (35).

2.2.5.1.1. Clasificación y estructura química de los betalactámicos

La presencia del anillo betalactámico define químicamente a esta familia de antibióticos. Además, éste determina el mecanismo de acción (inhibición de la síntesis de la pared celular), la escasa toxicidad directa (actúa sobre la pared celular del microorganismo que no está presente en la célula eucariota animal) y el principal mecanismo de resistencia (las betalactamasas) de esta gran familia de antibióticos. No obstante, para que el betalactámico sea activo, es preciso que esté unido a otros radicales (habitualmente otros anillos). La asociación de diferentes tipos de cadenas lineales, junto con las características propias de este esqueleto básico formado por los 2 anillos (llamado núcleo), modifica las propiedades del compuesto resultante y da lugar a los diferentes grupos de antibióticos betalactámicos: penicilinas, cefalosporinas, carbapenémicos, monobactamas e inhibidores de las betalactamasas. Dentro de cada grupo, pequeñas alteraciones en la estructura química son capaces de modificar las características del antibiótico, como el espectro, la afinidad por determinados receptores o la resistencia a las betalactamasas¹⁰. En la figura 3 se representa de forma esquemática la estructura básica de los diferentes grupos de betalactámicos (15).

2.2.5.1.2. Características farmacocinéticas de los betalactámicos

Las propiedades farmacocinéticas de los betalactámicos (que varían según los compuestos). Tras la administración intravenosa se alcanzan con rapidez concentraciones plasmáticas elevadas, pero la semivida de eliminación de la mayoría de los betalactámicos (con función renal normal) es baja, por lo que en general deben administrarse varias veces al día. Los betalactámicos con semividas de eliminación más prolongadas son el ertapenem (4h) y la ceftriaxona (8h); tras su administración se consiguen concentraciones terapéuticas durante 24h. La asociación de procaína y benzatina a la penicilina G consigue la liberación sostenida del antibiótico, lo que permite su administración

cada 24h y hasta cada 3 semanas, respectivamente. Las sustancias nativas se absorben poco o nada por vía digestiva (el ácido clorhídrico las degrada), mientras que la absorción de algunos derivados sintéticos y semisintéticos (como la amoxicilina o las cefalosporinas orales) es mejor. La presencia de alimento retrasa y disminuye la absorción, que se produce a la altura de la primera porción duodenal. La unión a proteínas es muy variable (del 15 a prácticamente el 100%), y sólo la fracción libre es activa. Los betalactámicos tienen una distribución corporal amplia, con concentraciones séricas y tisulares adecuadas en la mayoría de los tejidos, incluidos la bilis y el líquido sinovial; atraviesan sin problemas la barrera placentaria, pero no penetran bien ni en el sistema nervioso central no inflamado ni en el ojo. Sin embargo, cuando hay inflamación meníngea, la penetración a través de la barrera hematoencefálica aumenta de 3 a 10 veces, lo que permite concentraciones terapéuticas en algunos de ellos (cloxacilina, ceftriaxona, ceftazidima y meropenem)¹². Al tratarse de sustancias poco lipofílicas, su penetración intracelular es escasa y casi nunca alcanzan niveles mayores del 25 al 50% de las concentraciones plasmáticas. Por tanto, son antibióticos poco útiles en el tratamiento de las infecciones intracelulares (36).

2.2.5.1.3. Características farmacodinámicas de los betalactámicos

Los betalactámicos son antibióticos de actividad bactericida lenta, relativamente independiente de la concentración plasmática alcanzada, siempre que ésta exceda la concentración inhibitoria mínima (CIM) del agente causal, o sea, la concentración mínima de antimicrobiano que inhibe el crecimiento bacteriano. Para la mayoría de los microorganismos sensibles, el betalactámico se comporta como bactericida porque la concentración bactericida mínima (CBM), o la concentración mínima de antimicrobiano que elimina el 99,9% de los microorganismos viables, es igual o ligeramente superior a la CIM. En las denominadas cepas tolerantes (definidas como aquéllas con CBM igual o mayor a 32 veces la CIM) el betalactámico se comporta como

bacteriostático. Por otro lado, la selección de mutantes resistentes durante el tratamiento antibiótico es mucho mayor cuando la concentración del antibiótico es superior a la CIM, pero inferior a la CBM. El índice farmacocinético y farmacodinámico que mejor se correlaciona con la eficacia clínica de los betalactámicos es el tiempo (T) durante el que la concentración del antibiótico supera la CIM ($T > CIM$). El valor óptimo de T mayor a la CIM varía según el microorganismo, el antibiótico y las características del sujeto. Por ejemplo, para la mayoría de las infecciones se considera suficiente un T mayor que la CIM superior al 40 o al 50% del intervalo entre dosis. Sin embargo, en sujetos neutropénicos, con meningitis o con microorganismos intrínsecamente resistentes (como *Pseudomonas aeruginosa*) se recomiendan valores superiores al 60% e incluso cercanos al 100%. Los betalactámicos tienen un efecto post antibiótico (EPA) frente a grampositivos de tan sólo 2h, y mucho menor frente a gramnegativos, con excepción de los carbapenémicos en las infecciones por *P. aeruginosa* (con un EPA mucho más prolongado). El EPA se define como el tiempo que dura la inhibición del crecimiento bacteriano tras una exposición limitada a un determinado antimicrobiano, una vez que las concentraciones del antibiótico descienden por debajo de la CIM. Esta característica, propia de los antibióticos con acción preferentemente dependiente del tiempo, junto con la corta semivida de eliminación de la mayoría de los betalactámicos, condiciona su posología, lo que hace que se precise su administración varias veces al día para conseguir un T mayor que la CIM óptima (15).

Dado que los betalactámicos ejercen su acción mientras el microorganismo está en fase de crecimiento, su actividad bactericida es menor en el tratamiento de abscesos, en los que gran parte de los microorganismos pueden estar en fase quiescente. En infecciones con gran inóculo bacteriano, especialmente las causadas por algunos gramnegativos (el ejemplo clásico es la neumonía nosocomial gramnegativa), el efecto de los betalactámicos puede ser inferior y además es más fácil la selección de mutantes resistentes.

La combinación de penicilinas y aminoglucósidos es sinérgica in vitro frente a grampositivos (estafilococos, estreptococos, enterococos) y a gramnegativos (especialmente *Pasteurella aeruginosa*) (36).

2.2.5.1.4. Mecanismo de acción de los betalactámicos

Los antibióticos betalactámicos son agentes bactericidas que producen su efecto principalmente a través de 2 mecanismos: inhibición de la síntesis de la pared bacteriana e inducción de la autólisis bacteriana. La pared bacteriana es una estructura que envuelve las bacterias de todos los géneros, excepto los micoplasmas; se sitúa por fuera de la membrana citoplásmica y está compuesta principalmente por una proteína llamada peptidoglucano. En las bacterias grampositivas, la pared celular es gruesa y su componente principal es esa proteína. Las bacterias gramnegativas tienen una pared más fina y compleja que consta de una membrana externa formada por lípidos y proteínas, y de una capa interna delgada de peptidoglucano. Las bacterias ácido alcohol resistente tienen una pared similar a la de los microorganismos grampositivos, pero con una capa de peptidoglucano fina y, por fuera, una capa muy rica en lípidos. El esqueleto del peptidoglucano está constituido por largas cadenas de glúcidos, formadas por la repetición de moléculas de ácido N-acetilmurámico y N-acetilglucosamina. A su vez, el ácido murámico fija cadenas de tetra péptidos que se unen entre sí y forman una malla. Los diferentes componentes del peptidoglucano se sintetizan en el citoplasma y son transportados a través de la membrana citoplásmica al espacio que hay entre ésta y la pared celular (espacio periplásmico), donde se van ensamblando hasta formar la estructura previamente descrita. La última fase de la síntesis de la pared bacteriana consiste en la formación de los tetra péptidos a partir de los pentapéptidos (mediante la pérdida de uno de los aminoácidos terminales), para lo que se necesita la acción de unas enzimas que se localizan en ese espacio periplásmico, llamadas de forma genérica transpeptidasas. El anillo betalactámico presenta una similitud estructural con la región del pentapéptido al que se unen estas enzimas,

por lo que es capaz de unirse a ellas de forma covalente e impedir así la formación de la pared celular. Es por eso que estas enzimas se llaman también PBP (penicillin binding protein ‘proteína ligada a la penicilina’). Sin la pared, la bacteria queda expuesta al medio y muere debido a cambios en la presión oncótica. Por tanto, para que actúen los betalactámicos, es preciso que la bacteria se halle en fase de multiplicación, ya que éste es el momento en que se sintetiza la pared celular. Los betalactámicos presentan actividad reducida en situaciones clínicas en las que hay gran parte de la población bacteriana en estado estacionario, como por ejemplo los abscesos. Los betalactámicos también actúan activando una autolisina bacteriana endógena que destruye el peptidoglucano. Las cepas que carecen de autolisina (generalmente son cepas tolerantes a los betalactámicos) inhiben su crecimiento en presencia del betalactámico, pero no se destruyen completamente (36).

2.2.5.1.5. Espectro de los betalactámico

En general, el espectro de los betalactámicos incluye bacterias grampositivas, gramnegativas y espiroquetas. No son antimicrobianos activos sobre los micoplasmas (porque éstos carecen de pared celular) ni sobre bacterias intracelulares como las clamidias o las rickettsias, ya que tienen escasa capacidad de penetración dentro de las células. La resistencia natural de las micobacterias se debe a la producción de betalactamasas, probablemente unida a una penetración lenta debida a las características de la pared.

El espectro antimicrobiano de la penicilina G abarcaba inicialmente los cocos grampositivos, los cocos gramnegativos y los bacilos grampositivos (tanto facultativos como anaerobios), así como las espiroquetas y algunos bacilos gramnegativos anaerobios. La producción de derivados semisintéticos a partir de la molécula nativa permitió disponer de preparados activos por vía oral (penicilina V, aminopenicilinas), con resistencia a las betalactamasas (penicilinas antiestafilocócicas), mayor capacidad de penetración en las bacterias

gramnegativas (aminopenicilinas) o incluso con actividad antipseudomónica (ureidopenicilinas y carboxipenicilinas). El mecanismo de resistencia adaptativo más importante frente a los betalactámicos es la producción de betalactamasas por parte de algunos microorganismos (*S. aureus*, enterobacterias como *Salmonella* spp., *Escherichia coli*, *Shigella* y *Bacteroides* spp., etcétera). Otros microorganismos, como *Klebsiella pneumoniae*, producen betalactamasas de forma natural, por lo que son resistentes a las penicilinas naturales de forma intrínseca. Estas enzimas hidrolizan el anillo betalactámico, de modo que el antibiótico no puede ejercer su acción¹¹. Los inhibidores de las betalactamasas son moléculas con una afinidad elevada frente a estas betalactamasas, a las que se unen irreversiblemente, evitando así la inactivación del antibiótico betalactámico. Los efectos que se consiguen es la restauración de la actividad original del antibiótico sobre los microorganismos que se han hecho resistentes por la producción de betalactamasas y la ampliación del espectro de aquellos que las producen de forma natural. Todos los inhibidores de betalactamasas usados en la práctica (ácido clavulánico, sulbactam y tazobactam) tienen estructura betalactámica, pero poseen una actividad antibacteriana mínima, con excepción del sulbactam frente a *Acinetobacter baumannii*.

Las cefalosporinas de primera generación son muy activas sobre los cocos grampositivos; en líneas generales, las sucesivas generaciones han perdido parte de esta actividad, en beneficio de una actividad mayor frente a bacilos gramnegativos, con excepciones notables. Todas las cefalosporinas son inactivas frente a enterococos, estafilococos resistentes a la meticilina y *Listeria monocytogenes*.

Los carbapenémicos son los betalactámicos de más amplio espectro, incluidos los microorganismos productores de BLEE. Sólo carecen de actividad frente a los estafilococos resistentes a la meticilina, a los enterococos resistentes a la vancomicina y a *Xanthomonas maltophilia*; frente a *Clostridium difficile* son poco activos y frente a *P. aeruginosa* tienen sensibilidad variable, en función de la epidemiología local. El imipenem es más activo frente a *Enterococcus faecalis* y menos activo

frente a *P. aeruginosa* que el meropenem. El ertapenem es el carbapenémico con CIM más bajas frente a las enterobacterias, aunque tiene menor actividad que los otros miembros de la familia frente a los enterococos y frente a *P. aeruginosa*.

El aztreonam (el único monobactámico disponible para uso clínico) posee una actividad excelente sobre bacterias gramnegativas aerobias y facultativas. Carece de actividad frente a grampositivos y bacterias anaerobias (36).

2.2.5.1.6. Absorción de los betalactámicos

Las sustancias nativas se absorben poco o nada por vía digestiva, mientras que la absorción de algunos derivados sintéticos y semisintéticos es mejor (amoxicilina, cloxacilina, cefalosporinas orales). En la sangre circulan como sustancias libres o unidas a las proteínas plasmáticas, relacionándose esta unión con la semivida del antibiótico es activa y capaz de penetrar al espacio extracelular. El metabolismo de los betalactámicos es casi nulo, manteniéndose en forma activa hasta su eliminación renal. En algunos preparados predomina la excreción por vía biliar (cefoperazona, ceftriaxona). Muy pocos sufren metabolismo, como la desacetilación (cefalotina, cefotaxima) o la inactivación por las hidroxipeptidasas renales. Se considera que los betalactámicos son antibióticos de actividad bactericida lenta, relativamente independiente de la concentración plasmática alcanzada, siempre que ésta exceda la concentración inhibitoria mínima (CIM) del agente causal. El efecto post antibiótico (EPA) consiste en la acción residual del antibiótico sobre la bacteria después de descender las concentraciones terapéuticas en la sangre y los tejidos por debajo de la concentración inhibitoria mínima (CIM). En el caso de los antibióticos betalactámicos, el EPA es de corta duración, con la excepción de los carbapenémicos, que presentan un EPA apreciable tanto sobre Gram positivos como sobre Gram negativos (36).

2.2.5.1.7. Metabolismo y excreción de los betalactámicos

El metabolismo de la mayoría de los betalactámicos es casi nulo; se mantienen en forma activa hasta su eliminación renal mediante filtrado glomerular y secreción tubular. En general, es necesario ajustar la dosis del betalactámico en sujetos con filtrado glomerular inferior a 50ml/min. Los betalactámicos se aclaran con la diálisis (más con la hemodiálisis que con la diálisis peritoneal), por lo que habitualmente es preciso administrar dosis extras tras el procedimiento, para mantener las concentraciones adecuadas del antimicrobiano. En algunos preparados, como la cefoperazona o la ceftriaxona, predomina la excreción por vía biliar. Muy pocos de los betalactámicos experimentan algún tipo de metabolismo antes de su eliminación, como la desacetilación (en el caso de la cefalotina o de la cefotaxima) o la inactivación por las hidroxipeptidasas renales (en el caso del imipenem) (15).

2.2.5.1.8. Efectos adversos de los betalactámicos

Hay que considerar que el mecanismo de acción de los β -Lactámicos es inhibir la síntesis de la pared bacteriana constituida por peptidoglucanos. El sitio de acción de estos antibióticos es la muramoil pentapéptido carboxipeptidasa, enzima indispensable para el entrecruzamiento de la pared celular bacteriana. Su consumo puede producir reacciones adversas como: erupciones maculopapulares, urticaria, fiebre, broncoespasmo, vasculitis, enfermedad del suero, dermatitis exfoliativa, síndrome de Stevens-Johnson y anafilaxia en las personas que consumen leche contaminada con residuos de betalactámicos por periodos largos de tiempo (15).

2.2.5.2. Tetraciclinas

Las tetraciclinas constituyen una familia de productos naturales (clortetraciclina, oxitetraciclina, tetraciclina, demeclociclina) y semisintéticos (metaciclina, doxiciclina, minociclina, limeciclina, rolitetraciclina, tigeciclina) derivados de diferentes especies de *Streptomyces* spp. Actúan inhibiendo la

síntesis de las proteínas bacterianas mediante la unión a la subunidad ribosomal 30S de las bacterias. Son agentes básicamente bacteriostáticos, con actividad frente a una gran variedad de microorganismos, por lo que se convirtieron en antibióticos de uso habitual tanto en seres humanos como en animales, y también se utilizaron en algunas áreas de la agricultura. El espectro antimicrobiano relativamente limitado de las tetraciclinas clásicas, la imposibilidad de utilizarse en niños, durante el embarazo y la lactancia, y la aparición de nuevos componentes más eficaces en otras familias de antibióticos, han ocasionado que el uso de tetraciclinas en humanos, con algunas excepciones, sea escaso (35).

2.2.5.2.1. Clasificación de las tetraciclinas.

Primera generación: la constituyen los agentes más antiguos. Son los menos lipofílicos y los que peor absorción muestran. Aquí se incluyen tetraciclina, oxitetraciclina, clortetraciclina, demeclociclina, limeciclina, metaciclina y rolitetraciclina. Todos ellos, excepto rolitetraciclina, pueden administrarse por vía oral.

Segunda generación: presentan una mejor absorción y son entre 3 y 5 veces más lipofílicos que los componentes del grupo anterior. En este grupo se incluyen doxiciclina y minociclina. Se pueden administrar por vía oral y también por vía intravenosa.

Tercera generación: las glicilciclinas pertenecen a la última generación de tetraciclinas. Son análogos semisintéticos obtenidos tras modificar la posición 9 del anillo tetracíclico de los compuestos de las generaciones anteriores. La tigeciclina es el 9-tert-butil-glicilamido derivado de la minociclina y constituye el principal representante de este nuevo grupo. Además de las glicilciclinas, en esta tercera generación se incluyen nuevos compuestos en desarrollo, como las aminometilciclinas, de cuyo grupo ya ha pasado a experimentación humana la PTK 0796 para administración oral e intravenosa en una sola dosis diaria.

Todas las tetraciclinas poseen un núcleo de estructura tetracíclica lineal compuesta de 4 anillos fusionados. Todos forman complejos quelantes con distintos cationes, como calcio, magnesio o hierro, lo que los hace insolubles en agua y dificultan su absorción (38).

Cuadro 06. Clasificación de las tetraciclinas

Generación	Fármaco
Primera Generación	Clortetraciclina Oxitetraciclina Tetraciclina Demeclociclina
Segunda Generación	Rolitetraciclina Limeciclina Metaciclina Minocilina
Tercera Generación	Doxiciclina Tigeciclina

Fuente: Errecalde, J. 2004 (33).

Cuadro 07. Modo de acción y espectro simplificado de las tetraciclinas

Grupo	Miembros	Modo de acción	Espectro
Tetraciclinas	Oxitetraciclina Doxiciclina Minociclina	Inhibe síntesis proteica de la subunidad 30S ribosomal	Bacterias G+ y G-, Rickettsias, chlamydias y algunos protozoos

Fuente: Errecalde, J. 2004 (33).

2.2.5.2.2. Farmacocinética

Primera y segunda generación: principalmente se administran por vía oral, aunque existen algunos compuestos que también pueden administrarse por vía intravenosa (tetraciclina, oxitetraciclina, doxiciclina y minociclina). Rolitetraciclina se administra exclusivamente por vía intravenosa. No es habitual la vía intramuscular debido al intenso dolor que produce su

inyección. Los que se administran por vía oral se absorben de manera variable en el estómago y en el intestino delgado, dependiendo de la tetraciclina considerada. Las de primera generación se absorben peor, con un rango de absorción que oscila entre el 25–60%. La doxiciclina y la minociclina son las que mejor se absorben (90–100%) pues en ellas no interfiere de forma significativa la alimentación. El resto se absorben peor ($\leq 80\%$), por lo que deben administrarse fuera de las comidas. El hierro y otros medicamentos o compuestos que formen complejos quelantes o aumenten el pH del estómago (calcio, aluminio, bismuto, magnesio, cimetidina y omeprazol) interfieren en su absorción.

Las concentraciones máximas séricas dependen de la dosis administrada. Tras una dosis oral normal son de 1,5–6,0 μ g/ml. El volumen de distribución de estos agentes oscila entre 0,7l/kg para la doxiciclina hasta 1,7l/kg para la demeclociclina. La unión con las proteínas es variable: la doxiciclina y la minociclina (un 60–95 y un 55–76%, respectivamente) tienen mayor unión a las proteínas que la tetraciclina (20–65%). Difunden ampliamente en todos los tejidos y líquidos por su gran liposolubilidad, en particular las de acción larga. En el líquido cefalorraquídeo (LCR) las tetraciclinas alcanzan niveles del 10–26% de los séricos. En el esputo, las concentraciones oscilan entre el 8–20% y son suficientes para inhibir neumococos y *Haemophilus influenzae* sensibles. Penetran en el sebo y se eliminan a través del sudor, por lo que están indicadas en el tratamiento del acné. La penetración en saliva es baja y las concentraciones en el hígado, el riñón y el aparato digestivo son altas. Se acumulan en los huesos y los dientes, pasan la barrera fetoplacentaria y se excretan, habitualmente en elevadas concentraciones, en la leche materna. Según su perfil farmacocinético pueden agruparse en 3 categorías: semivida corta (5–9h), clortetraciclina, oxitetraciclina y tetraciclina; semivida intermedia (10–14h), demeclociclina, limeciclina y metaciclina; semivida larga (16–18h); la doxiciclina y la minociclina son las más liposolubles. Todos los compuestos, excepto tetraciclina, que presenta un metabolismo hepático, se eliminan sin metabolizar a través de las vías biliar y renal. La concentración en la bilis es entre 5 y 25 veces superior a la concentración sérica. La eliminación por orina varía según el compuesto, y es muy escasa

para minociclina (6%) y clortetraciclina (18%), moderada-baja para doxiciclina (42%) y aceptable para tetraciclina (60%), por lo que con la posible excepción de las 2 primeras se alcanzan concentraciones terapéuticas en la orina para el tratamiento de infecciones urinarias por microorganismos sensibles. El resto del fármaco se elimina en las heces. La doxiciclina es la tetraciclina habitualmente recomendada en pacientes con infección extrarrenal y fallo renal.

Tercera generación: tigeciclina. Solo puede administrarse por vía intravenosa en infusión durante 30–60min. El volumen de distribución es amplio, tras la dosis habitual oscila entre 2,5–7l/kg. Esto indica una buena penetración en los tejidos, que alcanza altas concentraciones en algunos órganos. Tras la administración de la pauta habitual de 100mg seguida de dosis de 50mg cada 12h, la concentración sérica alcanzada es de 0,6mg/l. La concentración pulmonar 4h después es de 0,8mg/l. La penetración en el LCR con meninges no inflamadas es del 5% tras 1 h desde la administración, y superior al 40% a las 24h. La concentración biliar es muy elevada, entre 600 y 2.000 veces la concentración sérica. El fármaco se acumula especialmente en el hueso, probablemente por su unión al calcio. También se acumula en la médula ósea, la glándula tiroides, el bazo y el hígado. La vida media es larga, y oscila entre 30 y 40h tras la dosificación habitual.

La unión a proteínas es del 70%. Aproximadamente el 20% de la tigeciclina se metaboliza en el hígado mediante glucuronidación antes de la excreción. Como sucede con otras tetraciclinas, hay una excreción biliar y una circulación enterohepática. La tigeciclina se elimina principalmente a través de las heces sin metabolizar. El resto del fármaco, alrededor del 30%, se elimina en la orina (el 15% en forma activa).

Este perfil farmacocinético no se ve afectado en caso de insuficiencia renal, ni como consecuencia de la hemodiálisis, por lo que no se requiere ajuste de la dosis en estas situaciones. Tampoco es necesario el ajuste en pacientes con insuficiencia hepática leve. En pacientes con insuficiencia hepática grave, la dosis debe reducirse a 25mg cada 12h, tras la dosis inicial de 100mg (38).

2.2.5.3.1. Farmacodinamia

La farmacodinamia de las tetraciclinas clásicas no se ha estudiado tan a fondo como la de otros antimicrobianos, pero en general, al igual que sucede con betalactámicos y macrólidos, la actividad de las tetraciclinas sigue un patrón farmacodinámico dependiente del tiempo, en el que la eficacia depende del tiempo en que la concentración tisular del antibiótico es superior a la concentración mínima inhibitoria (CMI). En el caso de la doxiciclina, esto es válido para concentraciones bajas, ya que a altas concentraciones su actividad es dependiente de la concentración. Respecto a la tigeciclina, los estudios realizados indican que para conseguir una actividad óptima su concentración debe estar por encima de la CMI al menos durante el 50% del tiempo del intervalo entre dosis.

Como sucede con otros antimicrobianos que actúan inhibiendo la síntesis de proteínas, las tetraciclinas tienen un efecto post antibiótico prolongado, que es especialmente largo en el caso de la tigeciclina. Esta característica, junto con la vida media larga, indica que el parámetro farmacodinámico más adecuado para predecir la eficacia clínica y microbiológica de la tigeciclina es el cociente entre el área bajo la curva y la CMI (38).

2.2.5.3.2. Espectro de actividad.

La eficacia de las tetraciclinas fue disminuyendo en las décadas precedentes debido a la amplia existencia de genes de resistencia, probablemente como consecuencia del prolongado y extenso uso de estos antimicrobianos en los seres humanos y como promotores del crecimiento en animales. Afortunadamente, en la década actual, la resistencia ha disminuido, y pueden recuperarse algunas de las indicaciones previamente abandonadas. Las tetraciclinas tienen en general un comportamiento antimicrobiano similar; las de tercera generación son una excepción.

Las tetraciclinas de primera y segunda generación son inicialmente activas frente a un gran espectro de bacterias grampositivas y gramnegativas, aunque el porcentaje de cepas resistentes en cada especie o género bacteriano es muy variable. Actualmente hay pocas cepas de *Streptococcus*

pyogenes y *Staphylococcus aureus* resistentes a tetraciclinas en nuestro medio (<5%), y la resistencia es moderada en *Staphylococcus saprophyticus* (10–15%). La resistencia es tan elevada en *Streptococcus agalactiae* (>80%) y *Enterococcus* spp. que las hace inadecuadas para el tratamiento. La resistencia en *Streptococcus pneumoniae* ha disminuido en los últimos años (el 60–70% de cepas eran resistentes al principio de la década de 1980, mientras que en la actualidad tan sólo el 10% de los causantes de neumonía o el 20% de los aislados en las exacerbaciones de EPOC son resistentes). Este último hecho, junto con el bajísimo porcentaje de *H. influenzae* y *Moraxella catarrhalis* resistentes, permite que las tetraciclinas puedan utilizarse en alguna de las exacerbaciones agudas de los bronquíticos crónicos. Dentro de los bacilos grampositivos son sensibles *Corynebacterium* spp., *Listeria monocytogenes*, *Clostridium* spp. (la mayoría) y *Bacillus anthracis*. *Nocardia* spp. es poco activa; la minociclina es la más activa frente a este microorganismo. También son activas frente a los gramnegativos, aunque muestran diferentes grados de resistencia adquirida, *Escherichia coli*, *Vibrio* spp., *Brucella* spp., *Yersinia* spp., *Legionella pneumophila*, *Plesiomonas shigelloides*, *Aeromonas* spp. y *Neisseria gonorrhoeae*. En nuestro medio, muy bajo porcentaje de cepas de *Helicobacter pylori* presentan resistencia (<1%). Se incluyen dentro del espectro antimicrobiano algunos anaerobios como *Bacteroides* grupo *fragilis*, aunque la mayoría (>50%) de las cepas siguen siendo resistentes actualmente. Son muy activas frente a *Rickettsia* spp. y *Coxiella burnetii*, y tanto como lo puedan ser los macrólidos frente a *Mycoplasma* spp. y *Chlamydia* spp. Algunas espiroquetas (incluidas *Treponema pallidum* y *Borrelia burgdorferi*), micobacterias no tuberculosas (*Mycobacterium marinum*) y algunos protozoos (*Plasmodium falciparum*, *Entamoeba histolytica* y *Balantidium coli*) presentan sensibilidad a tetraciclinas.

La tigeciclina muestra un espectro de actividad antimicrobiana mucho más amplio que las tetraciclinas clásicas. Su espectro abarca a los microorganismos frente a los que son activas las tetraciclinas clásicas y la gran mayoría de los que han desarrollado resistencia a estos agentes, incluyendo cocos grampositivos y enterobacterias multirresistentes. La tigeciclina es activa frente a *S. aureus* y estafilococos coagulasa negativo

resistentes a meticilina y frente a cerca del 80% de las cepas de *Enterococcus faecalis* y *Enterococcus faecium* sensibles y resistentes a vancomicina. La tigeciclina presenta una buena actividad frente a bacteroides del grupo fragilis. La CMI90 de *E. coli* y *Klebsiella pneumoniae* multirresistentes, portadoras de betalactamasas de espectro ampliado es <1mg/l y 2mg/l, respectivamente. Aunque actualmente es excepcional, se ha descrito aparición de resistencia a tigeciclina en algunas enterobacterias durante el curso del tratamiento. Frente a cepas de *Acinetobacter* spp., la tigeciclina puede mostrar sensibilidad frente a cepas resistentes a imipenem, aunque las cepas resistentes no son infrecuentes y también se han descrito la aparición de resistencia durante el tratamiento. Existen discrepancias entre los resultados de las pruebas de susceptibilidad frente a *Acinetobacter*, que usan elución o dilución en agar frente a dilución en caldo; se aconseja utilizar la dilución en caldo para estudiar su susceptibilidad con cualquier tipo de tetraciclina.

Es activa frente a *Stenotrophomonas maltophilia* pero menos que minociclina. *Proteus*, *Morganella* y *Providencia* son poco o nada sensibles. Apenas es activa frente a *Pseudomonas aeruginosa* y *Burkholderia cepacia*; no es recomendable su uso para el tratamiento de estas infecciones. Aunque existen pocos datos sobre la actividad de la tigeciclina frente a patógenos atípicos, es tanto o más activa que las tetraciclinas clásicas frente a *Mycoplasma pneumoniae*, *Chlamydia pneumoniae*, *B. burgdorferi* y *Nocardia* spp. También es activa frente a micobacterias de crecimiento rápido, especialmente frente a las del grupo *Mycobacterium chelonae*-*Mycobacterium abscessus* (38).

2.2.5.3.3. Mecanismo de acción de las tetraciclinas

Las tetraciclinas actúan inhibiendo la síntesis proteica de las bacterias. Se fijan con gran afinidad a la subunidad 30S del ribosoma bacteriano, de manera que impiden la unión del sitio aminoacil del ácido ribonucleico de transferencia a la subunidad 30S ribosomal, y de esta forma se paraliza la incorporación de aminoácidos durante la síntesis proteica. Atraviesan la membrana externa de las bacterias a través de porinas mediante difusión

pasiva y llegan al citoplasma gracias a un mecanismo dependiente de energía. Las glicilciclinas, entre las que se encuentra la tigeciclina, se fijan al mismo punto de unión del ribosoma bacteriano, pero la última lo hace con una fuerza 5 veces superior a la de la tetraciclina y la minociclina. Probablemente esta fuerza de anclaje sea la que permite a la tigeciclina vencer el mecanismo de resistencia ribosomal frente a las tetraciclinas clásicas. La fijación de todas las tetraciclinas a la subunidad ribosomal es reversible, lo que explicaría su efecto bacteriostático.

La resistencia se produce principalmente impidiendo la unión del antibiótico a la diana (protección ribosomal) o mediante la expulsión del antibiótico al exterior de la célula por medio de bombas (achique o efflux). Los determinantes de resistencia se encuentran en genes que se localizan normalmente en elementos móviles, como plásmidos, transposones conjugativos e integrones. Estos elementos móviles portadores de los genes de resistencia pueden transferirse a bacterias de la misma especie o de especies diferentes mediante conjugación y transformación bacteriana. En los integrones, junto al gen que confiere la resistencia a tetraciclinas con frecuencia se encuentran otros genes (gene cassettes) que confieren resistencia a otros antibióticos, por lo que las tetraciclinas u otros antimicrobianos pueden seleccionar estas cepas multirresistentes. Los determinantes genéticos implicados en la resistencia a tetraciclinas son los genes tet y otr. Existen genes tet que codifican resistencia tanto por bomba de achique como por modificación ribosomal. La disminución en la acumulación intracelular de tetraciclinas por bombeo activo asociado a la membrana (achique o efflux) es el mecanismo habitual que les confiere resistencia de forma natural o adquirida en bacterias gramnegativas. La resistencia a las tetraciclinas clásicas principalmente está mediada por el gen tet(B) y a la tigeciclina por una sobreexpresión de la bomba AcrAB. Las bombas de achique de las bacterias grampositivas son un poco menos efectivas para expulsar las tetraciclinas al exterior de la célula. La protección ribosomal es el mecanismo más relevante en bacterias grampositivas, aunque también existe en gramnegativas.

Las tetraciclinas ingresan al microorganismo por difusión pasiva y por un proceso de energía dependiente de transporte activo. Una vez dentro de la célula se unen reversiblemente a las subunidades 30s de los ribosomas bacterianos, bloqueando la unión de la aminoacil-tRNA al sitio aceptor sobre el complejo ribosomal del mRNA; esto impide la síntesis proteica. Ejercen su efecto sobre un número grande de bacterias Gram positivas y negativas, aerobias y anaerobias, micoplasmas, rickettsias, clamidias y espiroquetas (38).

2.2.5.3.4. Excreción de las tetraciclinas

Las tetraciclinas se excretan por la leche y se ha encontrado casi la mitad de la concentración en leche respecto a la cifra plasmática. Son compatibles fármaco dinámicamente con las sulfonamidas, la tilosina y la tiamulina. La utilidad clínica de las tetraciclinas de corta duración, como la clortetraciclina, oxitetraciclina y tetraciclina, dependen de su capacidad de llegar a los tejidos afectados. La tetraciclina puede ser muy irritante por vía IM. Debido a que la clortetraciclina también es irritante por esta vía, se utiliza como premezcla para el tratamiento de enfermedades como anaplasmosis, enteritis o neumonías bacterianas, pododermatitis o para aumentar la eficiencia alimenticia. (35)

2.2.5.3.5. Efectos adversos de las tetraciclinas

La doxiciclina, es la tetraciclina mejor tolerada, los efectos secundarios más habituales son gastrointestinales, pero se presentan menos frecuentemente que en otras tetraciclinas. La intolerancia gastrointestinal (náuseas, vómitos, diarreas) es el efecto secundario más importante y es dependiente de la dosis. Ésta es la reacción adversa más frecuente que ocurre tras la administración de tetraciclina. Excepcionalmente, con las tetraciclinas orales se han notificado úlceras esofágicas. Todas las tetraciclinas pueden producir fotosensibilidad, por lo que no debe olvidarse recomendar al paciente que limite su exposición solar. Las reacciones de hipersensibilidad son diversas

(urticaria, dermatitis exfoliativa, exantema fijo medicamentoso) y suelen ser manifestaciones de fotosensibilidad; se presentan menos frecuentemente asociadas a doxiciclina y minociclina que a otras tetraciclinas; edema peri orbitario y anafilaxia son raros. No es infrecuente observar micosis (oral o vaginal en mujeres) y diarrea como consecuencia de la alteración de la flora saprofita. Una consecuencia grave, aunque rara, de esta alteración de la flora es la colitis pseudo membranosa. (33).

En niños que reciben dosis elevadas por períodos de tiempo corto o largo pueden producir manchas oscuras en los dientes. Esto se debe a que los antibióticos del grupo de las tetraciclinas colorean los dientes en amarillo o marrón gris, al unirse de manera irreversible a las estructuras calcificadas y a los dientes, cuando se administran durante la odonto génesis. La coloración se asocia a una hipoplasia del esmalte. Dado que la mineralización de la dentición permanente no es completa hasta los 8 años, las tetraciclinas no se deben utilizar en los niños menores de 8 años, y la mayoría de autoridades sanitarias no las recomiendan hasta los 12 años. Es posible que deprima el crecimiento óseo en lactantes prematuros, con efecto reversible si la exposición fue breve (18).

2.2.6. Factores que afectan la excreción de los antibióticos de la glándula mamaria

Existen diferentes factores que ayudan o interfieren con la excreción de los residuos de antibióticos por las ubres de las vacas que fueron tratadas. En las cuales se pueden destacar las siguientes características.

2.2.6.1. El principio activo: En Parra se menciona que las sales benzoatónicas de las penicilinas se eliminan por más tiempo (pueden eliminarse hasta por 20 a 30 días en la leche), que las sales sódicas y el porcentaje de macrólidos que pasa a la leche es de 1% aproximadamente y 0,001% de las penicilinas. En los E.E.U.U., Administración de Medicamentos y Alimentos (F.D.A.), no aprueba ninguna penicilina benzoatónica, ni para uso inyectable, ni de aplicación intramamaria en vacas lactantes (39).

2.2.6.2. El excipiente: Los antibióticos en vehículo acuoso se eliminan más rápido que los de vehículo oleoso. Una penicilina procaínica en vehículo oleoso, tendrá una excreción de 125%, mayor que la misma penicilina en medio acuoso (39).

2.2.6.3. La dosis: Para una penicilina procaínica, una aplicación intramuscular que pase de 3 a 6 millones de U.I. (Unidades Internacionales), incrementa la excreción en 33% (39).

2.2.6.4. La vía de administración: La administración intra mamaria de betalactámicos y tetraciclinas, se elimina por los 4 cuartos mamarios y tiene una duración de excreción mayor que la vía intramuscular. Igualmente, las aplicaciones de antibióticos intrauterinos, producen residuos en la leche. En la administración vía oral se puede generar residuos dependiendo del metabolismo del antibiótico y de su absorción por la mucosa intestinal, existiendo algunos reportes de que el 61% de los casos positivos a residuos en leche se deben al uso de antibióticos intramamarios (39).

2.2.6.5. La duración del tratamiento: Siempre el tiempo de retiro para los antibióticos y demás medicamentos, debe ser con base en el último tratamiento (39).

Cuadro 08. Tiempo de eliminación de antibióticos usados en el cuarto mamario tratado contra mastitis.

Intervalo (horas) en que se elimina el antibiótico	Anti bióti
<=40	Amoxicilina.
50-70	Bencilpenicilina, cefalexina,
70-90	Ampicilina, lincomicina, Cefquinoma,
25-31	kanamicina, cefalexina, gentamicina.
35-49	Amoxicilina, Cloxacilina, bencilpenicilina,
62-74	Cefquinoma, ampicilina.

Fuente: Fernández 2012, (29).

2.2.7. Antibióticos autorizados para el uso en medicina veterinaria por el Servicio Nacional de Sanidad Agraria – Perú

El Servicio Nacional de Sanidad Agraria a autorizado ciertos medicamentos, en medicina veterinaria; de acuerdo con el reporte del centro para el control y prevención de enfermedades infecciosas, han sido aprobados 17 antibióticos para uso en veterinaria incluyendo familias de las penicilinas, eritromicina y tetraciclinas que son importantes en la salud de la población consumidora de alimentos de origen animal (40).

Cuadro 09. Antibióticos aprobados por el Servicio de Sanidad Agraria, para su uso medicina veterinaria en Perú

Gentamicina	Tilmicosina	Salinomocina
Amoxicilina	Tetraciclina	Sulfametyoxina
Eritromicina	Estreptomocina	Sulfametacina
Dihidroestreptomocina	Penicilina	Sulfaetoxipiridazina
Clortetraciclina	Oxitetraciclina	Sulfadimetoxina
Ceftiofur	Noemicita	Sulfaclorpiridazina
Bacitracina	Monensina	Sulfabromometazina
Ampicilina	Tilosina	

Fuente: Ortiz 2008, (40).

2.2.8. Periodo de retiro de los antibióticos en vacas productoras de leche.

El periodo de retiro de los antibióticos veterinarios que se utiliza con mayor frecuencia en la producción pecuaria, sobre todo en vacas productoras de leche utilizada para el consumo humano, se muestra en la tabla siguiente.

Cuadro 10. Periodo de retiro de los antibióticos en vacas productoras de leche.

Principio activo	Tiempo de retiro
Amoxicilina tri hidrato	96 horas
Ampicilina tri hidrato	48 horas
Cefquinoma	168horas
Ceftiofur	12 horas
Ciprofloxacina	No usar
Enrofloxacina	No usar
Eritromicina	72 horas
Espiramicina	168 horas
Florfenicol 300 mg/mL	No usar
Gentamicina	72 horas
Kanamicina	72 horas
Oxitetraciclina hidrocloreuro	72 horas
Oxitetraciclina L.A 200 mg/mL	96 horas
Oxitetraciclina L.A 300 mg/mL	144 horas
Penicilina G procaínica	48 horas
Penicilina G procaínica, estreptomina	168 horas
P.G. procaina+sulfato de estreptomina 20/20	36 horas

Fuente: Obregón, M. 2017 (31).

2.2.9. Límite máximo de residuos de antibióticos en leche cruda.

Es la concentración máxima de residuos resultantes del uso de medicamentos veterinarios, expresada en miligramos por kilogramo o microgramos por kilogramo, sobre la base del peso fresco, que la comisión del Codex Alimentarius recomienda que se permita legalmente o se reconozca como admisible dentro de un alimento destinado al consumo humano o en la superficie del mismo (31).

Cuadro 11. Límites máximos permisibles de antibióticos en la leche cruda

Tipo de antibiótico	L.M.R. según Codex Alimentarius	L.M.R. según la U.E. 2010
PENICILINA	PPB	PPB
Bencilpenicilina	4	4
Ampicilina	4	4
Amoxicilina	4	4
Cloxacilina	30	30
TETRACICLINAS	PPB	PPB
Tetraciclinas	100	100
Oxitetraciclina	100	100
Clortetraciclina	100	100

Fuente: Obregón, M. 2017 (31).

2.2.10. Contaminación de leche por antibióticos

El uso de antibióticos en las explotaciones ganaderas es una realidad y una necesidad, sin embargo, al aplicar tales fármacos se debe contar con especificaciones tales como la dosis, vía de administración, periodo de retiro adecuado y apropiada identificación de vacas en tratamiento para evitar contaminación accidental de la leche procedente de vacas sanas, además se debe identificar el motivo principal para usarlos y tomar las medidas adecuadas para disminuir el uso de estos medicamentos (21).

El uso excesivo e inapropiado de los antibióticos, ha logrado el aumento de microorganismos resistentes, los cuales han adquirido la capacidad para resistir los efectos de determinado fármaco ante el cual eran susceptibles, debido a esto, es importante que se apliquen buenas prácticas agrícolas, veterinarias, de alimentación animal, así como de higiene en las explotaciones lecheras, para evitar la presencia de residuos de fármacos en la leche (21).

Una de las razones más comunes de administrar antibióticos en una explotación lechera es la ocurrencia del caso de mastitis, la cual generalmente es tratada de forma fácil, rápida y barata con la aplicación intramamaria de antibióticos betalactámicos y tetraciclinas. Sin embargo, de la dosis administrada, una parte es absorbida por el cuerpo y pasa al torrente sanguíneo, otra parte es inactivada por la leche y los productos generados por la infección y el resto, que es la mayor

parte, es excretada en la leche durante los ordeños siguientes, siendo los animales de baja producción los que se tardan más en eliminar el fármaco; por tanto, el ordeño frecuente ayuda a diluir el antibiótico y acorta el tiempo de eliminación del mismo, además debe tenerse en cuenta que no solo se contamina la leche de los cuartos (pezones) tratados sino también la leche producida por los cuartos (pezones) vecinos, posiblemente por difusión pasiva entre la sangre y la leche y también entre el tejido mamario (6).

En el caso de las enfermedades o infecciones sistémicas, como las respiratorias, entéricas, casos de metritis o presencia de anaplasmosis, entre otras, se usa como antibiótico de elección algún derivado de la tetraciclina, por ser fácil de conseguir, aplicar y de precio accesible, siendo el mayor problema el uso de dosis inadecuadas, deficiente período de retiro y la falta de consulta con el médico veterinario, las tetraciclinas por ser generalmente aplicados de forma sistémica, son distribuidos a todo el cuerpo y por tanto excretados de distintas maneras, siendo la leche una de éstas, en la cual se puede encontrar aproximadamente la mitad de la concentración respecto a la cifra plasmática (35).

Debido a que la existencia de límites máximos permitidos de residuos de antibióticos en la leche no proporciona una solución al problema, se debe hacer uso racional de los mismos, tanto en dosis como en vías de administración, además de un adecuado manejo, seleccionar ganado con buena genética y sobre todo utilizar medidas que disminuyan la incidencia de mastitis (6).

2.2.11. Importancia de residuos de antibióticos en la salud pública

Los residuos de antibióticos en leche son perjudiciales tanto para la salud pública como para los procesos de la industria láctica. Al ingerir alimentos contaminados con residuos de antibióticos representan un peligro para la salud, porque estos son capaces de producir una toxicidad de tipo crónica, causar reacciones alérgicas de distintas magnitudes, efectos carcinógenos, pueden estimular a las bacterias antibiótico resistentes y en consecuencia el desarrollo de microorganismos patógenos, además puede causar la reducción de la síntesis de vitaminas; por otro lado, pueden presentarse irritaciones digestivas, entre otras (41).

La resistencia bacteriana podría llegarse a convertirse también como un problema ecológico, ya que cepas que son resistentes a algunos antibióticos no afectan solamente a las personas que están siendo tratadas, sino a otros individuos que comparten el ambiente, además muchas bacterias resistentes pueden pasar de animales a humanos y viceversa, lo cual hace difícil el tratamiento de infecciones en ambos, tomando en cuenta que todas las bacterias de un organismo son afectadas cuando se implementa un tratamiento a base de antibióticos (41).

En el caso de ingerir leche con residuos de antibióticos β -Lactámicos pueden provocar reacciones adversas como erupciones maculopapulares, urticaria, fiebre, broncoespasmo, vasculitis, dermatitis exfoliativa y anafilaxia en distintos grados, pudiendo causar graves reacciones en personas hipersensibles tan solo con ingerir 40 UI de algún tipo de penicilina. Al consumir leche contaminada con residuos de tetraciclinas pueden provocarse reacciones adversas como dolor epigástrico y abdominal, náuseas, vómitos, diarreas; en personas hipersensibles al antibiótico se puede presentar fotosensibilidad por exposición cutánea al sol, en lactantes prematuros o niños en estado de desarrollo óseo y dentario acelerado, puede causar alteraciones y disminución del crecimiento óseo, por sus propiedades quelantes de calcio y otros cationes, formando compuestos estables que interfieren en la osificación y dentición normal, sin embargo, esta situación no parece ser un fenómeno frecuente y puede ser reversible si la exposición fue durante poco tiempo (41).

La resistencia a los antibióticos se manifiesta debido al aumento de casos dichos fármacos eran eficaces para un tratamiento y dejan de responder repentinamente de forma adecuada respecto a experiencias clínicas anteriores, es decir, algunos microorganismos adquieren resistencia múltiple al ser sometidos a bajas concentraciones de antibióticos, la posibilidad de inducir resistencia bacteriana tiene relación con la gran diversidad bacteriana que contacta con numerosos antibióticos y la habilidad de adquirir y transferir esta resistencia (42).

Por otro lado, la disbacteriosis que elimina las bacterias benéficas, de presencia deseable en el tubo digestivo, pueden producir dolor y picor en la boca y lengua, además de diarrea entre otros síntomas, además, pueden presentarse sobre crecimientos, ya que algunos antibióticos son capaces de eliminar algunas bacterias, pero hacen crecer otras e incluso otros microorganismos indeseables como los hongos, se debe tener en especial consideración a las poblaciones más susceptibles, tales como los infantes, los adultos mayores y mujeres embarazadas, ya que generalmente dichos grupos de personas son grandes consumidores de productos lácteos, por tanto, en caso de ser expuestos continuamente a residuos de antibióticos pueden perder sensibilidad ante éstos (43).

2.2.12. Eliminación de antibióticos según el tratamiento térmico

Los antibióticos en la leche no desaparecen totalmente con los tratamientos térmicos. Por ejemplo, la penicilina pierde solamente el 8% de su actividad luego de la pasteurización y 50% con la esterilización; la ebullición de la leche destruye aproximadamente el 66% de los residuos de estreptomicina y 90% de los residuos de tetraciclina (39).

Sin embargo, un informe de la Federación Internacional de la Lechería señala que la penicilina pierde solamente un 8% de su actividad luego de la pasteurización. Un tratamiento térmico más exigente (90°C por 30 minutos), destruye el 20% de la actividad de la penicilina y la esterilización un 50% (6).

2.2.13. Normativas para los residuos de antibióticos en leche

De acuerdo con los lineamientos del Codex Alimentarius, es indispensable que todas las personas que intervienen en la autorización, elaboración, venta y suministro, prescripción y aplicación de antibióticos en el ganado productor de leche actúen dentro del marco legal y responsablemente, a fin de limitar la diseminación de microorganismos resistentes entre los animales y la presencia de residuos de éstos medicamentos en la leche, para proteger la salud pública, y cumplir con la obligación ética y la necesidad económica de conservar la salud de los animales (21).

Los límites máximos de residuos de Bencilpenicilinas en leche de vaca son de 4 µg/L, permitiendo una ingesta diaria de 30 µg de penicilina por persona por día, por lo cual los residuos de dicha sustancia deberían mantenerse por debajo de esta concentración. Por otro lado, los límites máximos de residuos de Clortetraciclina, Oxitetraciclina y Tetraciclina es de 100 µg/L, permitiendo una ingesta diaria de 0 – 30 µg/kg de peso corporal, el establecimiento de IDA, de un residuo medicamentoso o químico constituye una guía para conocer la cantidad máxima que puede ingerirse diariamente con el alimento sin riesgo apreciable para el consumidor (43).

2.2.14. Buenas prácticas de manipulación de la leche, en el proceso de producción, acopio, transporte y venta

Las buenas prácticas de manufactura son un conjunto de directrices establecidas para garantizar un entorno laboral limpio y seguro que, al mismo tiempo, evita la contaminación del alimento en las distintas etapas de su producción, industrialización y comercialización. Incluye normas de comportamiento del personal en el área de trabajo, uso de agua y desinfectantes, entre otros (44).

Las buenas prácticas de manufactura; son una herramienta básica para obtener productos seguros para el consumo humano, ya que se basan en la higiene y la forma de manipulación de los alimentos por parte de las personas; son útiles para el diseño y el funcionamiento de los establecimientos, así como para el desarrollo de procesos de expendio de productos lácteos (44).

2.2.1.4.1. Buenas prácticas de ordeño

El ordeño es el acto de extraer leche de la ubre de la vaca, luego de estimularla adecuadamente. La manera como este se realice incide en el éxito productivo de cada lactación. Diferentes factores durante el ordeño influyen en la cantidad, composición y calidad de la leche. Estos son los siguientes: La forma de ordeñar, frecuencia del ordeño, intervalo entre ordeños, trato a los animales antes, durante y después del ordeño (44).

La frecuencia del ordeño determinará la cantidad de leche que se produzca. Se recomienda ordeñar dos veces al día, preferiblemente siempre a la misma hora. Tres ordeños son posibles, si las vacas son muy buenas productoras de leche; para conseguir un aumento en la producción, pero es necesario suministrarles más alimento de excelente calidad a las vacas (44).

2.2.1.4.1.1. Antes del ordeño

En lo referente al equipo y materiales, es importante la limpieza posterior al ordeño anterior. Los implementos deben estar bien escurrido para evitar contaminación con agua, detergente, desinfectante o cualquier otra sustancia química indeseable que puede contaminar la leche. Sobre el ordeñador, se requiere limpieza y ropa adecuada para el trabajo; es decir: overol, mandil, botas, las uñas bien recortadas y los dedos libre de heridas y aros. Entre las actividades a realizar antes del ordeño tenemos las siguientes (45,46).

Orden de ordeño: Las vacas a ordeñar deben ser separadas en un solo lote para ser llevadas a la zona de ordeño, de manera despacio y con la mayor tranquilidad, evitando los golpes. Debe planificarse el orden del ordeño: primero se ordeñarán las vacas primerizas, luego vacas viejas y, por último, las vacas con problemas sanitarios o aquellas que estén con algún tratamiento medicamentoso (45,46).

Manejo de los animales: Se debe usar una manea o soga para atar las patas posteriores de la vaca, para evitar que el movimiento de estos ocasione dificultades durante el ordeño o la proliferación de suciedad y elementos extraños en el recipiente con la leche (45,46).

Utensilios limpios: Se deben usar recipientes adecuados y limpios como baldes, porongos, manteles, sogas, etc. Asimismo, las vacas deben ordeñarse siempre a la misma hora y en el mismo lugar, en el cual debe haber agua y alimento disponible. También se debe evitar la presencia de perros, gatos, porque estos serían un factor estresante para la vaca (45,46).

Condiciones del ordeñador: El ordeñador debe gozar de buena salud para evitar la contaminación de la leche. Asimismo, tiene que usar mandil y gorra blancos y limpios, y evitar el uso de sortijas y tener heridas en las manos, así como tener las uñas cortadas y lavarse las manos con abundante agua y jabón antes y después del ordeño (45,46).

Cortar el mechón o borla de la cola: La vaca utiliza la cola como un medio de defensa móvil y suele contaminarse con las heces, tierra y otros elementos, los cuales pueden llegar a la leche durante el ordeño. Al cortar el mechón, no solamente se evita la suciedad, sino que además se facilita su manejo durante el ordeño manual. Generalmente, se suele asegurar la cola con el uso de la “manea” (45).

Estimulación de la vaca: Durante la estimulación de la vaca se dan los siguientes procedimientos: traslado de las vacas al lugar del ordeño, el contacto de la piel de la ubre con la mano del ordeñador al momento de la limpieza de los pezones, presencia cercana del ternero, el sonido de la máquina de ordeño o de los utensilios de ordeño (45).

Durante el ordeño: El ordeño requiere de una consistente higiene de la ubre. El objetivo de un buen ordeño es asegurarse que se realice en pezones limpios y con ubres bien estimuladas, y que la leche sea extraída en forma rápida y eficiente. La preparación de la vaca no debe tardar más de un minuto, porque es el tiempo en que la Oxitocina, hormona necesaria para la bajada de la leche, alcanza su pico máximo. Debe evitarse cualquier situación de estrés, porque se produce el denominado “sub ordeño” u “ordeño incompleto” que predispone a la mastitis. La rutina adecuada de ordeño debe incluir: inspección, limpieza del pezón, despunte, pre sellado, secado del pezón, colocación de la unidad, ajuste y retiro. “El objetivo de la preparación de la vaca es ordeñar pezones secos, limpios y bien estimulados”. Los pasos recomendados en un ordeño son los siguientes (45,46).

Inspección: consiste en revisar la vaca, la ubre y el pezón, buscando marcas, lesiones o algún signo de enfermedad (45).

Limpieza: Eliminar manualmente los excesos de estiércol seco o húmedo; recordar que las bacterias ni corren ni vuelan, sino nadan y que, por lo tanto, el exceso de agua favorece su desarrollo. En caso de realizar ordeño manual, se deberá hacer un lavado con agua solamente a nivel de pezón con agua a baja presión; sin embargo, se deberá realizar un secado con toallas de papel desechables e individual por pezón, que es más seguro y simple que tener muchas toallas de género. Debe asegurarse de limpiar bien la punta del pezón porque es la fuente de contaminación por coliformes y es el mejor estímulo para la vaca (45).

Despunte, eliminación y examen de los primeros chorros: Consiste en eliminar el primer chorro de leche para desechar bacterias, y examinar la leche en una taza de fondo oscuro. Con este procedimiento, se puede detectar anomalía de la leche, como grumos, pus (mastitis clínica), sangre y, además, se puede disminuir la cantidad de bacterias en los pezones.

Nunca se debe realizar en las manos, en el piso o en las patas de la vaca (45,46).

Pre sellado: Puede usarse para sustituir el agua, y humedecer y remover partículas sólidas adheridas al pezón. Debe dejarse actuar por un mínimo de diez segundos (45).

Lavado y desinfección de manos: Se lavan las manos con jabón, y luego se desinfectan al inicio del ordeño y cada vez que se ensucien. De preferencia, se recomienda usar guantes de goma (45).

2.2.1.4.1.2. Ordeño

El ordeño debe realizarse en forma suave y segura. Esto se logra apretando el pezón de la vaca con todos los dedos de la mano. Para garantizar que la leche salga sin mayor esfuerzo, se deben realizar movimientos suaves y continuos; esto se tiene que repetir hasta que la cantidad de leche contenida en la cisterna de la ubre no permita mantener la presión sobre el pezón. La cantidad recomendada de tiempo que se dispone para extraer o sacar la totalidad de la leche de la vaca es de seis a siete minutos; al exceder ese tiempo, se produce una retención natural de la leche por parte de la vaca, lo

que afecta la buena y sana producción de leche, y propicia la incidencia de mastitis, lo que resulta en una significativa reducción de los ingresos en el negocio de producción de leche (45,46).

2.2.1.4.1.3. Después del ordeño

Sellado de los pezones: Se aplica el sellador para proteger la piel de la resequedad y proveer de una barrera de protección contra bacterias, ya que el pezón queda húmedo de leche y es un medio de cultivo excelente para la proliferación de las bacterias. Se debe hacer el sellado inmediatamente después de retirar las pezoneras o de haber hecho el ordeño manual, pues esto reduce el ingreso de patógenos a la ubre. Se realiza sumergiendo todo el pezón en una solución desinfectante (sellador de pezones).

Después del sellado se tiene que procurar que las vacas estén paradas por lo menos treinta minutos; para lograr esto, se debe brindar alimento después del ordeño (45,46).

2.2.1.4.2. Buenas prácticas de manufactura en la conservación de la leche después del ordeño

El proceso de conservación de la leche no es una tarea sencilla para el productor. Después de extraer la leche del animal, esta sufre cambios dramáticos en su composición debido al incremento de gérmenes desde un principio, que van desde decenas que están presentes en las ubres, hasta miles alojados en el balde de ordeño o porongo, y que, al pasar las horas, pueden aumentar a millones por mililitro. Asimismo, la leche contiene enzimas como las lipasas que pueden acelerar su deterioro; por ello, los especialistas recomiendan cuidar la higiene tras su obtención y manejo, así como enfriarla lo antes posible. Siendo las principales fuentes de contaminación (45,46).

- Medio ambiente (corrales): presencia de estiércol, desperdicios de alimentos, polvo, lodo, orina, agua, etc.
- Cuerpo de la vaca (ubre): muchas veces se ensucia con excremento, tierra, pelos e insectos. Es recomendable lavar y secar la ubre antes de empezar el ordeño.

- Equipos y utensilios: debemos tener cuidado con la limpieza de los equipos que se usan para el ordeño como coladores, porongos y baldes, ya que sirven para la extracción y traslado de leche.
- Personal a cargo del ordeño: principalmente el ordeñador, quien debe tener claro sus funciones.

Enfriamiento y conservación de la leche: La leche se debe mantener en porongos cerrados, colocándolos bajo sombra o en refrigeración, para el caso de la sierra donde la tecnología es escasa o costosa, se puede enfriar la leche, sumergiendo los envases en agua fría, de modo circulante. El agua, por tener mayor calor específico, se enfría más rápido que el aire. Si está en zonas cálidas, se requiere enfriamiento mecánico con cámaras frigoríficas o, mejor aún, tanques enfriadores de leche que, además de contar con la unidad de refrigeración. Su optimización se logra haciendo que el enfriado sea de manera inmediata luego de ordeñada, alcanzando los 4 °C (46).

Trasporte de la leche: En cuanto al traslado, la leche puede ser llevada en porongos de aluminio de preferencia cuando los volúmenes son pequeños o en cisternas si hay mayor volumen. Se puede transportar sin enfriar si el traslado es de corta duración, o enfriada si el transporte implica un largo tiempo de traslado que afecte su estado. Su transporte puede ser individual o colectivo si se concentra en centros de acopio de leche, y, usualmente, puede ser evaluada en calidad y enfriado antes de su traslado. El transporte tiene mucha importancia por ser un factor de costo considerable en muchos casos y posibilita la contaminación de la leche (46).

Limpieza y el almacenamiento de los utensilios de ordeño: Los porongos, baldes y los filtros de aluminio o de tela, deben ser lavados muy bien con abundante agua y jabón, utilizando para este propósito el lavadero de cemento ubicado en el caño o reservorio con agua clorada de chorro continuo. El lavado de los utensilios de ordeño debe efectuarse tanto por dentro como por fuera, revisando con sumo cuidado las uniones de las paredes y el fondo de los recipientes, así como los remaches y los empaques de las tapas, de manera que no se almacenen residuos de leche luego de

terminar la limpieza de los mismos. Al terminar la limpieza de los utensilios de ordeño, estos deben ser guardados y colocados boca abajo sobre una parrilla de metal, construida e instalada en el local de utensilios (46).

2.2.1.4.3. Buenas prácticas de manufactura en la venta de leche

El local de expendio: El local para el expendio de productos lácteos debe contar **con** condiciones y servicios básicos que permitan realizar los procesos de producción en un ambiente adecuado y que satisfaga los requerimientos sanitarios mediante los cuales se eliminen al máximo las posibilidades de contaminación. Por lo tanto, debe cumplir con los siguientes requisitos (46).

- Los accesos y alrededores de la instalación deben estar limpios.
- Debe estar lejos de los servicios higiénicos y basureros.
- Las ventanas y puertas del local deben proporcionar buena ventilación e iluminación natural y deben estar protegidas con malla contra insectos y roedores.
- El local debe contar con servicios de energía eléctrica y agua potable para los procesos de elaboración y expendio de productos lácteos y para la limpieza.
- Las instalaciones sanitarias deben estar separadas del área de expendio. Se debe contar con todo lo necesario para la limpieza e higiene personal (jabón, papel higiénico) de quienes expenden los productos lácteos.
- Se requiere un lugar para el lavado de manos en el área de elaboración de los productos.
- Los depósitos de agua deben estar siempre limpios y contar con un sistema de drenaje funcional.
- En el local hay que tener recipientes para depositar la basura que se genera en los procesos de elaboración de lácteos.
- Se debe tener un sistema que permita el control de insectos y roedores

Los expendedores: El objetivo de las buenas prácticas de manipulación de alimento, que, en este caso es leche fresca; donde la higiene del personal es garantizar que las personas que estén en contacto directo o indirecto con los productos lácteos no los contaminen. Por lo tanto, cada expendedor debe cumplir con los siguientes requisitos, los cuales deben de ser observados directamente y anotados en una ficha check list, por parte de los profesionales fiscalizadores (46).

- Contar con su respectivo carnet sanitario.
- Bañarse antes de iniciar las labores.
- Evitar el contacto con los productos lácteos en caso de padecer de una infección o afección temporal como: gripe o diarrea, entre otras.
- Utilizar ropa de trabajo adecuada y limpia, lo cual incluye delantal de preferencia de color blanco, mascarilla o tapa bocas de tela y redecilla o gorro para evitar que el cabello caiga a los depósitos que contiene el producto lácteo.
- Lavarse las manos con agua, jabón y desinfectarse con alcohol en gel antes de iniciar el trabajo, después de ir al baño y todas las veces que sea necesario.
- Cortarse las uñas, mantenerlas limpias y sin pintura, quitarse el reloj, anillos y cualquier otro elemento que pueda estar en contacto con los productos durante el proceso de manipulación del producto lácteo.
- Recogerse el cabello dentro de la redecilla o gorro.
- Quitarse la ropa de trabajo cuando vaya al baño y colocársela nuevamente al ingresar al lugar de producción.
- Dejar toda la ropa de trabajo en un estante, cuando salga fuera del lugar de venta de la leche.
- No debe comer, beber, toser, estornudar, masticar chicle o escupir durante el proceso de manipulación de los productos lácteos, ni dentro de las instalaciones.
- No debe limpiarse las manos en la ropa de trabajo.
- No debe limpiar los utensilios en la ropa de trabajo.
- No debe secarse con la vestimenta de trabajo el sudor de la cara.
- No debe peinarse en las áreas de elaboración de lácteos

Recepción de la leche: La leche que ingrese al mercado debe ser analizada para determinar si es leche pura y si está limpia y apta para el consumo humano. Debiéndose realizar las pruebas de control de calidad (46).

Análisis sensorial: Utilizar la vista, olfato y gusto para verificar las características del producto (46).

- Olor y sabor ligeramente dulce.
- Color ligeramente blanco/amarillento.
- Se deben rechazar las leches sucias y de mal olor.

Pruebas de laboratorio.

Pruebas Bacteriológicas

Reductasa: La prueba de la reductasa bacteriana o medición del tiempo de decoloración del azul de metileno en leche se basa en que cuando se añade una pequeña cantidad de azul de metileno a la leche y la mezcla se incuba a 37°C, se produce una decoloración debida al metabolismo bacteriano (46).

Pruebas físico químicas

- Acidez y prueba de alcohol para conocer cuántos microbios están presentes; también nos sirve para conocer la higiene y conservación de la leche después del ordeño.
- Porcentaje de grasa, para conocer, justamente, el nivel de grasa en la leche.
- Densidad, para saber si le agregaron agua a la leche o ésta fue descremada.
- Los análisis mencionados se deben realizar por el personal encargado de la vigilancia e inocuidad agroalimentaria del SENASA y Ministerio de Salud. Dicho personal toma muestras cada vez que se reciba o ingrese leche a la planta y efectúa los análisis sensoriales, bacteriológico y fisicoquímicos, para lo cual se utiliza un recipiente (cucharón) de acero inoxidable con capacidad de 250 mL (46).

2.3. Base legal

De acuerdo al Decreto Supremo N° 007-2017; que aprueba el Reglamento de la Leche y Productos Lácteos para el Perú; menciona que los requisitos mínimos que se debe de tener en cuenta para la producción, acopio, transporte y venta de leche fresca, destinada para el consumo humano menciona, que de acuerdo al artículo 22 del registro de hatos lecheros: menciona que los hatos o animales de producción lechera, deben estar declarados oficialmente libres de brucelosis y tuberculosis por el Servicio Nacional de Sanidad Agraria, del Perú o estar sometidos a control oficial y a programas de erradicación de las mismas, todo ello es en salvaguarda de la salud de la población (47).

Para el caso del aspecto sanitario de los animales, estos deben tratarse solamente con medicamentos de uso veterinario, que están autorizados por el Servicio Nacional de Sanidad Agraria - SENASA, con respecto a su uso específico y de una manera que no tenga efectos negativos en la inocuidad de la leche, lo que incluye el respeto estricto del periodo o tiempo de retiro, teniendo en cuenta lo establecido en el Codex Alimentarius (47).

Con respecto a los hatos productores de leche y de acuerdo al Artículo 23; señala que el diseño, la ubicación y el mantenimiento de los establecimientos de los hatos deben garantizar el mínimo riesgo de contaminación de la leche cruda tanto de origen intrínseco (animal) como de origen extrínseco (ambiental), y deberán cumplir con las buenas prácticas de sanidad y alimentación de los animales productores de leche; así mismo en su artículo 26, de la higiene y salud del personal, menciona que todo personal que manipula la leche e insumos debe encontrarse en buen estado de salud, en el caso de las personas que sufren o son portadoras de una enfermedad con probabilidades de transmitirse a otra persona, estas se abstienen de vender el producto lácteo, pudiendo ser repuestas previa certificación médica, si los motivos clínicos así lo ameritan. Entre los estados de salud que deben ser cautelados permanentemente por el personal del ministerio de salud; y estar documentados, se señalan los siguientes: Tuberculosis, ictericia, diarrea, vómitos, fiebre, dolor de garganta con fiebre, lesiones de la piel visiblemente infectadas (furúnculos, cortes, etc.), supuración de los oídos, ojos y nariz, entre otros que determine la autoridad sanitaria competente (47).

En lo concerniente a las capacitaciones y de acuerdo al artículo 27, donde la capacitación debe de ser permanente a todo el personal relacionado con la producción y recolección de la leche, según corresponda, debe recibir capacitación continua y tener las habilidades apropiadas en los siguientes temas: Salud y manejo animal, buenas prácticas de ordeño y buenas prácticas en el expendio del producto lácteo (47).

En su artículo 28 con respecto a la recolección y transporte de la leche cruda hacia las plantas de enfriamiento o plantas de procesamiento o expendio; menciona que el producto lácteo debe de transportarse y entregarse sin retrasos injustificados, de tal forma que se prevenga su contaminación y se reduzca al mínimo la proliferación de microorganismos en el producto, como lo señala el Código de Prácticas de Higiene para la Leche y los Productos Lácteos del Codex Alimentarius, para evitar que la leche sufra contaminación alguna. Los vehículos cisterna que transportan la leche cruda desde los establos o desde los centros de acopio a las fábricas o mercados, requieren contar con medidas y diseños que aseguren que la leche mantenga la calidad e idoneidad del producto, en tal sentido deben ser camiones cisterna dotados de un sistema de refrigeración. Así mismo la leche debe refrigerarse y mantenerse a las temperaturas necesarias para reducir al mínimo el aumento de la carga microbiana, de acuerdo a lo establecido por el Codex Alimentarius, de esta manera garantizar que la leche sea un producto inocuo. Los vehículos transportadores de leche y los manipuladores de los mismos no deben ingresar a lugares donde se encuentren animales o donde haya excretas, ensilaje, etc., a fin de evitar riesgos de contaminación cruzada del producto lácteo (47).

En el acopio y controles de la leche fresca y de acuerdo al artículo 29; se debe verificar temperatura, densidad y acidez de la leche que ingresa, y realizar como pruebas de campo: El “Ensayo de Reductasa (azul de metileno)”, la “Reacción de estabilidad proteica (prueba de alcohol)” y la de detección de mastitis (47).

2.4. Marco conceptual

2.4.1. Leche

Debido a su alto valor nutritivo, la leche, en general, representa el alimento más balanceado y apropiado para el consumo. Además de proporcionar prácticamente todos los nutrientes necesarios, también contienen diferentes sustancias que actúan como parte fundamental de los sistemas inmunológico y de protección en el individuo (48).

2.4.2. Antibióticos

Los antibióticos son compuestos químicos que tienen la capacidad de inhibir el crecimiento o destruir bacterias u otros microorganismos, incluyendo compuestos antimicrobianos obtenidos por síntesis. En los animales domésticos es común el uso de antibióticos como la penicilina, estreptomicina, tetraciclina y eritromicina, pero en años recientes su uso indiscriminado ha contribuido a generar serios problemas en el tratamiento de procesos infecciosos en el ser humano y las especies domésticas, haciéndose necesaria su detección e identificación en los productos y subproductos de origen animal destinados al consumo humano (29).

2.4.3. Residuos de antibióticos en la leche

Los residuos o inhibidores en la leche han sido definidos como toda sustancia química o biológica que, al ser administrada o consumida por el animal, se elimina o permanece como metabolito en la leche, con efectos nocivos para el consumidor. Estas sustancias no sólo incluyen a los antibióticos empleados en el tratamiento de enfermedades infecciosas, también incluyen los desinfectantes y detergentes usados en los procesos de limpieza y desinfección, y los pesticidas para el control de garrapatas, moscas y malezas. También se puede considerar que los residuos de antibióticos son los inhibidores artificiales más comunes presentes en la leche de vaca, con un impacto negativo sobre la salud humana, procesamiento y calidad de la leche. Los residuos antibióticos

representan el principal problema en la producción segura y de buena calidad de los productos animales (24).

2.5. Definición de términos básicos

2.5.1. Leche cruda entera: Es el producto íntegro no alterado ni adulterado del ordeño higiénico, regular y completo de vacas sanas y bien alimentadas, sin calostro y exento de color, olor, sabor y consistencia anormales y que no ha sido sometido a procesamiento o tratamiento alguno (59).

2.5.2. Leche de calidad: Una leche de calidad es aquella que posee una composición (grasa, proteína, lactosa, vitaminas y minerales) de excelencia, que presenta bajos recuentos microbianos (higiénica), libre de patógenos, sin contaminantes físico-químicos y con adecuada capacidad para ser procesada. En lo que se refiere a la leche de consumo, esta debe ser limpia (47).

2.5.3. Leche contaminada: Es aquella que contiene microorganismos patógenos y otros en cantidades inaceptables, cuerpos extraños, hormonas, así como plaguicidas, bactericidas o cualquier sustancia toxica en cantidad que rebasa los límites máximos establecidos (47).

2.5.4. Antibióticos: Son sustancias químicas producidas por varios tipos de micro organismos (bacterias, hongos y actinomicetos), que suprimen el crecimiento de otros microorganismos y originan su destrucción. Aunque los antibióticos están constituidos por varias clases muy diversas de compuestos, a menudo se clasifican en distintos grupos (47).

2.5.5. Resistencia: La resistencia a los antibióticos se produce cuando los microorganismos (bacterias, hongos, virus y parásitos) sufren cambios al verse expuestos a los antimicrobianos (antibióticos, antifúngicos, antivíricos, antipalúdicos o antihelmínticos, por ejemplo).

Como resultado, los medicamentos se vuelven ineficaces y las infecciones persisten en el organismo, lo que incrementa el riesgo de propagación a otras personas (47).

- 2.5.6. LMR:** Límite máximo de residuos, es la concentración máxima de residuos, resultante del uso de un medicamento veterinario, expresada en mg/kg o ug/kg sobre la base del peso fresco, que la comisión del Codex Alimentarius recomienda que se permita legalmente o se reconozca como admisible dentro de un alimento destinado al consumo humano o en la superficie dl mismo (49).
- 2.5.7. Residuo de medicamento:** incluye los compuestos de origen y/o sus metabolitos presentes en los tejidos o matrices comestibles de origen animal, así como los residuos de impurezas relacionados con el medicamento veterinario correspondiente (49).
- 2.5.8. IDA:** La ingesta diaria admisible, se puede definir como un índice capaz de medir cuán peligroso puede ser la ingesta de un aditivo alimentario. La definición más formal expresa que es la cantidad aproximada (en miligramos) de un aditivo presente en un alimento, expresada en relación con el peso corporal y que se puede ingerir a diario, durante toda la vida de una persona, sin que llegue a representar un riesgo apreciable para la salud. Esta última frase se refiere a la certeza real, de acuerdo con las investigaciones científicas realizadas, de que la exposición durante toda la vida al aditivo químico no provocará daño alguno (49).
- 2.5.9. Tiempo de retiro:** Es el tiempo que transcurre entre la aplicación de los fármacos o medicamentos y la eliminación total del organismo; debe garantizar que, al consumir productos o subproductos de origen animal, éstos estén libres de todo residuo tóxico farmacológico (49).
- 2.5.10. Inocuidad de los alimentos:** La garantía de que los alimentos no causaran daño al consumidor cuando se preparen y/o consuman de acuerdo con el uso a que destinan (49).

CAPÍTULO III

PLANTEAMIENTO DE LA HIPÓTESIS Y VARIABLES

3.1. Hipótesis

3.1.1. Hipótesis general

La leche fresca que se expende en los puestos de venta de los mercados, es un problema sanitario complejo en la ciudad de Chota, que constituye un riesgo para la salud de los consumidores de este alimento por contener antibióticos β -Lactámicos y Tetraciclinas.

3.1.2. Hipótesis específica

La presencia de antibióticos β -Lactámicos y Tetraciclinas en leche fresca expandida en los mercados de abastos de la Ciudad de Chota, se debe a que los productores no respetan los tiempos de retiro post medicación para su comercialización.

3.2. Variables / Categorías

3.2.1. Variable 1

Presencia de antibióticos β -Lactámicos y Tetraciclinas en leche fresca expandida en los puestos de venta en los mercados de abastos de la Ciudad de Chota.

3.2.2. Variable 2

Condiciones de expendio de la leche fresca en los puestos de venta en los mercados de abastos de la ciudad de Chota, de acuerdo a las Buenas Prácticas de Manufactura.

CAPÍTULO IV

MARCO METODOLÓGICO

4.1. Ubicación geográfica

La presente investigación se ejecutó en la ciudad de Chota, en el Distrito del mismo nombre, perteneciente al Departamento de Cajamarca, ubicado en la parte central de la provincia, en la región andina norte del Perú. A una altura de 2,388 msnm y a 150 Km al norte de Cajamarca y a 219 Km al este de Chiclayo, Lambayeque. Cuenta con una extensión territorial 261,75 km²; con un clima lluvioso durante los meses de octubre a marzo, semi frío y húmedo. La principal base económica y productiva del distrito de Chota es principalmente la ganadería. Según datos del sistema integrado estadístico agropecuario del ministerio de agricultura y riego, la Provincia de Chota, cuenta con 276,310 cabezas de bovinos; de los cuales 59,049 son vacas en ordeño; llegando a una producción láctea en el año 2017 a una cantidad de 135, 492 toneladas, de las cuales el 4% va destinado al consumo directo de la población y el porcentaje restante va a la industria (50).

Los lugares donde se tomaron las muestras, corresponden al Mercado mayorista “Julio Vasquez Acuña”, ubicado en las intersecciones del jirón San Martín y la Avenida Todos los Santos; donde existe un total de 5 personas de sexo femenino que se dedican a la venta de leche fresca, donde se vende un total de 158 litros de leche diarios.

También se tomaron muestras de leche fresca del Mercado Central, ubicado en las intersecciones de los Jirones Mariscal Castilla y la Avenida Inca Garcilaso de la Vega; donde hay en total 10 personas de sexo femenino que venden leche fresca, donde se vende un total de 348 litros por día.

4.2. Diseño de la investigación

La presente investigación tiene enfoque cuantitativo, con diseño no experimental, de tipo descriptivo y de corte longitudinal (51).

4.3. Población, muestra y unidad de análisis

4.3.1. Población: La población estuvo constituida por todos los depósitos en los cuales se expende la leche fresca en los diferentes puntos de venta, de los mercados de la ciudad de Chota.

4.3.2. Muestra: La muestra estuvo constituida por cada uno de los depósitos de expendio de leche fresca, de las 15 vendedoras de leche de sexo femenino de los mercados de la ciudad de Chota. Distribuidos en 10 expendedores en el mercado central y 5 expendedores en el mercado mayorista de la ciudad de Chota.

4.3.3. Muestreo: Se hizo el muestreo aleatorio simple, donde todos los recipientes de leche fresca de cada uno de los 15 expendedores de este producto lácteo, tuvieron la misma probabilidad de ser seleccionados para obtener la muestra de leche, para este caso se utilizó el método de lotería, donde de coloco un número a cada recipiente de leche de cada expendedor, para luego hacer el sorteo, de los recipientes que salieron sorteados se obtuvo la muestra (51).

4.3.4. Unidad de análisis: Los 10 mL. de leche que fue obtenida de cada uno de los depósitos de plástico y porongos de aluminio en las cuales se expendio la leche fresca tanto en el “Mercado Central” y Mercado Mayorista “Julio Vásquez Acuña” de la Ciudad de Chota, durante los meses de noviembre y diciembre del 2017.

4.4. Métodos y técnicas de recolección de datos

4.4.1. Fase de campo

Antes de iniciar con la investigación se coordinó con el jefe de la unidad de Mercados y Camal, de la Municipalidad Provincial de Chota, para la autorización correspondiente para la ejecución de la presente investigación. Con la presencia de cada administrador de los mercados de abastos de la ciudad de Chota, se dialogó con los comerciantes o vendedores de leche fresca de cada mercado, para informarles sobre el objetivo de la presente investigación, donde cada uno de ellos aceptó participar por medio de un consentimiento informado, manteniéndose su identidad en el anonimato o reserva con razones de confidencialidad.

La observación se realizó en un primer momento durante el acopio de leche fresca, luego el transporte y finalmente la venta del producto lácteo, para ello utilizamos la ficha check list de observación directa.

En segundo lugar, se visitó el Ex Fundo Tuctuhuasy, donde el check list, fue aplicado a dos productores pecuarios para constatar y observar el proceso de obtención de la leche que posteriormente es vendida a los acopiadores y estos lo expendieron al público consumidor en los mercados de la ciudad de Chota.

También se usó la entrevista, donde se pudo recoger información personal con respecto a la salud y hábitos de higiene de los comerciantes de leche fresca de los mercados de abastos de la ciudad de Chota.

4.3.1.1. Toma de muestras

La toma de muestras se realizó directamente de cada uno de los puntos de expendio de leche fresca en los mercados de la ciudad de Chota, para ello se hizo en las mejores condiciones higiénicas posibles, se utilizó guantes estériles de látex, con la ayuda de un cucharón de acero inoxidable se tomó 10 mL de leche fresca, luego se vertió en frascos polipropileno con tapa rosca de capacidad de 20 mL cada uno, se rotularon cada una de ellas para luego ser transportadas en cadena de

frio, usando un cooler con gel refrigerante para evitar la contaminación y el crecimiento bacteriano. Teniendo en cuenta la norma técnica del Ministerio de Salud, a través de la Dirección General Saneamiento Ambiental (52).

4.3.1.2. Obtención de la muestra de estudio

La toma de las muestras de leche fresca de los mercados de la ciudad de Chota, se realizó desde el 03 de noviembre hasta al 22 de diciembre del 2017, tomándose el primer día (03 de noviembre de 2017) 2 muestras, en la semana del 5, 12, 19 y 26 de noviembre; se muestreo 14 muestras por semana. Haciéndose lo propio en la semana 3, 10 y 17 del mes de diciembre de 2017. Colectándose así 41 muestras de leche fresca del mercado mayorista y 51 muestras del mercado central de la ciudad de Chota, Completándose así las 100 muestras de leche fresca las mismas que fueron analizadas usando el kit SNAP ST.

Se obtuvo 10 mL de leche fresca. Las muestras fueron colectadas en recipientes estériles de polipropileno de capacidad de 20 mililitros, en las condiciones más higiénicas posibles, para evitar la contaminación de la muestra; las muestras fueron rotuladas con números correlativos iniciando desde el número 1, para el mercado central se identificó como bloque A y para el mercado mayorista se usó el bloque B.

4.3.1.3. Conservación, almacenamiento y transporte de muestras

Para la conservación, almacenamiento y transporte de las muestras de leche fresca, se usó un cooler con gel refrigerante para mantener las muestras en cadena de frio, a una temperatura entre 4°C a 8°C para evitar la contaminación de las muestras y el crecimiento bacteriano, hasta su procesamiento en el laboratorio del Servicio Nacional de Sanidad Agraria - Chota.

4.3.1.4. Observación de las BPM, a los expendedores de leche fresca en los mercados de la Ciudad de Chota

Para esta fase se realizaron una serie de visitas exploratorias a los expendedores de leche fresca en los mercados de abastos de la ciudad de Chota, junto con el administrador del centro de abastos, donde se solicitó el permiso correspondiente y se expuso la necesidad de obtener información para el desarrollo de la investigación, mediante la observación directa a cada uno de los expendedores de leche fresca de vaca, las condiciones en las que se expende el producto al público teniendo en cuenta las buenas prácticas de manufactura para este fin se utilizó el check list de observación directa, realizado al momento de la visita, dicho instrumento consta de las siguientes componentes: Observación del personal que vende el producto lácteo, observación del acopio y transporte del producto lácteo, observación para la venta del producto lácteo, entrevista que se hace a los expendedores, sobre el destino que se le da a la leche no vendida, observación de los utensilios usados en el acopio y venta de la leche.

4.4.2. Fase de laboratorio

Se llevó a cabo en el laboratorio de biología del Servicio Nacional de Sanidad Agraria de la Sede de Chota. Se analizaron las 100 muestras de leche proveniente de los expendedores de leche fresca cruda de los mercados de la Ciudad de Chota.

4.4.3. Protocolo para determinar residuos de antibióticos Betalactámicos y tetraciclinas en leche, mediante el kit SNAP ST plus

El kit SNAP ST plus constituye un ensayo por inmuno absorción ligado a enzimas, prueba para detección de residuos de antibióticos en leche bovina cruda, en niveles iguales o inferiores a los niveles de tolerancia y en menos de 10 minutos. Constituye una prueba rápida, exacta y ofrece resultados valiosos en establos ganaderos, tanques de almacenamiento y plantas procesadoras de productos lácteos. Permite detectar Betalactámicos,

Aflatoxinas, Tetraciclinas o Gentamicinas. Ofrece resultados en menos de 9 minutos. Fácil de usar y de interpretar. Solo requiere 3 pasos. Puede ser usado en el establo o en la planta. Solo requiere un pequeño calentador. No tiene interferencia por altos recuentos de células somáticas, cuentas bacterianas elevadas o residuos de yodo, lo que lo hace ser el más competitivo y versátil del mercado. Aprobado por AOAC (the scientific association dedicated to analytical excellence) (54).

En la determinación de antibióticos betalactámicos y tetraciclinas se uso el kit SNAP ST Plus, este es un kit cualitativo, este fue conservado en refrigeración entre una temperatura entre 2-8°C hasta el día de su uso. Para ser usado se llevó temperatura ambiente Kit y la muestra, para ser usados (54).

Paso 1.- Antes de empezar

- La mesa de trabajo fue limpiada cuidadosamente con desinfectante, asegurándose que esté libre de residuos de fármacos.
- Se sacó al kit de refrigeración y se llevó a temperatura ambiente entre 15-20°C.
- Una vez que el kit ha alcanzado la temperatura adecuada, cuidadosamente con la tijera se abrió el paquete que contiene al kit.
- Se cercioró que la pastilla del conjugado este en el fondo del tubo de muestra, caso contrario con suaves golpes se devolvió a la pastilla al fondo del tubo (64).

Paso 2.- Preparado de la muestra

- Con la micro pipeta que viene en el kit, se extrajo la muestra de leche homogenizada del frasco colector, hasta la línea indicadora que muestra la capacidad de (450 μL \pm 50 μL), y se agregó al tubo de ensayo para muestras que contiene la pastilla como reactivo.
- Luego cuidadosamente se agito el tubo de ensayo de lado a lado de 3-4 veces hasta disolver la pastilla de reactivo por completo (64).

Paso 3.- Ejecución de la prueba

- Dentro de los 15 segundos de la muestra mezclada, se vertió todo el contenido del tubo de ensayo en el pocillo de muestras del dispositivo SNAP.
- A medida que el borde del círculo de activación comenzó a desaparecer, se presionó firmemente hacia abajo hasta oír un sonido característico SNAP.
- Luego del sonido, se cronometró durante 6 minutos, después de este tiempo se leyó los resultados (64).

Paso 4.- Lectura de resultados

- Positivo a penicilina G:** Cuando el punto beta es de color azul más claro que el punto de control y el punto tetra.
- Positivo a tetraciclina:** Cuando el punto tetra es de color azul más claro que el punto de control y el punto beta.
- Positivo a penicilina G y tetraciclina:** Cuando el punto beta y tetra es de color azul más claro que el punto de control.
- **Negativo a ambos antibióticos:** Cuando el punto beta y tetra son de azul más oscuro que el punto de control. Cuando el punto beta y tetra tienen exactamente el mismo color que el punto control (64).

Cuadro 12. Sensibilidad del kit SNAP ST Plus; para detectar β -Lactámicos y Tetraciclinas en leche cruda de bovino.

Fármaco	Niveles de seguridad de la FDA	MRL Europeo
Penicilinas		
Bencilpenicilina	4 ppb	2 ppb
Ampicilina	4 ppb	4 ppb
Amoxicilina	4 ppb	3 ppb
Oxacilina	30 ppb	3 ppb
Cloxacilina	30 ppb	4 ppb
Dicloxacilina	30 ppb	4 ppb
Nafcilina	30 ppb	3 ppb
Cefalosporinas		
Ceftiofur	100 ppb	8 ppb
Cefapirina	60 ppb	30 ppb
Desfuroilceftiofur	100 ppb	25 ppb
Cefquinoma	20 ppb	16 ppb
Cefalonio	20 ppb	14 ppb
Cefazolina	50 ppb	20 ppb
Cefacetrilo	125 ppb	50 ppb
Cefalexina	100 ppb	30 ppb
Cefoperazona	50 ppb	35 ppb
Cefuroxima	-	8 ppb
Tetraciclinas		
Tetraciclina	100 ppb	16 ppb
Oxitetraciclina	100 ppb	18 ppb
Clortetraciclina	100 ppb	40 ppb
Doxiciclina	-	25 ppb

*ppb. Partes por billón.

Fuente: Wim Reybroeck 2016, (64).

4.5. Técnicas para el procesamiento y análisis de la información

Para analizar la información obtenida, se utilizó el programa informático Microsoft Excel 2016, con el propósito de crear una base de datos, para luego procesarlos y obtener los resultados cuantitativos en tablas.

Así mismo los resultados se presentan en tablas simples, y para su interpretación se realizó en base a proporciones. El análisis y discusión esta expresado en contrastación con los antecedentes y la literatura consultada en el marco teórico y otras fuentes como los especialistas en medicina humana.

4.6. Equipos, materiales e insumos

4.6.1. Equipos

- Cronometro para cuantificar el tiempo para el uso del kit SNAP dúo ST.
- Computadora.
- Cámara fotográfica.
- Impresora.
- USB.

4.6.2. Materiales

- Cooler.
- Muestreador o cucharon de leche de acero inoxidable
- Micro pipeta de 450 μL +/- 50 μL
- Lapicero.
- Fichas de observación.
- Tablero acrílico.
- Papel toalla absorbente.
- Guantes de látex.
- Marcador indeleble.
- Gel refrigerante.

4.6.3. Insumos

- Leche fresca cruda.

4.6.4. Reactivos

- Agua destilada.
- Tubo de ensayo con pastilla reactivo de betalactámicos
- Tubo de ensayo con pastilla reactivo de tetraciclinas.
- Kit Snap-Betalactámicos.
- Kit Snap-Tetraciclinas.

4.7. Aspectos éticos de la investigación

- **Autonomía:** La participación será de carácter voluntario, para garantizar que cualquier participante podría negarse a realizarlo o retirarse en cualquier momento, si considerase que cualquier de sus derechos pudiera verse amenazado (53), en este trabajo de investigación, cada expendedor de leche fresca de los mercados de abastos de la ciudad de Chota, tomo la decisión de participar o no en la investigación, además los expendedores firmaron el consentimiento informado, antes de aplicar la ficha de observación, se explicó el objetivo del estudio de nuestra investigación.
- **No maleficencia:** Principio de la bioética que afirma del deber de no hacer a los demás algo que no desean; así mismo es simplemente abstenerse intencionalmente de acciones que puedan causar daño (53). Se recogerá la información, luego que el participante firme el consentimiento informado. En la investigación se tendrá en cuenta los beneficios, puesto que en este estudio no hay riesgo de hacer daño a la persona, ya que solo se buscó obtener información, mas no realizar experimentos en dicha población en estudio.

CAPÍTULO V

RESULTADOS Y DISCUSIÓN

5.1. Presentación de resultados

Tabla 01. Antibióticos β -Lactámicos encontrados en leche cruda, vendida en los mercados de abastos de la ciudad Chota – Cajamarca 2017

LUGAR	β -Lactámicos	%	β -Lactámicos	%	Total
	(+)		(-)		
Mercado Central	7	11,86 %	52	88,14 %	59
Mercado Mayorista	6	14,63 %	35	85,37 %	41
TOTAL	13		87		100

En la tabla 01, se presentan los resultados a betalactámicos en leche fresca cruda, donde se analizaron 100 muestras, en el mercado central se analizaron 59 muestras, donde se encontró una positividad de 11,86% a betalactámicos. Al mismo tiempo tenemos un 88,14% de negatividad a este antibiótico. Teniendo en cuenta la sensibilidad del kit SNAP, la cual puede detectar concentraciones iguales o mayores a 4 $\mu\text{g/L}$

Así mismo se tomaron 41 fueron obtenidas del mercado mayorista de la ciudad de Chota, encontrándose una positividad de 14,63 % a betalactámicos, mientras que la negatividad a betalactámicos fue en el mercado central con un 88,14%.

Este porcentaje, encontrado en nuestra investigación es similar, al encontrado por Noa, quien encontró un 13,8% de positividad a betalactámicos en leche fresca en Jalisco, México, Por lo tanto, podemos decir que también existe la presencia de residuos de antibióticos betalactámicos en leche fresca cruda que se expende en los mercados de la ciudad de Chota.

En la campaña de la Región Cajamarca, los betalactámicos son muy utilizadas para controlar los casos de mastitis en el ganado vacuno lechero, situación que se torna más complicada aún, si tenemos en cuenta que la dosificación y administración de estos medicamentos es realizada por el mismo ganadero. Dichos reportes son preocupantes ya que se reporta entre el 5% y 10 % de la población en el mundo, es alérgica a la penicilina, en tanto que el 90 % de esta población puede desarrollar sensibilidad a este medicamento como consecuencia del consumo crónico de productos que contengan betalactámicos; además estos antibióticos pueden deprimir el sistema inmunológico, aun consumiendo dosis bajas de esta droga (1).

Hay que considerar que las sales benzoáticas de las penicilinas se eliminan por más tiempo (pueden eliminarse hasta por 20 a 30 días en la leche), que las sales sódicas y el porcentaje de macrólidos que pasa a la leche es de 1% aproximadamente y 0,001% de las penicilinas. En los E.E.U.U., la Administración de Medicamentos y Alimentos (F.D.A.), no aprueba ninguna penicilina benzoática, ni para uso inyectable, ni de aplicación intramamaria en vacas lactantes (39). No existe normativa que prohíba su uso de este medicamento en nuestro país.

En nuestra campaña de Chota, el ganadero usa productos veterinarios de la familia de los betalactámicos para tratar casos de mastitis, y otras infecciones sistémicas, esto se debe a que los productos son fáciles de adquirir, de bajo costo y fáciles de aplicar por vía intramuscular y/o intramamaria; la leche es un medio de eliminación o excreción de los medicamentos administrados a una vaca productora de leche, y la presencia de sus metabolitos en la leche depende de varios factores entre los cuales podemos citar a la presentación del antibiótico ya sea en forma acuosa u oleosa, dosis, intervalos entre tratamiento y frecuencia de ordeño, producción de leche y factores individuales de cada vaca. Así por ejemplo una vaca que produce más de ocho litros de leche y con ordeño frecuente, acorta el tiempo de eliminación del antibiótico pues permite que el medicamento se diluya más rápido en su organismo del animal. Los animales de menor producción tardan más en eliminar el medicamento, esto se refleja ya que, en nuestra zona, se caracteriza por ser ganadera donde existe animales de tipo criollos mejorados, donde su producción media es de 6,3 litros por vaca por día; todo esto influyo para tener una positividad de 13% a metabolitos de betalactámicos en la leche que se expende en los mercados de abastos de la ciudad de Chota.

De acuerdo al Codex Alimentarius y la norma técnica sanitaria que establece los límites máximos de residuos de medicamentos veterinarios en alimentos de consumo humano para el Perú, para el caso de los betalactámicos como la amoxicilina, ampicilina, benzil penicilina procaínica es de 4ug/kg; para la cloxacilina es de 30 ug/kg (49).

La presencia de residuos de antibióticos en alimentos destinados a consumo humano directo, como la leche, debería ser controlada por las autoridades correspondientes, para evitar la aparición de problemas de salud en las personas y evitar el aumento de cepas bacterianas resistentes a los antibióticos. Debe tomarse mucha atención a los resultados encontrados, ya que la existencia de estos residuos indica que se estarían superando los LMR según las normas europeas, ya que, el test utilizado en este estudio da una muestra como positiva (presenta residuos de antibióticos) cuando los residuos existentes alcanzan la cantidad mínima para sensibilizar el test, la cual está acorde con el LMR establecido por normas internacionales (54).

Tabla 02. Antibióticos de la familia de las tetraciclinas encontrados en la leche fresca cruda, vendida en los mercados de abastos de la ciudad de Chota – Cajamarca 2017

LUGAR	Tetraciclinas (+)	%	Tetraciclinas (-)	%	Total
Mercado Central	8	13,56%	51	86,44%	59
Mercado Mayorista	8	19,51%	33	80,49%	41
TOTAL	16		84		100

En la tabla 02, se presenta los resultados positivos a antibióticos de la familia de las tetraciclinas, se analizó 100 muestras, de las cuales 41 procedentes del mercado mayorista de la ciudad de Chota, se tuvo una positividad de 19,51% a Tetraciclinas. Mientras que en el mercado central se analizaron 59 muestras, se tuvo una positividad de 13,56%. Y teniendo en cuenta la sensibilidad del kit SNAP, que pudo determinar concentraciones iguales o mayores a 100 µg/L (54).

Investigación hecha por Martínez en el 2009, en Guatemala para residuos de tetraciclinas en leche fresca, donde encontró una positividad de 10,4% (18), este porcentaje es inferior al encontrado por nosotros en la investigación; Palacios y Reyna en Cajamarca determinaron un 33,3% de positividad a tetraciclinas (1), Llanos en Cajamarca determino una positividad de 20,67% de positividad a tetraciclina, en muestras de leche procedentes de mercados.

Estos resultados posiblemente son como consecuencia del mal uso de los antibióticos betalactámicos y tetraciclinas en el hato lechero por parte del ganadero por desconocimiento; en donde no se respeta los tiempos de retiro de los medicamentos tal como está indicado por el laboratorio o el fabricante, por otro lado se estarían usando en el ganado productor de leche dosis excesivas de antibióticos, ya que el ganadero tiene la falsa concepción de que al aumentar la dosis el cree que el ganado se va a recuperar de manera más pronta de su infección que tiene. Todo ello conlleva a la contaminación de la leche. Por lo que, la prevención de antibióticos en leche debe estar a cargo de los ganaderos directamente, utilizando de manera correcta los antibióticos, respetando los tiempos de retiro, para las tetraciclinas que van desde las 72 horas hasta 144 horas para que se puede metabolizar y excretar el fármaco del organismo animal (29).

De acuerdo al Codex Alimentarius y la norma técnica sanitaria que establece los límites máximos de residuos de medicamentos veterinarios en alimentos de consumo humano en el Perú, para el caso de las tetraciclinas como la clortetraciclina, oxitetraciclina y tetraciclina en leche es de 100ug/L (49), permitiendo una ingesta diaria de 0 – 30 µg/kg de peso corporal, el establecimiento de IDA, de un residuo medicamentoso o químico constituye una guía para conocer la cantidad máxima que puede ingerirse diariamente con el alimento sin riesgo apreciable para el consumidor (40).

La leche con residuos de tetraciclina es perjudicial para la salud de la población consumidora, tales como irritaciones digestivas, entre la cuales podemos citar al dolor epigástrico y abdominal, náuseas, vómitos y diarreas. También pueden producir en el ser humano fotosensibilidad por exposición cutánea al sol, toxicidad hepática o renal. En niños que reciben dosis elevadas por períodos de tiempo corto o largo pueden producir manchas oscuras en los dientes. Esto se debe a que los antibióticos del grupo de las tetraciclinas colorean los dientes en amarillo o marrón gris, al unirse de manera irreversible a las estructuras calcificadas y a los dientes, cuando se administran durante la

odontogénesis. La coloración se asocia a una hipoplasia del esmalte. Dado que la mineralización de la dentición permanente no es completa hasta los 8 años, las tetraciclinas no se deben utilizar en los niños menores de 8 años, y la mayoría de autoridades sanitarias no las recomiendan hasta los 12 años. También es posible que deprima el crecimiento óseo en lactantes prematuros, con efecto reversible si la exposición fue breve (29).

El distrito de Chota se caracteriza por ser una zona lechera, la infección que demanda mayor suministro de antibióticos es la mastitis, y debido a que los antibióticos de uso intramamario son de fácil aplicación y generalmente baratos, no se hace la consulta respectiva al médico veterinario, constituyendo la principal causa de aparición de residuos de antibióticos en la leche. A veces, al ganadero le es muy difícil eliminar la leche producida por las vacas en tratamiento pues le representa una pérdida económica, por ello incurre a la inadecuada práctica de comercializarla derivándola a los mercados como leche cruda o mezclada con leches de buena calidad, para que no sea posible detectarla y que sus deficiencias pasen desapercibidas.

Tabla 03. Condiciones higiénico sanitarias de las personas que venden leche fresca, de acuerdo a las buenas prácticas de manufactura, en los mercados de abastos de la ciudad de Chota - Cajamarca 2017

CONDICION OBSERVADA	SI		NO		TOTAL
	Nº	%	Nº	%	
Usa delantal, gorro como indumentaria de protección y carnet sanitario actualizado	5	33,3	10	66,7	15
Presenta las uñas recortadas, limpias y sin cosméticos.	11	73,3	4	26,7	15
Presenta las manos limpias, sin heridas, sin uso de joyas o sortijas en los dedos	13	86,7	2	13,3	15
Lavado de manos después de ir al baño y en cualquier momento que estén contaminadas.	15	100	0	0	15
Si está enfermo se abstiene de vender	12	80	3	20	15

En la tabla 03, se presentan los aspectos observados en el la indumentaria e higiene del personal que expende leche fresca en los mercados de la ciudad de Chota, se ha encontrado que el 67% del personal no usa delantal, gorro y carnet sanitario durante la venta del producto lácteo, el 20% de los expendedores no se abstiene de ir a vender el producto lácteo cuando están enfermos ya que no tienen conocimiento sobre el uso de las buenas prácticas de manufactura en la venta de leche.

Los expendedores de leche fresca en los diferentes puntos de venta de los mercados de la ciudad de Chota, al no usar la indumentaria adecuada por su trabajo, ni carnet sanitario vigente y actualizado, conlleva a una contaminación cruzada del producto lácteo (10,49).

Donde el objetivo de las buenas prácticas de higiene personal es garantizar que las personas que estén en contacto directo con el producto lácteo no sean contaminados, por lo tanto, cada expendedor de leche fresca debe contar con su respectivo carnet sanitario, lo cual garantiza que por lo menos acude al centro de salud o al hospital para realizarse los análisis coproparasitológicos para descartar parasitosis, así como también su consulta con el médico para descartar cualquier otra enfermedad infectocontagiosa como: Tuberculosis, ictericia, diarrea, vómitos, fiebre, dolor de garganta con fiebre, lesiones de la piel visiblemente infectadas (furúnculos, cortes, etc.), supuración de los oídos, ojos y nariz (47)

También hay que señalar de acuerdo a las buenas prácticas de manufactura y al reglamento interno de los mercados de abastos de la ciudad de Chota, los vendedores de este producto lácteo deben de contar con la indumentaria o ropa de trabajo adecuada y limpia, lo cual incluye delantal de preferencia de color blanco, mascarilla o tapa boca y redcilla o gorro para evitar que los cabellos logren caer a los depósitos que contienen el producto lácteo. Al momento que se expende el producto lácteo al público consumidor, el vendedor debe estar con las uñas bien recortadas, sin esmalte las uñas y exento de joyas y heridas para evitar la contaminación de la leche. También se debe de evitar comer, beber, toser, estornudar, masticar chicle o escupir durante la venta de la leche. Si el vendedor padeciera de cualquier infección pasajera, breve o temporal como gripe, diarreas, entre otras; debe evitar ir a su centro de labores para no causar una contaminación del producto lácteo, además debe de lavarse las manos con abundante agua y jabón antes de iniciar el trabajo, después de ir al baño y todas las veces que sea necesario. Así como también debe de quitarse la ropa de trabajo cuando vaya al baño y

colocársela nuevamente al ingresar a su puesto de venta, para evitar que la indumentaria se contamine, debe utilizar una toalla para secar las manos y la cara cada vez que sea necesario (52).

Tabla 04. Condiciones higiénico sanitarias de acopio y transporte de la leche fresca cruda, a los mercados de abastos de la ciudad Chota, de acuerdo a las buenas prácticas de manufactura Chota – Cajamarca 2017

CONDICIONES OBSERVADAS	SI		NO		TOTAL
	Nº	%	Nº	%	
Es productor pecuario directo	2	13,3	13	86,7	15
Es intermediario o acopiador	13	86,7	2	13,3	15
Transporta la leche en porongos de aluminio.	9	60	6	40	15
El transporte lo realiza en mototaxi hacia el mercado	15	100	0	0	15

En la tabla 04, se presentan los aspectos observados en el acopio y transporte de la leche, se determinó que el 86,7% de los vendedores de leche fresca para consumo humano no son productores pecuarios directos, el 87% de éstos es intermediario o acopiador del producto lácteo, de otro lado el 40% no transporta la leche en porongos de aluminio, y el porcentaje restante transporta la leche en baldes de plástico, el 100% transporta la leche en mototaxi.

En el manual de buenas prácticas de manufactura para productores de leche en su artículo 23; señala que el diseño, la ubicación y el mantenimiento de los establecimientos de los hatos deben garantizar el mínimo riesgo de contaminación de la leche cruda tanto de origen intrínseco (animal) como de origen extrínseco (ambiental), y deberán cumplir con las buenas prácticas de sanidad y alimentación de los animales productores de leche (47).

En la recolección y transporte de la leche cruda hacia las plantas de enfriamiento o plantas de procesamiento o expendio; menciona que el producto lácteo debe de transportarse y entregarse sin retrasos injustificados, de tal forma que se prevenga su contaminación y se reduzca al mínimo la proliferación de microorganismos en el producto, como lo señala el Código de Prácticas de Higiene para la Leche y los Productos Lácteos del Codex Alimentarius, para evitar que la leche sufra contaminación alguna. Los vehículos cisterna

que transportan la leche cruda desde los establos o desde los centros de acopio a las fábricas o mercados, requieren contar con medidas y diseños que aseguren que la leche mantenga la calidad e idoneidad del producto, en tal sentido deben ser camiones cisterna dotados de un sistema de refrigeración. Así mismo la leche debe refrigerarse y mantenerse a las temperaturas necesarias para reducir al mínimo el aumento de la carga microbiana, de acuerdo a lo establecido por el Codex Alimentarius, de esta manera garantizar que la leche sea un producto inocuo. Los vehículos transportadores de leche y los manipuladores de los mismos no deben ingresar a lugares donde se encuentren animales o donde haya excretas, ensilaje, etc., a fin de evitar riesgos de contaminación cruzada del producto lácteo (46,47).

Se concluye que de todos los vendedores de leche fresca cruda que expenden su producto en los mercados de abastos de la ciudad de Chota; el 86,7% son acopiadores del producto lácteo, lo que implica que existe una mezcla de la materia prima en los porongos de aluminio o baldes de plástico, es decir que la leche de varias vacas es mezclada en un solo recipiente sin tener en cuenta si estas proviene de vacas sanas, vacas positivas a mastitis o con cualquier patología; y que hayan recibido un tratamiento con antibióticos betalactámicos y/o tetraciclinas; esto hace que la leche provenientes de nuestras vacas de la campiña de Chota sean mezcladas por los acopiadores para su posterior venta en el mercado. Así mismo el transporte de la leche se hace en mototaxi, lo que representa un 100%, ello conlleva a la ruptura de la cadena de frío.

Tabla 05. Condiciones higiénico sanitarias en las que se vende la leche fresca en los mercados de abastos de la ciudad de Chota, de acuerdo a las buenas prácticas de manufactura. Chota – Cajamarca 2017

CONDICIONES OBSERVADAS	SI		NO		TOTAL
	N°	%	N°	%	
La leche trae contaminantes como pajas, pelos, entre otros	2	13,3	13	86,7	15
Cola la leche con una tela al momento de ser recibida, para eliminar los contaminantes.	13	86,7	2	13,3	15
La leche es transportada en un porongo de aluminio y la venta se hace en un balde plástico.	9	60	6	40	15
La leche es transportada en un balde de plástico y la venta se hace en el mismo recipiente	6	40	9	60	15
La venta de la leche se realiza sobre una mesa de madera	6	40	9	60	15
Mide la densidad de la leche al momento de recibirla	1	6,7	14	93,3	15

En la tabla 05, se presentan los aspectos en las cuales se vende la leche; se puede evidenciar que el 93% de los comerciantes de leche fresca no miden la densidad de la leche al momento de recibirla. El 87% si cola la leche con una tela para retener impurezas y el porcentaje restante no lo hace. Podemos mencionar también que el 60% transporta la leche en un porongo de aluminio y la vende en el mismo depósito y el porcentaje restante lo hace en un balde de plástico.

Al momento que se recibe la leche, esta debe ser analizada para determinar si es leche pura y si está limpia y apta para el consumo humano. Haciéndose las principales pruebas de control de calidad como análisis sensorial; utilizando la vista, olfato y gusto para verificar las características del producto como el olor y sabor ligeramente dulce. Verificar su color que es ligeramente blanco/amarillento. Rechazando las leches sucias y de mal

olor. También se debe hacer las pruebas de laboratorio como: pruebas bacteriológicas: entre ellas la de la reductasa: determina el número de bacterias presentes en la leche. Así como también las pruebas físico químicas determinando su acidez y prueba de alcohol para conocer cuántos microbios están presentes; también nos sirve para conocer la higiene y conservación de la leche después del ordeño. La determinación de la densidad es muy importante, para saber si le agregaron agua a la leche o ésta fue descremada (46).

En la investigación se determinó que el transporte y la venta de la leche se hace en baldes de plástico lo que representa un 40%, esto es contradictorio a lo que estipula norma técnica de leche y productos lácteos, ya que se tiene que utilizar porongos de aluminio tanto para su transporte como para su venta, este material dispersa el calor con facilidad evitando la contaminación por crecimiento bacteriano de la leche.

Tabla 06. Destino que se le da a la leche fresca cruda no vendida en los mercados de abastos de la Chota – Cajamarca 2017

CONDICIONES OBSERVADAS	SI		NO		TOTAL
	N°	%	N°	%	
La leche no vendida durante el día es					
guardada en refrigeración para su posterior venta	0	0	15	100	15
El producto no vendido del día anterior se mezcla con leche fresca y se vende	4	26,7	11	73,3	15
El producto no vendido se procesa y es vendido como quesillo o queso	5	33,3	10	66,7	15
El producto no vendió es consumido en casa	1	6,7	14	93,3	15

En la tabla 06, se evidencian los aspectos con la leche no vendida durante el día y el destino final que se le da; se puede evidenciar que el 100% no guarda la leche en refrigeración. El 27% mezcla la leche guardada con leche fresca y lo vende y el porcentaje restante no lo hace. Por otro lado 33% la leche no vendida lo procesa y lo vende como quesillo o queso al público consumidor de los mercados de abastos de la ciudad de Chota.

Hay que tener en cuenta que la leche se debe mantener en porongos de aluminio cerrados, ya que este material es un buen disipador del calor y además no malogra la leche volviéndole acida o fermentada. La leche no vendida debe guardarse en refrigeración a temperaturas entre los 4°C y 8°C.

Tabla 07. Higiene y limpieza de los utensilios usados en la venta de leche fresca cruda en los mercados de abastos de la ciudad de Chota, de acuerdo a las buenas prácticas de manufactura. Chota – Cajamarca 2017

OBSERVADAS	CONDICIONES		NO		TOTAL
	SI		Nº	%	
	Nº	%	Nº	%	
Los materiales y utensilios usados son de fácil limpieza e higienización	15	100	0	0	15
Los porongos, depósitos y utensilios son lavados con detergente y enjuagados con abundante agua después de su uso	15	100	0	0	15
Los recipientes son cambiados cuando presentan ralladuras o abolladuras	14	93,3	1	6,7	15
Los porongos, depósitos y utensilios son guardados en un lugar libre de: de fármacos, productos químicos y de animales como: gatos, perros, roedores e insectos	12	80	3	20	15

En la tabla 07, se evidencian los aspectos de higiene y limpieza de los utensilios usados durante el acopio, transporte y venta de la leche; se puede evidenciar que el 100% de los materiales y utensilios son de fácil limpieza e higienización, así como también son lavados con detergente y enjuagados con abundante agua. El 20% no guarda los porongos, depósitos y utensilios en un lugar libre de roedores, insectos y productos químicos y el porcentaje restante si lo hace.

Es muy importante la limpieza de los porongos, baldes y los filtros de aluminio o de tela, deben ser lavados muy bien con abundante agua y jabón, utilizando para este propósito el lavadero de cemento ubicado en el caño o reservorio con agua clorada de chorro continuo. El lavado de los utensilios de ordeño debe efectuarse tanto por dentro como por fuera, revisando con sumo cuidado las uniones de las paredes y el fondo de los recipientes, así como los remaches y los empaques de las tapaderas, de manera que no se almacenen residuos de leche luego de terminar la limpieza de los mismos.

Al terminar la limpieza de los utensilios de ordeño, estos deben ser guardados y colocados boca abajo sobre una parrilla de metal, construida e instalada en el local de utensilios.

CAPÍTULO VI

CONCLUSIONES

- El 16 % de las muestras analizadas fueron positivas a residuos de Tetraciclinas y el 13% fueron positivas a betalactámicos, se puede concluir que de acuerdo a los resultados anteriores, nos indican que existe un alto nivel de contaminación con antibióticos betalactámicos y tetraciclinas en la leche fresca que se expende en los mercados de abastos de la ciudad de Chota, además es indicativo de la inexistencia de control sanitario en la venta de leche fresca cruda, y significaría un riesgo para la salud de los consumidores en especial de lactantes y niños.
- La mayor parte de los vendedores de leche fresca cruda que expenden su producto en los mercados de abastos de la ciudad de Chota; son acopiadores del producto lácteo, lo que representa el 86,7%, esto implica que la leche es mezclada en los recipientes; sin tener en cuenta si estas proviene de vacas sanas, vacas positivas a mastitis o con cualquier patología; y que están en tratamiento medicamentoso o han recibido un tratamiento con antibióticos betalactámicos y/o tetraciclinas; la cual sería muy perjudicial para los consumidores.
- Los expendedores de leche fresca en los diferentes puntos de venta en los mercados de abastos de la ciudad de Chota, en un 66,7%; no usan la indumentaria como, delantal, gorro, tapa bocas o mascarilla de tela, el carnet sanitario esta desactualizado, porque no han acudido a su control médico sanitario, lo que implica que no se está cumpliendo las buenas prácticas de manufactura en la venta del producto lácteo.

CAPITULO VII

RECOMENDACIONES Y/O SUGERENCIAS

A los Profesionales en Medicina Veterinario y Salud Pública

- Realizar trabajo intersectorial dirigido a control higiénico sanitario y de calidad de los productos lácteos que se producen y expenden en la provincia de Chota.
- A los profesionales en Salud Pública y Médicos veterinarios; realizar campañas médicas de monitoreo de residuos de antibióticos en leche, en la zona rural (bovinos productores de leche) y en la zona urbana (puntos de venta leche en mercados y ciudad); así como también capacitaciones sobre las buenas prácticas de manejo de antibióticos en el hato lechero y buenas prácticas de ordeño.
- Crear un programa de salud pecuaria láctea en la provincia de Chota, para prevenir y controlar los casos de mastitis en vacas en la etapa de lactación, con un enfoque terapéutico adecuado donde no exista la presencia de antibióticos betalactámicos y tetraciclinas en la leche.

A la Municipalidad Distrital de Chota

- Contar con la presencia de un profesional especialista en Salud Pública para realizar los controles de calidad de los productos lácteos que se expende los centros de abastos de la provincia.
- Elaborar instrumentos de gestión para monitorear los niveles máximos de antibióticos en leche que se vende en la ciudad de Chota.
- Al personal de la Sub Gerencia de Desarrollo Económico Local, juntamente con el Servicio Nacional de Sanidad Agraria, realizar charlas de capacitación y monitoreo permanente del nivel de antibióticos presentes en leche que se destinan para consumo humano.

A los Docentes de la Universidad Nacional de Cajamarca

- A los docentes del área de Salud Pública, en continuar con el planteamiento y ejecución de investigaciones de esta naturaleza ya que este es el primero trabajo realizado bajo este enfoque el distrito de Chota.

A los Alumnos de la Universidad Nacional de Cajamarca

- A los directivos de la Escuela de Postgrado Mención Salud Pública y estudiantes de Maestría realizar futuras investigaciones en el tema de la presencia de antibióticos betalactámicos y tetraciclinas; y otros metabolitos en leche en la provincia de Chota y región Cajamarca.

LISTADO DE REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Reyna, G y Palacios, S. 2007 Antibióticos en leche fresca destinada para consumo humano en la ciudad de Cajamarca. *Fiat Lux*. 2008;4(2):103-9.
2. Rodríguez, L. y Mendoza, G. 2011. Residuos de antibióticos (tetraciclinas y betalactámicos) en leche entera de acopios de Matiguás – Matagalpa, mediante la prueba de Beta Star Combo. Tesis para optar el Título de Licenciado en Medicina Veterinaria, Facultad de Ciencia Animal. Departamento de Veterinaria. Universidad Nacional Agraria. Nicaragua [consultado el 04 de enero del 2017] Disponible en: <http://repositorio.una.edu.ni/1423/1/tnq03r696.pdf>.
3. Barrera, A. y Ortez, E. 2012 Determinación de residuos de antibióticos β -Lactámicos y Tetraciclinas en leche cruda de cinco ganaderías ubicadas en el Municipio de San Luis Talpa y en leche pasteurizada. Tesis para optar el Título de Licenciado en Medicina Veterinaria. Facultad de Ciencias Agronómicas. Departamento de Medicina Veterinaria. Universidad de el Salvador. El Salvador [consultado el 04 de enero del 2017] Disponible en: <http://ri.ues.edu.sv/2198/1/13101313.pdf>
4. Zurich, L. 1995. Residuos de medicamentos en la leche. Impacto en la salud humana y animal. Seminario: Calidad de leche bovina. Osorno, Chile 176p [consultado el 9-10 de abril del 2017]. Disponible en: <http://cybertesis.uach.cl/tesis/uach/1997/fvh834e/doc/fvh834e.pdf>.
5. Knappstein, K. y Walte, H. 2004. Prevención de residuos de antibióticos en leche. UE, Implicaciones de la introducción de ordeño automático en fincas lecheras. [consultado el 9-10 de abril del 2017] Disponible en: <http://www.automaticmilking.nl/Projectresults/Reports/DeliverableD12.pdf>
6. Magariños, H. 2000. Producción higiénica de la leche cruda; Una guía para la pequeña y Mediana Empresa (No. 637.1 M188). Organización de los Estados Americanos, Guatemala. Pag. 104 [consultado el 24 de abril del 2017] Disponible en: <http://www.innocua.net/web/download-795/leche-all.pdf>.

- 7.** Rodríguez, L. 2014 Evaluación del uso de antibióticos en vacas lecheras de un grupo de fincas de la sabana de Bogotá. Tesis para optar el Título de Médico Veterinario, Facultad de Ciencias Agropecuarias, Programa de Medicina Veterinaria. Universidad de la Salle. Bogotá, Colombia. [consultado el 24 de abril del 2017] Disponible en:
http://repository.lasalle.edu.co/bitstream/handle/10185/17520/14061067_2014.pdf?sequence=3
- 8.** Camacho, L. 2010. Residuos de antibióticos en leche cruda comercializada en la región de Tierra Caliente, de Guerrero, México. Revista electrónica de Veterinaria 1695-7504. 2010 vol. 11, N° 2. Tierra Caliente, México. [consultado el 26 de abril del 2017] Disponible en: <http://www.veterinaria.org/revistas/redvet/n020210.html>
- 9.** Guerrero, D. y Salazar, M. 2009. Detección de residuos de antibióticos β -Lactámicos y tetraciclinas en leche cruda comercializada en el Callao. Perú, Revista electrónica N°2 Vol. 12. Universidad Nacional Mayor de San Marcos, Facultad de Veterinaria UNMSM. [consultado el 26 de abril del 2017] Disponible en:
<http://revistasinvestigacion.unmsm.edu.pe/index.php/farma/article/download/3401/4497>
- 10.** INACAL, 2016 Instituto Nacional de Calidad. Norma Técnica Peruana Leche y Productos lácteos. NTP. 202.001.2016. Lima, Perú. [consultado el 04 de mayo del 2017] Disponible en:
[https://www.inacal.gob.pe/repositorioaps/data/1/1/1/jer/prensa/files/PROD.%20LA CTEOS.pdf](https://www.inacal.gob.pe/repositorioaps/data/1/1/1/jer/prensa/files/PROD.%20LA%20CTEOS.pdf)
- 11.** MINAGRI, 2017 Ministerio de Agricultura y Riego. Reglamento de la Leche y Productos Lácteos D.S. N° 007-2017 MINAGRI. Lima, Perú [consultado el 04 de mayo del 2017] Disponible en:
http://www.digesa.minsa.gob.pe/orientacion/DS_7_2017_MINAGRI.pdf
- 12.** Wu, Y. y Shen, J. 2007. Validation method for the determination of sulfonamide residues in bovine milk by HPLC. *Chromatographia*, 66(3-4), 191-195. [consultado el 20 de mayo del 2017] Disponible en: <https://doi.org/10.1365/s10337-007-0279-6>

13. Nero, L. y Gombossy, M. 2007. Residuos de antibióticos em leite cru de quatro regiões leiteiras no Brasil. *Food Science and Technology*, Vol.27 N°2, 391-393. [consultado el 20 de mayo del 2017] Disponible en: <https://dx.doi.org/10.1590/S0101-20612007000200031>
14. MINAGRI, 1998 Ministerio de Agricultura y Riego Reglamento de Registro, Control y Comercialización de Productos de Uso Veterinario y Alimentos para Animales. Decreto Supremo N° 015-98-A.G. [consultado el 04 de mayo del 2017] Disponible en: <https://www.senasa.gob.pe/senasa/legislacion-8/>.
15. Arias, M. y Cubillo, Z. 2000. Residuos de penicilina en leche bovina en Costa Rica. Tesis para optar el Título de Licenciado en Microbiología, Facultad de Microbiología, Universidad de Costa Rica, San José, Costa Rica. [Consultado el 10 de mayo del 2017] Disponible en: <http://www.binasss.sa.cr/revistas/rccm/v9n2/art3.pdf>
16. Allara, M. y Rodríguez, B. 2002. Penicilina G en leche pasteurizada producida en el estado de Zulia-Venezuela. *Revista Científica, FCV-LUZ / Vol. XII, N° 6*, 683-687. Facultad de Veterinaria, Universidad de Zulia. Zulia, Venezuela. [Consultado el 15 de mayo del 2017] Disponible en: <http://produccioncientificaluz.org/index.php/cientifica/article/download/14872/14849>
17. Noa, L. y Col 2009. Evaluación de la presencia de residuos de antibióticos y quimioterapéuticos en leche en Jalisco, México. *Rev. Salud Anim.* 31(1): 29-33 [consultado el 16 de mayo del 2017]. Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=s0253-570x2009000100006&lng=es
18. Martínez, D. 2009. Determinación de residuos de antibióticos betalactámicos y tetraciclinas en leche cruda en productores de la asociación de COOPROLECHE. Guatemala. Tesis para optar el título de Médico Veterinario, Facultad de Medicina Veterinaria y Zootecnia, Universidad de San Carlos de Guatemala. Guatemala. [consultado el 16 de mayo del 2017]. Disponible en: http://biblioteca.usac.edu.gt/tesis/10/10_1233.pdf

- 19.** Chamorro, J. y Col. 2010. Determinación de la calidad composicional y de residuos antibióticos betalactámicos en leche cruda expendida en el sector urbano del Municipio de Ipiales - Colombia. Revista Centro de Estudios en Salud, año 10 vol. 1, Numero 12 Págs. 89 – 101 [consultado el 16 de mayo del 2017]. Disponible en: <http://www.scielo.org.co/pdf/reus/v12n1/v12n1a11.pdf>
- 20.** Paguay, T y Coronel, A. 2015. Determinación de la incidencia de adulterantes e inhibidores de leche cruda almacenada en diez centros de acopios de la provincia Azuay. Ecuador. Tesis para optar el título de Médico Veterinario Zootecnista, Facultad de Ciencias Agropecuarias, Universidad de Cuenca. Ecuador. [consultado el 20 de mayo del 2017]. Disponible en: <http://dspace.ucuenca.edu.ec/handle/123456789/23504>
- 21.** Reyes H. 2017. Detección de antibióticos en leches crudas en las fincas de la parroquia Cumbaratza que se expenden en Zamora Chinchipe. Ecuador. Tesis para optar el título de Médico Veterinario Zootecnista, Facultad de Agropecuaria de Recursos Naturales Renovables. [consultado el 21 de mayo del 2017]. Disponible en: <http://dspace.unl.edu.ec/jspui/bitstream/123456789/18634/1/Herman%20Dalix%20Reyes%20Calva%20.pdf>
- 22.** Salas Z. y Col. 2013 Determinación de residuos de antibióticos betalactámicos mediante un ensayo inmuno enzimático en leche de vacas tratadas contra mastitis. Rev. Investig. Vet. Lima, Perú; 24 (2): 252-254. [consultado el 22 de mayo del 2017] Disponible en: http://www.scielo.org.pe/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1609-91172013000200017&lng=es.
- 23.** Guerrero, A. y Col 2009 Detección de residuos de antibióticos β -Lactámicos y tetraciclinas en leche cruda comercializada en el Callao. Revista electrónica de Ciencia e Investigación, [S.l.], v. 12, n. 2, p. 79-82, mayo 2014. ISSN 1609-9044. [consultado el 28 de mayo del 2017]. Disponible en: <http://revistasinvestigacion.unmsm.edu.pe/index.php/farma/article/view/3401>

- 24.** Llanos, G. 2002. Determinación de residuos de antibióticos en leche fresca que consume la población de Cajamarca. Tesis para optar el Título de Médico Veterinario. Cajamarca Perú. Universidad Nacional de Cajamarca, Facultad de Ciencias Veterinarias. Tomado de la Revista Amazónica de Investigación Alimentaria, V2 N°2. Iquitos, Perú. [consultado el 28 de mayo del 2017]. Disponible en:
[http:// www.unapiquitos.edu.pe/links/facultades/alimentarias/v22/4.pdf](http://www.unapiquitos.edu.pe/links/facultades/alimentarias/v22/4.pdf)
- 25.** Fennema, O. 2010. Química de los alimentos. Tercera Edición, Ed. Acribia S.A. España. Pág. 445. ISBN: 978-84-200-1142-4
- 26.** Judkins, N. y Keener H. 1984. La leche, su producción y sus procesos industriales, 2da. Edición, Editorial Continental. México. Pag 470
- 27.** Zavala, J. 2005 Aspectos Nutricionales y Tecnológicos de la Leche. Jesús María – Lima, Perú Pág. 60. [consultado el 29 de mayo del 2017]. Disponible en:
http://www2.congreso.gob.pe/sicr/cendocbib/con3_uibd.nsf/7AE7E7AB111562710525797D00789424/%24FILE/Aspectosnutricionalesytecnol%C3%B3gicosdelalache.pdf
- 28.** Brousett, M. y col 2015 Calidad fisicoquímica, microbiológica y toxicológica de leche cruda en las cuencas ganaderas de la región Puno -Perú. Scientia Agropecuaria, 6 (3), 165-176. [consultado el 04 de junio del 2017]. Disponible en:
<https://dx.doi.org/10.17268/sci.agropecu.2015.03.03>
- 29.** Fernández D. 2012. Evaluación de los métodos de unión a receptores proteicos para la detección de antibióticos en la leche cruda de cabra. Tesis para optar el título de Master en Produccion Animal. Facultad de Veterinaria. Universidad Pontificia de Valencia. España [consultado el 04 de junio del 2017]. Disponible en:
<https://riunet.upv.es/bitstream/handle/10251/27282/Tesina%20Darjaniva.pdf?sequence=1>

- 30.** Organización Mundial de la Salud 2016 plan de acción mundial sobre la resistencia a los antimicrobianos. Revista Científica Electrónica Pág. 30 ISBN 978 92 4 350976 1. Ginebra, Suiza [consultado el 04 de junio del 2017]. Disponible en: <http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/255204/1/9789243509761-spa.pdf>.
- 31.** Obregón, M. 2017 presencia de residuos de antibióticos y su relación con las propiedades fisicoquímicas de la leche fresca de los comités del programa del vaso de leche de los distritos de San Jerónimo y Andahuaylas. Tesis para optar el título de Ingeniero Agroindustrial, Facultad de Ingeniería. Universidad Nacional José María Arguedas. Andahuaylas, Apurímac, Perú. [consultado el 04 de noviembre del 2018]. Disponible en: <http://repositorio.unajma.edu.pe/handle/123456789/308>
- 32.** Harth, E. y Steele, M. 2001. Applied Dairy Microbiology. 2a Edición. Ed. Marcel Dekker. New York. ISBN: 0-8247-0536-X [consultado el 10 de julio del 2017]. Disponible en: https://archive.org/stream/AppliedDairyMicrobiology2ndEd/AppliedDairyMicrobiology2ed2001-DarthSteele_djvu.txt
- 33.** Errecalde, J. 2004, Uso de Antimicrobianos en Animales de Consumo Incidencias del Desarrollo de Resistencias en salud Pública, FAO producción y Sanidad Animal, Organización de las Naciones Unidas para la agricultura y la alimentación. Roma. ISBN 92-5-305150-7 [consultado el 10 de julio del 2017]. Disponible en: <http://www.fao.org/docrep/007/y5468s/y5468s00.htm>
- 34.** Ariens, E. J. 1964. The mode of action of biologically active compounds. In: Stevens G.D. Ed: Molecular Pharmacology. New York. Academic Press. 136-148. [consultado el 15 de julio del 2017]. Disponible en: <http://science.sciencemag.org/content/145/3633/695>
- 35.** Sumano, H. y Ocampo, L. 1997. Farmacología Veterinaria. 2º Edición. Ed. México, DF, McGraw-Hill Interamericana. ISBN 9701056965. Págs.1082

- 36.** Marín, M. y Gudiol, F. 2003. Antibióticos betalactámicos. *Enferm Infecc Microbiol Clin* 21(1) [consultado el 17 de julio del 2017]. Disponible en: [https://doi.org/10.1016/S0213-005X\(03\)72873-0](https://doi.org/10.1016/S0213-005X(03)72873-0)
- 37.** Bishop, Y. 2004. *The Veterinary Formulary*. 6a Ed. Pharmaceutical Press. Londres, UK. ISBN 0853694125. Págs. 638
- 38.** Goodman, A; 2007. *Las bases farmacológicas de la terapéutica*. 11 Edición. Edit. McGraw-Hill. México. ISBN 9701057392. Págs. 2045.
- 39.** Parra, M. y Col. 2003. *Los residuos de medicamentos en leche, problemática y estrategias para su control*. Editorial. Corporación Colombiana de Investigación Agropecuaria – CORPOICA. Colombia [consultado el 20 de julio del 2017]. Disponible en: <http://hdl.handle.net/11348/3870>
- 40.** Ortiz, Z. y Col. 2008. Tesis. Frecuencia de β -Lactámicos y tetraciclinas en leche fresca en la Cuenca de Arequipa. *Rev. Investig. Vet. Perú* [Consultado el 20 de setiembre del 2017; 19(2):140-143. Disponible en: http://www.scielo.org.pe/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1609-91172008000200005&lng=es.
- 41.** Brunton, L. 2007. *Good & Gilman. Las bases farmacológicas de la terapéutica*. México: McGraw-Hill Interamericana – México D.F. ISBN 970-10-5739-2 Pág. 2045
- 42.** Prado, G y Col. 2002 *Presencia de residuos y contaminantes en leche humana*. *Rev. Esp. Salud Pública* [consultado el 26 de setiembre del 2017]; 76(2): 121-132. Disponible en: http://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1135-57272002000200007&lng=es.
- 43.** Balbero, J. 2006. *Determinación de residuos de antibióticos en leche de vaca en plantas procesadoras de productos lácteos en el Departamento de Sucre. Colombia*. Tesis para optar el título de Médico Veterinaria. Facultad de Veterinaria. Universidad de Sucre. Colombia [Consultado el 20 de junio del 2017]. Disponible en: <http://biblioteca.unisucre.edu.co:8080/dspace/handle/123456789/460>

- 44.** Juárez, M. y Col. 2011 Manuel de Buenas prácticas de manufactura en la elaboración de productos lácteos. Guatemala. Proyecto GCP/GUA/012/SPA II. FAO. Pág. 28. [Consultado el 20 de abril del 2017]. Disponible en:
https://coin.fao.org/coin-static/cms/media/2/13346885088330/manual2_lacteos.pdf
- 45.** Gonzales, P. 2015 Manuel de Buenas Prácticas de Ordeño. Editorial Caritas del Perú. 1° Edición Arequipa, Perú. Pág. 37 [Consultado el 20 de abril del 2017] Disponible en:
<http://www.caritas.org.pe/documentos/Manual%20Leche%20Final.pdf>
- 46.** Motta, P y Col. 2014 Revista Ciencia Animal: Factores Inherentes a la Calidad de la Leche en la Agroindustria Alimentaria. (6)1: 223-242-2014. Bogotá, Colombia [Consultado el 20 de abril del 2017] Disponible en:
<https://revistas.unisucre.edu.co/index.php/recia/article/view/265>
- 47.** Ministerio de Agricultura y Riego 2017. Reglamento de la Leche y Productos Lácteos. DS_7_2017_MINAGRI con VII títulos, II capítulos y 65 Artículos. Aprobado y Promulgado el Lima a los 26 días del mes de junio del 2017. Lima, Perú. [Consultado el 20 de abril del 2018] Disponible en:
http://www.digesa.minsa.gob.pe/orientacion/DS_7_2017_MINAGRI.pdf
- 48.** Badui, S. 2006 Química de los alimentos. 4° Edición. Edit. Pearson Educación. México. ISBN: 970-26-0670-5 Pág. 738.
- 49.** Ministerio de Salud 2016 Norma sanitaria que establece los límites máximos de residuos (LMR) de medicamentos veterinarios en alimentos de consumo humano. NTS N° 120-MINSA/DIGESA-V.01. [Consultado el 20 de abril del 2018] Disponible en: ftp://ftp2.minsa.gob.pe/normaslegales/2016/RM_372-2016-MINSA.pdf
- 50.** Ministerio de Agricultura y riego 2017. Sistema integrado de estadística agropecuaria, Lima; Perú [Consultado el 20 de noviembre del 2018] Disponible en:
<http://siea.minag.gob.pe/siea/?q=anuario-estadistico-de-produccion-pecuaria-2017>

- 51.** Hernández Sampieri, Roberto 2014. Metodología de la Investigación Científica. 6° Edición. Editorial McGRAW-HILL / INTERAMERICANA EDITORES S.A. México Pág. 634 ISBN: 978-1-4562-2396-0
- 52.** Ministerio de Salud 2017. Guía para elaborar el manual de buenas prácticas de manufactura (BPM) y programa de higiene y saneamiento (PHS) para pequeños productores de queso fresco, Lima, Perú. [Consultado el 20 de noviembre del 2018] Disponible en:
<http://www.digesa.minsa.gob.pe/publicaciones/descargas/BPM%20Y%20PHS.pdf>.
- 53.** Noroña, A y Malpica P 2012 Aplicabilidad de los criterios de rigor y éticos en la investigación cuantitativa. Rev. ciencias médicas (revista en el internet) [Consultado el 14 de octubre 2017] Disponible en:
<http://www.scielo.org.co/pdf/qui/v12n3/v12n3a06>.
- 54.** Reybroeck, W. 2016. Instituto de Agricultura e Investigación Pesquera – Bélgica. Informe de validación de la SNAP duo ST Plus. Pág. 35. [Consultado el 14 de octubre 2018] Disponible en: Disponible en: <https://www.idexx.es/es/milk/dairy-tests/snapduo-st-plus/>

ANEXOS

Anexo 01

Protocolo para el uso de la prueba SNAP ST PLUS

Paso 1. Preparación de la muestra.



Con la pipeta, se extrae leche hasta la línea indicadora ($450 \mu\text{l} \pm 50 \mu\text{l}$).
se añade la leche al tubo para muestras.



Se agita suavemente el tubo de lado a lado 3-4 veces para disolver la pastilla de reactivos.

Paso 2. Ejecución de la prueba.



Dentro de los 15 segundos de la muestra de mezcla, se vierte todo el contenido del tubo de muestras en el pocillo de muestras del dispositivo SNAP.

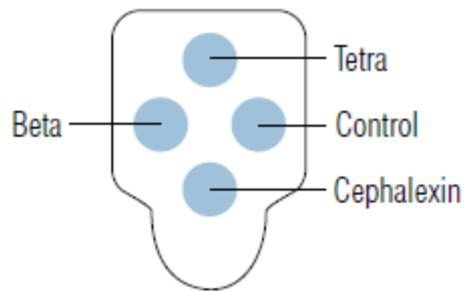


A medida que el borde del círculo de activación comienza a desaparecer, se presione firmemente hacia abajo hasta que oiga claramente un «chasquido».



Se cronometra el uso del kit SNAP ST Plus por un tiempo de 6 minutos

Paso 3. Interpretación de los Resultados.

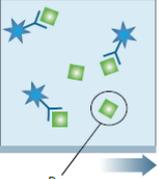
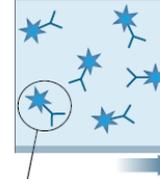
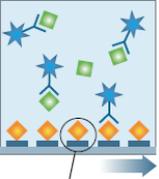
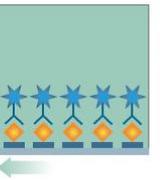


Si el punto de muestra es más claro que el punto de control, la muestra es positiva.
Si el punto de muestra es igual o más oscuro que el punto de control, la muestra es negativa.

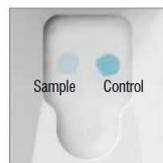
Beta	-	+	-	-	+
Tetra	-	+	+	-	-
Cephalixin	-	+	-	+	-

Anexo 02

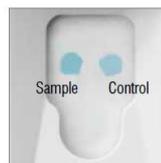
Ensayo inmuno enzimático del Kit SNAP ST Plus

Test operation	Test chemistry
 <p>The milk sample is mixed with a conjugate pellet. The sample mixture is poured into the sample well and is absorbed by the "matrix."</p>	<div style="display: flex; justify-content: space-around;"> <div data-bbox="758 421 917 672"> <p>Positive Sample</p>  </div> <div data-bbox="933 421 1093 672"> <p>Negative Sample</p>  </div> </div> <p>A protein-conjugate in the pellet binds with antibiotic residue in the milk, if any. If there is little or no residue, most protein-conjugate remains unbound.</p>
<p>Sample and Conjugate</p>  <p>Sample flows across the test spots and activation window. When the sample passes through the activation window, the device is activated ("snapped").</p> <ul style="list-style-type: none"> Wicks puncture reservoirs and draw up a colorless substrate that mixes with the sample. At the front of the device, the matrix contacts the absorbent block. 	<div style="display: flex; justify-content: space-around;"> <div data-bbox="758 728 917 974">  </div> <div data-bbox="933 728 1093 974">  </div> </div> <p>If residue is present in the milk, the protein-conjugate is not available to bind with the sample spot. If residue is not present in the milk, the protein-conjugate binds with the sample spot.</p>
<p>Substrate</p>  <p>The absorbent block draws the sample/substrate mixture back across the sample spots.</p> <p>Reservoirs containing substrate</p> <p>Absorbent block</p>	<div style="display: flex; justify-content: space-around;"> <div data-bbox="758 996 917 1288">  </div> <div data-bbox="933 996 1093 1288">  </div> </div> <p>If the protein-conjugate is bound to residue in the milk, there is little or no color development in the sample spot. If the protein conjugate is bound to the sample spot, the substrate reacts with the sample spot, turning it a strong blue.</p>

Results Interpretation



Pale blue or no color means a positive test result.



Because protein-conjugate binds to the sample spot **only if there is little or no residue**, a strong blue color (darker than the control) means a negative test result.

For more information, please contact
IDEXX Technical Services, 1-800-321-0207.

© 2012 IDEXX Laboratories, Inc. All rights reserved. • 102541-00
IDEXX and Test With Confidence are trademarks or registered trademarks of IDEXX Laboratories, Inc. or its affiliates in the United States and/or other countries.
*SNAP is a trademark or registered trademark of IDEXX Laboratories, Inc. or its affiliates in the United States and/or other countries.
The IDEXX Privacy Policy is available at idexx.com.

Test With Confidence™

IDEXX

Anexo 03

Muestreo de leche fresca que se vende en el mercado central de la ciudad de Chota durante los meses de noviembre y diciembre 2017

N°	Procedencia	Betalactámicos	Tetraciclinas
		+	+
1	Mercado Central	0	0
2	Mercado Central	1	1
3	Mercado Central	0	0
4	Mercado Central	1	0
5	Mercado Central	0	0
6	Mercado Central	0	0
7	Mercado Central	0	0
8	Mercado Central	0	0
9	Mercado Central	0	0
10	Mercado Central	0	0
11	Mercado Central	0	0
12	Mercado Central	0	0
13	Mercado Central	0	1
14	Mercado Central	0	0
15	Mercado Central	0	0
16	Mercado Central	0	0
17	Mercado Central	0	0
18	Mercado Central	0	0
19	Mercado Central	0	1
20	Mercado Central	0	0
21	Mercado Central	0	0
22	Mercado Central	0	0
23	Mercado Central	0	0
24	Mercado Central	0	0
25	Mercado Central	0	0
26	Mercado Central	0	0
27	Mercado Central	0	0

28	Mercado Central	1	1
29	Mercado Central	0	0
30	Mercado Central	0	0
31	Mercado Central	0	0
32	Mercado Central	0	0
33	Mercado Central	0	0
34	Mercado Central	0	0
35	Mercado Central	0	0
36	Mercado Central	0	0
37	Mercado Central	1	1
38	Mercado Central	0	0
39	Mercado Central	0	0
40	Mercado Central	0	0
41	Mercado Central	0	0
42	Mercado Central	0	0
43	Mercado Central	0	0
44	Mercado Central	0	0
45	Mercado Central	1	1
46	Mercado Central	0	0
47	Mercado Central	0	0
48	Mercado Central	0	0
49	Mercado Central	1	1
50	Mercado Central	0	0
51	Mercado Central	0	0
52	Mercado Central	0	0
53	Mercado Central	1	1
54	Mercado Central	0	0
55	Mercado Central	0	0
56	Mercado Central	0	0
57	Mercado Central	0	0
58	Mercado Central	0	0
59	Mercado Central	0	0
Total = 59 muestras		7 +	8 +

Anexo 04

Muestreo de leche fresca que se vende en el mercado mayorista de la ciudad de Chota durante los meses de noviembre y diciembre 2017

N°	Toma / Muestra	Betalactámicos	Tetraciclinas
		+	+
1	Mercado Mayorista	0	0
2	Mercado Mayorista	0	0
3	Mercado Mayorista	0	0
4	Mercado Mayorista	0	0
5	Mercado Mayorista	0	0
6	Mercado Mayorista	1	0
7	Mercado Mayorista	0	0
8	Mercado Mayorista	0	0
9	Mercado Mayorista	0	0
10	Mercado Mayorista	1	1
11	Mercado Mayorista	0	0
12	Mercado Mayorista	0	0
13	Mercado Mayorista	0	0
14	Mercado Mayorista	0	0
15	Mercado Mayorista	0	0
16	Mercado Mayorista	0	0
17	Mercado Mayorista	0	1
18	Mercado Mayorista	0	0
19	Mercado Mayorista	0	0
20	Mercado Mayorista	0	1
21	Mercado Mayorista	0	0
22	Mercado Mayorista	0	0
23	Mercado Mayorista	1	1
24	Mercado Mayorista	0	0
25	Mercado Mayorista	0	0
26	Mercado Mayorista	0	0

27	Mercado Mayorista	0	0
28	Mercado Mayorista	0	0
29	Mercado Mayorista	0	1
30	Mercado Mayorista	0	0
31	Mercado Mayorista	0	0
32	Mercado Mayorista	0	0
33	Mercado Mayorista	0	0
34	Mercado Mayorista	1	1
35	Mercado Mayorista	0	0
36	Mercado Mayorista	0	0
37	Mercado Mayorista	1	0
38	Mercado Mayorista	0	0
39	Mercado Mayorista	1	1
40	Mercado Mayorista	0	1
41	Mercado Mayorista	0	0
TOTAL = 41 MUESTRAS		6 +	8 +

Anexo 05

Observación realizada a través del check list para las buenas prácticas en expendio de leche fresca para consumo humano en los mercados de abastos de la ciudad de chota durante los meses de noviembre y diciembre 2017

	Condiciones a Observar	SI		NO		TOTAL
		Nº	%	Nº	%	
Observación del personal que vende el producto lácteo	Usa delantal, gorro como indumentaria de protección y carnet sanitario actualizado	5	33.3	10	66.7	15
	Presenta las uñas recortadas, limpias y sin cosméticos.	11	73.3	4	26.7	15
	Presenta las manos limpias, sin heridas, sin uso de joyas o sortijas en los dedos	13	86.7	2	13.3	15
	Lavado de manos después de ir al baño y en cualquier momento que estén contaminadas.	15	100.0	0	0.0	15
	Si está enfermo se abstiene de vender	12	80.0	3	20.0	15
Observación del acopio y transporte del producto lácteo	Es productor pecuario directo	2	13.3	13	86.7	15
	Es intermediario o acopiador	13	86.7	2	13.3	15
	Transporta la leche en porongos de aluminio.	9	60.0	6	40.0	15
	El transporte lo realiza en mototaxi hacia el mercado	15	100.0	0	0.0	15
Observación para la venta del producto lácteo	La leche trae contaminantes como pajas, pelos, entre otros	2	13.3	13	86.7	15
	Cola la leche con una tela al momento de ser recibida, para eliminar los contaminantes.	13	86.7	2	13.3	15

	La leche es transportada en un porongo y la venta se hace en el mismo recipiente	9	60.0	6	40.0	15
	La leche es transportada en un balde de plástico y la venta se hace en el mismo recipiente	6	40.0	9	60.0	15
	La venta de la leche se realiza sobre una mesa de madera	6	40.0	9	60.0	15
	Mide la densidad de la leche al momento de recibirla	1	6.7	14	93.3	15
Observación de la leche no vendida	La leche no vendida durante el día es guardada en refrigeración para su posterior venta	0	0.0	15	100.0	15
	El producto no vendido del día anterior se mezcla con leche fresca y se vende	4	26.7	11	73.3	15
	El producto no vendido se procesa y es vendido en quesillo o queso	5	33.3	10	66.7	15
	El producto no vendido es consumido en casa	1	6.7	14	93.3	15
Observación de los utensilios	Los materiales y utensilios usados son de fácil limpieza e higienización	15	100.0	0	0.0	15
	Los porongos, depósitos y utensilios son lavados con detergente y enjuagados con abundante agua después de su uso	15	100.0	0	0.0	15
	Los recipientes son cambiados cuando presentan ralladuras o abolladuras	14	93.3	1	6.7	15

Los porongos, depósitos y utensilios son guardados en un lugar libre de: de fármacos, productos químicos y de animales como: gatos, perros, roedores e insectos	12	80.0	3	20.0	15
---	----	------	---	------	----

Anexo N° 06

**UNIVERSIDAD NACIONAL DE CAJAMARCA
ESCUELA DE POSTGRADO**

CONSENTIMIENTO INFORMADO

El presente instrumento tiene por objetivo conocer las características higiénico sanitarias de los vendedores de leche fresca del Mercado Central de Chota y Mercado Mayorista de la ciudad de Chota. Por tal motivo se necesita contar con su consentimiento para tal aplicabilidad de este instrumento que es de suma importancia para la recolección de datos.

Este estudio se aplica solo con fines de obtener información, la cual será de carácter reservado y se le garantizará el anonimato.

Yo,..... identificado con DNI.....afirmo que se me informo de la naturaleza de la prueba, de sus objetivos, de sus riesgos y beneficios.

He entendido toda la información que se me ha proporcionado. He tenido la oportunidad de realizar todas las preguntas que me han parecido pertinentes al tema, las cuales se me han sido respondidas de manera adecuada. Por tal motivo doy mi consentimiento para que puedan recoger mis datos y sea útil en la investigación.

Fecha: Chota.....de noviembre del 2017.

Firma Participante

Anexo N° 07

Foto N° 01 Expendio de leche fresca en el Mercado Central de la ciudad de Chota



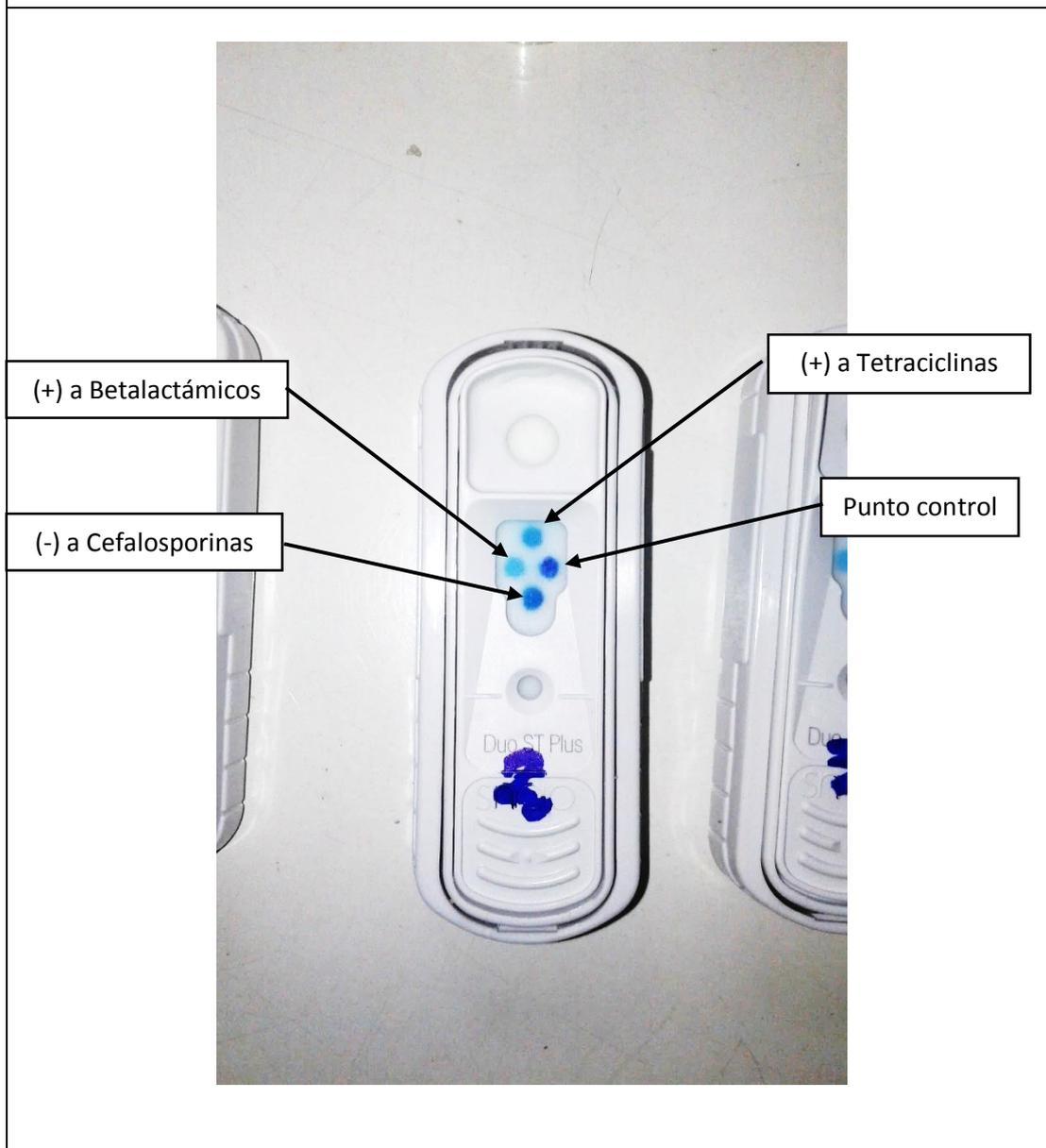
Foto N° 02 Transporte de muestras al laboratorio



Foto N° 03 Procesamiento de las muestras



Foto N° 04 Resultados de las muestras



Anexo N° 08

**UNIVERSIDAD NACIONAL DE CAJAMARCA
ESCUELA DE POSTGRADO**

Observación realizada a través del check list para las buenas prácticas de expendio de leche fresca para consumo humano en los mercados de abastos de la ciudad de chota durante los meses de noviembre y diciembre 2017

LUGAR.....

FECHA.....

	Condiciones a Observar	SI	NO	OBSERVACIONES
Observación del personal que vende el producto lácteo	Usa delantal, gorro como indumentaria de protección y carnet sanitario actualizado			
	Presenta las uñas recortadas, limpias y sin cosméticos.			
	Presenta las manos limpias, sin heridas, sin uso de joyas o sortijas en los dedos			
	Lavado de manos después de ir al baño y en cualquier momento que estén contaminadas.			
	Si está enfermo se abstiene de vender			
Observación del acopio y transporte del producto lácteo	Es productor pecuario directo			
	Es intermediario o acopiador			
	Transporta la leche en porongos de aluminio.			
	El transporte lo realiza en mototaxi hacia el mercado			
Observación para la venta del producto lácteo	La leche trae contaminantes como pajas, pelos, entre otros			
	Cola la leche con una tela al momento de ser recibida, para eliminar los contaminantes.			
	La leche es transportada en un porongo y la venta se hace en balde de plástico			

	La leche es transportada en un balde de plástico y la venta se hace en el mismo recipiente			
	La venta de la leche se realiza sobre una mesa de madera			
	Mide la densidad de la leche al momento de recibirla			
Observación de la leche no vendida	La leche no vendida durante el día es guardada en refrigeración para su posterior venta			
	El producto no vendido del día anterior se mezcla con leche fresca y se vende			
	El producto no vendido se procesa y es vendido en quesillo o queso			
	El producto no vendido es consumido en casa			
Observación de los utensilios	Los materiales y utensilios usados son de fácil limpieza e higienización			
	Los porongos, depósitos y utensilios son lavados con detergente y enjuagados con abundante agua después de su uso			
	Los recipientes son cambiados cuando presentan ralladuras o abolladuras			
	Los porongos, depósitos y utensilios son guardados en un lugar libre de: de fármacos, productos químicos y de animales como: gatos, perros, roedores e insectos			