

UNIVERSIDAD NACIONAL DE SAN ANTONIO ABAD DEL CUSCO
FACULTAD DE AGRONOMÍA Y ZOOTECNIA
ESCUELA PROFESIONAL DE MEDICINA VETERINARIA



TESIS

**RESIDUOS DE BETALACTÁMICOS, SULFONAMIDAS Y TETRACICLINAS EN
LECHE DE VACA QUE SE EXPENDE EN LA PROVINCIA DE CUSCO**

PRESENTADO POR:

BACH. GUIDO HUAMAN LLOCLLA

**PARA OPTAR EL TÍTULO PROFESIONAL DE
MÉDICO VETERINARIO**

ASESORES:

- **Dr. PEDRO WALTER BRAVO MATHEUS**
- **MSc. SANTOS WILTON CALDERON RUIZ**

CUSCO – PERU

2024

INFORME DE ORIGINALIDAD

(Aprobado por Resolución Nro.CU-303-2020-UNSAAC)

El que suscribe, **Asesor** del trabajo de investigación/tesis titulada: RESUMEN DE
BETALACTAMICOS, SOLEONAMIDAS Y TETRACICLINAS EN LECHE DE
VACA QUE SE EXPENDE EN LA PROVINCIA DE CUSCO

presentado por: GILDO HUAMAN LLACCA con DNI Nro.: 45211705 presentado
por: con DNI Nro.: para optar el
título profesional/grado académico de MEDICO VETERINARIO

Informo que el trabajo de investigación ha sido sometido a revisión por 3 veces, mediante el
Software Antiplagio, conforme al Art. 6° del **Reglamento para Uso de Sistema Antiplagio de la**
UNSAAC y de la evaluación de originalidad se tiene un porcentaje de 2%.

Evaluación y acciones del reporte de coincidencia para trabajos de investigación conducentes a grado académico o
título profesional, tesis

| Porcentaje | Evaluación y Acciones | Marque con una (X) |
|----------------|---|-------------------------------------|
| Del 1 al 10% | No se considera plagio. | <input checked="" type="checkbox"/> |
| Del 11 al 30 % | Devolver al usuario para las correcciones. | <input type="checkbox"/> |
| Mayor a 31% | El responsable de la revisión del documento emite un informe al inmediato jerárquico, quien a su vez eleva el informe a la autoridad académica para que tome las acciones correspondientes. Sin perjuicio de las sanciones administrativas que correspondan de acuerdo a Ley. | <input type="checkbox"/> |

Por tanto, en mi condición de asesor, firmo el presente informe en señal de conformidad y **adjunto** la primera página del reporte del Sistema Antiplagio.

Cusco, 28 de OCTUBRE de 2024



Firma

Post firma SANTOS WILTON CALDERÓN RUIZ

Nro. de DNI 26960866

ORCID del Asesor 0000-0001-8091-5814

0000-0002-4257-9394
DNI: 23954705

Se adjunta:

1. Reporte generado por el Sistema Antiplagio.
2. Enlace del Reporte Generado por el Sistema Antiplagio: oid: 27259:398854565

NOMBRE DEL TRABAJO

RESIDUOS DE BETALACTÁMICOS, SULFONAMIDAS Y TETRACICLINAS EN LECH E DE VACA QUE SE EXPENDE EN LA PROVI

AUTOR

Guido Huaman Lloclla

RECUENTO DE PALABRAS

18400 Words

RECUENTO DE CARACTERES

108610 Characters

RECUENTO DE PÁGINAS

86 Pages

TAMAÑO DEL ARCHIVO

976.2KB

FECHA DE ENTREGA

Oct 27, 2024 10:24 AM GMT-5

FECHA DEL INFORME

Oct 27, 2024 10:25 AM GMT-5

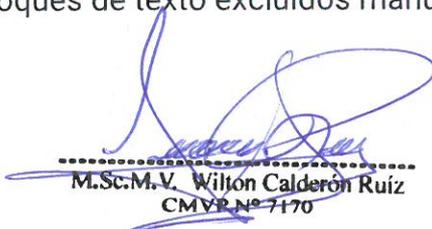
● 2% de similitud general

El total combinado de todas las coincidencias, incluidas las fuentes superpuestas, para cada base de datos.

- 2% Base de datos de Internet
- Base de datos de Crossref
- 0% Base de datos de trabajos entregados
- 1% Base de datos de publicaciones
- Base de datos de contenido publicado de Crossref

● Excluir del Reporte de Similitud

- Material bibliográfico
- Material citado
- Bloques de texto excluidos manualmente
- Material citado
- Coincidencia baja (menos de 12 palabras)



M.Sc.M.V. Wilton Calderon Ruiz
CMVP N° 7170

Dedicatoria.

A mis padres por haberme formado con buenos valores y por brindarme su apoyo incondicional que me motivaron para seguir adelante y cumplir todos mis objetivos.

A mis hermanos y hermanas que en todo momento me mostraron y siguen mostrando su apoyo emocional en este trayecto de mi vida.

A mis amigos y compañeros de estudio por compartir conmigo buenos y malos momentos.

Agradecimiento

En primer lugar, agradezco a Dios por guiarme en el camino correcto y darme la sabiduría para cumplir mis anhelos.

De igual manera agradezco sinceramente a mis asesores de tesis Dr. MVZ. PEDRO WALTER BRAVO MATHEUS y M.Sc.M.V. WILTON CALDERÓN RUIZ por su tolerancia, esfuerzo y dedicación.

Gracias a sus conocimientos y su forma de trabajar inculcaron en mí la perseverancia seriedad y responsabilidad para lograr mi objetivo.

A todas las personas que directa e indirectamente estuvieron apoyándome en la realización de este trabajo.

CONTENIDO

| | |
|--|----|
| Dedicatoria..... | 2 |
| Agradecimiento..... | 3 |
| Abreviaturas..... | 9 |
| Resumen..... | 10 |
| CAPÍTULO I..... | 1 |
| INTRODUCCION..... | 1 |
| CAPÍTULO II..... | 3 |
| PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA..... | 3 |
| 2.1. Formulación del problema | 4 |
| CAPÍTULO III..... | 5 |
| OBJETIVOS..... | 5 |
| 3.1. Objetivo general..... | 5 |
| 3.2. Objetivos específicos | 5 |
| CAPÍTULO IV | 6 |
| MARCO TEÓRICO Y MARCO CONCEPTUAL..... | 6 |
| 4.1. Antecedentes | 6 |
| 4.2. Marco Conceptual..... | 7 |
| 4.2.1. Leche | 7 |
| 4.2.2. Nutrientes de la leche..... | 7 |
| 4.2.4. Residuo de antibiótico | 8 |
| 4.2.5. Límite máximo de residuo | 9 |
| 4.2.6. Tiempo de retiro..... | 9 |
| 4.2.7. Principales causas de presencia de residuos de antibióticos en la leche | |
| 10 | |
| 4.2.8. Efectos potenciales de los residuos de antibióticos en la salud pública y en | |
| la industria láctea | 11 |
| 4.2.9. Especificaciones de calidad sanitaria e inocuidad | 13 |

| | |
|---|----|
| 4.2.10. Límites máximos de residuos (LMR) y recomendaciones sobre la gestión de riesgos (RGR) para residuos de medicamentos veterinarios en los alimentos | 14 |
| 4.2.11. Antibiótico..... | 14 |
| 4.2.12. Métodos de identificación de residuos de leche | 25 |
| CAPÍTULO V | 27 |
| HIPOTESIS..... | 27 |
| 5.1. Hipótesis nula. | 27 |
| 5.2. Hipótesis alterna. | 27 |
| 5.3. Justificación e importancia de la investigación. | 27 |
| CAPÍTULO VI | 29 |
| MÉTODO Y DISEÑO DE LA INVESTIGACIÓN. | 29 |
| 6.1. Ubicación geográfica | 29 |
| 6.2. Tipo de investigación: | 29 |
| 6.3. Nivel de investigación: | 29 |
| 6.4. Métodos de investigación: | 29 |
| 6.5. Diseño de la investigación: | 29 |
| 6.6. Muestra de estudio: | 29 |
| 6.7. Tipo de muestreo: Probabilístico | 29 |
| 6.8. Obtención de la muestra:..... | 29 |
| 6.9. Unidad de análisis:..... | 29 |
| 6.10. Técnicas e instrumentos de recolección de datos | 29 |
| 6.11. Técnica de procesamiento y análisis de datos..... | 30 |
| 6.12.1. Determinación de la presencia de antibiótico. | 31 |
| CAPÍTULO VII | 33 |
| RESULTADOS Y DISCUSIÓN | 33 |
| CAPITULO VIII | 41 |
| CONCLUSIONES..... | 41 |
| CAPÍTULO IX | 42 |
| RECOMENDACIONES | 42 |

| | |
|---|----|
| REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS..... | 43 |
| ANEXOS..... | 64 |
| Anexo 1: Encuesta..... | 64 |
| Anexo 2: Instalando equipo TriSensor | 65 |
| Anexo 3: Equipo TriSensor..... | 65 |
| Anexo 4: Colocar los micro pocillos en el equipo | 66 |
| Anexo 5: calibración de la micropipeta 200 µL de leche | 66 |
| Anexo 5: colocando la muestra de leche en los micropocillos | 67 |
| Anexo 6: Micropocillos homogenizados..... | 68 |
| Anexo 7: introducción de las tiras reactivas en los micropocillos..... | 68 |
| Anexo 8: lecturas de las tiras reactivas..... | 69 |
| Anexo 9: Trisensor Milk BTS MRL | 70 |
| Anexo 10: Descripción de los principales mercados en los distintos distritos de Cusco | 71 |
| Anexo 11: Lugar de procedencia de la Leche..... | 72 |
| Anexo 12: Descripción del total de leche vendido en promedio por día (Litros) | 72 |
| Anexo 13: Descripción del precio promedio por día de la Leche (soles/Litro) | 73 |
| Anexo 14: Conocimiento sobre las consecuencias de consumir residuos de antibióticos en la leche | 73 |
| Anexo 15: Conocimiento del periodo de los antibióticos en la leche..... | 74 |
| Anexo 16: Descripción del tipo de productor de Leche | 75 |
| Anexo 17: Descripción sobre si realizas análisis y control de la leche | 75 |

INDICE DE TABLAS

| | |
|---|----|
| Tabla 1 Descripción sobre los residuos de antibióticos en la leche | 34 |
| Tabla 2. Presencia de residuos de antibióticos β -lactámicos por lugares de venta | 35 |
| Tabla 3. Presencia de antibióticos tetraciclinas por lugar de venta | 38 |
| Tabla 4. Residuos de antibióticos que se encuentran con mayor frecuencia en la leche de vaca en Cusco | 39 |

INDICE DE FIGURAS

| | |
|---|----|
| Figura 1 Interpretación visual de la prueba | 32 |
| Figura 2. Residuos de antibióticos β -lactámicos | 36 |
| Figura 3. Presencia de antibióticos tetraciclinas | 38 |
| Figura 4. Antibióticos que se encuentran con mayor frecuencia | 40 |

Abreviaturas

| | |
|-------|---|
| ADN: | Ácido desoxirribonucleico |
| ARN: | Ácido ribonucleico |
| ARNr: | Ácido ribonucleico ribosómico |
| ARNt: | Ácido ribonucleico de transferencia |
| CE: | Electroforesis capilar |
| EFSA: | La Autoridad Europea de Seguridad Alimentaria |
| HPLC: | Cromatografía líquida de alto rendimiento |
| KCS: | Queratoconjuntivitis seca |
| LC: | Cromatografía líquida |
| LDL: | Lipoproteínas de baja densidad |
| LMR: | Límite máximo de residuos |
| MFGM: | Membrana de glóbulos grasa láctea |
| MS: | Espectrometría de masas |
| NTP: | Normas Técnicas Peruanas |
| PABA: | Ácido paraaminobenzoico |
| PBP: | Proteínas de unión a penicilinas |
| RA: | Residuos de antibióticos |
| RAM: | Reacciones adversas a los medicamentos |
| RGR: | Recomendaciones sobre la gestión de riesgos |
| UE: | Unión Europea |
| UV: | Ultravioletas |

Resumen

El objetivo del presente estudio fue identificar la presencia de residuos de antibióticos β -lactámicos, tetraciclinas y sulfonamidas en leche cruda de vaca que se comercializa en los mercados de la provincia del Cusco. Fue un estudio cualitativo, se analizaron 96 muestras de leche cruda de vaca, en tubos falcón estériles se extrajeron 10 mL, estas se almacenaron en refrigeración de 5 °C para luego ser analizadas en el equipo biomicro; posteriormente se sumergió la tira reactiva del kit de antibiótico (TriSensor-KIT035) en cada micropocillo del equipo. Los resultados demuestran que el 85.4% de la muestra no presenta residuos de antibióticos, mientras que el 14.6% contiene residuos de antibióticos de los cuales, se identifica que el 7.3% de la muestra contiene residuos de tetraciclinas y el 7.3% contiene residuos de β -lactámicos, no se identificó residuos de antibióticos sulfonamidas. Por lo que se concluye que las muestras de leche cruda de vaca que se expende en los diferentes mercados de Cusco contienen residuos de antibióticos, esto se debe a que se realiza uso indiscriminado de antibióticos en nuestra región.

Palabras clave: antibióticos en leche, Residuos de betalactámicos, sulfonamidas y tetraciclinas.

ABSTRACT

The objective of this study was to identify the presence of β -lactam antibiotics, tetracyclines and sulfonamides in residues cow's milk sold in the markets of the province of Cusco. It was a qualitative study, 96 samples of raw cow's milk were analyzed, 10 mL were extracted in sterile falcon tubes, these were stored in refrigeration at 5 °C and then analyzed in the biomicro equipment; subsequently, the test strip of the antibiotic kit (TriSensor-KIT035) was immersed in each microwell of the equipment. The results show that 85.4% of the sample did not present antibiotic residues, while 14.6% contains antibiotic residues, of which, 7.3% of the sample contains tetracycline residues and 7.3% contains β -lactam residues, no sulfonamide antibiotic residues were identified. It is therefore concluded that the samples of raw cow's milk sold in the different markets of Cusco contain antibiotic residues, this is due to the indiscriminate use of antibiotics in our region.

Keywords: antibiotics in milk, residues of beta-lactams, sulfonamides and tetracyclines.

CAPÍTULO I

INTRODUCCION.

Desde el punto de vista nutricional, la leche es un alimento importante y beneficioso, es una fuente indispensable de proteínas de alta calidad para el ser humano, especialmente los niños y adolescentes. Las principales razones de los residuos de antibióticos en la leche son el uso extensivo de antibióticos en medicina veterinaria para el tratamiento de vacas secas y el tratamiento de mastitis en vacas lactantes (Rossi et al., 2018). Hoy en día, en todo el mundo se utilizan indiscriminadamente varios tipos de antibióticos en el sector veterinario para promover el crecimiento y el tratamiento del ganado. Importantes cantidades de antibióticos se liberan inalteradas a través de la leche de los animales y ejercen graves efectos nocivos sobre la salud humana (Sachi et al., 2019a).

Los antimicrobianos son una parte integral del tratamiento en muchas enfermedades infecciosas, se utilizan ampliamente como medidas terapéuticas, como promotores del crecimiento y para prevenir infecciones en animales (Rama et al., 2017). El 80% de los animales involucrados en la producción de alimentos actualmente se tratan con medicamentos veterinarios en un momento determinado o durante toda su vida (Bacanli & Başaran, 2019). Como consecuencia directa, el uso de antibióticos en animales puede dejar residuos de antibióticos en alimentos como leche, huevos y carne. El consumo de leche es a gran escala en todo el mundo y se estimó en aproximadamente 900 millones de toneladas en el año 2018 (Chiesa et al., 2020). Las tetraciclinas, los β -lactámicos, las quinolonas, las sulfonamidas, la estreptomina y el cloranfenicol son los antibióticos más utilizados en el ganado lechero y sus residuos en la leche afectarían negativamente a la salud humana al aumentar el riesgo de alergias en la población susceptible y el desarrollo de bacterias resistentes (Jank et al., 2015; Darwish et al., 2013). Después de la administración sistémica o intramamaria de antibióticos en animales, se pueden detectar residuos de antibióticos (RA) en la leche (Khanink, 2007). De hecho, los consumidores pueden exponerse inadvertidamente a estos compuestos químicos. Los RA son importantes por tres razones principales, en primer lugar, pueden causar resistencia a los antibióticos en los microorganismos (Barton, 2000). En segundo lugar, los antibióticos tienen efectos secundarios; la alimentación que contienen RA puede causar complicaciones similares. En personas las posibles complicaciones pueden ser desde cambios leves y transitorios en el microbiota, hasta reacciones alérgicas graves. Algunos antibióticos pueden causar alergias, incluso cuando se usan en dosis muy bajas (Khanink, 2007). En tercer lugar, la actividad bactericida y bacteriostática de estos compuestos interfieren en el proceso

de producción de algunos productos lácteos (Allison, 1985). Por las consideraciones expuestas líneas arriba, en muchos países se ha establecido el límite máximo de residuos (LMR). Para la seguridad de la salud humana. Los LMR, suelen oscilar entre 4 y 1500 $\mu\text{g kg}^{-1}$, se establecen para diferentes clases de antibióticos, ya que el residuo puede permanecer en los alimentos de origen animal (Gaudin, 2017).

Los niveles de residuos dentro de los LMR no tienen efectos adversos para la salud si los seres humanos los ingieren a diario durante toda su vida, pero el uso de antimicrobianos en la producción ganadera y su función en el desarrollo de resistencia a los antimicrobianos representan un problema de salud pública (Ammar et al., 2018). Además de la resistencia a los antibióticos, también se debe considerar el impacto económico, tecnológico en el sector lácteo ya que los medicamentos antimicrobianos pueden interferir con la producción de productos lácteos, disminuyendo la formación de ácido, reduciendo la cuajada de la leche y provocando una maduración inadecuada de los quesos (Quintanilla et al., 2018).

La existencia de altos niveles de residuos de antibióticos en la leche de vaca dilucidado por negligencia y mala administración en los establos. El uso inadecuado de los antimicrobianos (dosis, lugar de inyección, tiempos frecuentes y periodo de retiro) puede imponer pérdidas económicas al ganadero debido a un mayor costo de la mano de obra, el costo del fármaco y la depreciación del precio de la leche. (Rahman et al., 2021)

En cuanto a la determinación de residuos de antibióticos en la leche, otro punto crítico es la necesidad de protocolos multiclase robustos y sensibles (Martins et al., 2016). Sus diferentes principios de detección incluyen interacciones microbiológicas o bioquímicas (Wu et al., 2019). Las pruebas microbiológicas pueden ser realizadas por personas no profesionales, suelen ser muy rápidas. En cambio, los métodos de confirmación basados típicamente en la detección de espectrometría de masas en tándem de cromatografía líquida (LC-MS) requieren una preparación tediosa de la muestra, pero generalmente se caracterizan por una alta sensibilidad (Delatour et al., 2018; Tzagkaris et al., 2019).

En la provincia del Cusco no encontramos estudios relacionados con la presencia de residuos de antimicrobianos, especialmente de β -lactámicos, tetraciclinas y sulfonamidas, considerando que en nuestra región se utiliza con mucha frecuencia estos antimicrobianos, por ello se plantea en el presente estudio de investigación como objetivo principal analizar la presencia de residuos de antibióticos β -lactámicos, tetraciclinas y sulfonamidas en leche de vaca que se expende en los mercados de algunos distritos del Cusco.

CAPÍTULO II

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.

Los antibióticos veterinarios son muy utilizados en alimentación para la prevención y tratamiento de diversas infecciones que pueden darse en el ganado vacuno lechero (por ejemplo, la mastitis, una enfermedad muy común en el ganado lechero en todas las explotaciones). Estos productos químicos también se utilizan en la alimentación animal como promotores del crecimiento para aumentar la eficiencia de la producción. De acuerdo con *codex Alimentarius CAC/MISC 5-1993 (CODEX-ALIMENTARIUS, 1993)*, un medicamento veterinario se define como "cualquier sustancia aplicada a cualquier alimento animal, como animales productores de carne o leche, aves, peces o abejas, ya sea con fines terapéuticos, profilácticos o de diagnóstico, o para modificar la función fisiológica o el comportamiento.

Funcionalmente, los medicamentos veterinarios se pueden dividir en seis grandes categorías: antimicrobianos (antibióticos), antiparasitarios, antiinflamatorios, sedantes, fármacos con efectos promotores del crecimiento y otros (Parra, 2003). Los antibióticos, sustancias inhibitoras que matan o retardan el crecimiento de bacterias y parásitos microbianos, son la categoría más grande de medicamentos veterinarios (Boyce & Lockett, 2015).

Los residuos de antimicrobianos se pueden encontrar en la leche cruda de vaca cuando los periodos o tiempo de retiro son inapropiados (que es el tiempo que se debe esperar para destinar la leche al consumo humano o animal), o cuando las drogas prohibidas se usan por negligencia o fraude (Parra, 2003). Los residuos excesivos de los antibióticos en productos alimentarios pueden representar un riesgo para la salud de los consumidores, incluidas reacciones alérgicas y/o resistencia a los antibióticos. En los niños presencia de algunos antibióticos impiden la adecuada formación de los dientes y huesos (Parra, 2003).

Para evitar que los antibióticos ingresen a la cadena alimentaria, su detección en los productos alimentarios debe realizarse idealmente lo antes posible. Para la detección de los antibióticos en leche cruda de vaca, se debe recolectar en establos, centros de acopio, mercados, donde se expende dicho producto (FOOD TECH, 2024) Estos puntos de chequeo se consideran tomando en cuenta el modo de mercadeo de la leche en nuestra zona, en consecuencia, son altamente necesarias las pruebas rápidas con una preparación mínima de la muestra y capaces de detectar una amplia gama de (FOOD TECH, 2024).

En la actualidad existen diferentes kits de prueba que están disponibles comercialmente. Sus diferentes principios de detección incluyen interacciones microbiológicas o bioquímicas (Le-Breton, Savoy-Perroud, & Diserens, 2007). Los resultados se pueden entregar en menos de 10 minutos con las pruebas con tira reactiva y hasta 3 horas con las pruebas inhibitorias (Reybroeck, Ooghe, De-Brabander, & Daeseleire, 2010).

El consumo de leche contaminada con residuos de antibióticos por encima del límite máximo de residuos (LMR) provoca toxicidad para los seres humanos y el desarrollo de superbacterias que provocan el fracaso de la terapia con antibióticos y amenazan la vida humana. Además, la exposición prolongada podría alterar la naturaleza de la microflora intestinal, lo que provocaría el aumento de muchas enfermedades (Rahman et al., 2021b), por lo mismo nos formulamos la pregunta siguiente.

2.1. Formulación del problema

¿Contiene residuos de antibióticos β -lactámicos, tetraciclinas y sulfonamidas la leche de vaca que se comercializa en los mercados de algunos distritos del Cusco?

CAPÍTULO III

OBJETIVOS.

Por lo anteriormente mencionado en la formulación del problema, se formuló los siguientes objetivos:

3.1. Objetivo general

Identificar la presencia de residuos de antibióticos β -lactámicos, tetraciclinas y sulfonamidas en leche cruda de vaca que se comercializa en los mercados algunos distritos del Cusco.

3.2. Objetivos específicos

- Identificar residuos de antibióticos betalactámicos, en leche de vaca que se comercializa en los mercados de algunos distritos del Cusco
- Identificar residuos de antibióticos tetraciclinas en leche de vaca que se comercializa en los mercados de algunos distritos del Cusco.
- Identificar residuos de antibióticos sulfonamidas en leche de vaca que se comercializa los mercados de algunos distritos del Cusco.
- Determinar qué antibiótico se encuentra en mayor frecuencia en la leche de vaca que se comercializa en los mercados de algunos distritos del Cusco.

CAPÍTULO IV

MARCO TEÓRICO Y MARCO CONCEPTUAL

4.1. Antecedentes

La detección de antibióticos ha sido reportada por muchos autores en diversas investigaciones. Por ejemplo, en Ecuador, provincia de Azuay, se realizó un estudio con el objeto de determinar la presencia de antibióticos de la familia de los β -lactámicos y tetraciclinas en leche cruda, para lo cual utilizaron el kit 2inl Bet-Lactmas+Tetracyclines test de la marca Bioeasy, donde encontraron que el 26% de las muestras fueron positivas a la presencia de antibióticos, de esto el 22.8% contenía sólo β -lactámicos, 2.6% sólo contenía tetraciclinas y el 0.6% contenía ambos grupos de antibióticos (Caracundo, 2019). De la misma manera se realizó un estudio en el mercado de la ciudad de Zamora Chinchipe de Ecuador, el objeto del estudio fue analizar la presencia de antibióticos, para lo cual utilizaron un kit TRÍSENSOR, para determinar la presencia de betalactámicos, sulfamidas y tetraciclinas, donde encontraron que del total de las muestras analizadas, el 42.9% contenía β -lactámicos y 14.3% tetraciclinas (Barragan & Reyes, 2017), también se realizó un estudio para la detección cualitativa de residuos de antibióticos en la leche cruda donde encontraron que el 78.6% contenía β -lactámicos, el 21.4% contenía β -lactámicos y sulfonamidas, mientras que ninguna de las muestras presentó tetraciclinas (Aroca, 2016). En el Perú, Apurímac - San Jerónimo, se realizó un estudio con el objetivo de evaluar la presencia de residuos de antibióticos β -lactámicos y tetraciclinas, la presencia de compuestos antibióticos β -lactámicos y tetraciclinas se determinó a mediante el kit colorimétrico Betastar®. El 10.8% de las muestras de leche provenientes de los comités de San Jerónimo fue positivo para tetraciclina, mientras que el 9.4 y 3.1% de los comités de San Jerónimo y Andahuaylas, respectivamente, fueron positivos para β -lactámicos (Choque et al., 2020). En Chota, provincia de Cajamarca, se realizó un estudio con el objeto de determinar la presencia de residuos de antibióticos β -actámicos y tetraciclinas en la leche cruda comercializada en los mercados, los resultados encontrados indican 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 (Vásquez, 2017); en los mercados de Chiclayo, con el propósito de determinar la presencia de residuos de antibióticos (β -lactámicos y tetraciclinas) y/o peróxido de hidrógeno en leche fresca, para lo cual utilizaron el Test Kit MilkGuard, donde encontraron que del

total de las muestras analizadas el 17.2% presentaron residuos de antibióticos, de ellos el 100% de las muestras presentó residuos de β -lactámicos, mientras que no se encontró residuos de tetraciclinas (Carrasco & Obando, 2014), en la provincia constitucional del Callao, también se realizó un estudio con el objeto de determinar residuos de β -lactámicos y tetraciclinas en leche cruda, para ello utilizaron un método cualitativo a través de un Kit Snap basado en colorimetría, se detectaron residuos de β -lactámicos en 16 de las 40 muestras estudiadas, lo que equivale al 40% del total de las muestras de leche cruda, y no se detectó residuos de tetraciclinas (Guerrero A et al., 2009). En la cuenca de Arequipa, también se realizó un estudio para determinar la frecuencia de β -lactámicos y tetraciclinas en leche fresca, donde obtuvo una frecuencia de 88.8% para betalactámicos y de 61.6% para tetraciclinas (Ortiz Z. et al., 2008a)

4.2. Marco Conceptual

4.2.1. Leche

La leche y los productos lácteos han formado parte de la dieta humana durante miles de años, desde el nacimiento hasta la vejez. Sin embargo, más allá de su función nutricional, la leche es objeto de activas investigaciones destinadas a dilucidar la relación entre su consumo y la salud humana (Marangoni et al., 2019).

La leche es la secreción mamaria normal de las vacas, obtenida por uno o más ordeños, sin ningún tipo de adición o extracción, destinada al consumo en forma de leche líquida o para su posterior procesamiento (MINAGRI, 2017) .

4.2.2. Nutrientes de la leche

La leche se compone de alrededor de 87% de agua; en promedio, también contiene de 3% a 4% de grasa, 3,5% de proteína, alrededor de 5% de lactosa y 1,2% de minerales, variando según la raza considerada (Taylor & MacGibbon, 2011). En la leche que se vende para consumo directo, el contenido de grasa suele estar estandarizado a los niveles exigidos legalmente para tres tipos: entera >3,5 %, semidesnatada 1,5 %-1,8 % y desnatada <0,5 % (Taylor & MacGibbon, 2011) . La grasa, representada principalmente por triacilgliceroles (98%), está presente en la leche en forma de glóbulos, que varían de 0,1 a 10 μm de diámetro y están rodeados por una membrana de glóbulos grasa láctea (MFGM), compuesta por varias capas de fosfolípidos y alrededor de 40 diferentes proteínas (Bourlieu & Michalski, 2015) dotadas de múltiples actividades enzimáticas e implicadas en diversos procesos metabólicos. La

presencia de MFGM, por ejemplo, se asocia con una respuesta más favorable de los lípidos y el colesterol de lipoproteínas de baja densidad (LDL) al consumo de leche en comparación con el aceite de mantequilla, un producto lácteo libre de MFGM y desprovisto de fosfolípidos (Rosqvist et al., 2015).

Los carbohidratos en la leche están representados casi exclusivamente por la lactosa, un disacárido, que debe ser escindido en glucosa y galactosa por la enzima intestinal lactasa (o beta galactosidasa) para ser absorbido (Shendurse & Khedkar, 2016).

El ochenta por ciento de la fracción proteica de la leche de vaca son caseínas, que contienen predominantemente ácido glutámico, prolina, arginina y aminoácidos ramificados (leucina, isoleucina, valina). La beta-caseína, que representa alrededor del 35% del total de caseínas, existe en dos formas diferentes (A_1 y A_2), con efectos fisiológicos posiblemente diferentes (He et al., 2017). Las proteínas de suero solubles ricas en cisteína, lisina, leucina y triptófano representan el 20 % restante de las proteínas de la leche (Holt & De Kruif, 2003).

La seguridad y la calidad de conservación de la leche destinada al consumo directo se pueden lograr mediante tratamiento térmico en diferentes condiciones, (Khor et al., 2011).

4.2.3. Residuo

La Unión Europea (UE) define los residuos como “sustancias farmacológicamente activas (ya sean principios activos, receptores o productos de degradación) y sus metabolitos que permanecen en los alimentos obtenidos de animales a los que se les administró.

4.2.4. Residuo de antibiótico

Después de ser administrados al cuerpo de un animal, la mayoría de las drogas se metabolizan con el propósito de desintoxicación y excreción. En general, la mayor parte del producto original y sus metabolitos se excretan en la orina y, en menor medida, en las heces. Sin embargo, después de la excreción, una parte de los medicamentos puede persistir en la leche, los huevos y la carne durante un cierto período de tiempo como residuos (EU, 2020)

Después de la administración, una proporción de antibióticos o sus metabolitos acumulados y depositados dentro de varias células, tejidos y órganos del cuerpo que permanecen farmacéuticamente activos se denominan residuos de antibióticos (Botsoglou & Fletouris, 2001). A nivel mundial, la leche y los productos lácteos con residuos de antibióticos por encima del límite máximo de residuos (LMR) y bacterias resistentes se reconocen como una amenaza para la salud pública (Kyriakides et al., 2020).

4.2.5. Límite máximo de residuo

Nivel o concentración máxima de un fármaco o sustancia química que se considera no peligrosa y permitida por los organismos reguladores en o sobre alimentos o piensos destinados a ser utilizados para el consumo humano o animal en un momento específico, conocido como LMR. La unidad utilizada para esta concentración máxima permitida es miligramos por kilogramo de productos sólidos y miligramos por litro para líquidos (Kebede et al., 2014).

La leche y otros productos lácteos, que contienen residuos de medicamentos más allá del LMR, causan serios problemas de salud a los consumidores (Van den Meersche et al., 2016) Aunque la leche de buena calidad y otros productos relacionados son una necesidad primordial para mantener una salud pública adecuada (Shamsuddin et al., 2007), la presencia de residuos de antibióticos en esos alimentos y su consumo posterior pueden causar impactos potenciales en la salud, como cáncer y reacción de hipersensibilidad junto con el desarrollo de resistencia a los antibióticos (Hassan et al., 2014). Las consecuencias de dicha resistencia son aún más amenazantes cuando los antibióticos se vuelven clínicamente ineficaces. Mantener un tiempo de retiro adecuado, establecido para la leche y otros productos alimenticios, puede actuar como salvaguarda para resistir los impactos peligrosos de los residuos de antibióticos.

4.2.6. Tiempo de retiro

Este término se utiliza a menudo de forma más amplia para describir el tiempo necesario después de la administración del medicamento a cualquier animal destinado al consumo humano cuando se pueden encontrar niveles inferiores a un LMR determinado en carnes, huevos, órganos u otros productos comestibles comercializados. El tiempo de retirada puede variar en gran medida dependiendo de las propiedades físicas y químicas de los fármacos y la vía de administración (Beyene, 2015)

Los RA en la leche han sido una de las principales preocupaciones en los últimos años. Dado que la política de control exige un enfoque adecuado de detección y cuantificación de RA en la leche, se han publicado un buen número de trabajos de investigación en todo el mundo en este contexto para cumplir con las viabilidades. Anteriormente, algunas pruebas microbiológicas se usaban oficialmente (Fei-Xu et al., 2015). Aunque estas pruebas son baratas, rápidas y fáciles de realizar, pero carecen de un nivel adecuado de selectividad y precisión (Fei-Xu et al., 2015). Por otro lado las técnicas cromatográficas, son más precisas con mayor especificidad y exactitud, pero requieren una preparación adecuada de la muestra, instrumentación sofisticada y personal bien capacitado (Rossi et al., 2018b). Como las posibilidades de residuos en la leche de antibióticos de tipo multiclase aumentan día a día, el análisis preciso de los RA utilizando una técnica única bien desarrollada con un costo mínimo siempre es un desafío (Rossi et al., 2018b).

4.2.7. Principales causas de presencia de residuos de antibióticos en la leche

- Usos terapéuticos de los antibióticos: La causa vital de la presencia de RA en la leche es el uso indiscriminado de antibióticos en el tratamiento de enfermedades infecciosas, como la mastitis clínica y las enfermedades virales (Nisha, 2008) .
- Antibióticos como profilácticos: A veces, los antibióticos se utilizan en el tratamiento de la vaca seca (Gonzalo et al., 2010; Nisha, 2008) y en el manejo del riesgo posquirúrgico, que también son responsables de la AR en la leche (Nisha, 2008).
- Antibióticos para fines diversos: Pueden tener vías directas o indirectas de contaminación de la leche por RA, cuando se usan durante el procesamiento y conservación de la leche y productos lácteos relacionados (Nisha, 2008).
- Si no se siguen adecuadamente las instrucciones proporcionadas en la etiqueta, se pueden encontrar residuos de antibióticos en la leche. Cuando un antibiótico está aprobado sólo para humanos se usa imprudentemente en animales, o se usa en diferentes especies donde no está aprobado, o durante una condición en la que no está aprobado, o su uso más allá de la concentración apropiada, puede denominarse uso fuera de la etiqueta. (Neubauer, 1992).

- Falta de mantenimiento del tiempo de retirada adecuado: sin un mantenimiento adecuado del tiempo de retirada de los antibióticos en los animales lecheros, la RA aparece en la leche en concentraciones más altas (Kebede et al., 2014).
- Las instalaciones limitadas de detección de RA y el sistema inadecuado de monitoreo de residuos debido a la crisis de una organización regulatoria sólida pueden considerarse fenómenos importantes en este tema para los países en desarrollo (Kebede et al., 2014).
- El proceso metabólico normal de los antibióticos se ve obstaculizado en los animales enfermos, lo que puede hacer que los antibióticos permanezcan almacenados durante un período de tiempo más largo y en mayores cantidades en los tejidos, lo que en última instancia impone un mayor riesgo de residuos (Beyene, 2015).
- Falta de conciencia de los agricultores sobre los efectos residuales de la RA de la leche en la salud humana (Beyene, 2015)
- Educación inadecuada de los agricultores (Beyene, 2015).
- Literatura inadecuada proporcionada por los fabricantes (Nisha, 2008).
- Limpieza inadecuada del equipo contaminado con antibióticos después de usarlo en el proceso de mezcla o administración.
- Eliminación inadecuada de envases vacíos de antibióticos en las instalaciones de la granja que pueden contaminar los piensos de los animales. Los animales pueden lamerlos o incluso quedar expuestos accidentalmente a través de alimentos contaminados (Singh et al., 2014).
- Identificación insuficiente de las vacas tratadas (Singh et al., 2014).
- Varios factores que influyen en la presencia de RA en la leche:
 - Tipo y concentración de antibióticos.
 - Excipientes utilizados durante la preparación del medicamento.
 - Frecuencia de ordeño y cantidad de recolección de leche.
 - Absorbancia de los tejidos de la ubre.
 - Producción de leche (los RA en la leche está inversamente relacionada con la producción de leche) (Gonzalo et al., 2010)
 - Factores individuales

4.2.8. Efectos potenciales de los residuos de antibióticos en la salud pública y en la industria láctea

Resistencia a los antibióticos: La presencia de un bajo nivel de residuos de antibióticos en la leche y otros productos lácteos hace que los microorganismos

sean resistentes a los antibióticos. Los microorganismos resistentes pueden transmitirse entre individuos mediante contacto directo o indirectamente mediante el intercambio de genes resistentes en el medio ambiente (Beyene, 2015).

Reacciones alérgicas: Los residuos de varios antibióticos se asocian con múltiples tipos de reacciones alérgicas, incluida la enfermedad del suero y la anafilaxia, especialmente en el caso de las penicilinas (Beyene, 2015).

Carcinogenicidad: los residuos de antibióticos poseen impactos cancerígenos potenciales al interactuar con elementos celulares, como el ADN y el ARN (Beyene, 2015) .

Mutagenicidad: El efecto mutagénico es otro impacto peligroso de los AR, que puede causar una mutación de la molécula de ADN o daño de los cromosomas (Conzuelo et al., 2014). La infertilidad del ser humano puede resultar de esta mutación (Beyene, 2015)

Teratogenicidad: Se pueden observar varias anomalías congénitas en los recién nacidos debido a la exposición prolongada a los AR durante el período de gestación (Beyene, 2015).

Alteraciones en el ambiente intestinal normal: Los habitantes normales del intestino coexisten con otros y los colonizan para evitar que los microbios patógenos produzcan enfermedades. Los RA en la leche resultantes del uso de antibióticos de amplio espectro pueden matar una amplia gama de microflora en el intestino, incluidos los organismos no patógenos, lo que puede hacer que los microorganismos que causan la enfermedad sean más prominentes y alterar el ambiente intestinal normal (Beyene, 2015).

Efectos en la industria láctea: La existencia de RA en la leche, incluso en concentraciones muy bajas, es motivo de gran preocupación en las industrias lácteas. Los residuos de antibióticos pueden interferir con el proceso de fermentación durante la producción de queso y yogur al inhibir los cultivos iniciadores (Beyene, 2015). La ingestión de estos residuos puede causar reacciones alérgicas, carcinogenicidad, hepatotoxicidad, toxicidad de la médula ósea y trastornos reproductivos (Chowdhury et al., 2015a; Guest & Paige, 1991; Mitchell et al., 1998; Raison-Peyron et al., 2001; Schaefer et al., 1996) . Limitar los residuos de antibióticos en la leche requerirá un enfoque multimodal que

incluya educación de los productores, una supervisión más estricta de las ventas de antibióticos y los tiempos de retiro (en la leche, los tiempos de retiro de ampicilina y oxitetraciclina son 2 días y 4 días después de la inyección, respectivamente (FDA, 2010), una vigilancia más estricta de los residuos y la RAM en productos alimenticios de origen animal, y una mayor conciencia y preocupación por la RAM y sus vías de diseminación entre los responsables políticos y los funcionarios veterinarios (Grace, 2015; Vernet et al., 2014).

4.2.9. Especificaciones de calidad sanitaria e inocuidad

El valor LMR fue establecido por los diferentes organismos reguladores y definido como la concentración máxima de un residuo legalmente permitido y reconocido como aceptable en los alimentos (WHO, 2018). Superar el LMR podría favorecer el crecimiento de bacterias patógenas resistentes y dañinas para los animales, los humanos y el medio ambiente. Los residuos de antibióticos se extraen a través de la orina después del consumo dietético de alimentos de origen animal por parte de los humanos y contaminan el medio ambiente y las fuentes de agua (Ji, Kho, et al., 2010; Ji, Lim Kho, et al., 2010; Li et al., 2017). Además, los estudios en modelos animales demostraron que los antibióticos subterapéuticos o los residuos alteraban la composición del microbiota y los fenotipos metabólicos de los consumidores. Más importante aún, los residuos antimicrobianos afectan la expresión de los genes implicados en la inmunidad y la masa corporal del huésped (Cox et al., 2014; Cox & Blaser, 2015). Los residuos consumidos a través de la leche pueden causar diferentes reacciones nocivas para la salud humana, como cancerígenas, mutagénicas, teratogénicas, nefropatías, trastornos reproductivos, hepatotoxicidad y reacciones alérgicas (Wright, 2007). Además, los residuos de penicilina son una causa potencial de urticaria, incluso en cantidades exiguas (Ormerod et al., 1987). Además, se informaron enfermedades graves relacionadas con irritaciones de la piel debido a la leche contaminada con antibióticos, pero el shock anafiláctico no está bien documentado (Pumphrey, 2000).

La leche y producto lácteos deben cumplir con los criterios establecidos para residuos de plaguicidas, residuos de medicamentos de uso veterinario, contaminantes microbiológicos, metales pesados u otros contaminantes, establecidos en la normativa sanitaria nacional vigente o, en su efecto, con lo referido en la normas del *Codex Alimentarius*; y, en lo no previsto por estas, con lo señalado en las regulaciones federales de los Estados Unidos de América o,

en su defecto, con lo establecido por la normativa de la Unión Europea MINAGRI, (2017)

4.2.10. Límites máximos de residuos (LMR) y recomendaciones sobre la gestión de riesgos (RGR) para residuos de medicamentos veterinarios en los alimentos

Bencilpenicilina/Bencilpenicilina Procaínica: ingesta diaria admisible: 30 µg de penicilina por persona por día. Los residuos de bencilpenicilina y de bencilpenicilina procaína deberían mantenerse por debajo de esta concentración. Definición del residuo: Bencilpenicilina Vacuno/Vaca Leche (µg/L) LMR (ug/Kg) = 4 (CX/MRL 2, 2018)

CEFTIOFUR: Ingesta diaria admisible: 0-50 µg/kg de peso corporal. Definición del residuo: Desfuroilceftiofur Vacuno/Vaca Leche (µg/L) LMR (ug/Kg) = 100 (CX/MRL 2, 2018).

CLORTETRACICLINA/OXITETRACICLINA/TETRACICLINA: Ingesta diaria admisible: 0-30 µg/kg de peso corporal. Definición del residuo: Compuesto originario, solo o combinado Vacuno/Vaca Leche (µg/L) LMR (ug/Kg) = 100 (CX/MRL 2, 2018)

4.2.11. Antibiótico

4.2.11.1. Clasificación de los antibióticos

a. Antibióticos β-lactámicos

Los antibióticos betalactámicos, llamados así por el componente químico activo del fármaco (el anillo betalactámico de 4 miembros), incluyen las penicilinas, monobactámicos y carbapenémicos con estructura de anillo de 6 miembros; y las cefalosporinas y cefamicinas con estructura de anillo de 7 miembros. Además de su estructura química, la principal diferencia entre estas dos subclases de β-lactámicos es su susceptibilidad a la destrucción por β-lactamasas, siendo las cefalosporinas, en general, más resistentes (Manual-MSD, 2022)

a.1. Clasificación de los antibióticos β-lactámicos, según Sumano, (2007), los antibióticos se clasifican como sigue:

- A. Penicilinas**
 - Penicilinas naturales

- Penicilinas biosintéticas. Penicilina V
- Penicilinas semisintéticas resistentes a la β -lactámase
 - Oxacilina
 - Cloxacilina
 - Dicloxacilina
 - Meticilina
 - Nafcilina
- Penicilinas de amplio espectro.
 - α -Carboxipenicilinas
 - Carbenicilina
 - Piperacilina
- Aminopenicilinas
 - Ampicilina
 - Amoxicilina
- Cefalosporinas
 - Cefalotina sódica
 - Cefazolina sódica
 - Cefapirina sódica
 - Cefradina
 - Cefalexina
 - Cefadroxilo
 - Cefoxitina sódica
 - Cefaclor
 - Cefotetán
 - Cefotaxima sódica
 - Ceftriaxona
 - Cefoperazona
 - Cefixima
 - Ceftiofur sódico

(Sumano-Lopez & Ocampo-Camberos, 2007)

a.2. Actividad antimicrobiana

Modo de acción:

Los β -lactámicos alteran el desarrollo de las paredes celulares bacterianas al interferir con las enzimas transpeptidasas responsables de la formación de enlaces cruzados entre las hebras de peptidoglicano. Estas enzimas están asociadas con

un grupo de proteínas en bacterias grampositivas y gramnegativas llamadas proteínas de unión a penicilina (Lima et al., 2020). Al menos nueve proteínas de unión a penicilinas (PBP) diferentes comprenden la pared celular; diferentes antibióticos β -lactámicos pueden dirigirse a diferentes PBP, lo que explica las diferencias en el espectro y la resistencia. Durante el crecimiento de las células bacterianas, mientras se forma la estructura de peptidoglicano, las autolisinas rompen continuamente las redes de la pared celular, anticipándose a proporcionar sitios aceptores para nuevas hebras de síntesis de células bacterianas. El crecimiento bacteriano normal depende de un equilibrio entre la autólisis y la síntesis de la pared celular (Manual-MSD, 2022). El fármaco β -lactámico imita el sustrato de PBP, inhibiendo así la PBP y, por tanto, la síntesis de la pared celular. Ante la continua actividad de la autolisina, la pared celular se deforma. La célula, generalmente hipertónica en comparación con su entorno, ya no es impermeable al flujo de pequeñas moléculas y es susceptible a la lisis osmótica que generalmente es hipertónico en comparación con su entorno, ya no es impermeable al flujo de pequeñas moléculas y es susceptible de lisis osmótica (Prescott, 2013).

Algunos aislados bacterianos, cuando se tratan con inhibidores de la síntesis de la pared celular, sufren inhibición del crecimiento, pero no lisis a las concentraciones habituales. Estos organismos "tolerantes" son defectuosos en la producción o el uso de enzimas autolíticas y pueden sobrevivir a la exposición a antibióticos β -lactámicos. Desde el punto de vista clínico, las recaídas y fracasos en infecciones graves debidas a microorganismos tolerantes pueden prevenirse mediante el efecto frecuentemente sinérgico de los aminoglucósidos con los antibióticos β -lactámicos. Al igual que con otros fármacos bactericidas, los β -lactámicos son más efectivos durante la fase logarítmica de crecimiento. (Prescott, 2013) En cualquier población bacteriana, unos pocos organismos siempre estarán inactivos. Debido a que los β -lactámicos son activos solo contra bacterias en crecimiento, los organismos estáticos no se ven

afectados y pueden persistir. Estas "persistencias" pueden desarrollarse normalmente después de que se elimina el antibiótico (Manual-MSD, 2022).

b. Antibióticos Tetraciclinas

Las tetraciclinas son la clase de antibióticos de mayor uso en medicina veterinaria. Son fármacos de primera línea en animales destinados a la alimentación, incluidas especies de acuicultura, animales exóticos y abejas, pero su uso es mucho menor en animales de compañía, caballos y seres humanos. Fueron los primeros antibióticos de amplio espectro descubiertos, que actuaron contra bacterias gram positivas y gram negativas, micoplasmas, algunas micobacterias, la mayoría de las alfa-proteobacterias patógenas y varios protozoarios y filarias parásitos. (del Castillo, 2013) Las estructuras moleculares de la clortetraciclina y la oxitetraciclina se aclararon poco después de su aprobación. Este logro generó una segunda generación de congéneres semisintéticos (p. Ej., Doxiciclina) con propiedades farmacocinéticas y farmacodinámicas aún mejores. Pero la propagación de la resistencia a la tetraciclina y la introducción de nuevos antibióticos de amplio espectro limitaron su uso médico entre las décadas de 1970 y 2000. En los últimos 20 años, el descubrimiento de sus propiedades beneficiosas no antibióticas, y la aparición de patógenos nosocomiales multirresistentes, ha impulsado el desarrollo de una nueva generación de tetraciclinas que evaden la mayoría de sus mecanismos de resistencia, o son fármacos antiinflamatorios desprovistos de propiedades antiinfecciosas (del Castillo, 2013).

b.1. Mecanismo de acción

Las tetraciclinas son fármacos pleiotrópicos que clásicamente se utilizan como inhibidores de la síntesis de proteínas. Al unirse al ARN 16S (ARNr) y la proteína S7 del ribosoma bacteriano 30S, inhiben alostéricamente la unión del ARN de transferencia aminoacilado (AA-ARNt) a su sitio de acoplamiento (sitio A) en el ribosoma. Esto detiene el proceso de síntesis de péptidos. En general, ejercen un efecto bacteriostático sobre patógenos bacterianos susceptibles, con actividad bactericida dependiente del tiempo que ha sido probada al

menos para tigeciclina y doxiciclina. Ejercen actividad antiparasitaria al inhibir la síntesis de proteínas en endosimbiontes u orgánulos que poseen un genoma y componentes ribosómicos de tipo procariota. Por ejemplo, alteran los apicoplastos de *Plasmodium falciparum* y probablemente los de coccidios y Babesia. Como resultado, su progenie hereda orgánulos defectuosos que acortan su vida útil. En filaria, matan al endosimbionte *Wolbachia pipientis* que es esencial para el crecimiento y la fertilidad del nematodo, y juega un papel clave en su evasión de los mecanismos inmunes del huésped (McHaffie, 2012).

Las tetraciclinas poseen una actividad antiinflamatoria adjunta que es valiosa para controlar enfermedades infecciosas. Inactivan las metaloproteinasas de la matriz al interactuar con el Zn^{2+} estructural (no catalítico) y/o Ca^{2+} de estas proteínas, y eliminan las especies reactivas de oxígeno. Finalmente, se ha demostrado que las tetraciclinas reducen la infectividad de priones patógenos en animales y actualmente están sujetas a ensayos clínicos contra la enfermedad de Creutzfeldt-Jakob (del Castillo, 2013)

b.2. Actividad antimicrobiana

Las tetraciclinas son antibióticos clásicos de amplio espectro. Exhiben actividad contra una variedad de bacterias Gram positivas y Gram negativas, incluyendo *Mycoplasmataceae*, *Coxiella* y *Chlamydiales*, y alfa-proteobacterias como *Anaplasma spp.*, *Ehrlichia spp.*, *Neorickettsia spp.*, *Rickettsia spp.* y *Wolbachia spp.* Su espectro de actividad también incluye muchos parásitos protozoarios como *Entamoeba histolytica*, *Giardia lamblia*, *Leishmania major*, *Plasmodium falciparum*, *Trichomonas spp.* y *Toxoplasma gondii* (del Castillo, 2013).

La tetraciclina es la molécula representativa en las pruebas de sensibilidad a fármacos porque es más estable en los medios de cultivo que sus congéneres. Sin embargo, la potencia antibacteriana de estos fármacos se correlaciona positivamente con la solubilidad en lípidos: los derivados semisintéticos son los más activos, seguidos de las tetraciclinas cloradas y, por último, de la oxitetraciclina y la tetraciclina. Cabe señalar que la descomposición de la clortetraciclina

en los medios de cultivo sesga su estimación de la potencia antimicrobiana, especialmente contra los organismos de crecimiento lento p. Ej., *Mycoplasma* (del Castillo, 2013)

- ❖ **Actividad buena o moderada (CMI \leq 4 mg/mL):** Las tetraciclinas exhiben una actividad buena a moderada contra los siguientes aerobios grampositivos: *Bacillus spp.*, *Corynebacterium spp.*, *Erysipelothrix rhusiopathiae*, *Listeria monocytogenes*, algunos estreptococos y contra los siguientes Gram -bacterias negativas: *Actinobacillus spp.*, *Bordetella spp.*, *Borrelia spp.*, *Brucella spp.*, *Campylobacter fetus*, *Francisella tularensis*, *Haemophilus spp.*, *Lawsonia intracellularis*, *Leptospira spp.*, *Mannheimia spp.*, *Pasteurella spp.*, incluyendo *P. multocida*. y *Yersinia spp.* También son activos contra *Anaplasma spp.*, *Chlamydia* y *Chlamydophila spp.*, *Coxiella burnetii*, *Ehrlichia spp.*, *Mycoplasma spp.*, *Rickettsia* y *Neorickettsia*, y algunos anaerobios como *Actinomyces spp.* y *Fusobacterium spp.* (Sumano-Lopez & Ocampo-Camberos, 2007)
- ❖ **Susceptibilidad variable:** Debido a la resistencia adquirida, entre las bacterias grampositivas, muchas cepas de enterococos, estafilococos y; los estreptococos pueden ser resistentes. Entre las bacterias Gram negativas, muchas Enterobacteriaceae incluyendo *Enterobacter spp.*, *E. coli*, *Klebsiella spp.*, *Proteus spp.* y *Salmonella spp.* puede ser resistente. Anaerobios como *Bacteroides spp.* y *Clostridium spp.* muestran susceptibilidad variable. Algunas cepas de *Mannheimia haemolytica* también pueden ser resistentes (del Castillo, 2013; Sumano-Lopez & Ocampo-Camberos, 2007).
- ❖ **Resistente (CMI \geq 16 mg/mL):** La mayoría de *Mycobacterium spp.*, algunas enterobacterias (*Proteus mirabilis*, *Serratia spp.*), *P. aeruginosa* y algunas *Mycoplasma spp.* son resistentes (del Castillo, 2013)

b.3. Toxicidad y efectos adversos

Desde una perspectiva toxicológica, las tetraciclinas son relativamente seguras. Son irritantes que pueden causar vómitos después de la administración oral y daño tisular en el lugar de la inyección. Al igual que otros inhibidores de la síntesis de proteínas bacterianas, estos antibióticos provocan desequilibrios de la flora intestinal. Su capacidad para unirse al calcio se asocia con toxicidad cardíaca aguda. También inducen apoptosis en los osteoclastos, lo que puede causar toxicidad ósea crónica. Sus efectos adversos más graves se atribuyen a las anhidrotetraciclinas que dañan las membranas plasmáticas y se unen a la albúmina sérica. Estos productos de degradación de tetraciclina que se encuentran en medicamentos vencidos o mal conservados se han asociado con toxicidad renal y probablemente con toxicidad hepática y cardiovascular.

Aunque no está bien documentado en medicina veterinaria, las tetraciclinas están asociadas con cambios funcionales relacionados con la dosis en los túbulos renales (Riond & Riviere, 1989). La toxicosis renal inducida por tetraciclina puede exacerbarse por deshidratación, hemoglobinuria, mioglobinuria, toxemia o la presencia de otros fármacos nefrotóxicos (Riond & Riviere, 1989). Se ha informado de nefrotoxicosis especialmente en potros que reciben dosis altas para el tratamiento de los tendones contraídos. En perros, se ha notificado nefrotoxicosis mortal después de la administración intravenosa de tetraciclinas en dosis superiores a las recomendadas.

La sobredosis de tetraciclinas en animales con insuficiencia renal preexistente puede producir un daño hepático severo y también puede estar asociado con el embarazo tardío. En el ganado bovino, las dosis elevadas (33 mg/kg IV) han provocado una infiltración grasa del hígado y una necrosis grave del túbulo renal proximal. Las tetraciclinas deben administrarse al ganado sólo en las dosis recomendadas para evitar problemas de nefrotoxicosis (Lairmore et al., 1984). Se ha informado de hemoglobinuria transitoria con temblores y temperaturas subnormales que duran 4 horas con formulaciones de acción prolongada (Anderson, 1983). La administración intravenosa rápida en el ganado ha estado seguida de colapso, probablemente como resultado de la unión del calcio y la consiguiente depresión

cardiovascular (Gyrd-Hansen et al., 1981), aunque el vehículo de propilenglicol puede ser el responsable. Las inyecciones intravenosas de todas las formas de tetraciclinas deben administrarse lentamente al ganado durante un período de no menos de 5 minutos (Gyrd-Hansen et al., 1981).

Puede producirse malabsorción debido a una diarrea moderada en terneros después de la administración oral de dosis terapéuticas. En los caballos, el efecto secundario más temido de las tetraciclinas es la enterocolitis por alteración de la microflora intestinal y superinfección con *Salmonella* resistente o patógenos no identificados que pueden incluir *Clostridium difficile*. Esto ocurre solo en un pequeño porcentaje de caballos tratados.

La oxitetraciclina irrita los tejidos. Se han encontrado marcadas diferencias en las diferentes formulaciones de oxitetraciclinas a este respecto (Nouws et al., 1990). Cuanto más irritante sea el producto, menor será la biodisponibilidad y mayor será la persistencia del fármaco asociado en el lugar de la inyección. Las formulaciones de acción prolongada que contienen glicerol formaldehído o dimetilacetamida son particularmente irritantes.

La administración a cachorros en crecimiento o perras preñadas produce una decoloración amarilla de los dientes primarios y, en menor medida, los permanentes. Pero su uso crónico en modelos porcinos y roedores induce apoptosis en los osteoclastos, lo que dificulta el proceso de remodelación ósea. Esto provoca un aumento en la conformación y la densidad mineral ósea.

Las tetraciclinas tienen efectos antianabólicos que pueden producir azotemia. Estos efectos pueden verse agravados por los corticosteroides. Los medicamentos también pueden causar acidosis metabólica y desequilibrio electrolítico.

c. Antibióticos Sulfonamidas

El valor de las sulfonamidas como agentes antimicrobianos únicos ha disminuido en gran medida tanto por la resistencia adquirida generalizada como por su potencia relativamente baja en comparación con los fármacos antimicrobianos más modernos. Sin embargo, cuando se combinan con

diaminopirimidinas antibacterianas como la trimetoprima, la resistencia se produce con menos frecuencia y, por tanto, se ha mejorado su utilidad.

c.1. Mecanismo de acción

Las sulfonamidas interfieren con la biosíntesis del ácido fólico en las células bacterianas al impedir competitivamente que el ácido paraaminobenzoico (PABA) se incorpore a la molécula de ácido fólico (pteroilglutámico). Específicamente, las sulfonamidas compiten con PABA por la enzima dihidropteroato sintetasa. Su acción bacteriostática selectiva depende de la diferencia entre las células bacterianas y de mamíferos en la fuente de ácido fólico. Los microorganismos susceptibles deben sintetizar ácido fólico, mientras que las células de mamíferos usan ácido fólico preformado. La acción bacteriostática se puede revertir con un exceso de PABA, por lo que cualquier exudado de tejido y tejido necrótico debe eliminarse si los animales van a ser tratados con sulfonamidas.

c.2. Actividad antimicrobiana

Las sulfonamidas son agentes antimicrobianos de amplio espectro que inhiben bacterias, toxoplasma y otros agentes protozoarios como los coccidios, pero su actividad antibacteriana está significativamente limitada por la amplia resistencia que se ha desarrollado durante 70 años. Diferentes sulfonamidas pueden mostrar diferencias de actividad antibacteriana.

- ❖ **Buena susceptibilidad:** *Bacillus spp.*, *Brucella spp.*, *E. rhusiopathiae*, *L. monocytogenes*, *Nocardia spp.*, *Streptococcus spp.* piógeno, *Chlamydia* y *Chlamydophila spp.*, coccidios, *Pneumocystis carinii* y *Cryptosporidium spp.*
- ❖ **La susceptibilidad moderada**, pero a menudo variable debido a la resistencia adquirida incluye entre los aerobios grampositivos: estafilococos, algunos enterococos. Aerobios gramnegativos: Enterobacteriaceae (incluidas *Enterobacter spp.*, *E. coli*, *Klebsiella spp.*, *Proteus spp.*), *Actinobacillus spp.*, *Haemophilus* e *Histophilus spp.*, *Pasteurella spp.*, *Pseudomonas spp.* Anaerobios como *Bacteroides spp.* y *Fusobacterium spp.* a menudo son susceptibles in vitro si el medio está agotado de timidina; sin embargo, a menudo este

no es el caso in vivo. *Clostridium spp.* (distintos de *C. perfringens*) y los cocos anaeróbicos suelen ser resistentes.

- ❖ **Resistente:** *Mycobacterium spp.*, *Mycoplasma spp.*, la mayoría de los patógenos intracelulares obligados (como *C. burnetii* y *Rickettsia spp.*), *P. aeruginosa* y las espiroquetas son resistentes.

c.3. Toxicidad y efectos adversos

Las sulfonamidas pueden producir una amplia variedad de efectos secundarios generalmente reversibles, algunos de los cuales pueden tener una base alérgica y otros son el resultado de toxicidad directa. Los efectos adversos más frecuentes son alteraciones del tracto urinario (cristaluria, hematuria o incluso obstrucción), trastornos hematopoyéticos (trombocitopenia, anemia, leucopenia) y reacciones dermatológicas. Sin embargo, las reacciones significativas son generalmente poco frecuentes en animales tratados con dosis convencionales de sulfonamidas comunes (distintas de la sulfaquinoxalina) durante menos de 2 semanas.

En una pequeña proporción (aproximadamente 0,25%) de seres humanos o animales, la terapia con sulfonamidas puede producir reacciones farmacológicas idiosincrásicas, que son eventos impredecibles y raros que ocurren de 10 días a 3 semanas después de la primera exposición. El síndrome en perros incluye fiebre, artropatía, discrasias sanguíneas, epistaxis, hepatopatía, erupciones cutáneas de varios tipos, uveítis y queratoconjuntivitis seca (Trepanier, 2004). Estas reacciones a veces se describen como reacciones de hipersensibilidad (fiebre medicamentosa, urticaria) ya que parecen involucrar reacciones inmunes como una respuesta mediada por células T a proteínas hapténadas por metabolitos de sulfonamida (Trepanier, 2004). pero pueden involucrar una capacidad limitada para desintoxicar metabolitos. de sulfonamidas. Las reacciones idiosincrásicas se repiten si los individuos se vuelven a tratar con sulfonamidas. En perros, se han descrito reacciones graves pero reversibles inducidas por sulfadiazina en varios informes sobre Doberman Pinschers, en los que probablemente deberían evitarse las sulfonamidas.

Algunos efectos adversos están asociados con determinadas sulfonamidas. La sulfadiazina y la sulfasalazina administradas durante períodos prolongados a perros como "estimulante geriátrico" han causado queratoconjuntivitis seca (KCS), que no siempre fue completamente

reversible cuando se suspendió el medicamento. Sin embargo, en un estudio, el KCS determinado por la disminución de la producción de lágrimas ocurrió en el 15% de 33 perros tratados con la combinación de trimetoprim-sulfadiazina, dentro de la primera semana de tratamiento (Berger et al., 1995). Este efecto se produjo en perros que pesaban menos de 12 kg, lo que sugiere que la dosis debe calcularse con especial cuidado para perros pequeños. El trimetoprim-sulfametoxazol se ha utilizado en el tratamiento del síndrome de tinción de lágrimas en perros (YounSok, 2008).

El daño tubular renal se puede minimizar asegurándose de que el paciente esté bien hidratado durante el curso del tratamiento, administrando las sulfonamidas más solubles y alcalinizando la orina. La dosis prolongada de sulfa-etoxipiridina en perros ha producido cataratas. La sulfaquinoxalina ha causado hipotrombinemia, hemorragia y muerte en cachorros que recibieron el fármaco por vía oral para el control de la coccidiosis; Se informó diátesis hemorrágica en otras especies debido al efecto antagonista de este fármaco sobre la vitamina K.

Los efectos adversos adicionales raros informados incluyen: necrosis hepática que conduce a la muerte o eutanasia, que se desarrolla en algunos casos a los pocos días de tratamiento (Twedt et al., 1997) e hipotiroidismo asociado con el tratamiento prolongado (Blackwell et al., 1989; Torres et al., 1996), describieron un efecto bociogénico inusual en los cerdos, que aumentó el número de lechones muertos o débiles nacidos de cerdas alimentadas con sulfadimetoxina y ormetoprim al final de la gestación. También se ha descrito hipotiroidismo bocio en un perro joven tratado con trimetoprim-sulfametoxazol (Seelig et al., 2008). Se han descrito defectos congénitos en potros nacidos de yeguas tratadas por mieloencefalitis protozoaria equina durante el embarazo (Toribio et al., 1998).

c.4. Aplicaciones clínicas

La resistencia generalizada limita en gran medida la eficacia de las sulfonamidas en el tratamiento de enfermedades bacterianas de los animales, por lo que las indicaciones para el uso primario son pocas. La trimetoprima u otras combinaciones antibacterianas de diaminopirimidina-sulfonamida han reemplazado en gran medida a las sulfonamidas como agentes terapéuticos utilizados en animales de compañía, aunque la resistencia también limita cada vez más su uso. El material purulento

siempre debe eliminarse, ya que las purinas libres neutralizan el efecto de las sulfonamidas. Los usos principales incluyen el tratamiento de la toxoplasmosis (cuando se combina con pirimetamina), de la clamidiosis, de *Pneumocystis carinii* y posiblemente de la nocardiosis (combinada con minociclina) y el uso de sulfasalazina en el tratamiento de la colitis crónica.

Bovinos, Ovinos y Caprinos

La resistencia generalizada limita el uso de sulfonamidas en estos animales y es mejor administrar estos agentes en combinación con trimetoprima. Las formas de dosificación de liberación prolongada, administradas por vía oral dan lugar a concentraciones plasmáticas efectivas durante tres a cinco días. Tal preparación ha sido eficaz en ensayos clínicos que evalúan la prevención y el tratamiento de la neumonía en corrales de engorde, un resultado inesperado en vista de la resistencia reportada en *Mannheimia* y *Pasteurella bovinas*. Las sulfonamidas se utilizan con éxito para tratar la necrobacilosis interdigital y la coccidiosis bovina. La sulfadimetoxina es la única sulfonamida aprobada para su uso en vacas lecheras mayores de 20 meses en los Estados Unidos; Se prohíbe el uso extra-etiquetado en vacas lecheras. La sulfametazina oral de liberación sostenida y la pirimetamina administrada por vía oral, 0,5 mg/kg una vez al día, podrían ser fármacos de elección para prevenir brotes de aborto por *Toxoplasma* en ovejas. Se han usado sulfonamidas con clortetraciclinas en corderos de engorde para mejorar el rendimiento y prevenir enterotoxemias por clostridios.

4.2.12. Métodos de identificación de residuos de leche

Se han desarrollado diferentes métodos analíticos para examinar los residuos de medicamentos en la leche, divididos en pruebas de detección y pruebas de confirmación. Los métodos de detección son métodos de base cualitativa, como estudios de inmunoensayo cualitativo para la determinación de residuos de antibióticos (Alnassrallah et al., 2022) la cromatografía en capa fina y la prueba de inhibición microbiana, que suelen utilizarse para detectar residuos (Cháfer-Pericás et al., 2010). Por el contrario, los métodos de confirmación son costosos y requieren más tiempo y personal capacitado. Los métodos como la cromatografía líquida (LC) junto con diferentes modos de detección como la espectrometría de masas (MS) y UV (Benito-Peña et al., 2009), la cromatografía líquida de alto rendimiento (HPLC) y la electroforesis capilar (CE) se utilizan comúnmente como métodos de confirmación en la investigación

cuantitativa (García-Campaña et al., 2009),. HPLC contiene varias fases móviles, una extensa biblioteca de rellenos de columna y variaciones en los modos de operación (Jank et al., 2017).

CAPÍTULO V

HIPOTESIS.

5.1. Hipótesis nula.

La leche de vaca que se comercializa en los mercados de algunos distritos del Cusco no contiene residuos de antibióticos β -lactámicos, tetraciclinas y sulfonamidas

5.2. Hipótesis alterna.

La leche de vaca que se comercializa en los mercados de algunos distritos del Cusco contiene antibióticos β -lactámicos, tetraciclinas y sulfonamidas

5.3. Justificación e importancia de la investigación.

La leche es un producto de comercialización cotidiana, que por su alto valor nutricional es imprescindible en la dieta humana; sin embargo, deben considerarse los aspectos de calidad fisicoquímica y microbiológica de este producto, las cuales están establecidos en las Normas Técnicas Peruanas (NTP), el Decreto Supremo N° 007-2017-MINAGRI, Perú (MINAGRI, 2017), y de manera más global en WHO, (2018) para leche y productos lácteos.

El riesgo de consumir leche que contiene residuos de antimicrobianos, incluso cuando están por debajo del LMR, también es un gran motivo de preocupación para la salud humana. La bioacumulación a largo plazo de residuos de antibióticos puede provocar resistencia bacteriana (Ruegg, 2013), reacciones de hipersensibilidad (Adesokan et al., 2013; Ruegg, 2013), problemas gastrointestinales y hepáticos (Mirlohi et al., 2013), así como desencadenar cáncer, mutagenicidad y toxicidad en humanos (Moghadam et al., 2016).

Debido a las repercusiones negativas que produce consumir leche de vaca con residuos de antibióticos, y siendo el Cusco una de las regiones ganaderas productoras de leche, por lo que se expende leche cruda de vaca en distintos mercados; asimismo, ninguna institución realiza control y calidad de los alimentos especialmente de leche, es por ello que se planea realizar el presente estudio con la necesidad de detectar la posible presencia de residuos

de antibióticos β -lactámicos, sulfonamidas y tetraciclinas en leche cruda comercializada en el mercado de algunos distritos de Cusco.

CAPÍTULO VI

MÉTODO Y DISEÑO DE LA INVESTIGACIÓN.

- 6.1. **Ubicación geográfica:** El presente estudio de investigación se realizó en los mercados de algunos distritos del Cusco.
- 6.2. **Tipo de investigación:** Básica
- 6.3. **Nivel de investigación:** Descriptivo
- 6.4. **Métodos de investigación:** Observacional
- 6.5. **Diseño de la investigación:** No experimental.
- 6.6. **Muestra de estudio:** El estudio se ejecutó con 96 muestras de leche cruda de vaca, obtenidas de los comerciantes de los en los distintos mercados (San Pedro, Wánchaq, Vinocanchon, Ttio, Cascaparo, Molino, Rosaspata, Santa Rosa, Tica Tica, San Sebastián) del Cusco
- 6.7. **Tipo de muestreo:** Probabilístico
- 6.8. **Obtención de la muestra:** Las muestras se extrajeron 10 mL de leche cruda de baldes o porongos, en tubos falcón estériles, estas se almacenaron en refrigeración para luego ser analizadas.
- 6.9. **Unidad de análisis:**
Leche cruda de vaca recolectada que se comercializaba en los mercados de algunos distritos (San Pedro, Wánchaq, Vinocanchon, Ttio, Cascaparo, Molino, Rosaspata, Santa Rosa, Tica Tica, San Sebastián) del Cusco
- 6.10. **Técnicas e instrumentos de recolección de datos**

Se aplicó una encuesta a los expendedores de leche de los mercados donde se realizó el estudio. Esto con el objeto de evaluar su conocimiento sobre las prácticas de manejo de las granjas lecheras y los residuos de antibióticos. Además, se realizaron evaluaciones de conocimientos y observaciones sobre la calificación profesional de la persona que administra antibióticos a las vacas, también se recopiló el mantenimiento de registros y el conocimiento de los períodos de retiro de los antibióticos.

A. En campo y en laboratorio:

Trabajo en campo: Recolección de las muestras de leche de los mercados de algunos distritos del Cusco.

B. Recolección de las muestras:

En este estudio se recolectaron y usaron un total de 96 muestras de leche cruda de vaca, de los mercados del Cusco. Se recolectó 10 mL de leche en tubos Falcón estériles. Todas las muestras de leche se transportaron en condiciones de refrigeración al Laboratorio de la Clínica Veterinaria Dr Bulls de la ciudad del Cusco y se procesaron de inmediato (no mayor a 5 horas).

C. Procedimiento de recolección de datos

Mediante fichas de encuestas (ver anexo 1).

Las muestras se recolectaron de los siguientes mercados: San Pedro, Wánchaq, Vinocanchon, Ttio, Cascaparo, Molino, Rosaspata, Santa Rosa, Tica Tica, San Sebastián, la elección de los mercados se realizó en función de balotas y el número de muestras se realizó en función a la colaboración de los vendedores.

6.11. Técnica de procesamiento y análisis de datos.

Los datos obtenidos fueron codificados e ingresados en hoja de cálculo de Microsoft Excel y analizados con SPSS versión 29. Se empleó estadística descriptiva para resumir los datos y se expresó en términos de frecuencia y porcentaje. Se utilizó la tabla de frecuencias para determinar la presencia de residuos de antibióticos en la leche.

6.12. Diseño del estudio

Se realizó un estudio transversal desde el mes de noviembre del 2021 a febrero del 2022 para determinar los residuos de antibióticos en la leche cruda de vaca.

MATERIALES:

- Papel bond
- Marcadores
- Laptop
- Cámara digital
- Guantes quirúrgicos
- Tubos falcón
- Cooler
- Hielo

- Mascarillas
- Refrigeradora
- Alcohol
- Leche cruda
- Equipo biomicro

6.12.1. Determinación de la presencia de antibiótico.

A. Antes de empezar

- 1º. Las muestras se refrigeraron a 5°C y se analizaron en un tiempo no mayor a 5 horas desde su obtención.
- 2º. Limpiamos la superficie de trabajo para evitar la presencia de residuos de algún fármaco.
- 3º. El test se dejó estar a temperatura ambiente (aproximadamente 15 minutos) antes de su uso.
- 4º. Se agitó la muestra antes de realizar la prueba

B. Preparación de la muestra

- 1º. Se pipeteó 200 µL de leche y se colocó en un micro pocillo de reactivo que luego se mezcló hasta homogenizar.
- 2º. Se incubó en el equipo (biomicro) durante 3 min a 40°C (siendo la temperatura ideal para que el equipo pueda realizar la lectura)
- 3º. Se sumergió la tira reactiva del kit de antibiótico en cada micropocillo;
- 4º. Se continuó incubando por 3 min a 40°C.

C. Para la lectura de los resultados se siguió el siguiente protocolo:

- 1º. Se verificó que la línea de control superior esté presente.
- 2º. Después de observar la línea de control superior, se interpretó las tres líneas de prueba de la siguiente manera:
 - Examinada la línea control se comparó la intensidad del color de la línea de prueba con la intensidad del color de la línea de control.
 - En los casos en que la línea de prueba fueron de color más oscuro que la línea de control, el resultado se consideró **NEGATIVO**, lo que

significa que, dada la sensibilidad de la prueba, la muestra de leche no contiene residuos de antibióticos.

- En casos en que la línea de prueba fue más clara que la línea de control, el resultado se consideró **POSITIVO**, lo que significa que la muestra de leche contenía residuos de antibióticos.

3º. En caso de duda, se consideró la muestra como **POSITIVA** y confirmó su interpretación realizando una segunda lectura visual dentro de los próximos 15 minutos.

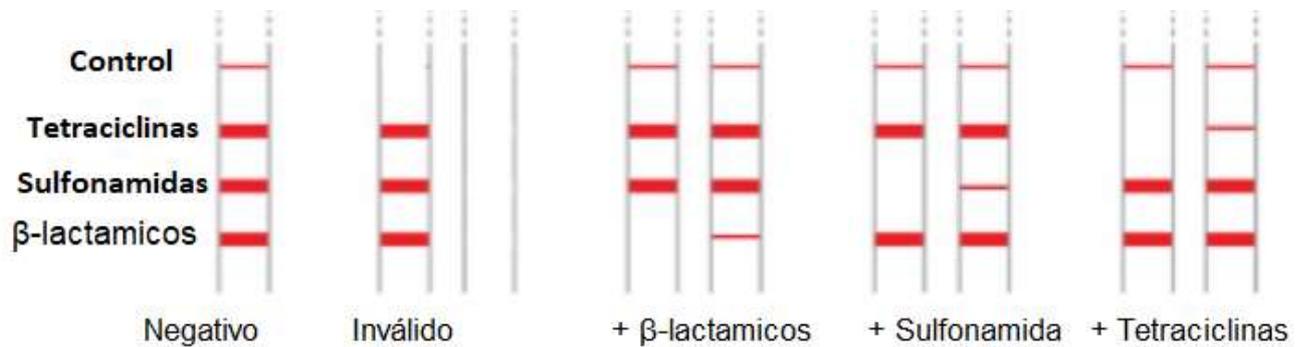


Figura 1. Interpretación visual de la prueba

CAPÍTULO VII

RESULTADOS Y DISCUSIÓN

Residuos de antibióticos

En cuanto a los residuos de penicilina, Kabrite et al., (2019), reportan que el 90,9% de las muestras de leche contiene dicho antibiótico, esto difiere totalmente con nuestros resultados.

Nuestros resultados son muy inferiores a los reportados por Salas et al, (2013), donde indica que la presencia de antibióticos betalactámicos en leche cruda de vaca, fue del 45.0%, esto puede deberse a que ellos realizaron el análisis de la leche en vacas con mastitis que fueron tratadas con este tipo de antibióticos.

Según, Choque et al., (2020) reportaron que el 9.4% de los comités de San Jerónimo y Andahuaylas, fueron positivos para β - lactámicos, estos datos se asemejan a los resultados encontrados en nuestro estudio; además los autores Ortiz Z. et al., (2008), encontraron que el 88.8% de las muestras contenía β -lactámicos y de 61.6% para tetraciclinas, habiendo diferencias altamente significativas entre ambos grupos de antibióticos ($p < 0.01$). El estudio demostró que los antibióticos pertenecientes al grupo de β -lactámicos son una importante fuente de contaminación de leche fresca en la cuenca lechera de Arequipa.

En la Tabla 1 y Figura 1 se muestran los resultados del análisis, donde se observa que el 85.4% de casos son negativos al análisis de la prueba, indicando que no hay residuos de antibióticos. Sin embargo, se identifica que un 7.3% de casos contiene tetraciclinas y otro 7.3% contiene residuos de β -lactámicos. Estos hallazgos sugieren que, aunque la mayoría de la leche analizada no contiene rastros de los antibióticos mencionados, existe una proporción significativa que sí los contiene, se afirma por lo tanto que el 14.6% de las muestras analizadas contienen residuos de antibióticos.

Por lo tanto, se rechaza la hipótesis nula en favor de la hipótesis alternativa, respaldando la presencia de residuos de antibióticos en la leche de vaca comercializada en algunos mercados de los distritos del Cusco. Estos resultados pueden tener implicaciones importantes para la seguridad alimentaria y la regulación de la cadena de suministro de productos lácteos en la región.

Tabla 1 Presencia de residuos de antibióticos en la leche comercializada en el distrito de Cusco

| Frecuencia de residuos de antibióticos | | | |
|---|---------------|------------|------------|
| | | Frecuencia | Porcentaje |
| Válido | Negativo | 82 | 85.4% |
| | Tetraciclinas | 7 | 7.3% |
| | β-lactámicos | 7 | 7.3% |
| | Total | 96 | 100% |

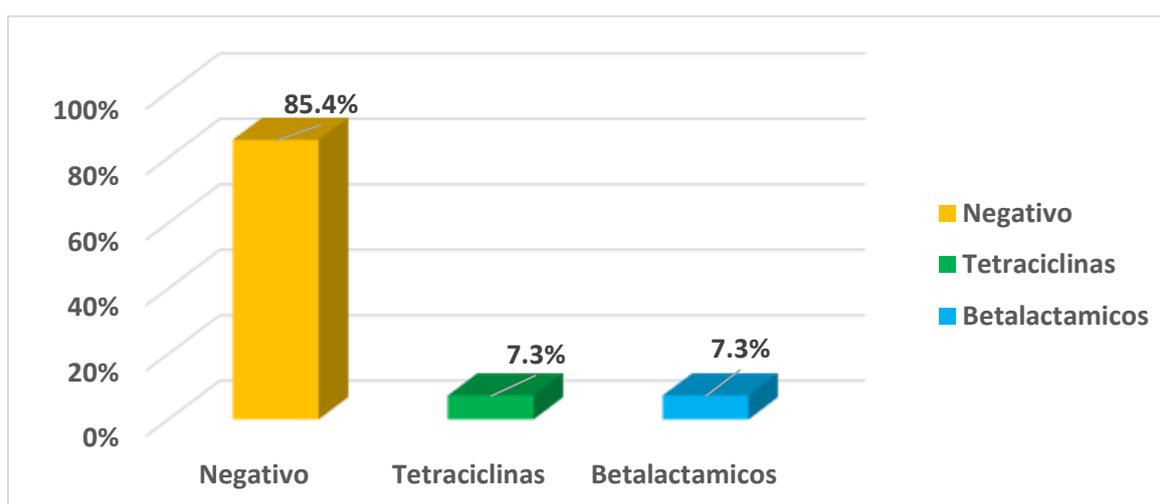


Figura 1. Presencia de los residuos de antibióticos en la leche

Los resultados son similares (14.6% contienen residuos de antibióticos) a los reportados por (Camacho-Díaz, 2010), quien realizó un estudio en el Estado de Guerrero en México, donde el 18.60% resultaron positivas, a la presencia de antibióticos ampicilina, dicloxacilina, eritromicina, penicilina G y cloranfenicol.

También los resultados del presente trabajo fueron similares al trabajo de Caracundo, (2019) en la que evidencia que en la leche cruda que se expende hay residuos e indicadores de antibióticos β-lactámicos y tetraciclina. El consumo de leche contaminada con residuos de antibióticos puede tener efectos adversos, como la generación de resistencia bacteriana en los seres humanos, lo que puede comprometer la eficacia de los tratamientos antibióticos cuando son necesarios Sachi et al., (2019b).

Otros de los resultados que refuerza nuestros hallazgos es el estudio realizado por Barragan & Reyes, (2017), estudio llevado en mercados de Zamora Chinchipe de

Ecuador, donde se encontró suficiente evidencia de β -lactámicos sulfamidas y tetraciclinas en la leche cruda que se ofrecía en los mercados. De igual manera nuestros resultados coinciden con el estudio de Choque et al., (2020) un estudio llevado a cabo en el departamento de Apurímac – San Jerónimo donde se detectó la presencia de residuos de β -lactámicos y tetraciclinas en muestras de leches provenientes de los comités de San Jerónimo.

Nuestros resultados son también similares a los de Aroca, (2016), donde encontró residuos de β -lactámicos y sulfonamidas pero no tetraciclinas en las muestras de leche fresca. En el trabajo de Vásquez, (2017) se determinó la presencia de residuos de antibióticos β -actínicos y tetraciclinas en la leche cruda comercializada en los mercados de la ciudad de Chiclayo, en este estudio se muestra una prevalencia más alta en la presencia de tetraciclina.

Residuos de antibióticos por lugares de venta, La presencia de residuos de antibióticos por lugares de venta representa en la Tabla 2 y Figura 2. El mercado de San Pedro representa el 42,9%, seguido de cuatro lugares: Cascaparo, Ttio, Vinocanchon y Wánchaq con 14,3%. Los lugares restantes, es decir Molino, Santa Rosa, San Sebastian, Tica Tica y Rosaspata no presentaron ninguna muestra con residuos de antibióticos

Uno de los trabajos que corrobora nuestros resultados es el de Carrasco & Obando, (2014), en el que se halló que el 100% de muestras de leche fresca tenían residuos de β -lactámicos mientras que no halló rastros de residuos de tetraciclinas en los mercados de Chiclayo, esto se puede deber el periodo de retiro de los mismos.

Tabla 2. Presencia de residuos de antibióticos β -lactámicos por lugares de venta

| | | Betalactámicos | | | |
|-----------------|-------------|---------------------------------|-------|-----------------------------|-------|
| | | N° de muestras positivas | | N° total de muestras | |
| | | | % | | % |
| Mercado: | San Pedro | 3 | 42,9% | 18 | 18,8% |
| | Cascaparo | 1 | 14,3% | 26 | 27,1% |
| | Ttio | 1 | 14,3% | 9 | 9,4% |
| | Vinocanchon | 1 | 14,3% | 16 | 16,7% |
| | Wánchaq | 1 | 14,3% | 10 | 10,4% |

| | | | | |
|---------------|-----------------|---------------|-----------|---------------|
| Molino | 0 | 0,0% | 5 | 5,2% |
| Santa Rosa | 0 | 0,0% | 5 | 5,2% |
| San Sebastián | 0 | 0,0% | 5 | 5,2% |
| Tica Tica | 0 | 0,0% | 1 | 1,0% |
| Rosas Pata | 0 | 0,0% | 1 | 1,0% |
| Total | 7 (7.3%) | 100,0% | 96 | 100,0% |

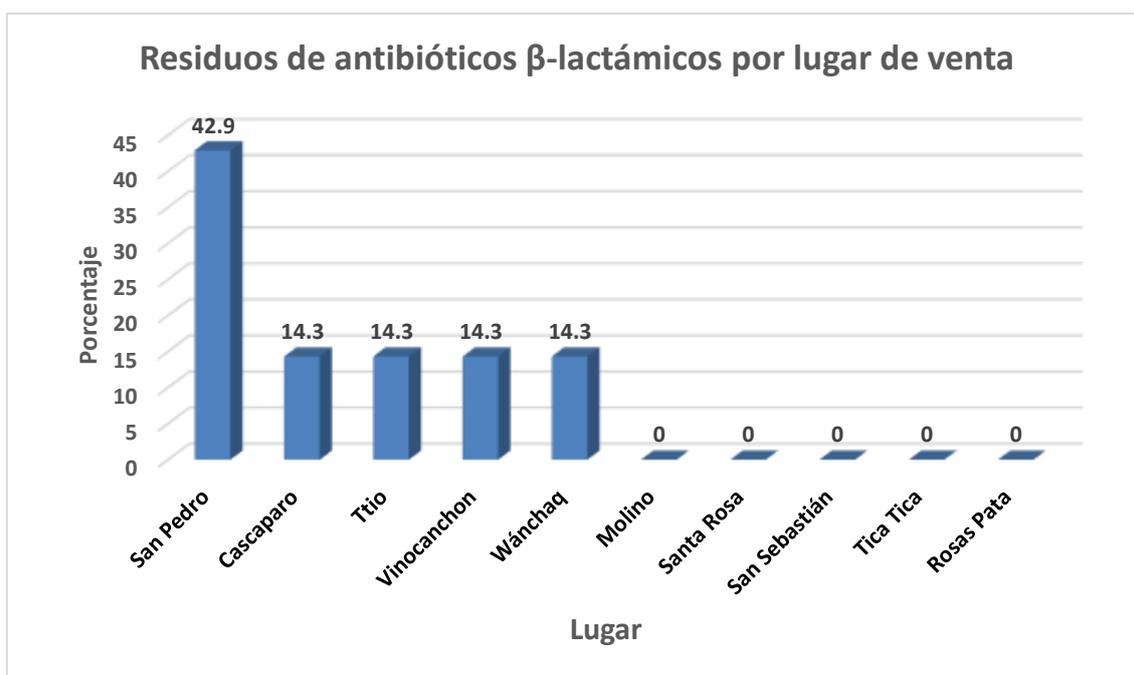


Figura 2. Residuos de antibióticos β-lactámicos

Residuos de antibióticos tetraciclinas en leche de vaca que se comercializa en los mercados de algunos distritos del Cusco, para alcanzar el objetivo nos centraremos en los resultados presentados en la tabla 3 y gráfico 3, en el que se observa que el 7.3% de muestras de leche fresca tienen residuos de tetraciclinas, estos resultados son corroborados por el trabajo en la cuenca de Arequipa de Ortiz Z. et al., (2008b), se determinó la presencia de tetraciclina en un 61.6% en la leche fresca que se ofrece.

En la Tabla 3 y figura 3 se observa que del total de las muestras estudiadas el 7.3% contiene residuos de tetraciclinas, y los mercados donde se identificó que la leche presenta más residuos de antibióticos fue en los mercados de San Pedro y Wanchaq con 28.6% en cada lugar, seguido por los mercados de Cascaparo, Ttio, Vinocanchón y Wanchaq con un 14.3% en cada uno de ellos, no encontrándose residuos de

tetraciclinas en la leche que se expende en los mercados de Molino, Rosaspata, Santa Rosa, San Sebastian, Tica Tica. La presencia de tetraciclinas en la leche probablemente se debe a se utiliza de forma rutinaria y para cualquier caso clínico Fletouris, (2000).

Guerrero et al. (2009), realizaron un estudio en el Callao-Perú, donde no se identificaron residuos de tetraciclinas, lo que difiere a nuestros resultados porque encontraron una prevalencia de 7.29%, esto puede deberse a que en nuestra región del Cusco utilizan con mucha frecuencia las tetraciclinas. Brown et al. (2020), realizaron un estudio en Kibera-Nairobi donde encontraron residuos de tetraciclina en el 3,2% de todas las muestras de leche, lo que difiere con nuestros resultados. Kabrite et al., (2019), encontraron residuos de tetraciclina en muestras de leche en el 86,4%, esto difiere abismalmente con nuestros resultados.

El 10.8% de las muestras de leche provenientes de los comités de San Jerónimo fue positivo para tetraciclina Choque et al., (2020) y el 32.5% restante resultó positivo para residualidad de tetraciclinas Madera-Vergara, (2020). Gaurav (2014) reportó en una investigación desarrollada en Pujab-India, residuos de tetraciclina en leche de vaca en el 13.5% de las muestras. Por su parte Kebede et al. (2014) hizo un análisis de residuos de Oxitetraciclina y penicilina G, en el 12% de las muestras. Chowdhury et al., (2015b) en Bangladesh, evaluaron la residualidad de tetraciclinas dando como resultado presencia de residuos de tetraciclina en el 12% de la leche de grajas y 23% en la comercial. Resultados similares obtuvieron Brown et al., (2020) en Nairobi (Kenia), quienes cuantificaron la prevalencia de residuos de antibióticos (β -lactámicos y tetraciclinas), teniendo como resultado 10.5% muestras positivas para antibióticos de los cuales 7.4% fueron positivas para β -lactámicos y 3.2% para tetraciclinas. No se detectaron tetraciclinas, mientras que el 60% de las muestras positivas fueron positivas para sulfonamidas, de las cuales el 71% estaban por encima de los límites permitidos. El mayor porcentaje de antibióticos se detectó en fincas rurales (46,7%) y en centros de acopio periurbanos (50%) Orwa et al., (2017). El laboratorio de la Oficina de Normas Veterinarias y Administración de Medicamentos, Tripureshwor, Katmandú, realizó un trabajo en el mes de octubre a diciembre de 2007, para determinar semicuantitativamente la prevalencia y el nivel de residuos de sulfonamida y penicilina en muestras de leche comercializadas en Katmandú, Lalitpur, Bhaktapur y Kavrepalanchowk. Se encontró prevalencias de residuos de antibióticos en el 17,3%, del total de muestras, el 12% contenía residuos de penicilina y el 5,3% contenía residuos de sulfonamida.

Tabla 3. Presencia de antibióticos tetraciclinas por lugar de venta

| | | Tetraciclinas | | | |
|-----------------|---------------|---------------------------------|---------------|-----------------------------|---------------|
| | | N° de muestras positivas | | N° total de muestras | |
| | | % | % | % | % |
| Mercado: | San Pedro | 2 | 28,6% | 18 | 18,8% |
| | Wánchaq | 2 | 28,6% | 10 | 10,4% |
| | Vinocanchon | 1 | 14,3% | 16 | 16,7% |
| | Ttio | 1 | 14,3% | 9 | 9,4% |
| | Cascaparo | 1 | 14,3% | 26 | 27,1% |
| | Molino | 0 | 0,0% | 5 | 5,2% |
| | Rosaspata | 0 | 0,0% | 1 | 1,0% |
| | Santa Rosa | 0 | 0,0% | 5 | 5,2% |
| | Tica Tica | 0 | 0,0% | 1 | 1,0% |
| | San Sebastián | 0 | 0,0% | 5 | 5,2% |
| Total | | 7 (7.3)% | 100,0% | 96 | 100,0% |

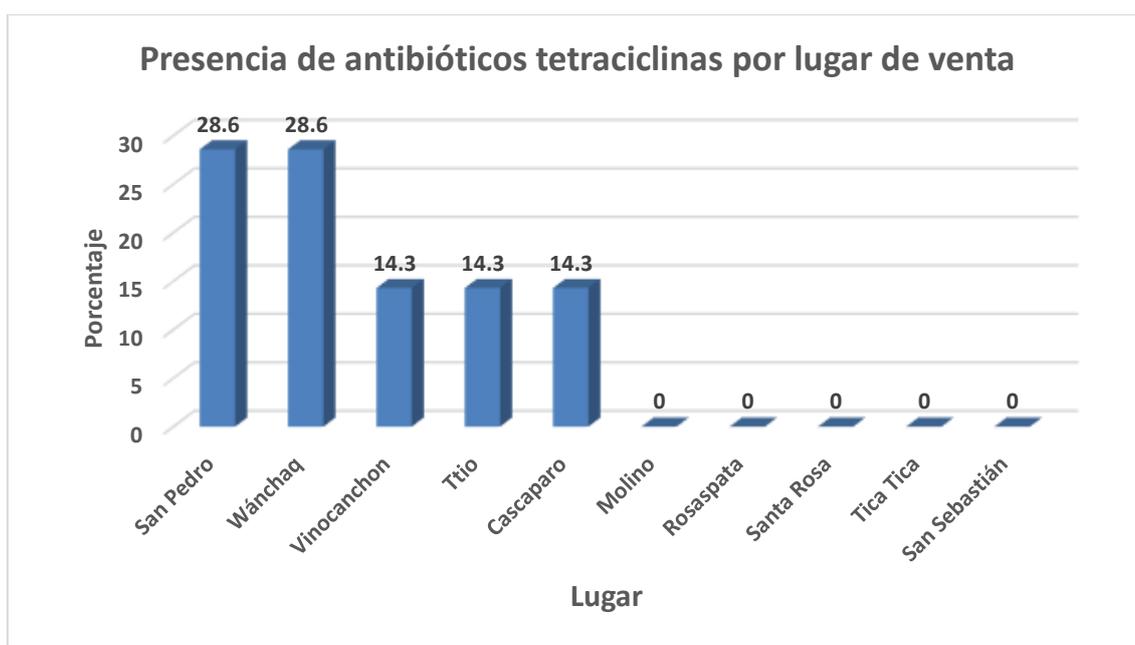


Figura 3. Presencia de antibióticos tetraciclinas

Según, Choque et al., (2020), reportan que el 10.8% de las muestras de leche provenientes de los comités de San Jerónimo fue positivo para tetraciclina. Ortiz

Z. et al., (2008), encontraron que el 88.8% de las muestras contenía β -lactámicos y de 61.6% para tetraciclinas, habiendo diferencias altamente significativas entre ambos grupos de antibióticos ($p < 0.01$). El estudio demostró que los antibióticos pertenecientes al grupo de β -lactámicos son una importante fuente de contaminación de leche fresca en la cuenca lechera de Arequipa.

Residuos de antibióticos sulfonamidas en leche de vaca que se comercializa los mercados de algunos distritos del Cusco, en las muestras analizadas en los diferentes mercados de Cusco no se encontró residuos de sulfonamidas, esto probablemente a que en nuestra región del Cusco no se utiliza de forma rutinaria este antibiótico Vercelli et al., (2023).

Antibiótico se encuentra en mayor frecuencia en la leche de vaca que se comercializa en los mercados de algunos distritos del Cusco, en la tabla 4 y figura 4, se observa que las muestras positivas antibióticos β -lactámicos representa el 50%, lo mismos que los antibióticos tetraciclinas, mientras que no existe presencia de antibióticos del grupo de las sulfonamidas.

Tabla 4. Residuos de antibióticos que se encuentran con mayor frecuencia en la leche de vaca en Cusco

| Residuos | Frecuencia | Porcentaje |
|-----------------|-------------------|-------------------|
| Tetraciclinas | 7 | 50% |
| Betalactámicos | 7 | 50% |
| Sulfonamidas | 0 | 0% |
| Total | 14 | 100% |

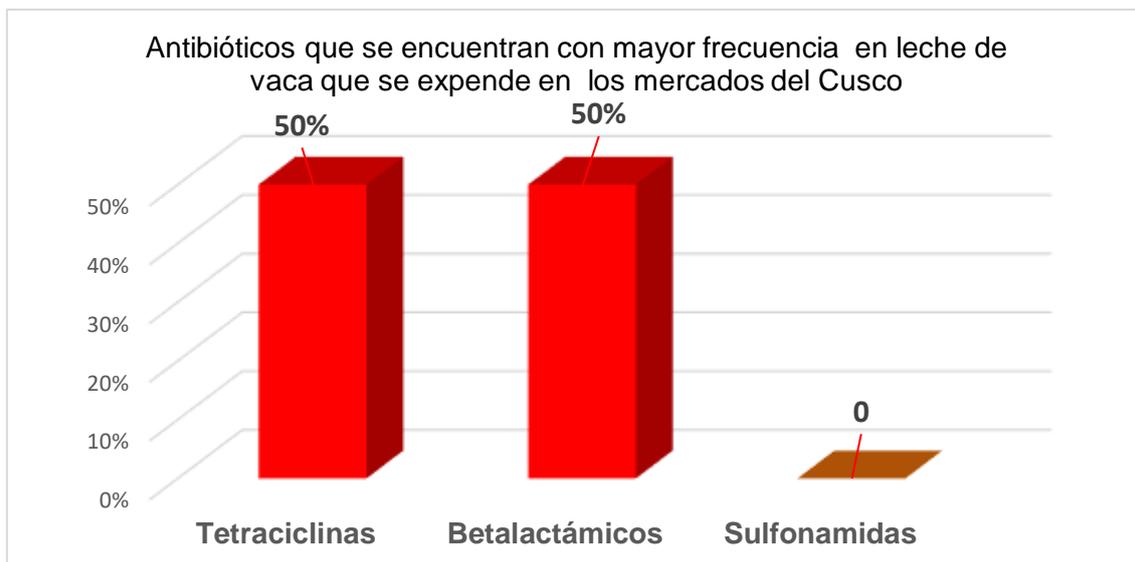


Figura 4. Antibióticos que se encuentran con mayor frecuencia

Los resultados obtenidos en esta investigación revelan una prevalencia significativa de residuos de antibióticos en la leche de vaca comercializada en los mercados de algunos distritos del Cusco. En particular, el hallazgo de que el 50% de las muestras presentaron residuos de tetraciclinas, así como el 50% de antibióticos betalactámicos, plantea preocupaciones importantes sobre la seguridad y calidad de los productos lácteos en la región, nuestros resultados son similares a los reportados por (Jindal et al., 2021; Sachi et al., 2019b), donde reportan una prevalencia de residuos de tetraciclinas en leche de vaca en varias regiones de México. La similitud podría atribuirse a prácticas de uso de antibióticos en la cría de ganado que son comunes en ambas regiones; también (Sahoo et al., 2023) encontraron una alta frecuencia de residuos de betalactámicos en leche cruda. Esto sugiere que el uso de antibióticos betalactámicos en ganadería es un problema común en países en desarrollo, posiblemente debido a prácticas veterinarias inadecuadas. Los resultados difieren a los reportados por (Marth & Ellickson, 1959) esto podría deberse a un enfoque diferente en la regulación o en la práctica veterinaria.

CAPITULO VIII

CONCLUSIONES

- La leche cruda de vaca que se expende en los mercados de la provincia del Cusco, contiene residuos de antibióticos β -lactámicos y tetraciclinas
- La leche cruda de vaca que se expende en los mercados de la provincia del Cusco, no contiene residuos de antibióticos del grupo de las sulfonamidas.
- La leche cruda de vaca que se expende en los mercados de la provincia del Cusco, presenta el mismo porcentaje de frecuencia de β -lactámicos y tetraciclinas

CAPÍTULO IX

RECOMENDACIONES

- Se recomienda establecer un programa de monitoreo continuo para detectar la presencia de residuos de antibióticos en la leche, con el objetivo de garantizar la seguridad alimentaria y prevenir la resistencia bacteriana.
- Es crucial implementar campañas educativas dirigidas a productores de leche y consumidores sobre las prácticas adecuadas en la producción y consumo de leche, así como los riesgos asociados con la presencia de residuos de antibióticos.
- Las autoridades competentes deben considerar la implementación de regulaciones más estrictas y medidas de control en la cadena de suministro de productos lácteos para reducir la presencia de residuos de antibióticos.
- Fomentar la colaboración entre los productores de leche y las autoridades sanitarias para garantizar el cumplimiento de buenas prácticas agrícolas y el uso adecuado de antibióticos en la cría de ganado.
- Se sugiere realizar investigaciones adicionales para comprender mejor las fuentes y causas de la presencia de residuos de antibióticos en la leche, lo que puede contribuir al desarrollo de estrategias más efectivas de control y prevención.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS.

- A Şanlıurfa'da. (2006). <https://dergipark.org.tr/tr/download/article-file/33878>
- Adesokan, H. K., Agada, C. A., Adetunji, V. O., & Akanbi, I. M. (2013). Oxytetracycline and penicillin-G residues in cattle slaughtered in south-western Nigeria: Implications for livestock disease management and public health. *Journal of the South African Veterinary Association*, *84*(1), E1-5. <https://doi.org/10.4102/jsava.v84i1.945>
- Allison, J. R. (1985). Antibiotic residues in milk. *The British Veterinary Journal*, *141*(1), 9-16. [https://doi.org/10.1016/0007-1935\(85\)90121-6](https://doi.org/10.1016/0007-1935(85)90121-6)
- Alnassrallah, M. N., Alzoman, N. Z., & Almomen, A. (2022). Qualitative immunoassay for the determination of tetracycline antibiotic residues in milk samples followed by a quantitative improved HPLC-DAD method. *Scientific Reports*, *12*(1), 14502. <https://doi.org/10.1038/s41598-022-18886-2>
- Ammar, E.-T., El-Shazly, A., Zalma, S., & El-Sharoud, W. M. (2018). Isolation, Technological Characterization and Safety Assessment of Potential Adjunct Cultures of Lactic Acid Bacteria. *Journal of Food and Dairy Sciences*, *9*(1), 19-29. <https://doi.org/10.21608/jfds.2018.35153>
- Anadón, A. (2007). *Antibióticos de uso veterinario y su relación con la seguridad alimentaria y salud pública*. https://racve.es/files/2013/03/contenido_racve_11584208032013.pdf
- Ardıç, M., & Durmaz, H. (2006). *Investigation of Beta-Lactam Residues in Unpacked Milk Consumed in Sanliurfa*.

- Aroca, N. E. (2016). *Detección cualitativa de residuos de antibióticos en leche cruda comercializada en el cantón Naranjal provincia del Guayas* [bachelorThesis, Machala: Universidad Técnica de Machala]. <http://repositorio.utmachala.edu.ec/handle/48000/7695>
- Bacanlı, M., & Başaran, N. (2019). Importance of antibiotic residues in animal food. *Food and Chemical Toxicology*, 125, 462-466. <https://doi.org/10.1016/j.fct.2019.01.033>
- Barragan, S., & Reyes, H. (2017). *Detección de antibióticos en leches crudas en las fincas de la parroquia Cumberatza que se expenden en Zamora Chinchipe* [bachelorThesis, Loja]. <https://dspace.unl.edu.ec//handle/123456789/18634>
- Barton, M. D. (2000). Antibiotic use in animal feed and its impact on human health. *Nutrition Research Reviews*, 13(2), 279-299. <https://doi.org/10.1079/095442200108729106>
- Benito-Peña, E., Urraca, J. L., & Moreno-Bondi, M. C. (2009). Quantitative determination of penicillin V and amoxicillin in feed samples by pressurised liquid extraction and liquid chromatography with ultraviolet detection. *Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis*, 49(2), 289-294. <https://doi.org/10.1016/j.jpba.2008.11.016>
- Berger, S. L., Scagliotti, R. H., & Lund, E. M. (1995). A quantitative study of the effects of Tribissen on canine tear production. *Journal of the American Animal Hospital Association*, 31(3), 236-241. <https://doi.org/10.5326/15473317-31-3-236>
- Beyene, T. (2015). *Veterinary Drug Residues in Food-animal Products: Its Risk Factors and Potential Effects on Public Health*.

- Blackwell, T. E., Werdin, R. E., Eisenmenger, M. C., & FitzSimmons, M. A. (1989). Goitrogenic effects in offspring of swine fed sulfadimethoxine and ormetoprim in late gestation. *Journal of the American Veterinary Medical Association*, 194(4), 519-523.
- Botsoglou, N., & Fletouris, D. (2001). *Drug residues in foods: Pharmacology*. https://scholar.google.com/scholar_lookup?journal=Food+Saf.+Anal.&title=Drug+residues+in+foods:+Pharmacology&author=N.A.+Botsoglou&author=D.J.+Fletouris&volume=23&publication_year=2001&pages=312-323&
- Bourlieu, C., & Michalski, M.-C. (2015). Structure–function relationship of the milk fat globule. *Current Opinion in Clinical Nutrition & Metabolic Care*, 18(2), 118-127. <https://doi.org/10.1097/MCO.000000000000138>
- Brown, K., Mugoh, M., Call, D. R., & Omulo, S. (2020). Antibiotic residues and antibiotic-resistant bacteria detected in milk marketed for human consumption in Kibera, Nairobi. *PloS One*, 15(5), e0233413. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0233413>
- Camacho-Díaz. (2010). *Residuos de antibióticos en leche cruda comercializada en la región Tierra Caliente, de Guerrero, México*. Veterinaria Organización,.
- Caracundo, E. (2019). *Determinación de antibióticos Betalactámicos y tetraciclinas en la leche cruda comercializada*. <https://dspace.ups.edu.ec/bitstream/123456789/17391/1/UPS-CT008305.pdf>
- Carrasco, J., & Obando, A. (2014). *Determinación De Residuos De Antibióticos y Peróxido De Hidrógeno (H₂O₂) En Leche Fresca Comercializada En El*

Distrito De Chiclayo, Mayo—Noviembre 2013.

<http://repositorio.unprg.edu.pe/handle/20.500.12893/808>

Cháfer-Pericás, C., Maquieira, Á., & Puchades, R. (2010). Fast screening methods to detect antibiotic residues in food samples. *TrAC Trends in Analytical Chemistry*, 29(9), 1038-1049. <https://doi.org/10.1016/j.trac.2010.06.004>

Chiesa, L. M., DeCastelli, L., Nobile, M., Martucci, F., Mosconi, G., Fontana, M., Castrica, M., Arioli, F., & Panseri, S. (2020). Analysis of antibiotic residues in raw bovine milk and their impact toward food safety and on milk starter cultures in cheese-making process. *LWT*, 131, 109783. <https://doi.org/10.1016/j.lwt.2020.109783>

Choque, D., Obregon, M., Ligarda, C., Ramos, B., Sichez, J., & Solano, A. (2020). Residuos β -lactámicos y tetraciclinas en la leche fresca adquirida por Comités de Vaso de Leche de los distritos de San Jerónimo y Andahuaylas, Apurímac, Perú. *Revista de Investigaciones Veterinarias del Perú*, 31(3). <https://doi.org/10.15381/rivep.v31i3.18432>

Chowdhury, S., Hassan, M. M., Alam, M., Sattar, S., Bari, M. S., Saifuddin, A. K. M., & Hoque, M. A. (2015a). Antibiotic residues in milk and eggs of commercial and local farms at Chittagong, Bangladesh. *Veterinary World*, 8(4), 467-471. <https://doi.org/10.14202/vetworld.2015.467-471>

Chowdhury, S., Hassan, M. M., Alam, M., Sattar, S., Bari, Md. S., Saifuddin, A. K. M., & Hoque, Md. A. (2015b). Antibiotic residues in milk and eggs of commercial and local farms at Chittagong, Bangladesh. *Veterinary World*, 8(4), 467-471. <https://doi.org/10.14202/vetworld.2015.467-471>

- Conzuelo, F., Ruiz-Valdepeñas Montiel, V., Campuzano, S., Gamella, M., Torrente-Rodríguez, R. M., Reviejo, A. J., & Pingarrón, J. M. (2014). Rapid screening of multiple antibiotic residues in milk using disposable amperometric magnetosensors. *Analytica Chimica Acta*, *820*, 32-38. <https://doi.org/10.1016/j.aca.2014.03.005>
- Cox, L. M., & Blaser, M. J. (2015). Antibiotics in early life and obesity. *Nature Reviews. Endocrinology*, *11*(3), 182-190. <https://doi.org/10.1038/nrendo.2014.210>
- Cox, L. M., Yamanishi, S., Sohn, J., Alekseyenko, A. V., Leung, J. M., Cho, I., Kim, S. G., Li, H., Gao, Z., Mahana, D., Zárate Rodríguez, J. G., Rogers, A. B., Robine, N., Loke, P., & Blaser, M. J. (2014). Altering the intestinal microbiota during a critical developmental window has lasting metabolic consequences. *Cell*, *158*(4), 705-721. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2014.05.052>
- CX/MRL 2. (2018). *Codex Alimentarius Normas Internacionales de los Alimentos*. <https://www.fao.org/fao-who-codexalimentarius/sh-proxy/es/?Ink=1&url=https%253A%252F%252Fworkspace.fao.org%252Fsites%252Fcodex%252FStandards%252FCXM%2B2%252FMRL2s.pdf>
- Darwish, W. S., Eldaly, E. A., El-Abbasy, M. T., Ikenaka, Y., Nakayama, S., & Ishizuka, M. (2013). *Antibiotic residues in food: The African scenario*. https://scholar.google.com/scholar_lookup?title=Antibiotic%20residues%20in%20food%3A%20The%20African%20scenario&publication_year=2013&author=W.S.%20Darwish&author=E.A.%20Eldaly&author=M.T.%20El-

- Abbasy&author=Y.%20Ikenaka&author=S.%20Nakayama&author=M.%20Ishizuka
- del Castillo, J. R. E. (2013). Tetracyclines. En *Antimicrobial Therapy in Veterinary Medicine* (pp. 257-268). John Wiley & Sons, Ltd.
<https://doi.org/10.1002/9781118675014.ch15>
- Delatour, T., Savoy, M.-C., Tarres, A., Bessaire, T., Mottier, P., & Desmarchelier, A. (2018). Low false response rates in screening a hundred veterinary drug residues in foodstuffs by LC-MS/MS with analyte-specific correction of the matrix effect. *Food Control*, 94, 353-360.
<https://doi.org/10.1016/j.foodcont.2018.07.014>
- EU. (2020). *NATIONAL RESIDUE CONTROL PLAN REPORT 2020*.
- FDA, U. S. (2010). *U.S. Food and Drugs Administration (FDA). Animal Drugs*.
<https://animaldrugsatfda.fda.gov/adafda/views/#/search>.
<https://animaldrugsatfda.fda.gov/adafda/views/#/search>
- Fei-Xu, Ren, K., Yu-ze, Y., Jiang-Peng, G., Guang-Peng, M. A., Yi-ming, L., Yong-qiang, L., & Xiu-bo, L. (2015). *Immunoassay of chemical contaminants in milk: A review—Google Académico*.
https://scholar.google.com/scholar_lookup?journal=J+Integr+Agric&title=Immunoassay+of+chemical+contaminants+in+milk:+a+review&author=Fei+Xu&author=Kang+Ren&author=Yu-ze+Yang&author=Jiang-peng+Guo&author=Guang-peng+Ma&volume=14&issue=11&publication_year=2015&pages=2282-95&
- Fejzić, N., Begagić, M., Šerić-Haračić, S., & Smajlović, M. (2014). Beta lactam antibiotics residues in cow's milk: Comparison of efficacy of three

- screening tests used in Bosnia and Herzegovina. *Bosnian Journal of Basic Medical Sciences*, 14(3), 155-159.
- Fletouris, D. J. (Ed.). (2000). *Drug Residues in Foods: Pharmacology: Food Safety, and Analysis*. CRC Press. <https://doi.org/10.1201/9780203903872>
- FOOD TECH. (2024). *THE FOOD TECH - Medio de noticias líder en la Industria de Alimentos y Bebidas*. THE FOOD TECH - Medio de noticias líder en la Industria de Alimentos y Bebidas. <https://thefoodtech.com/>
- García-Campaña, A. M., Gámiz-Gracia, L., Lara, F. J., del Olmo Iruela, M., & Cruces-Blanco, C. (2009). Applications of capillary electrophoresis to the determination of antibiotics in food and environmental samples. *Analytical and Bioanalytical Chemistry*, 395(4), 967-986. <https://doi.org/10.1007/s00216-009-2867-9>
- Gaudin, V. (2017). Advances in biosensor development for the screening of antibiotic residues in food products of animal origin – A comprehensive review. *Biosensors and Bioelectronics*, 90, 363-377. <https://doi.org/10.1016/j.bios.2016.12.005>
- Gonzalo, C., Carriedo, J. A., García-Jimeno, M. C., Pérez-Bilbao, M., & de la Fuente, L. F. (2010). Factors influencing variation of bulk milk antibiotic residue occurrence, somatic cell count, and total bacterial count in dairy sheep flocks. *Journal of Dairy Science*, 93(4), 1587-1595. <https://doi.org/10.3168/jds.2009-2838>
- Grace, D. (2015). *Review of evidence on antimicrobial resistance and animal agriculture in developing countries*. <https://www.gov.uk/research-for-development-outputs/review-of-evidence-on-antimicrobial-resistance-and-animal-agriculture-in-developing-countries-201309>.

<https://www.gov.uk/research-for-development-outputs/review-of-evidence-on-antimicrobial-resistance-and-animal-agriculture-in-developing-countries-201309>

Guerrero A, D. M., Motta G., R., Gamarra B., G., Benavides R., E. R., Roque A., M., & Salazar S., M. E. (2009). Detección de residuos de antibióticos β -lactámicos y tetraciclinas en leche cruda comercializada en el Callao. *Ciencia e Investigación*, 12(2), 79-82. <https://doi.org/10.15381/ci.v12i2.3401>

Guerrero, D. M., Motta, R. G., Gamarra, B. G., Benavides, R. E., Roque, A. M., & Salazar, S. M. (2009). *Detección de residuos de antibióticos β -lactámicos y tetraciclinas en leche cruda comercializada en el callao*. 12(2). <https://revistasinvestigacion.unmsm.edu.pe/index.php/farma/article/view/3401/4497>

Guest, G. B., & Paige, J. C. (1991). The magnitude of the tissue residue problem with regard to consumer needs. *Journal of the American Veterinary Medical Association*, 198(5), 805-808.

Gyrd-Hansen, N., Rasmussen, F., & Smith, M. (1981). Cardiovascular effects of intravenous administration of tetracycline in cattle. *Journal of Veterinary Pharmacology and Therapeutics*, 4(1), 15-25. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2885.1981.tb00705.x>

Hassan, M. M., Amin, K. B., Ahaduzzaman, M., Alam, M., Faruk, M., & Uddin, I. (2014). *Antimicrobial Resistance Pattern against E. coli and Salmonella in Layer Poultry*.

- http://nexusacademicpublishers.com/table_contents_detail/13/196/html.
- http://nexusacademicpublishers.com/table_contents_detail/13/196/html
- He, M., Sun, J., Jiang, Z. Q., & Yang, Y. X. (2017). Effects of cow's milk beta-casein variants on symptoms of milk intolerance in Chinese adults: A multicentre, randomised controlled study. *Nutrition Journal*, *16*(1), 72. <https://doi.org/10.1186/s12937-017-0275-0>
- Holt, C., & De Kruif, C. G. (Kees). (2003). *Advanced Dairy Chemistry—1 Proteins* (pp. 233-276). https://doi.org/10.1007/978-1-4419-8602-3_5
- Jank, L., Martins, M. T., Arsand, J. B., Campos Motta, T. M., Hoff, R. B., Barreto, F., & Pizzolato, T. M. (2015). High-throughput method for macrolides and lincosamides antibiotics residues analysis in milk and muscle using a simple liquid–liquid extraction technique and liquid chromatography–electrospray–tandem mass spectrometry analysis (LC–MS/MS). *Talanta*, *144*, 686-695. <https://doi.org/10.1016/j.talanta.2015.06.078>
- Jank, L., Martins, M. T., Arsand, J. B., Motta, T. M. C., Feijó, T. C., dos Santos Castilhos, T., Hoff, R. B., Barreto, F., & Pizzolato, T. M. (2017). Liquid Chromatography–Tandem Mass Spectrometry Multiclass Method for 46 Antibiotics Residues in Milk and Meat: Development and Validation. *Food Analytical Methods*, *10*(7), 2152-2164. <https://doi.org/10.1007/s12161-016-0755-4>
- Ji, K., Kho, Y., Park, C., Paek, D., Ryu, P., Paek, D., Kim, M., Kim, P., & Choi, K. (2010). Influence of water and food consumption on inadvertent antibiotics intake among general population. *Environmental Research*, *110*(7), 641-649. <https://doi.org/10.1016/j.envres.2010.06.008>

- Ji, K., Lim Kho, Y., Park, Y., & Choi, K. (2010). Influence of a five-day vegetarian diet on urinary levels of antibiotics and phthalate metabolites: A pilot study with «Temple Stay» participants. *Environmental Research*, 110(4), 375-382. <https://doi.org/10.1016/j.envres.2010.02.008>
- Jindal, P., Bedi, J., Singh, R., Aulakh, R., & Gill, J. P. (2021). Epidemiological assessment of antibiotic residues in dairy farm milk and farm waste and water in northern India. *Environmental Science and Pollution Research*, 28(23), 29455-29466. <https://doi.org/10.1007/s11356-020-12057-4>
- Kabrite, S., Bou-Mitri, C., Fares, J. E. H., Hassan, H. F., & Boumosleh, J. M. (2019). Identification and dietary exposure assessment of tetracycline and penicillin residues in fluid milk, yogurt, and labneh: A cross-sectional study in Lebanon. *Veterinary World*, 12(4), 527-534. <https://doi.org/10.14202/vetworld.2019.527-534>
- Kang, J. H., Jin, J. H., & Kondo, F. (2005). False-positive outcome and drug residue in milk samples over withdrawal times. *Journal of Dairy Science*, 88(3), 908-913. [https://doi.org/10.3168/jds.S0022-0302\(05\)72757-0](https://doi.org/10.3168/jds.S0022-0302(05)72757-0)
- Kebede, G., Zenebe, T., Disassa, H., & Tolosa, T. (2014). *Review on Detection of Antimicrobial Residues in Raw Bulk Milk in Dairy Farms*. https://scholar.google.com/scholar_lookup?journal=Afr+J+Basic+Appl+Sci&title=Review+on+detection+of+antimicrobial+residues+in+raw+bulk+milk+in+dairy+farms&author=G+Kebede&author=T+Zenebe&author=H+Disassa&author=T+Tolosa&volume=6&issue=4&publication_year=2014&pages=87-97&
- Khanink, G. (2007). *Chemical contaminants in milk and public health concerns: A review*.

https://scholar.google.com/scholar_lookup?journal=Int+J+Dairy+Sci&title=Chemical+contaminants+in+milk+and+public+health+concerns:+A+review&author=GRJ+Khanik&volume=2&issue=2&publication_year=2007&pages=104-15&

Khor, G. L., Chee, W. S., Shariff, Z. M., Poh, B. K., Arumugam, M., Rahman, J. A., & Theobald, H. E. (2011). High prevalence of vitamin D insufficiency and its association with BMI-for-age among primary school children in Kuala Lumpur, Malaysia. *BMC Public Health*, *11*(1), 95. <https://doi.org/10.1186/1471-2458-11-95>

Kyriakides, D., Lazaris, A. C., Arsenoglou, K., Emmanouil, M., Kyriakides, O., Kavantzias, N., & Panderi, I. (2020). Dietary Exposure Assessment of Veterinary Antibiotics in Pork Meat on Children and Adolescents in Cyprus. *Foods (Basel, Switzerland)*, *9*(10), 1479. <https://doi.org/10.3390/foods9101479>

Lairmore, M. D., Alexander, A. F., Powers, B. E., Milisen, W. B., McChesney, A. E., & Spraker, T. S. (1984). Oxytetracycline-associated nephrotoxicosis in feedlot calves. *Journal of the American Veterinary Medical Association*, *185*(7), 793-795.

Li, N., Ho, K. W. K., Ying, G.-G., & Deng, W.-J. (2017). Veterinary antibiotics in food, drinking water, and the urine of preschool children in Hong Kong. *Environment International*, *108*, 246-252. <https://doi.org/10.1016/j.envint.2017.08.014>

Lima, L. M., Silva, B. N. M. da, Barbosa, G., & Barreiro, E. J. (2020). β -lactam antibiotics: An overview from a medicinal chemistry perspective. *European*

Journal of Medicinal Chemistry, 208, 112829.

<https://doi.org/10.1016/j.ejmech.2020.112829>

Madera-Vergara, P. C. (2020). *Determinación de residualidad de tetraciclinas en leche de fincas en el resguardo San Andrés de Sotavento* [UNIVERSIDAD ANTONIO NARIÑO].
http://repositorio.uan.edu.co/bitstream/123456789/2701/1/2020.T.G_PauloCesarMaderaVergara.pdf

Manual-MSD, M. (2022). *β -Lactam Antibiotics—Pharmacology* [https://www.msdrvetermanual.com/pharmacology/antibacterial-agents/%CE%B2-lactam-antibiotics]. MSD Veterinary Manual.
<https://www.msdrvetermanual.com/pharmacology/antibacterial-agents/%CE%B2-lactam-antibiotics>

Marangoni, F., Pellegrino, L., Verduci, E., Ghiselli, A., Bernabei, R., Calvani, R., Cetin, I., Giampietro, M., Perticone, F., Piretta, L., Giacco, R., La Vecchia, C., Brandi, M. L., Ballardini, D., Banderali, G., Bellentani, S., Canzone, G., Cricelli, C., Faggiano, P., ... Poli, A. (2019). Cow's Milk Consumption and Health: A Health Professional's Guide. *Journal of the American College of Nutrition*, 38(3), 197-208.
<https://doi.org/10.1080/07315724.2018.1491016>

Marth, E. H., & Ellickson, B. E. (1959). ANTIBIOTIC RESIDUES IN MILK AND MILK PRODUCTS—A REVIEW. *Journal of Food Protection*, 22(8), 241-249. <https://doi.org/10.4315/0022-2747-22.8.241>

Martins, M. T., Barreto, F., Hoff, R. B., Jank, L., Arsand, J. B., Motta, T. M. C., & Schapoval, E. E. S. (2016). Multiclass and multi-residue determination of antibiotics in bovine milk by liquid chromatography–tandem mass

- spectrometry: Combining efficiency of milk control and simplicity of routine analysis. *International Dairy Journal*, 59, 44-51.
<https://doi.org/10.1016/j.idairyj.2016.02.048>
- McHaffie, J. (2012). *Dirofilaria immitis* and *Wolbachia pipientis*: A thorough investigation of the symbiosis responsible for canine heartworm disease. *Parasitology Research*, 110(2), 499-502. <https://doi.org/10.1007/s00436-011-2644-5>
- MINAGRI. (2017). *Reglamento de leche y productos lácteos*.
http://www.digesa.minsa.gob.pe/orientacion/DS_7_2017_MINAGRI.pdf
- Mirlohi, M., Aalipour, F., & Jalali, M. (2013). Prevalence of antibiotic residues in commercial milk and its variation by season and thermal processing methods. *International Journal of Environmental Health Engineering*, 2, 41. <https://doi.org/10.4103/2277-9183.122429>
- Mitchell, J. M., Griffiths, M. W., McEwen, S. A., McNab, W. B., & Yee, A. J. (1998). Antimicrobial drug residues in milk and meat: Causes, concerns, prevalence, regulations, tests, and test performance. *Journal of Food Protection*, 61(6), 742-756. <https://doi.org/10.4315/0362-028x-61.6.742>
- Moghadam, M. M., Amiri, M., Riabi, H. R. A., & Riabi, H. R. A. (2016). Evaluation of Antibiotic Residues in Pasteurized and Raw Milk Distributed in the South of Khorasan-e Razavi Province, Iran. *Journal of Clinical and Diagnostic Research: JCDR*, 10(12), FC31-FC35.
<https://doi.org/10.7860/JCDR/2016/21034.9034>
- Nisha, A. (2008). *Antibiotic residues—A global health hazard*.
<https://citeseerx.ist.psu.edu/document?repid=rep1&type=pdf&doi=886082f6704229c0b5a65e65fb2adfb6e1df7e29>

- Nouws, J. F., Smulders, A., & Rappalini, M. (1990). A comparative study on irritation and residue aspects of five oxytetracycline formulations administered intramuscularly to calves, pigs and sheep. *The Veterinary Quarterly*, 12(3), 129-138.
<https://doi.org/10.1080/01652176.1990.9694257>
- Ormerod, A. D., Reid, T. M., & Main, R. A. (1987). Penicillin in milk—Its importance in urticaria. *Clinical Allergy*, 17(3), 229-234.
<https://doi.org/10.1111/j.1365-2222.1987.tb02007.x>
- Ortiz Z., C., Vera A., R., & Cayro Ch., J. (2008a). Frecuencia de β -lactámicos y tetraciclinas en leche fresca en la Cuenca de Arequipa. *Revista de Investigaciones Veterinarias del Perú*, 19(2), 140-143.
- Ortiz Z., C., Vera A., R., & Cayro Ch., J. (2008b). Frecuencia de β -lactámicos y tetraciclinas en leche fresca en la Cuenca de Arequipa. *Revista de Investigaciones Veterinarias del Perú*, 19(2), 140-143.
- Orwa, J. D., Matofari, J. W., Muliro, P. S., & Lamuka, P. (2017). Beyen. *International Journal of Food Contamination*, 4(1), 5.
<https://doi.org/10.1186/s40550-017-0050-1>
- Pérez-Pérez, F. J., & Hanson, N. D. (2002). Detection of plasmid-mediated AmpC beta-lactamase genes in clinical isolates by using multiplex PCR. *Journal of Clinical Microbiology*, 40(6), 2153-2162.
<https://doi.org/10.1128/JCM.40.6.2153-2162.2002>
- Prescott, J. F. (2013). Beta-lactam Antibiotics. En *Antimicrobial Therapy in Veterinary Medicine* (pp. 133-152). John Wiley & Sons, Ltd.
<https://doi.org/10.1002/9781118675014.ch8>

- Pumphrey, R. S. (2000). Lessons for management of anaphylaxis from a study of fatal reactions. *Clinical and Experimental Allergy: Journal of the British Society for Allergy and Clinical Immunology*, 30(8), 1144-1150. <https://doi.org/10.1046/j.1365-2222.2000.00864.x>
- Quintanilla, P., Beltrán, M. C., Peris, B., Rodríguez, M., & Molina, M. P. (2018). Antibiotic residues in milk and cheeses after the off-label use of macrolides in dairy goats. *Small Ruminant Research*, 167, 55-60. <https://doi.org/10.1016/j.smallrumres.2018.08.008>
- Rahman, Md. S., Hassan, M. M., & Chowdhury, S. (2021a). Determination of antibiotic residues in milk and assessment of human health risk in Bangladesh. *Heliyon*, 7(8), e07739. <https://doi.org/10.1016/j.heliyon.2021.e07739>
- Rahman, Md. S., Hassan, M. M., & Chowdhury, S. (2021b). Determination of antibiotic residues in milk and assessment of human health risk in Bangladesh. *Heliyon*, 7(8), e07739. <https://doi.org/10.1016/j.heliyon.2021.e07739>
- Raison-Peyron, N., Messaad, D., Bousquet, J., & Demoly, P. (2001). Anaphylaxis to beef in penicillin-allergic patient. *Allergy*, 56(8), 796-797. <https://doi.org/10.1034/j.1398-9995.2001.056008796.x>
- Rama, A., Lucatello, L., Benetti, C., Galina, G., & Bajraktari, D. (2017). Assessment of antibacterial drug residues in milk for consumption in Kosovo. *Journal of Food and Drug Analysis*, 25(3), 525-532. <https://doi.org/10.1016/j.jfda.2016.07.007>

- Riond, J. L., & Riviere, J. E. (1989). Effects of tetracyclines on the kidney in cattle and dogs. *Journal of the American Veterinary Medical Association*, 195(7), 995-997.
- Rosqvist, F., Smedman, A., Lindmark-Månsson, H., Paulsson, M., Petrus, P., Straniero, S., Rudling, M., Dahlman, I., & Risérus, U. (2015). Potential role of milk fat globule membrane in modulating plasma lipoproteins, gene expression, and cholesterol metabolism in humans: A randomized study¹. *The American Journal of Clinical Nutrition*, 102(1), 20-30. <https://doi.org/10.3945/ajcn.115.107045>
- Rossi, R., Saluti, G., Moretti, S., Diamanti, I., Giusepponi, D., & Galarini, R. (2018a). Multiclass methods for the analysis of antibiotic residues in milk by liquid chromatography coupled to mass spectrometry: A review. *Food Additives & Contaminants. Part A, Chemistry, Analysis, Control, Exposure & Risk Assessment*, 35(2), 241-257. <https://doi.org/10.1080/19440049.2017.1393107>
- Rossi, R., Saluti, G., Moretti, S., Diamanti, I., Giusepponi, D., & Galarini, R. (2018b). Multiclass methods for the analysis of antibiotic residues in milk by liquid chromatography coupled to mass spectrometry: A review. *Food Additives & Contaminants. Part A, Chemistry, Analysis, Control, Exposure & Risk Assessment*, 35(2), 241-257. <https://doi.org/10.1080/19440049.2017.1393107>
- Ruegg, P. (2013). *Antimicrobial Residues and Resistance: Understanding and Managing Drug Usage on Dairy Farms*. Engormix. https://en.engormix.com/dairy-cattle/antimicrobials-cattle/antimicrobial-residues-resistance-understanding_a35788/

- Sachi, S., Ferdous, J., Sikder, M. H., & Azizul Karim Hussani, S. M. (2019a). Antibiotic residues in milk: Past, present, and future. *Journal of Advanced Veterinary and Animal Research*, 6(3), 315-332. <https://doi.org/10.5455/javar.2019.f350>
- Sachi, S., Ferdous, J., Sikder, M. H., & Azizul Karim Hussani, S. M. (2019b). Antibiotic residues in milk: Past, present, and future. *Journal of Advanced Veterinary and Animal Research*, 6(3), 315-332. <https://doi.org/10.5455/javar.2019.f350>
- Sahoo, S., Behera, M. R., Mishra, B., Sahoo, P., & Kar, S. (2023). Antibiotic-resistant bacteria in bovine milk in India. *Journal of Advanced Veterinary and Animal Research*, 10(1), 21-29. <https://doi.org/10.5455/javar.2023.j648>
- Salas Z., P., Calle E., S., Falcón T., N., Pinto J., C., & Espinoza B., J. (2013). Determinación de residuos de antibióticos betalactámicos mediante un ensayo inmunoenzimático en leche de vacas tratadas contra mastitis. *Revista de Investigaciones Veterinarias del Perú*, 24(2), 252-254.
- Schaefer, C., Amoura-Elefant, E., Vial, T., Ornoy, A., Garbis, H., Robert, E., Rodriguez-Pinilla, E., Pexieder, T., Prapas, N., & Merlob, P. (1996). Pregnancy outcome after prenatal quinolone exposure. Evaluation of a case registry of the European Network of Teratology Information Services (ENTIS). *European Journal of Obstetrics, Gynecology, and Reproductive Biology*, 69(2), 83-89. [https://doi.org/10.1016/0301-2115\(95\)02524-3](https://doi.org/10.1016/0301-2115(95)02524-3)
- Seelig, D. M., Whittemore, J. C., Lappin, M. R., Myers, A. M., & Avery, P. R. (2008). Goitrous hypothyroidism associated with treatment with trimethoprim-sulfamethoxazole in a young dog. *Journal of the American*

- Veterinary Medical Association*, 232(8), 1181-1185.
<https://doi.org/10.2460/javma.232.8.1181>
- Shamsuddin, M., Alam, M. M., Hossein, M. S., Goodger, W. J., Bari, F. Y., Ahmed, T. U., Hossain, M. M., & Khan, A. H. M. S. I. (2007). Participatory rural appraisal to identify needs and prospects of market-oriented dairy industries in Bangladesh. *Tropical Animal Health and Production*, 39(8), 567-581. <https://doi.org/10.1007/s11250-007-9062-9>
- Shendurse, A. M., & Khedkar, C. D. (2016). Lactose. En B. Caballero, P. M. Finglas, & F. Toldrá (Eds.), *Encyclopedia of Food and Health* (pp. 509-516). Academic Press. <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-384947-2.00415-3>
- Singh, S., Shukla, S., Tandia, N., Kumar, N., & Paliwal, R. (2014). *Antibiotic residues: A global challenge*. https://scholar.google.com/scholar_lookup?journal=Pharma+Sci+Monitor&title=Antibiotic+residues:+a+global+challenge&author=S+Singh&author=S+Shukla&author=N+Tandia&author=N+Kumar&author=R+Paliwal&volume=5&issue=3&publication_year=2014&pages=184-97&
- Sumano-Lopez, H., & Ocampo-Camberos, L. (2007). *Farmacología Veterinaria*. Scribd. <https://es.scribd.com/doc/55938774/Farmacologia-Veterinaria-Tercera-Edicion-Sumano-Ocampo>
- Taylor, M. W., & MacGibbon, A. K. H. (2011). Milk Lipids | Fatty Acids. En J. W. Fuquay (Ed.), *Encyclopedia of Dairy Sciences (Second Edition)* (pp. 655-659). Academic Press. <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-374407-4.00332-0>

- Toribio, R. E., Bain, F. T., Mrad, D. R., Messer, N. T., Sellers, R. S., & Hinchcliff, K. W. (1998). Congenital defects in newborn foals of mares treated for equine protozoal myeloencephalitis during pregnancy. *Journal of the American Veterinary Medical Association*, 212(5), 697-701.
- Torres, S. M. F., McKeever, P. J., & Johnston, S. D. (1996). Hypothyroidism in a dog associated with trimethoprim-sulphadiazine therapy. *Veterinary Dermatology*, 7(2), 105-108. <https://doi.org/10.1111/j.1365-3164.1996.tb00234.x>
- Trepanier, L. A. (2004). Idiosyncratic toxicity associated with potentiated sulfonamides in the dog. *Journal of Veterinary Pharmacology and Therapeutics*, 27(3), 129-138. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2885.2004.00576.x>
- Tsagkaris, A. S., Nelis, J. L. D., Ross, G. M. S., Jafari, S., Guercetti, J., Kopper, K., Zhao, Y., Rafferty, K., Salvador, J. P., Migliorelli, D., Salentijn, G. IJ., Campbell, K., Marco, M. P., Elliot, C. T., Nielen, M. W. F., Pulkrabova, J., & Hajslova, J. (2019). Critical assessment of recent trends related to screening and confirmatory analytical methods for selected food contaminants and allergens. *TrAC Trends in Analytical Chemistry*, 121, 115688. <https://doi.org/10.1016/j.trac.2019.115688>
- Twedt, D. C., Diehl, K. J., Lappin, M. R., & Getzy, D. M. (1997). Association of hepatic necrosis with trimethoprim sulfonamide administration in 4 dogs. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, 11(1), 20-23. <https://doi.org/10.1111/j.1939-1676.1997.tb00068.x>
- Van den Meersche, T., Van Pamel, E., Van Poucke, C., Herman, L., Heyndrickx, M., Rasschaert, G., & Daeseleire, E. (2016). Development, validation and

application of an ultra high performance liquid chromatographic-tandem mass spectrometric method for the simultaneous detection and quantification of five different classes of veterinary antibiotics in swine manure. *Journal of Chromatography. A*, 1429, 248-257. <https://doi.org/10.1016/j.chroma.2015.12.046>

Vásquez, J. (2017). *Antibióticos β -lactámicos y tetraciclinas en la leche cruda comercializada en los mercados de la ciudad de chota – cajamarca 2017*. <https://repositorio.unc.edu.pe/bitstream/handle/20.500.14074/3134/Antib%C3%B3ticos%20CE%B2-Lact%C3%A1micos%20y%20Tetraciclinas%20en%20la%20leche%20cruda%20comercializada%20en%20los%20mercados%20de%20la%20.pdf?sequence=1>

Vercelli, C., Amadori, M., Gambino, G., & Re, G. (2023). A review on the most frequently used methods to detect antibiotic residues in bovine raw milk. *International Dairy Journal*, 144, 105695. <https://doi.org/10.1016/j.idairyj.2023.105695>

Vernet, G., Mary, C., Altmann, D. M., Doumbo, O., Morpeth, S., Bhutta, Z. A., & Klugman, K. P. (2014). Surveillance for antimicrobial drug resistance in under-resourced countries. *Emerging Infectious Diseases*, 20(3), 434-441. <https://doi.org/10.3201/EID2003.121157>

WHO. (2018). *Veterinary Drugs CODEXALIMENTARIUS FAO-WHO*.

Wright, G. D. (2007). The antibiotic resistome: The nexus of chemical and genetic diversity. *Nature Reviews. Microbiology*, 5(3), 175-186. <https://doi.org/10.1038/nrmicro1614>

Wu, Q., Zhu, Q., Liu, Y., Shabbir, M. A. B., Sattar, A., Peng, D., Tao, Y., Chen, D., Wang, Y., & Yuan, Z. (2019). A microbiological inhibition method for the rapid, broad-spectrum, and high-throughput screening of 34 antibiotic residues in milk. *Journal of Dairy Science*, *102*(12), 10825-10837. <https://doi.org/10.3168/jds.2019-16480>

YounSok, C. (2008). *Trimethoprm-sulfamethoxazole for the treatment of tear staining syndrome in dogs*. *25*(2), 115-118.

ANEXOS

Anexo 1: Encuesta

TÍTULO DEL PROYECTO DE TESIS:

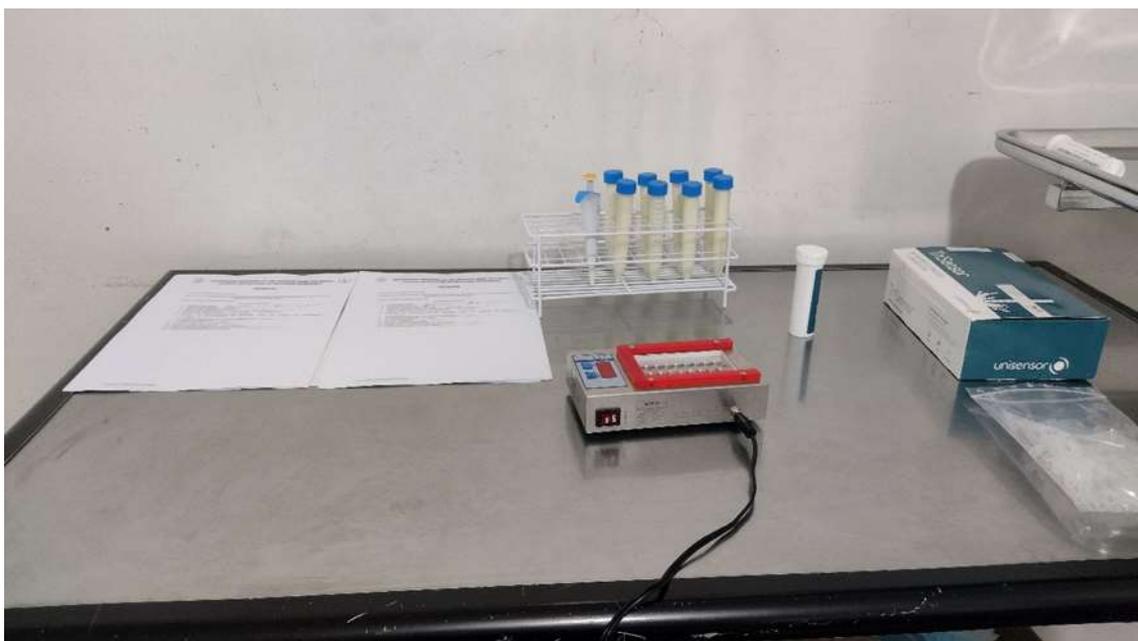
Residuos de Betalactámicos, Sulfonamidas y Tetraciclinas en leche de vaca que se expende en los mercados de la ciudad del Cusco.

TESISTA: GUIDO HUAMÁN LLOCLLA

ENCUESTA GENERAL

1. LUGAR (mercado): _____
2. Número de muestra: _____
3. Lugar de Procedencia de la leche: _____
4. Número de Kg de leche que vende por día: _____
5. Cuánto vale 1 Kg de leche: _____
6. ¿Conoce las consecuencias de consumir leche con residuos de antibióticos? _____
7. ¿Conoce el periodo de retiro de los antibióticos?: _____
8. ¿Es productor directo?: _____
9. ¿Es intermediario?: _____
10. ¿Realiza análisis de la leche?: _____
11. ¿Quién realiza el análisis y control de la leche?: _____
12. ¿Qué tipo de análisis de leche realiza?: _____

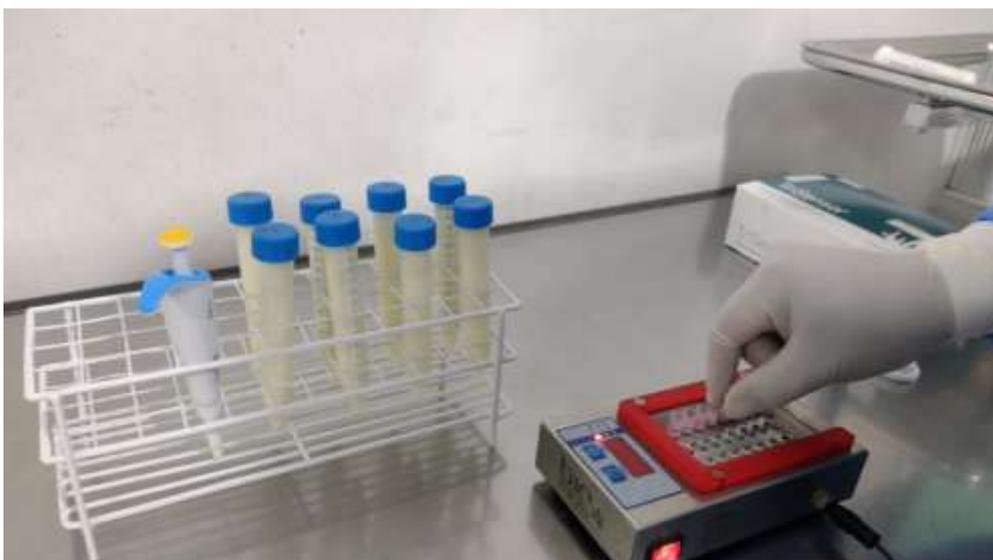
Anexo 2: Instalando equipo TriSensor



Anexo 3: Equipo TriSensor



Anexo 4: Colocar los micro pocillos en el equipo



Anexo 5: calibración de la micropipeta 200 μ L de leche



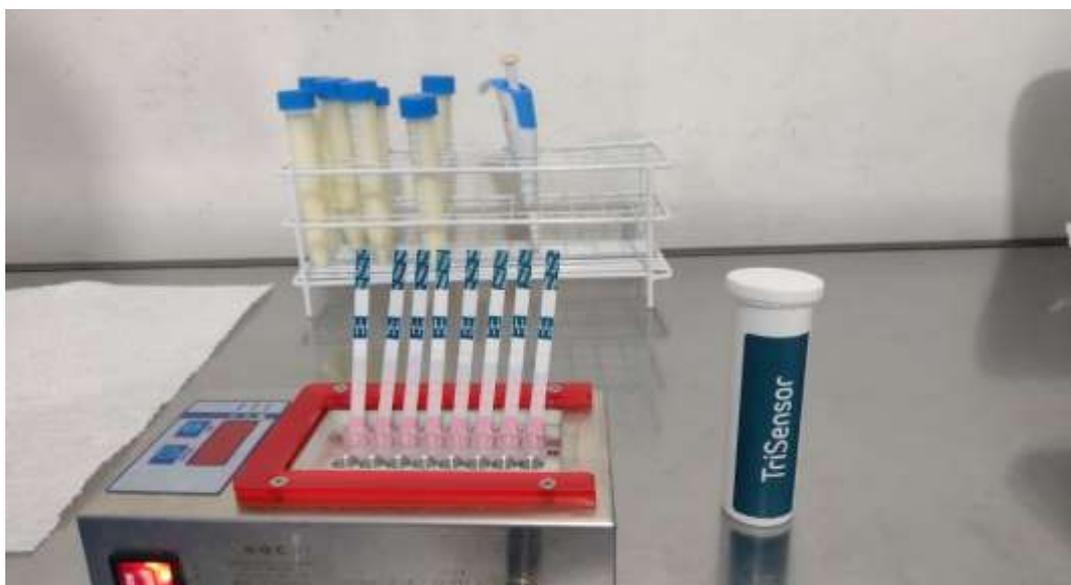
Anexo 5: colocando la muestra de leche en los micropocillos



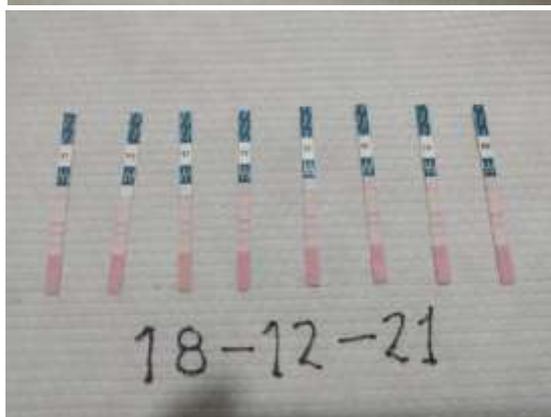
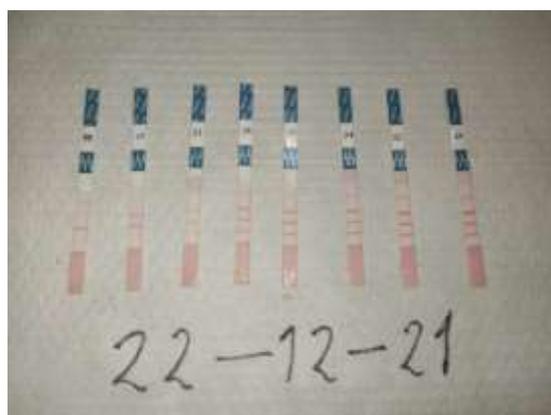
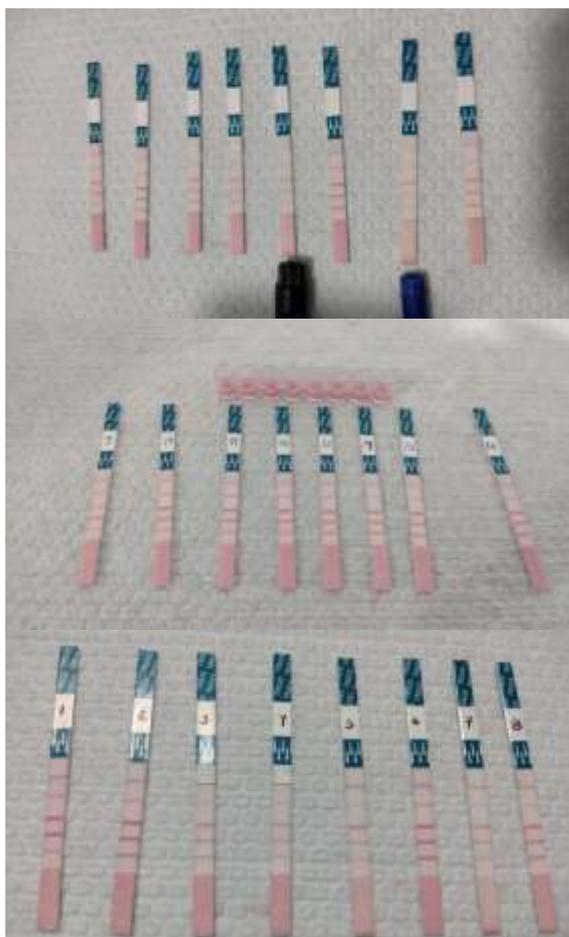
Anexo 6: Micropocillos homogenizados



Anexo 7: introducción de las tiras reactivas en los micropocillos



Anexo 8: lecturas de las tiras reactivas



Anexo 9: Trisensor Milk BTS MRL

Productos Lácteos

Es un ensayo rápido en formato de tirilla que detecta la contaminación de las muestras de leche por las betalactamasas, las tetraciclinas y las moléculas de sulfonamidas. La prueba puede usarse in situ para controles diarios o en laboratorios para el análisis de series de muestras de leche. Esta prueba no requiere ningún procesamiento de muestra, limpieza o extracción. Las betalactámicos, las tetraciclinas y las sulfonamidas son las tres familias de antibióticos más utilizadas para el tratamiento de infecciones en el ganado lechero.

Descripción: Es un ensayo rápido en formato de tirilla que detecta la contaminación de las muestras de leche por las betalactamasas, las tetraciclinas y las moléculas de sulfonamidas. La prueba puede usarse in situ para controles diarios o en laboratorios para el análisis de series de muestras de leche. Esta prueba no requiere ningún procesamiento de muestra, limpieza o extracción. Las betalactámicos, las tetraciclinas y las sulfonamidas son las tres familias de antibióticos más utilizadas para el tratamiento de infecciones en el ganado lechero.



Esta prueba múltiple es un ensayo de Flujo Lateral utilizando receptores específicos y anticuerpos monoclonales específicos. Los resultados se visualizan en tres líneas de captura específicas por el uso de conjugados de oro coloidales. Una línea de control dinámico refleja el uso correcto de la prueba y excluye resultados inválidos potenciales. Esta línea de control sirve también para establecer el valor límite para la interpretación de cada prueba.

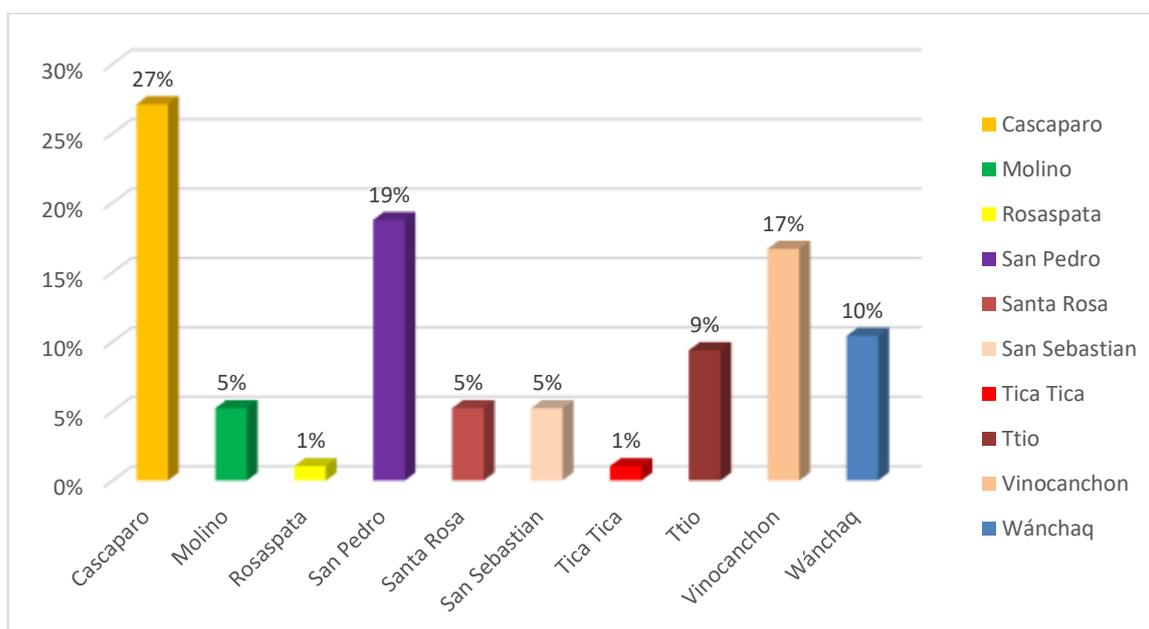
Modo de Uso:

1. Con una micro pipeta se debe tomar 200 μ L de muestra y mezclar en el pocillo hasta que la leche este homogénea y completamente disuelto el reactivo.
2. A continuación, programar el incubador Heatsensor-DUO en la opción de TRI e incubar la muestra a 40°C por el lapso de 3 minutos.
3. Al término de 3 minutos, se abrirá automáticamente la compuerta que sostiene la tira reactiva (trisensor) en el incubador, e ingresará la tira reactiva al pocillo y continuará con la incubación por el lapso de 3 minutos.
4. Una vez transcurrido este tiempo el equipo indicará que la incubación finalizó emitiendo un sonido de alerta.

5. Finalmente retirar la tira reactiva del pocillo y visualizar el resultado.

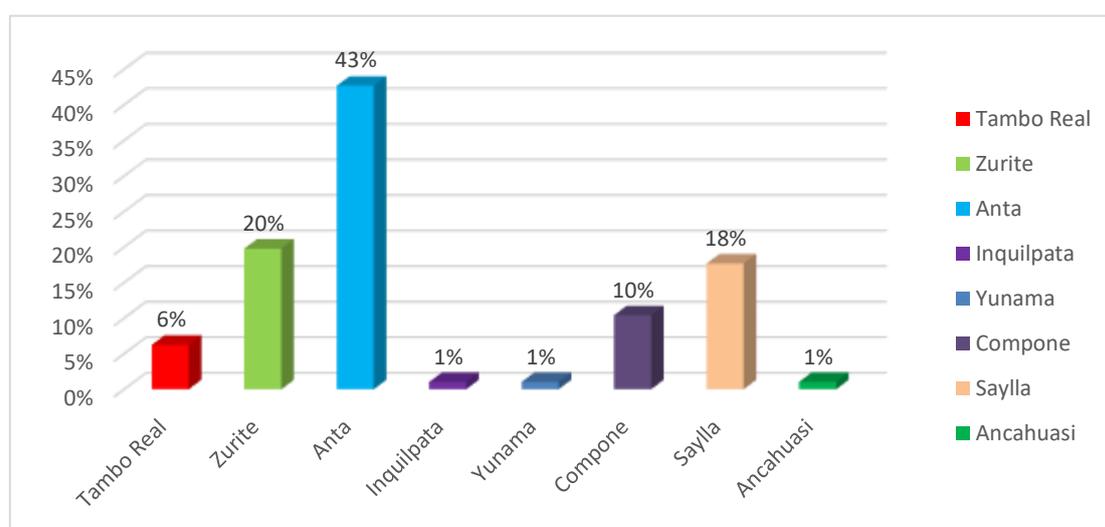
Anexo 10: Descripción de los principales mercados en los distintos distritos de Cusco

| Mercado | | |
|---------------|------------|-------------|
| | Frecuencia | Porcentaje |
| Cascaparo | 26 | 27% |
| Molino | 5 | 5% |
| Rosaspata | 1 | 1% |
| San Pedro | 18 | 19% |
| Santa Rosa | 5 | 5% |
| San Sebastián | 5 | 5% |
| Tica Tica | 1 | 1% |
| Ttio | 9 | 9% |
| Vinocanchon | 16 | 17% |
| Wánchaq | 10 | 10% |
| Total | 96 | 100% |



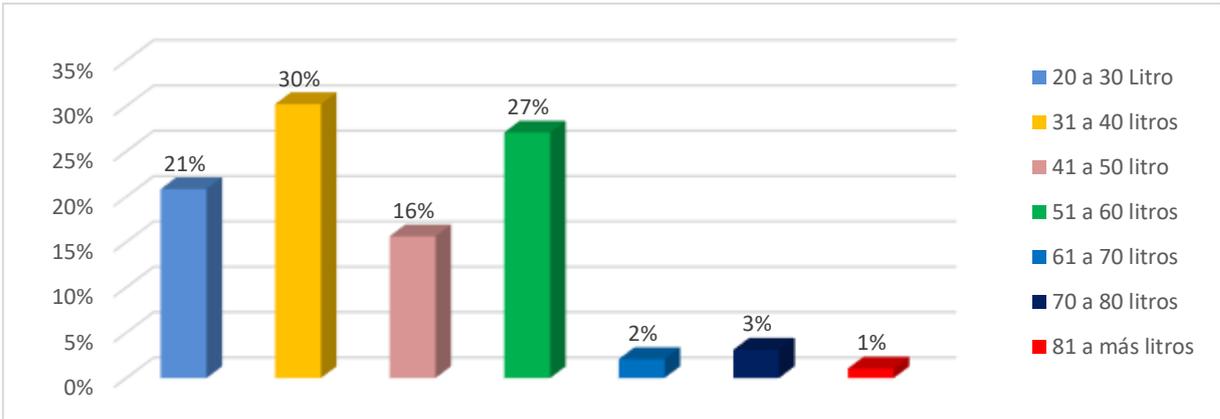
Anexo 11: Lugar de procedencia de la Leche

| Lugar de procedencia | | |
|----------------------|------------|-------------|
| | Frecuencia | Porcentaje |
| Tambo Real | 6 | 6% |
| Zurite | 19 | 20% |
| Anta | 41 | 43% |
| Inquilpata | 1 | 1% |
| Yunama | 1 | 1% |
| Compone | 10 | 10% |
| Saylla | 17 | 18% |
| Ancahuasi | 1 | 1% |
| Total | 96 | 100% |



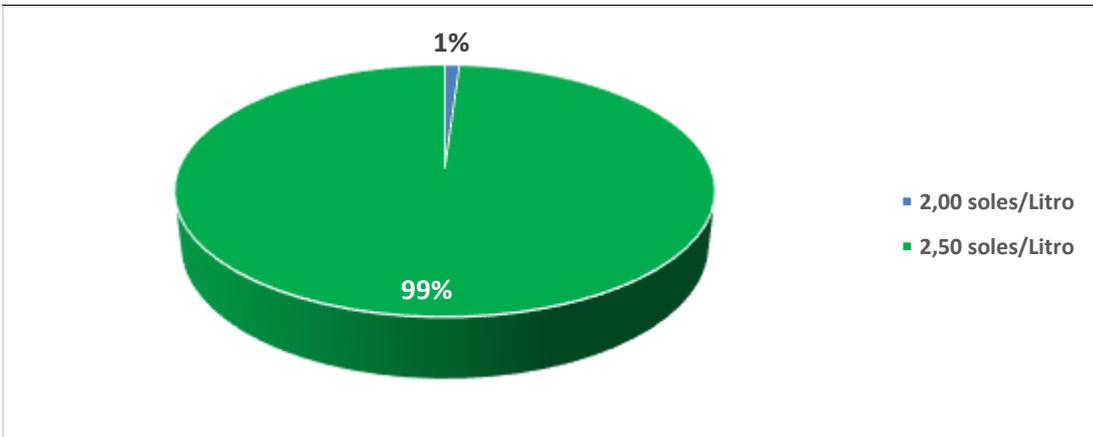
Anexo 12: Descripción del total de leche vendido en promedio por día (Litros)

| | Frecuencia | Porcentaje |
|-----------------|------------|-------------|
| 20 a 30 Litro | 20 | 21% |
| 31 a 40 litros | 29 | 30% |
| 41 a 50 litro | 15 | 16% |
| 51 a 60 litros | 26 | 27% |
| 61 a 70 litros | 2 | 2% |
| 70 a 80 litros | 3 | 3% |
| 81 a más litros | 1 | 1% |
| Total | 96 | 100% |



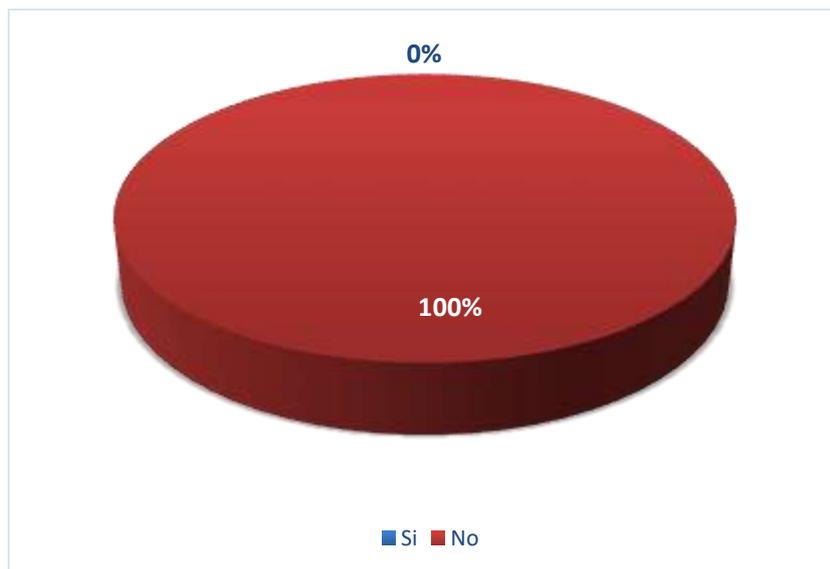
Anexo 13: Descripción del precio promedio por día de la Leche (soles/Litro)

| Precio (Soles/Litro) | | | |
|----------------------|------------------|------------|------------|
| | | Frecuencia | Porcentaje |
| Válido | 2,00 soles/Litro | 1 | 1% |
| | 2,50 soles/Litro | 95 | 99% |
| Total | | 96 | 100% |



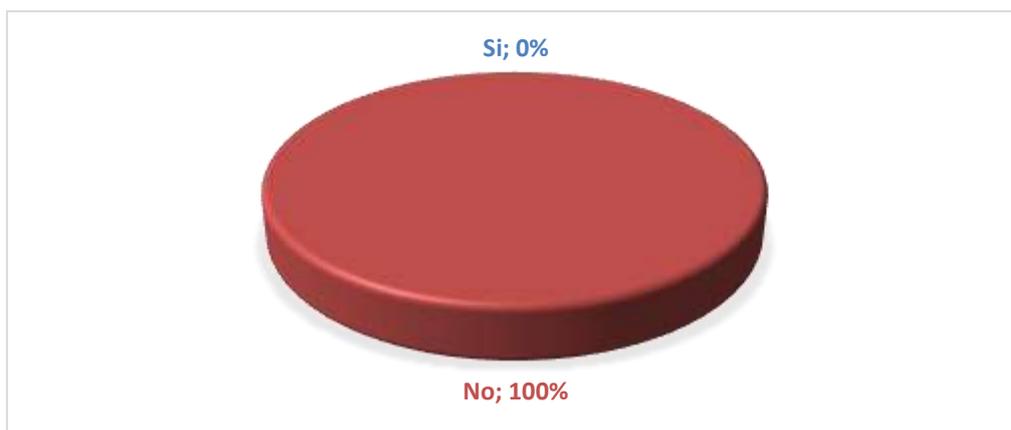
Anexo 14: Conocimiento sobre las consecuencias de consumir residuos de antibióticos en la leche

| Conoce las consecuencias de consumir residuos de antibióticos en la leche | | | |
|---|----|------------|------------|
| | | Frecuencia | Porcentaje |
| Válido | Si | 0 | 0% |
| | No | 96 | 100% |



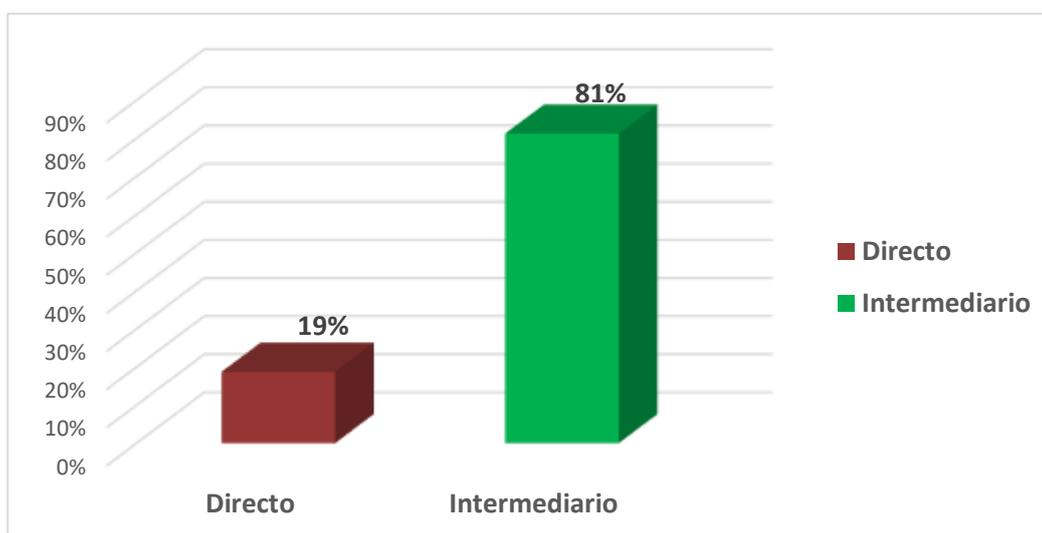
Anexo 15: Conocimiento del periodo de los antibióticos en la leche

| Conoce el periodo de permanencia de los antibióticos en la leche | | | |
|---|----|------------|------------|
| | | Frecuencia | Porcentaje |
| Válido | Si | 0 | 0% |
| | No | 96 | 100% |



Anexo 16: Descripción del tipo de productor de Leche

| Tipo de Productor | | |
|-------------------|------------|------------|
| | Frecuencia | Porcentaje |
| Directo | 18 | 19% |
| Intermediario | 78 | 81% |
| Total | 96 | 100% |



Anexo 17: Descripción sobre si realizas análisis y control de la leche

| Realiza análisis y control de leche | | |
|-------------------------------------|------------|------------|
| | Frecuencia | Porcentaje |
| Si | 0 | 0% |
| No | 96 | 100% |

