



Universidad Científica del Sur

Facultad de Ciencias Veterinarias y Biológicas

Carrera de Medicina Veterinaria y Zootecnia

“DETERMINACIÓN DE RESIDUOS DE ANTIBIÓTICOS EN
MÚSCULO, HÍGADO Y RIÑÓN DE CUY DE CRIANZA INTENSIVA
EN CUATRO CIUDADES DEL PERÚ”

Tesis para optar por el título profesional de:
MÉDICO VETERINARIO ZOOTECNISTA

JUANA LIZETTE AMPUERO RIEGA

BACHILLER EN MEDICINA VETERINARIA Y ZOOTECNIA

LIMA – PERÚ

2018

Acta de Sustentación de Tesis

Siendo las 18:00 horas del 03 de Octubre de 2018, en el Auditorio del Campus Villa I, bajo la presencia del jurado examinador nombrado por **Resolución Directoral Académica de Carrera N° 091-DACMVZ-DAFCVB-U. CIENTÍFICA-2018**, presidido por el Dr. César Lázaro De La Torre, M.V. Juan Raúl Zegarra Valencia, M.V. Gonzalo Harry Silva Trego y el Mg. Siever Miguel Morales Cauti como Director – Observador. Se procedió en acto público a la sustentación de la tesis **“DETERMINACIÓN DE RESIDUOS DE ANTIBIÓTICOS EN MÚSCULO, HÍGADO Y RIÑÓN DE CUY DE CRIANZA INTENSIVA EN CUATRO CIUDADES DEL PERÚ”**.

El presidente concedió el uso de la palabra a la Bachiller en Medicina Veterinaria y Zootecnia **Ampuero Riega Juana Lizette**, para la sustentación de su tesis. Luego de la exposición, la bachiller absolvió las preguntas del Jurado y del público asistente.

El Jurado acordó otorgarle la nota de:

..... **Dieciocho** (18)

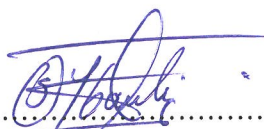
El presidente del Jurado dio por culminado el acto de sustentación y levantó la sesión a las 19:00hrs.



.....
Dr. César Lázaro De La Torre
Presidente



.....
M.V. Gonzalo Harry Silva Trego
Miembro



.....
Mg. Siever Miguel Morales Cauti
Director - Observador

*A mi hermana Sophia, por el
esfuerzo y apoyo brindado
estos 5 años de estudios. Eres
la mejor, te amo.*

AGRADECIMIENTOS

A Dios, por cada bendición otorgada.

A mis padres por su apoyo y paciencia en todo el transcurso de mis estudios.

A mi novio por ser el mejor compañero, amigo, consejero y por ser parte de esta nueva etapa de mi vida.

A mi Director de tesis Mg. Siever Morales Cauti por el compromiso, dirección y apoyo constante en el desarrollo de esta investigación.

ÍNDICE

RESUMEN	6
ABSTRACT	7
I. INTRODUCCIÓN	8
II. REVISIÓN BIBLIOGRÁFICA	10
2.1. Crianza de cuyes en el Perú	10
2.2. Sistemas de producción	11
2.2.1. Sistema de crianza familiar	11
2.2.2. Sistema de crianza familiar – comercial	11
2.2.3. Sistema de crianza comercial	12
2.3. Enfermedades infecciosas más frecuentes	12
2.3.1. Salmonelosis	12
2.3.2. Linfadenitis cervical	13
2.3.3. Procesos neumónicos	14
2.4. Antibióticos más usados	14
2.4.1. Enrofloxacin	14
2.4.2. Cefalexina	16
2.4.3. Oxitetraciclina	17
2.4.4. Sulfamidas – Trimetoprim	18
2.5. Resistencia a antibióticos	19
2.6. Importancia de la presencia de residuos de antibióticos en alimentos de origen animal en la salud pública	21
2.7. Efectos de los residuos de antibióticos en alimentos sobre la salud pública.	21
2.8. Inocuidad alimentaria	23
2.9. Legislación vigente para los residuos de antibióticos	24
2.10. Métodos de laboratorio de detección de residuos	25
III. MATERIALES Y MÉTODOS	28
3.1. Lugar de estudio y evaluación	28
3.2. Población muestral	28
3.3. Toma y remisión de muestras	29

3.4. Procesamiento de muestras	29
3.5. Análisis de datos	31
IV. RESULTADOS	32
V. DISCUSIÓN	37
VI. CONCLUSIÓN	40
VII. RECOMENDACIONES	41
VIII. BIBLIOGRAFÍA	42

RESUMEN

El objetivo del presente estudio fue determinar la presencia de residuos de antibióticos en hígado, riñón y músculo de cuy de crianza intensiva en cuatro ciudades del Perú. Para ello se evaluaron 410 muestras de carcasas, evaluando de cada una de ellas hígado, riñón y músculo, estas se colectaron en la etapa de oreo en expendio, fueron colocadas en bolsas con cierre hermético a una temperatura de refrigeración, para luego transportarlas al laboratorio de Microbiología y Microscopía para su procesamiento. La técnica microbiológica de difusión en agar fue la utilizada y como cepa sensible a *Bacillus subtilis* ATCC 6633; se utilizó como control positivo un disco comercial de enrofloxacin de 5 µg de potencia. Luego de la incubación por 24 horas a 37°C de las placas procesadas, se midió el diámetro de los halos de inhibición bacteriana, con la regla de Kirby-Bauer, este dato es de tipo numérico y se representa en milímetros. Se obtuvo presencia de halos de inhibición al crecimiento bacteriano en las muestras de riñón con 28.54% (117/410), de músculo con 27.07% (111/410), y de hígado con 26.59% (109/410) de muestras positivas. Existe presencia de antibióticos en músculo, hígado y riñón de carcasa de cuy en expendio para el consumo humano en tres ciudades del Perú.

Palabras clave: Residuos, antibióticos, carcasa, cuy.

ABSTRACT

The present study aimed to determine the presence of antibiotic residues in the liver, kidney and muscle of intensive breeding guinea pigs in four cities of Peru. To this end, 410 samples of carcasses were evaluated, evaluating liver, kidney and muscle, which were collected in the sale stage at retail, placed in bags with a hermetic closure at a refrigeration temperature, and then transported to the laboratory of Microbiology and Microscopy for its processing. The agar microbiological diffusion technique was used and as a strain sensitive to *Bacillus subtilis* ATCC 6633; a commercial disc of enrofloxacin of 5 µg of potency was used as a positive control. After incubation for 24 hours at 37 ° C of the processed plates, we proceeded to measure the diameter of the zones of bacterial inhibition, with the rule of Kirby Bauer, this data is numerical and is represented in millimeters. Halos of inhibition to bacterial growth were obtained in kidney samples with 28.54% (117/410), of muscle with 27.07% (111/410), and of liver with 26.59% (109/410) of positive samples. There is presence of antibiotics in muscle, liver and kidney of guinea pig carcass in sale for human consumption in three cities of Peru.

Keywords: Residues, antibiotics, carcass, guinea pig.

I. INTRODUCCIÓN

El cuy es una especie endémica de la región andina, y es para los pobladores de bajos recursos una importante fuente de proteína animal. Actualmente, la especie tiene ventajas que permiten una mayor explotación y por lo tanto su consumo en diferentes ciudades del Perú.

La crianza de esta especie en el país es una buena opción que contribuye al aumento de la producción y consumo de proteína animal, generar empleo sobre todo para las poblaciones menos favorecidas y disminuir la migración de estas poblaciones. Para el INEI en el 2009, representó la tercera especie de acuerdo a los índices de comercialización (15.8%) a nivel nacional, siendo su frecuencia de crianza más significativa en la sierra (16.7%), seguido por la selva (14.2%), y costa (11.4%). En la actualidad, este sistema de producción se ha dinamizado aún más; a pesar de ello, presenta obstáculos en lo relacionado a la sanidad en los diferentes niveles de producción.

Esta especie es sensible a padecer patologías perjudicando su productividad, generando morbilidad y mortalidad. Por lo que, el uso de antibióticos se ha convertido en un arma esencial frente a muchas enfermedades, siendo éstos usados por los productores a veces de manera inadecuada, considerándose una de las causas de la presencia de residuos de drogas en carne, vísceras y subproducto animal.

Es por esta razón se creó una norma sanitaria donde se registran los límites máximos de residuos de antibióticos, que permite identificar si un

producto de origen animal es inocuo y de esta manera controlar el uso y residualidad de los antibióticos en los animales de producción.

Sin una vigilancia sanitaria adecuada en los productos animales destinados al consumo humano, los residuos de los medicamentos usados profilácticamente pueden llegar a ser consumidos a través de la cadena alimenticia, provocando reacciones alérgicas, resistencia bacteriana y otras formas de toxicidad aguda. Por ello, es importante realizar estudios que permitan determinar la presencia de sustancias antibacterianas, que faciliten la toma de decisiones y la prevención de la salud pública de las poblaciones consumidoras.

II. REVISIÓN BIBLIOGRÁFICA

2.1. Crianza de cuyes en el Perú

Según Salinas (2002), el cuy (*Cavia porcellus*) es un mamífero roedor originario de la región andina de América, y se constituye ancestralmente como la principal base proteica de origen animal en la dieta de los pobladores andinos. Se caracterizan por su gran rusticidad, capacidad de adaptación a diferentes ecosistemas, corto ciclo biológico y buena fertilidad (p. 135).

La innovación de la tecnología en la crianza de esta especie en el Perú ha mejorado conforme han pasado los años, considerándose una fuente importante proteína animal, y recursos económicos para los pobladores (Kajjat, 2004).

Esta actividad en el Perú, se realiza primordialmente en forma de crianza familiar; no obstante, la crianza intensiva y comercial se ha venido difundiendo en la última década, dado que el consumo de su carne se ha multiplicado en el mercado interno y externo (Chauca *et al.*, 1994). El cuy se considera una importante fuente nutritiva, así como una excelente fuente de ganancia económica por su simplicidad de crianza (Aliaga, 1993). El avance tecnológico en la crianza familiar de cuyes ha permitido crear pequeñas empresas, las cuales han incrementado su producción gracias a la disponibilidad de piso forrajero y su intenso manejo responsable (Chauca *et al.*, 2006).

En cuanto al consumo de carne de cuy en el Perú, el INIA estimó en el 2003 que cada habitante consume 0.607 kg, sobre la base de una producción estimada de 16,500 toneladas de carne al año (MINAG, 2004).

En Latinoamérica se estima una población de 35 000 000 de cuyes, mientras que nuestro país posee 22 000 000 de cuyes, considerándose el principal productor, estas poblaciones de animales se encuentran principalmente en zonas más humildes (INIA, 2011).

2.2 Sistemas de producción

2.2.1. Sistema de crianza familiar

Este sistema de crianza de cuyes es la más difundida en el país, y según reportes representan cerca del 93,1% de los productores. La población de animales en estos sistemas es numéricamente baja, siendo la familia la encargada de su manejo (Chauca *et al.*, 1994). Normalmente, no cuentan con ambientes exclusivos para esta actividad, es la cocina donde se desarrollan estas crianzas, y no utilizan tecnologías, existe alto grado de consanguinidad, y perjuicios por alta mortalidad de crías (38%) y morbilidad en todos los estratos etarios (Chauca, 1997).

2.2.2. Sistema de crianza familiar – comercial

El sistema de crianza familiar – comercial está difundiéndose en el país, según estimaciones está presente en el 6,8% de los productores (Chauca, 1994). Esta crianza está relacionada con áreas cercanas a las ciudades, y sigue siendo manejada por la familia (Chauca, 1997). La población de estos sistemas varían entre 100 y 500 animales, ya se inician utilizando algunos criterios tecnológicos para optimizar la producción como el sexado, separación etaria, uso de criterios en la alimentación con productos y subproductos agrícolas e industriales (MINAG, 2004).

2.2.3. Sistema de crianza comercial

Este sistema tiene un objetivo definido y es el comercial, la producción es orientada según las exigencias del mercado, y la aplicación de tecnologías es una necesidad; debido a que las exigencias productivas sobre los animales es prioritaria (MINAG, 2004). La alimentación se realiza con criterios definidos, y se cubre las necesidades a través del uso de alimentos balanceados. Se realiza el manejo con uso de registros, programas de bioseguridad definidos, y una debida programación de la producción animal (Chauca, 1997). En lo genético, se hace el esfuerzo de uso de líneas mejoradas y razas con criterios de mejoramiento genético (Chauca, 1995).

2.3. Enfermedades infecciosas más frecuentes

El cuy es una especie que es afectada por bacterias, virus, parásitos, hongos y demás patógenos que afectan los sistemas de producción en sus diferentes niveles, mostrando una variedad de enfermedades que producen altas morbilidades y mortalidades, traducéndose en pérdidas económicas para el productor de cuyes (Morales, 2013).

2.3.1. Salmonelosis

Esta enfermedad es considerada una de las principales enfermedades infecciosas que afecta a los cuyes produciendo diferentes daños y signos de diferente orden, ya sea respiratorio, digestivo, nervioso, y/o reproductivo (Matsuura, *et al.*, 2010; Morales *et al.*, 2007; Morales, 2013). Existen reportes en el país, de mortalidad entre 15 y 18% (Jiménez y Huamán, 2010), causando pérdidas económicas de hasta 53% por morbilidad y 95% por mortalidad en crianzas formales (Morales *et al.*, 2007).

El agente etiológico es *S. Typhimurium* descrito mayoritariamente por diferentes autores (Garmendía *et al.*, 2000; Matsuura *et al.*, 2010; Morales, 2013); a su vez han sido reportados otros serovares como *S. Enteritidis*, sin embargo estos

fueron aislados de cuyes de laboratorio o mascotas, criados bajo condiciones controladas (Garmendia *et al.*, 2000; Parra *et al.*, 2002).

Esta enfermedad afecta a cuyes de diferentes edades, algunos reportes enfatizan como grupo etario más afectado a la recría (Matsuura *et al.*, 2010), relacionándolo con el estrés que este grupo sufre; se observa signos diversos y generales como decaimiento, anorexia, opistótono, postración, parálisis de los miembros posteriores, diarrea, y/o aborto (Ramírez, 1972; Bustamante, 1993); afectando normalmente al hígado y bazo; además de órganos como el pulmón, intestino, útero, vesícula biliar, ganglios, y glándula mamaria (Matsuura, 2010).

El tratamiento consiste en retirar el alimento balanceado, todos los animales con signos clínicos y la desinfección de granjas. En cuanto al tratamiento se puede usar Sulfa trimetoprim 1gr/l de agua o enrofloxacin al 10% 1ml/l de agua (Ataucusi, 2015).

2.3.2. Linfadenitis cervical

La enfermedad se caracteriza por la formación de abscesos crónicos en los linfonódulos, principalmente cervicales, aunque los ganglios linfáticos inguinales y retroperitoneales pueden ocasionalmente estar involucrados. Esta enfermedad es ocasionada por *Streptococcus equi* subsp. *Zooepidemicus*, un patógeno facultativo y comensal de las tonsilas, tracto respiratorio bajo, piel y tracto urogenital de caballos, que afecta animales y humanos (Anzai *et al.*, 2000).

El patógeno causal generalmente es de tipo β -hemolítico, grampositivo y presenta capsula; además, *Streptobacillus moniliformis* y otros patógenos pueden producir la enfermedad (Kahn, 2000), el *Streptococcus pyogenes* grupo C y el *Streptobacillus* también pueden afectar los ganglios linfáticos (Chauca, 1997). Las zonas donde se puede encontrar al patógeno es la mucosa oral o vías respiratorias altas penetrando los ganglios linfáticos, hallándose grandes abscesos en la zona ventral del cuello, los abscesos suelen ser unilaterales

(López *et al.*, 2003). Por otro lado, la sinusitis, otitis, bronquitis y neumonía intersticial también suelen presentarse (Chauca, 1997).

Las lesiones características (abscesos) pueden drenarse o extirparse, asimismo el tratamiento alternativo de antibióticos podría realizarse a través de sulfamida-trimetoprim, cefalosporinas o enrofloxacin, los cuales pueden ser eficaces (Kahn, 2007); es necesario la implementación de un programa de bioseguridad estricto que permita la disminución de la carga contaminante potencialmente infectiva.

2.3.3. Procesos neumónicos

Es una de las enfermedades más frecuente en esta especie, favorecido por variaciones marcadas de temperaturas altas o bajas, altos niveles de humedad, camas polvorienta donde persisten la *Pasteurella multocida*, *Bordetella bronchiseptica*, *Streptococcus piogenes* e *iplococuspneumoniae*, los que pueden ingresar al organismo y producir la enfermedad (Correa, 1999). Por otro lado, se considera al *Diplococcus pneumoniae* como el principal agente causante de esta enfermedad, siendo los síntomas característicos la secreción nasal, inapetencia, dificultad respiratoria y estertores (Chauca, 1997).

Para el tratamiento existen diferentes alternativas como el uso de enrofloxacin al 10% 1ml/l de agua por 5 días (Ataucusi, 2015) o antibióticos alternativos, aunque no tienen demostrado su efectividad en el control de este tipo de infecciones en la especie.

2.4. Antibióticos más usados

2.4.1. Enrofloxacin

Los antibióticos fluoroquinolónicos pertenecen a un grupo de antimicrobianos sintéticos ampliamente utilizados en medicina veterinaria (Giguere y Fowling, 2013). La enrofloxacin es un antibiótico de uso único contra enfermedades en

animales (Mengozi *et al.*, 1996). Son efectivos bactericidas contra una variedad de microorganismos clínicamente importantes, son tolerados por los animales y pueden administrarse por una amplia variedad de vías (Papich y Riviere, 2001).

- Mecanismo de acción

La farmacodinamia de la enrofloxacin se relaciona con la inhibición del ADN girasa, enzima implicada en la síntesis del ADN (Lewis *et al.*, 1996). Su espectro de actividad incluye especies grampositivas, gramnegativas y Mycoplasma, responsables de una gran variedad de infecciones pulmonares, digestivas y urinarias (Giguere y Fowling, 2013).

- Farmacocinética

Las fluoroquinolonas presentan excelente biodisponibilidad administrada oralmente en la mayoría de los animales, excepto los rumiantes (Bauditz, 1987; Neer, 1988; Brown, 1996); y esto es debido a que existe disminución temporal de fisiología de la microbiota ruminal (Sadiek, 1996). Sin embargo, este antibiótico es ampliamente absorbido vía subcutánea (Richez *et al.*, 1994; Martínez *et al.*, 1997; Mckellar *et al.*, 1997).

Los pollos presentan buena absorción vía oral, siendo su biodisponibilidad mayor a 50% (Abd El Aziz *et al.*, 1997; Anadón *et al.*, 1995). Por otro lado, los conejos se presentan adecuada absorción vía subcutánea con alta biodisponibilidad (Broome *et al.*, 1991).

Este antibiótico tiene metabolismo hepático y excreción renal como droga inalterada o metabolito activo, la ciprofloxacina (Neer, 1988). Es necesario resaltar que la proporción de excreción por medio de bilis cambia por especie animal (Vancutsem *et al.*, 1990). Se estima como periodo de retiro 28 días (Sumano y Ocampo, 2006).

2.4.2. Cefalexina

Pertenece a la familia de los β -lactámico y tiene un efectivo amplio espectro contra bacterias grampositivas y gramnegativas. Debido a su actividad bactericida frente a patógenos comunes y la falta de toxicidad, las cefalosporinas se recomiendan para el tratamiento de diversas infecciones cutáneas y de tejidos blandos. Al ser utilizadas en medicina veterinaria, sus residuos en los productos alimenticios son considerados de alto riesgo para el consumidor (Sawant *et al.*, 2005).

- Mecanismo de acción

Este antibiótico se da inhibiendo enzimas encargadas de la síntesis del peptidoglicano bacteriano (Cacciatore *et al.*, 2004). A través de uniones entre los antibióticos β -lactámicos y las proteínas fijadoras de penicilinas (PBP) desencadenado la muerte de la bacteria (Harris *et al.*, 2000). Las PBPs son diferentes en bacterias grampositivas y gramnegativas, siendo su actividad antibacteriana diferenciada (Neu y Gootz, 1996).

Las PBPs, son enzimas ubicadas en la membrana plasmática de bacterias, implicadas en mecanismos de crecimiento, división celular y en la biosíntesis del peptidoglicano (Weigel *et al.*, 1994).

- Farmacocinética

La cefalexina se absorbe bien por vía oral, por lo que las concentraciones terapéuticas ocurren en la mayoría de los tejidos, incluida la pleura, los fluidos sinoviales y los huesos, pero no en el líquido del oído medio. (Harrison y Bratcher, 2008). Las concentraciones sanguíneas del fármaco después de la dosis terapéutica habitual son suficientemente altas para producir un efecto bactericida contra la mayoría de los microorganismos susceptibles (Ding *et al.*, 2011; Mohamed *et al.*, 2011).

Su eliminación es por el riñón, con semividas de eliminación generalmente menores de 3 h, lo que hace que la administración una vez al día sea inapropiada, siendo el intervalo para todas estas β -lactamas orales de al menos 12 horas (Klepser *et al.*, 1995). Se estima un retiro aproximado de 7 días post tratamiento (Sumano y Ocampo, 2006).

2.4.3. Oxitetraciclina

Las tetraciclinas son los antibióticos denominados de espectro amplio, siendo utilizados contra diferentes bacterias gramnegativas, grampositivas, *Rickettsia*, *Chlamydia* y *Mycoplasma* (Oka *et al.*, 2000; Samanidou *et al.*, 2007). Y son utilizados en medicina humana y medicina veterinaria (Brodersen *et al.*, 2000).

La oxitetraciclina es un antibiótico perteneciente al grupo de las tetraciclinas de primera generación, se caracteriza por ser bacteriostático, aunque puede llegar a ser bactericida cuando se administra en altas concentraciones, es producto de *Streptomyces rimosus*, es tan solo la segunda tetraciclina descubierta tras la clortetraciclina (Chopra y Roberts, 2001; Baeyens y Del Pozo, 2008).

- Mecanismo de acción

El mecanismo de acción consiste en atravesar por difusión pasiva la membrana externa de las bacterias a través de porinas, y en el citoplasma por mecanismo activo hasta el contacto con los ribosomas, inhibiendo la síntesis de proteínas (Chambers, 2001); este mecanismo se desencadena por la capacidad evitar la unión del Aminoacil-ARNt y la subunidad 30S del ribosoma bacteriano; que bloquea la adición de aminoácidos a la cadena peptídica en formación. A pesar que esta unión no es definitiva (Lemos, 2002; Pérez-Trallero e Iglesias, 2003).

- Farmacocinética

Principalmente es administrada de forma oral, a pesar que la oxitetraciclina también puede ser administrada por vía intravenosa (Pérez-Trallero e Iglesias,

2003); después de la administración oral se absorbe en el estómago, obteniéndose una biodisponibilidad mayor a 70% (Vicente y Pérez-Trallero, 2010).

La administración intramuscular no es habitual debido al dolor que producen a la hora de la administración; a pesar de esto, solo se administran tetraciclina y la oxitetraciclina por esta vía, ya que el resto de los integrantes de la familia pueden provocar abscesos de tipo estériles (Lemos, 2002). Su estructura química, no permite su absorción intestinal junto a los alimentos, o relacionada a otras sustancias que eleven el pH estomacal o contengan cationes bivalentes o trivalentes que generen la formación de complejos moleculares con el calcio, magnesio, manganeso, aluminio, cinc, hierro, bismuto y fármacos como cimetidina y omeprazol (Chambers, 2001; Pérez-Trallero e Iglesias, 2003).

Su distribución es amplia, diseminándose en los diferentes tejidos y eliminándose por las secreciones (Pérez-Trallero e Iglesias, 2003). Se excretan por filtración glomerular (Lemos, 2002; Agwuh y MacGowan, 2006), vía renal; además por bilis, son reabsorbidas mediante recirculación entero-hepática en intestino incrementando su vida media por 8 horas aproximadamente (Lemos, 2002). Siendo propuesto como tiempo de retiro 21 días aproximadamente (Sumano y Ocampo, 2006).

2.4.4. Sulfamidas – trimetoprim

La unión de estos antibióticos han reemplazado el uso individual de las sulfamidas (Prescott, 2002), no obstante la semivida de excreción son diferentes y esto debido a que el trimetoprim se elimina prontamente del animal, mientras que la sulfamida se mantiene más tiempo en el organismo, es por eso que la unión de estos tiene como objetivo prolongar concentraciones bacteriostáticas de las sulfamidas, las cuales producen un efecto sinérgico con el trimetoprim (Plumb, 1999).

- Mecanismo de acción

Las sulfamidas tienen acción bacteriostática, pero cuando se combinan con trimetoprima, se produce un efecto bactericida, interrupción metabólica en patógenos sensibles evitando la producción de ácido fólico bacteriano (Hurtado y Gómez, 2002), mientras que el trimetoprim es un análogo estructural del ácido dihidropólico y actúa inhibiendo la enzima dihidrofolato reductasa encargada de la transformación del ácido dihidrofólico en ácido tetrahidrofólico, siendo el trimetoprim considerado un quimioterápico muy seguro (Spinosa, 2006).

Las sulfamidas tienen un amplio espectro de acción, perjudicando a una variedad de patógenos, microorganismo grampositivos, gramnegativos, coccidias, entre otros (Plumb, 1999).

- Farmacocinética

La administración oral es muy efectiva, absorbiéndose de 60% a 100% del fármaco, demostrando altos valores plasmáticos de 2 a 6 horas. Estos valores varían dependiendo del individuo; un ejemplo es el bovino ya que la particularidad del complejo rumino reticular hace que las sulfamidas se absorban lentamente. El consumo de alimento junto con la sulfamida puede retardar levemente la absorción del mismo (Costa-Batlóri, 1996; Plumb, 1999).

La excreción es por filtración glomerular como fármaco activo o su metabolito (Spoo y Riviere, 2001). Por otro lado, aquellas sulfas que actúan sobre el sistema gastrointestinal son excretadas en heces, donde una reducida porción se absorbe, metaboliza y se elimina por la orina (Spoo y Riviere, 2001). Se estima el retiro aproximadamente de 7 a 8 días (Sumano y Ocampo, 2006).

2.5. Resistencia a antibióticos

La OMS, plantea como reto a las industrias alimenticias restrinjan el uso de antibióticos con diversos fines, como el de incrementar el índice de crecimiento

o la prevención de las enfermedades, para que de esta forma, se sostenga en el tiempo, la actividad eficiente de los antibióticos en medicina humana, y medicina veterinaria. El uso innecesario de estas sustancias en animales y seres humanos, contribuye al incremento del riesgo que representa la resistencia a los antibióticos. Algunos patógenos bacterianos, responsables de infecciones humanas graves muestran resistencia marcada, habiendo escasas alternativas antibióticas prometedoras para investigaciones futuras (OMS, 2018).

Existen especialistas en el mundo, como el Dr. Tedros Adhanom Ghebreyesus de la dirección general de la OS, quien alerta sobre la importancia de mantener antibióticos eficaces frente a brotes infecciosos que pongan en peligro a poblaciones enteras; por lo que se hace indispensable la implementación de medidas concretas y sostenidas en el tiempo frente a esta amenaza que en la actualidad enfrenta la humanidad.

El Dr. Kazuaki Miyagishima de la dirección de Inocuidad de los Alimentos y Zoonosis, organismo ejecutivo de la OMS enfatiza sobre la participación del uso excesivo e inadecuado contribuye a la generación de resistencia antibiótica; sumado a las cantidades de estas sustancias utilizadas en animales constantemente. Por lo que en la búsqueda de soluciones, se reconocen varias alternativas como la mejora de la higiene, la vacunación y la bioseguridad en la crianza de animales, son alternativas para evitar enfermedades y reducir el uso de antibióticos (OMS, 2018).

El año 2005 se publicó la lista de antimicrobianos de importancia para el uso médico en humanos, el cual es evaluado y actualizado con determinada periodicidad, con el fin de mantener la información actualizada sobre dichos riesgos y promover un uso adecuado de dichos fármacos. Existe una clasificación de los antibióticos y su condición para el uso en humanos y animales; de tal forma de restringir el uso y desarrollo de resistencia a los antimicrobianos (OMS, 2018).

2.6. Importancia de la presencia de residuos de antibióticos en alimentos de origen animal para la salud pública

El empleo de antibióticos en diversos usos en animales destinados al consumo humano proporciona ventajas productivas; por lo que, la persistencia de residuos en los alimentos de origen animal y el consumo humano de estos, producen una serie de problemas sanitarios como el desarrollo de resistencias frente a antibacterianos, problemas tecnológicos en subproductos animales, y problemas analíticos como la inhibición del desarrollo de la microbiota bacteriana. De este modo podría comercializarse un alimento potencialmente dañino, razón por la cual, se plantean en el mundo normativas que reglamenten estos aspectos (Bailón, 2009).

La aparición de brotes de enfermedades que tienen como medio de difusión a los alimentos, se reconocen a patógenos, toxinas, y/o residuos de medicamentos; que evidencian a las malas prácticas de manufactura de estos en alguna parte de la cadena productiva (Kabir *et al.*, 2004); siendo resaltante el desarrollo de resistencias frente a los antibacterianos (Crosby, 1991).

Esta resistencia bacteriana genera un de tipo problema ecológico, pues genera efectos sobre poblaciones microbianas en individuos enfermos, sino también sanos debido a que estos comparten ecosistemas, atravesando inclusive a barrera de las especies, lo cual hace más complejo los tratamientos de las infecciones (Parra *et al.*, 2003). Ocasionalmente, esta resistencia puede presentarse como múltiple, por diversos mecanismos de mutación o recombinación genética, de forma inducida o espontánea (Prado *et al.*, 2002).

2.7. Efectos de los residuos de antibióticos en alimentos sobre la salud pública

Se ha reportado que varios antibióticos pueden originar reacciones alérgicas y/o causar hipersensibilidad que se define como una respuesta inmunomediada a un agente farmacológico en un paciente sensibilizado, y la alergia a

medicamentos se restringe a una reacción mediada por IgE (Riedl y Casillas, 2003; Woodward, 2005; Doyle, 2006). Las drogas son moléculas extrañas, pero su peso molecular suele ser demasiado pequeño para ser inmunogénico. Para que los fármacos sean inmunogénicos, deben actuar como haptenos, que deben combinarse con las proteínas transportadoras para que sean inmunogénicas y provoquen la formación de anticuerpos (Dewdney *et al.*, 1991).

Los residuos de medicamentos antimicrobianos en tejidos animales pueden causar reacciones alérgicas o de hipersensibilidad en humanos. Una reacción alérgica puede ser desencadenada por residuos antimicrobianos en un individuo previamente sensibilizado. En relación con la sensibilización primaria, es poco probable que los residuos puedan contribuir a la respuesta inmune general en vista de las concentraciones muy bajas que es probable encontrar. La duración de la exposición también es corta (Sundlof *et al.*, 2000).

La penicilina ha producido en personas sensibles reacciones alérgicas, por diversas causas potenciales, como consumo de alimentos con residuos de antibióticos (Woodward, 2005; Doyle, 2006). Además, la residualidad de los aminoglucósidos y tetraciclinas también pueden causar reacciones alérgicas (Paige *et al.*, 1997), con respecto a las sulfonamidas estas están relacionadas con síntomas como el rash cutáneo; sin embargo no son conocidas las manifestaciones anafilácticas en este tipo de evento (Paige *et al.*, 1999). Siendo reportados también antibióticos como la estreptomicina, relacionada con reacciones alérgicas por consumo de carnes (Paige *et al.*, 1999; Woodward, 2005).

Sin embargo, solo se han informado algunos casos de hipersensibilidad como resultado de la exposición a residuos en la carne. Se han descrito reacciones anafilácticas a la penicilina en cerdo y bovino (Kanny *et al.*, 1994; Raison-Peyron *et al.*, 2001). En un caso, la anafilaxis fue posiblemente causada por residuos de estreptomicina (Tinkelman y Bock, 1984), y el edema angioneurótico y la opresión del pecho por los residuos de penicilina en la carne (Schwartz y Sher, 1984).

Otros reportes mencionan a los nitrofuranos, utilizados contra las infecciones gastrointestinales en animales, siendo reconocidos los efectos carcinogénicos y mutagénicos ocasionados por sus metabolitos, por lo que existe en la actualidad prohibición de estos para su uso; además su periodo de retiro puede darse por semanas (Stachel *et al.*, 2006).

Finalmente, la implementación del periodo de retiro es una alternativa contra los residuos de antibióticos debido a su efecto toxico descrito líneas arriba (SENASA, 2013), siendo su efecto de tipo crónico o agudo, causando distintas manifestaciones clínicas, efectos carcinogénicos, resistencia bacteriana, y en consecuencia el desarrollo de patógenos más competentes (Brunton *et al.*, 2007). Por lo que, respetar el periodo de retiro en los antibióticos, permite cumplir con las buenas prácticas en el registro y uso de los medicamentos veterinarios determinados por la autoridad sanitaria (SENASA, 2013).

2.8. Inocuidad alimentaria

Los alimentos inocuos y nutritivos son fundamentales para mantener la vida y fomentar la buena salud, mientras que los alimentos insalubres son responsables de más 200 enfermedades, agudas a crónicas, pasajeras a mortales, éstos provocan signos de enfermedad afectando principalmente a lactantes, niños, ancianos y/o pacientes de enfermedades terminales o crónicas (OMS, 2017).

Existen registros de más de 600 millones de personas enfermas por ingerir alimentos contaminados, con una mortalidad de más de 420,000 personas. Hay que resaltar que la inocuidad alimentaria, la nutrición y la seguridad alimentaria están extremadamente relacionadas. Actualmente, la globalización permite atravesar fronteras, siendo necesarias la participación de gobiernos, productores y consumidores para garantizar la inocuidad de los alimentos (OMS, 2017), y la prevención de las enfermedades.

La inocuidad alimentaria debe ser prioridad en la salud pública, donde los gobiernos establezcan y apliquen sistemas eficaces que permitan asegurar que los productores y proveedores de productos alimenticios actúen de forma responsable a lo largo de toda la cadena alimentaria (OMS, 2018).

2.9. Legislación vigente para los residuos de antibióticos

A nivel de estos temas, existe el Codex Alimentarius, como órgano responsable de la Organización de las Naciones Unidas para la Alimentación y la Agricultura (FAO) y la OMS, y representa un referente para los 185 estados miembros y una organización miembro la Unión Europea, destinadas a proteger la salud de las poblaciones y garantizar la aplicación de prácticas comerciales adecuadas (OMS, 2018).

Por lo que, es necesario la regulación del uso de medicamentos veterinarios; siendo responsabilidad a nivel mundial por organizaciones como: la comisión del Codex Alimentarius, Programa Internacional de Seguridad de las Sustancia Químicas establecido por la Organización Mundial de la Salud, Organización Internacional del Trabajo, Programa de las Naciones Unidas para el Medio Ambiente, Comité mixto FAO/OMS de Expertos en Aditivos Alimentarios, la administración de alimentos y drogas de los Estados Unidos, entre otras que pueden tener alcances nacionales, regionales, o mundiales (Lozano y Arias, 2008).

Para fines de control se ha determinado el límite máximo de residuos (LMR), que es la concentración máxima de residuos resultante de la utilización de un medicamento veterinario (expresada en mg/kg o µg/kg sobre la base del peso fresco) que la Comisión del Codex Alimentarius recomienda legalmente o reconoce que es admitido en un alimento o en su superficie (FAO, 2018); sin embargo, al existir límites máximos permisibles para residuos de antibióticos en alimentos, esto permite evidenciar el problema, el cual requiere del establecimiento de alternativas de prevención y control en áreas como el uso

adecuado de estos, tanto referidos a las dosis, vías de administración, así como manejo adecuado (Magariños, 2000).

El Perú, tiene una ley de inocuidad de los Alimentos^b (D.L. N° 1062), que regula los estándares de inocuidad, en algunos casos a través de los límites máximos de residuos de fármacos (plaguicidas, antibióticos, y medicamentos) para alimentos de consumo humano; descrito en la Norma Sanitaria que establece los Límites Máximos de Residuos (LMR) de medicamentos veterinarios mediante la Resolución Ministerial N° 372-2016/MINSA en alimentos para consumo humano (MINSA, 2008; MINSA, 2016).

2.10. Métodos de laboratorio de detección de residuos

Un método de detección es el análisis de primera mano de la muestra para establecer la presencia o ausencia de residuos (Aerts *et al.*, 1995). Debe ser un método de bajo costo y alto rendimiento de la muestra, optimizado para evitar resultados falsos negativos y tener un número aceptable de resultados falsos positivos. Para evitar resultados falsos negativos, debe ser positivo para todas las muestras que contienen residuos a niveles de LMR; preferiblemente al 50% del LMR (Heitzman, 1994; Korsrud *et al.*, 1995 y 1998).

Los métodos microbiológicos son adecuados para el cribado a gran escala debido a su conveniencia y características de amplio espectro (Aerts, 1995, Haasnoot *et al.*, 1999). En la búsqueda de métodos rápidos para determinar la interacción de agentes y organismos antimicrobianos, se han examinado los productos intermedios y finales del metabolismo bacteriano, así como la interacción del organismo con diversas fuentes de energía (Amsterdam, 1996). En la actualidad, la mayoría de los métodos microbiológicos utilizados en el análisis de residuos antimicrobianos se basan en la difusión en agar. Se han descrito algunos métodos basados en la inhibición del crecimiento en medios líquidos, pero solo algunos ensayos basados en métodos microbiológicos alternativos. Dentro de las técnicas microbiológicas *in vitro*, particularmente aplicadas a residuos de antibióticos, estas son primordialmente la incubación de

organismos anaerobios provenientes de heces, la determinación en cultivos bacterianos de la concentración mínima inhibitoria y la simulación de modelos intestinales (Cerniglia y Kotarski, 2005).

Las técnicas microbiológicas para detectar sustancias antimicrobianas utilizan microorganismos tales como *Sarcina lutea*, *Bacillus stearothermophilus*, *Bacillus megaterium* y *Bacillus subtilis* (Moreno, 2003); siendo esta última ampliamente utilizado (Nouws *et al.*, 1988; Koenen-Dierick *et al.*, 1995) debido a su sensibilidad a una amplia gama de antimicrobianos, y debido a una suspensión de esporas disponible comercialmente.

Las pruebas de residuos se pueden realizar antes o después del sacrificio. La mayoría de los procedimientos de detección de antimicrobianos utilizan matrices posteriores a la matanza, pero también se han utilizado matrices de preembarque como el suero y la orina. Por lo general, las pruebas de inhibición microbiana se realizan directamente en la muestra sin ningún paso preliminar de aislamiento (Boison y Mac Neil, 1995). La muestra se puede aplicar directamente al medio, en cilindros de acero inoxidable o en discos de papel de filtro impregnados con muestra líquida (Mitchell *et al.*, 1998).

La técnica microbiológica se basa en una técnica en agar para la detección de residuos de antibióticos en cantidades detectables (Pérez, 2005); proporciona un resultado cualitativo y a pesar de que la sensibilidad es baja posee utilidad, pues permite identificar la presencia de un compuesto o moléculas específicas. Estas técnicas son de utilidad en programas de prevención y control de residuos (Pérez, 2005). Estas pruebas son inespecíficas, lo que indica solo la presencia de un agente inhibidor. Los métodos físico-químicos son específicos y cuantitativos, pero pueden llevar mucho tiempo si no se conoce la identidad del agente antimicrobiano que se busca antes de que comience el trabajo. Por lo tanto, se necesita una prueba posterior a la selección para la caracterización preliminar del residuo (Aureli *et al.*, 1996; Ferrini *et al.*, 1997).

En el mercado existen diferentes técnicas que permiten la detección de residuos o trazas de fármacos de manera cualitativa y cuantitativa en alimentos de origen animal o vegetal; siendo normalmente utilizadas, técnicas inmunológicas como ELISA, radioinmunoensayo (RIA) y biosensores y las técnicas cromatográficas de gases y líquido, ambas acopladas a espectroscopia de masas (Cerniglia y Kotarski, 2005; Stolker y Brinkman, 2005; Toldrá y Reig, 2006).

III. MATERIALES Y MÉTODOS

3.1. Lugar de estudio y evaluación

Las actividades del muestreo se realizaron en un centro de beneficio de cada una de las ciudades: Cajamarca, Chiclayo, Huancayo, y Lima. El procesamiento de las dichas muestras se desarrolló en las instalaciones del Laboratorio de Microbiología y Microscopía de la Universidad Científica del Sur.

3.2. Población muestral

La toma de muestras evaluadas fue por conveniencia a partir de cuyes beneficiados para el expendio. Se procedió a calcular el tamaño mínimo de muestra mediante la fórmula para proporciones en poblaciones no finitas:

$$n = \frac{Z^2_{\alpha/2} p(1-p)}{E^2}$$

Donde:

n: Tamaño mínimo de muestra.

p: Proporción del atributo de interés de la población (56% = 0.56).

$Z_{\alpha/2}$: Coeficiente de confianza (95% = 1.96).

E: Error máximo admisible (5% = 0.05).

El tamaño de la muestra se determinó en base a una confiabilidad de 95%, y los datos publicados por Otomoso y Omojola (2015), quienes reportaron un 56% de carne de pollo positivo a residuos de antibióticos. Dado que el cálculo respectivo el número de muestra mínimo de carcasas de cuy requerido para la investigación fue 379; sin embargo, por disponibilidad de recursos y muestras, y a fin de hacer más representativo el resultado se procesó 410 carcasas, en cada uno de ellas se evaluó tres muestras de tejidos (hígado, riñón y músculo).

3.3. Toma y remisión de muestras

Las muestras fueron tomadas de animales beneficiados durante la etapa de oreo, usando bisturíes estériles se aislaron muestras de riñón, hígado y músculo; estas fueron colocadas en bolsas con cierre hermético dentro de cajas térmicas con refrigerantes, manteniendo una temperatura aproximada de 4°C, y se remitieron a las instalaciones del Laboratorio de Microbiología y Microscopia de la Universidad Científica del Sur para su procesamiento.

3.4. Procesamiento de muestras

Para el presente estudio se utilizó la técnica microbiológica de difusión en agar Mueller Hinton, el cual permite la difusión de diferentes moléculas entre ellas los antibacterianos y como cepa sensible *Bacillus subtilis* ATCC 6633; como control se utilizó un disco comercial de Enrofloxacin de 5 µg de potencia.

Esta técnica microbiológica permite la difusión de los potenciales residuos de antibióticos presentes en músculo y vísceras, basándose en la inhibición el crecimiento bacteriano de la cepa patrón, pudiéndose medir el diámetro de inhibición demostrando la presencia antibiótica.

- Agar Mueller Hinton

Se pesaron 11.1g de agar Mueller Hinton y se disolvieron en 300ml de agua destilada, luego la solución se esterilizó mediante autoclave y en baño maría se

tempero el medio hasta los 45 – 50 °C. El pH del agar se determinó con un potenciómetro, a temperatura ambiente. Posteriormente, se vertió el medio en placas aproximadamente con 25ml, con un grosor aproximado de 4mm de agar. Se realizó el control de esterilidad para los diferentes lotes de agar Mueller Hinton preparado, a 37°C durante 24 horas. Una vez solidificado el agar se procedió a cortar tres orificios con ayuda de un sacabocado.

- Inoculo según estándar (McFarland)

Para estandarizar la densidad del inculo se utilizó la escala de McFarland, como suspensión de sulfato de bario; siendo necesario el estándar 0.5 de dicha escala McFarland, el cual permite una concentración adecuada del inculo utilizable. Luego se distribuyeron de 4 ml a 6 ml en tubos con tapa rosca o tapa de jebe. Antes de ser usado se agitó vigorosamente dicho estándar, con un vortex.

- *Bacillus subtilis* ATCC 6633

Se seleccionaron cuatro a cinco colonias de *Bacillus subtilis* ATCC 6633 con una asa microbiológica y se inoculó en 4 ml de Caldo Tripticasa de Soya; el cual, se incubaba a una temperatura de 37°C, luego se midió el grado de turbidez del inculo hasta el 0.5 de la escala McFarland.

- Inoculación de la cepa estandar

La inoculación de la cepa, se realizó, luego del ajuste de la turbidez del inculo correspondiente de *Bacillus subtilis* (cepa ATCC 6633), a través de un hisopo estéril con la suspensión preparada.

Se inoculó en la superficie del agar Mueller Hinton, mediante el método del barrido en tres direcciones diferentes buscando tener una distribución uniforme del inculo. Se dejó reposar a temperatura ambiente por aproximadamente 5 minutos hasta la pérdida de humedad evidente en la superficie.

- Muestras (hígado, músculo y riñón)

Pasado aproximadamente 5 minutos de haber inoculado la cepa, se colocaron dentro de los orificios las muestras de hígado, riñón y músculo trituradas previamente en un mortero; asimismo, se colocó el disco control de enrofloxacin y se incubó por 24 horas a 37°C.

- Interpretación de los resultados

Luego de la incubación por 24 horas a 37°C de las placas procesadas, se procedieron a medir el diámetro de las zonas de inhibición bacteriana, con la regla de kirby bauer, para cada muestra y disco control. Este dato es de tipo numérico y se presentan en milímetros. Considerando como resultado positivo a las muestras con zona de inhibición mayor o igual a 2 mm y resultado negativo a zona de inhibición menor a 2 mm o inexistente.

3.5. Análisis de datos

La presentación de resultados se realizó en tablas de frecuencia con sus respectivos porcentajes y su intervalo de confianza.

$$IC = p \pm Z_{\alpha/2} \sqrt{\frac{p(1-p)}{n}}$$

IC: Intervalo de confianza.

p: Proporción de la población.

$Z_{\alpha/2}$: Valor crítico para la distribución normal estandarizada.

n: Tamaño de muestra.

IV. RESULTADOS

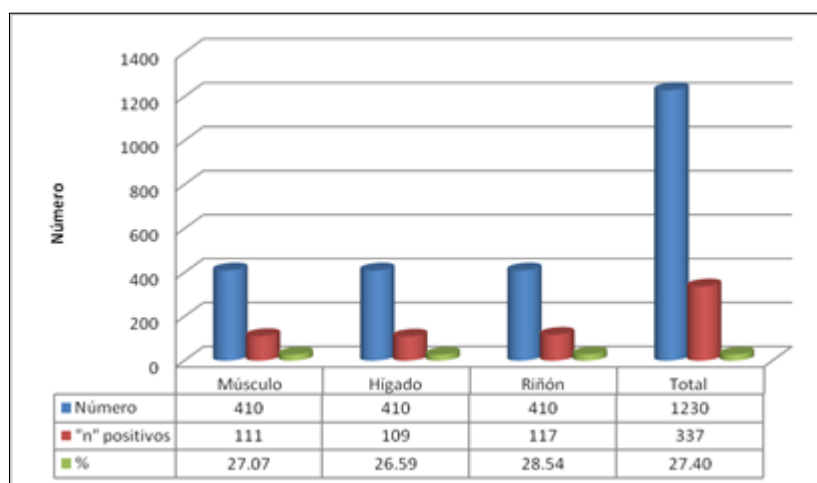
De los resultados de la presencia de residuos de antibióticos reportados a partir de muestras de hígado, músculo y riñón, mediante la técnica microbiológica de difusión, se observan muestras positivas a los tres órganos; siendo validado por la presencia del halo de inhibición producido por el antibacteriano control (enrofloxacina); y donde se obtuvo presencia de halos de inhibición en riñón con 28.54% (117/410), en músculo con 27.07% (111/410), y en hígado con 26.59% (109/410) de muestras positivas (Cuadro 1 y Figura 1), sin encontrar diferencia estadística significativa.

A nivel de las muestras evaluadas según localidad; las 480 muestras provenientes de Huancayo no evidenciaron la presencia de residuos de antibióticos, pudiendo ser este un resultado circunstancial o producto de un correcto uso de los antibióticos, tomando en consideración la dosis y el tiempo de retiro de los mismos; a diferencia de Chiclayo que reveló un 81.25% (273/336), Cajamarca un 38.67% (58/150) y Lima un 2.27% (6/264) de muestras positivas, esto se puede atribuir al uso no adecuado de los antibióticos siendo responsables de esto el productor y el médico veterinario; quienes deben velar por la inocuidad de la carcasa del cuy (Cuadro 1).

Cuadro 1. Frecuencia de presentación de antibióticos en muestras de músculo, hígado y riñón de carcasa de cuy en expendio.

Órgano	Número	"n" positivos	%	± IC (95%)
Músculo	410	111	27.07	4.3
Hígado	410	109	26.59	4.28
Riñón	410	117	28.54	4.37
Total	1230	337	27.40	2.49
Localidad				
Lima	264	6	2.27	1.8
Chiclayo	336	273	81.25	4.17
Cajamarca	150	58	38.67	7.79
Huancayo	480	0	0.00	0
Total	1230	337	27.40	2.49

Figura 1. Porcentaje de muestras positivas a residuos antibióticos según tejidos (músculo, hígado y riñón) de la carcasa de cuy (n=410).

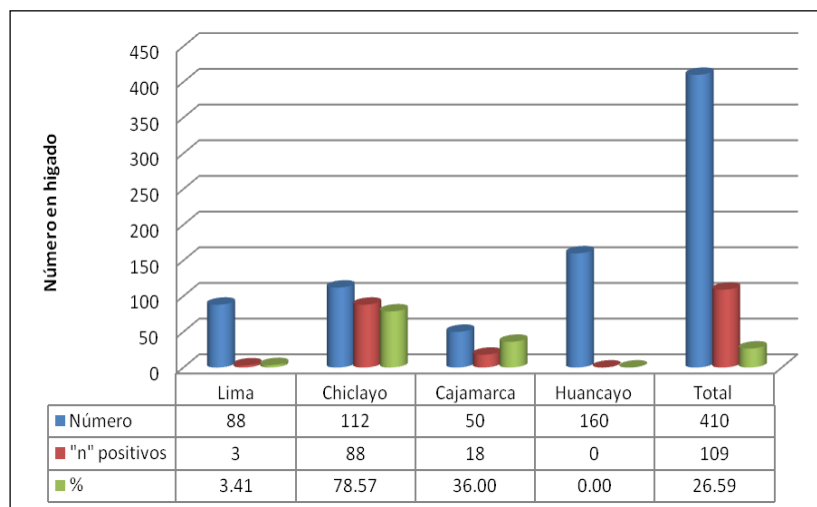


De la evaluación de muestras de hígado positivas a antibióticos según localidad se reporta 3.41% (3/88) en Lima, 78.57% (88/112) en Chiclayo y 36% (18/50) en Cajamarca, siendo Huancayo la única localidad negativa (Cuadro 2 y Figura 2).

Cuadro 2. Porcentaje de muestras de hígado positivas a la presencia de residuos de antibióticos según localidad (n=410).

Hígado				
Localidad	Número	"n" Positivos	%	± IC (95%)
Lima	88	3	3.41	3.79
Chiclayo	112	88	78.57	7.6
Cajamarca	50	18	36.00	13.3
Huancayo	160	0	0.00	0
Total	410	109	26.59	4.28

Figura 2. Distribución porcentual de muestras de hígado con presencia de residuos de antibióticos según localidad (n=410).

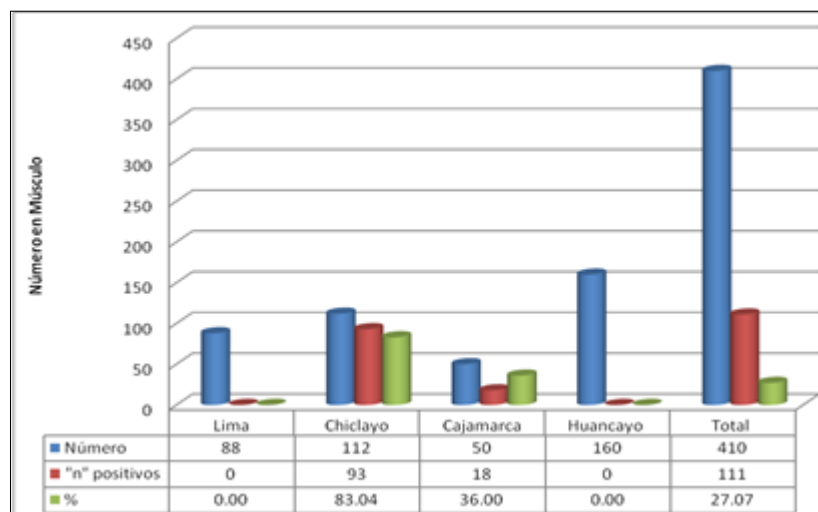


De las muestras de músculo por localidad evidenciaron la presencia de antibióticos en 83.04% (93/112) para Chiclayo, y 36% (18/50) en Cajamarca; resultando las muestras de Lima y Huancayo negativos a la presencia de residuos de antibióticos (cuadro 3 y Figura 3).

Cuadro 3. Porcentaje de muestras de músculo positivas a la presencia de residuos de antibióticos según localidad (n=410).

Músculo				
Localidad	Número	"n" Positivos	%	± IC (95%)
Lima	88	0	0.00	0
Chiclayo	112	93	83.04	6.95
Cajamarca	50	18	36.00	13.3
Huancayo	160	0	0.00	0
Total	410	111	27.07	4.3

Figura 3. Distribución porcentual de muestras de músculo con residuos de antibióticos según localidad (n=410).

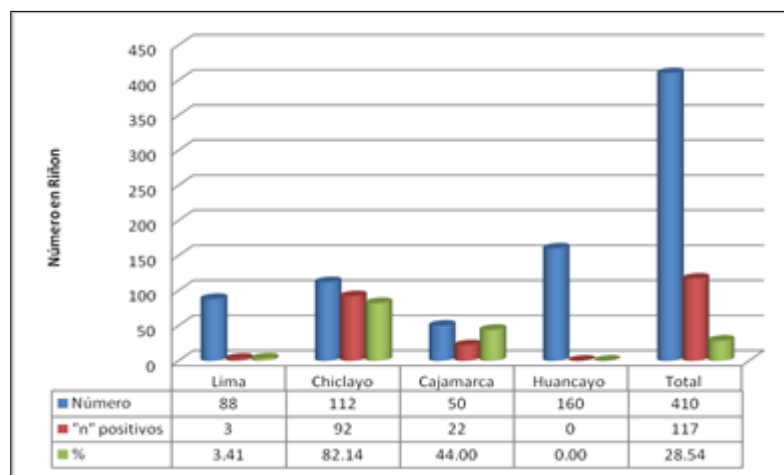


De las muestras de riñón positivas a residuos de antibióticos según localidad, se demostró un 3.41% (3/88) en Lima, un 82.14% (92/112) en Chiclayo y un 44% (22/50) en Cajamarca; siendo Huancayo la única localidad negativa (Cuadro 4 y Figura 4).

Cuadro 4. Porcentaje de muestras de riñón de cuy positivas a la presencia de residuos de antibióticos según localidad (n=410).

Riñón				
Localidad	Número	"n" positivos	%	± IC (95%)
Lima	88	3	3.41	3.79
Chiclayo	112	92	82.14	7.09
Cajamarca	50	22	44.00	13.76
Huancayo	160	0	0.00	0
Total	410	117	28.54	4.37

Figura 4. Distribución porcentual de muestras de riñón de cuy con residuos de antibióticos según localidad (n=410).



V. DISCUSIÓN

En el presente trabajo, se evidenció la presencia de residuos de antibióticos en un 27.4% (337/1230) de las muestras analizadas (cuadro 1), siendo estos beneficiados y listos para su expendio. Sin embargo existen reportes similares, debido a que este tema es vigente y de prioridad en el país y en el mundo (Barrera y Ortez, 2012). Otros estudios reportan porcentajes de presencia de residuos de antibióticos en carcasa de otras especies animales; como el reportado en bovinos por Espitia (2016) realizado en dos plantas de beneficio municipal del estado de Jalisco, México, con 16,5% (40/242) muestras de carne positivas, por la misma técnica microbiológica de inhibición en placa, por otro lado Acosta *et al.* (2014) reporta un 49% (73/149) de muestras de carne positivas en la misma especie. En cerdos, Ujueta y Araque (2016) reportaron un 43.4% (92/212) de muestras positivas residuos de antibióticos en músculo, hígado y riñón, mediante la técnica microbiológica de las tres placas con el uso de la cepa de *Bacillus subtilis*, en la ciudad de Bogotá. Evidenciando que este problema de residuos de antibióticos no es dependiente de la especie animal, sino corresponde a malas prácticas de manejo de los diferentes antibióticos en la intención de prevenir o controlar las enfermedades infecciosas (Sumano y Ocampo, 2006).

Además, existen otras técnicas más sofisticadas para este mismo objetivo, como el reporte de Acosta *et al.* (2014) en Colombia donde a través de la técnica de cromatografía líquida de alta eficiencia encontraron muestras de músculo de bovino positivas a oxitetraciclina, técnica que permite cuantificar los niveles de antibióticos y comparar con los límites permisibles internacionales como los declarados por la Unión Europea, donde solo lo superan en 16,43% (12/73) estos

límites. Mientras tanto, Guerrero *et al.* (2009) evaluó leche cruda (n=40) en expendio en el distrito del Callao, a través de una técnica de IDEXX de detección de β -lactámicos y tetraciclinas, donde se reporta un 40% (16/40) de muestras positivas a residuos de β -lactámicos, y ninguno para tetraciclinas.

Uno de los órganos más estudiados con la intención de determinar la presencia de residuos de antibióticos es el músculo; en el presente estudio reporta que el 27.07% (111/410) de muestras analizadas resultaron positivas (cuadro 3). En bovinos, Paredes (2018), reporta un 33.1% (82/248); Espitia (2016) un 4,13% (10/242) y Acosta *et al.* (2014) un 49% (73/149) de muestras positivas y en cerdos, Ujueta y Araque (2016) reporta un 11,8% (9/76). Estos resultados menores de estos residuos son eliminadas fácilmente del tejido muscular, por ello se atribuye que dichas muestras positivas, son el reflejo más de la presencia de residuos a nivel farmacológico, como parte de la farmacodinamia (Koenen – Dierick *et al.*, 1995).

El riñón es un órgano que forma parte de la carcasa de los cuyes, en este estudio el 28.54% (117/410) de las muestras analizadas resultaron positivos a residuos de antibióticos (cuadro 4). Existen numerosos reportes, en otras especies evaluadas de presencia de residuos de antibióticos; como en cerdos donde Medina *et al.* (2008) revela un 41.9% (26/62) de muestras positivas y en bovinos, Espitia (2016), reporta un 12,4% (30/242), Muriuki *et al.* (2001) un 14% (35/250) y Noroña (2017) un 59.3% (16/27) de muestras positivas. En este estudio el riñón fue el órgano con mayor cantidad de residuos de antibióticos (cuadro 1), y esto es debido a que el riñón cumple un papel determinante sobre la cinética de los fármacos, específicamente sobre su proceso de eliminación, ya que el riñón entra en contacto con la droga hasta después de que ésta ha pasado a la circulación general y ha alcanzado su sitio de acción; se encarga predominantemente de excretar la droga original o sus metabolitos hidrosolubles, activos o inactivos producidos en el hígado, y su participación en el metabolismo es relativamente pequeña (Arguedas, 1997).

Este estudio reporta que el 26,59% (109/410) de las muestras de hígado resultaron positivas a la presencia de residuos de antibióticos (cuadro 2), estos resultados coinciden con lo reportado por Albuja (2015), en pollos donde reportó un 34,69% (68/196) de muestras positivas. Sin embargo en bovinos Valiente (2002) reportó un 5% (6/120) y Muriuki (2001) un 24% (60/250) de muestras positivas. En cerdos Medina *et al.* (2008) reportó un 66.1% (41/62) de muestras fueron positivas. Estos resultados se deben a que los fármacos penetran en el organismo, la mayoría de ellos pasan por el proceso de metabolización (oxidación, reducción, hidrólisis y conjugación) parcial o totalmente en otras sustancias por las enzimas que se encuentran fundamentalmente el hígado. Sin embargo hay una minoría de fármacos que no sufren transformación alguna y son excretadas sin modificar (Del Arco, 2008).

Este alto porcentaje que se reporta (cuadro 1) de la existencia de residuos de antibióticos en las muestras analizadas, toma mayor importancia debido a que el músculo, hígado y riñón son consideradas parte de la carcasa de los cuyes; además este estudio representa el primer reporte de residuos de antibióticos en esta especie, por lo que es necesario para el país establecer normas para el uso de antimicrobianos en la producción de cuyes, sobre todo la intensiva, y disponer de pruebas validadas para su vigilancia. Todo esto podría permitir establecer mejores estrategias para prevenir y controlar la presencia de estos residuos que comprometen la inocuidad de la carcasa de cuy y ponen en riesgo la salud pública.

VI. CONCLUSIÓN

Se confirmó la presencia de residuos de antibióticos en músculo, hígado y riñón de carcasa de cuy en expendio para el consumo humano, con estos resultados se comprueba que el tiempo de retiro de los antibióticos no se está cumpliendo en tres ciudades del Perú.

VII. RECOMENDACIONES

Continuar realizando más investigaciones acerca de los residuos de antibióticos en alimentos de origen animal con el fin de que las autoridades encargadas conozcan el estado sanitario de éstos, y de esta manera exista mayor vigilancia y control.

Respetar el tiempo de retiro de los antibióticos administrados a los animales de producción, de esta manera prevenir que la población consuma alimentos de origen animal contaminados con residuos de antibióticos.

Realizar vigilancia en cambios estacionales, donde las presentaciones de enfermedades incrementan por lo tanto el uso de antibióticos también.

VIII. BIBLIOGRAFÍA

- [FAO] Food and Agriculture Organization. Codex Alimentarius: Glosario de términos. [Base de datos en línea]. 2018. [Fecha de acceso 10 de Junio de 2018]. URL disponible en: <http://www.fao.org/fao-who-codexalimentarius/codex-texts/dbs/vetdrugs/glossary/es/>
- [INIA] Instituto Nacional de Innovación Agraria. Cuy raza Perú. Dirección General de Investigación Agraria. Dirección General de Extensión Agraria. Lima: Ministerio de Agricultura; 2011.
- [OMS] Organización Mundial de la Salud. Dejemos de administrar antibióticos a animales sanos para prevenir la propagación de la resistencia a los antimicrobianos. [Base de datos en línea]. 2017. [Fecha de acceso 10 de Junio de 2018]. URL disponible en: <http://www.who.int/es/news-room/07-11-2017-stop-using-antibiotics-in-healthy-animals-to-prevent-the-spread-of-antibiotic-resistance>
- [OMS] Organización Mundial de la Salud. Inocuidad de los alimentos. [Base de datos en línea]. 2017. [Fecha de acceso 10 de Junio de 2018]. URL disponible en: <http://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/food-safety>
- [OMS] Organización Mundial de la Salud. Normas alimentarias internacionales (Codex Alimentarius) [Base de datos en línea]. 2018. [Fecha de acceso 10 de Junio de 2018]. Disponible en: http://www.who.int/foodsafety/areas_work/food-standard/es/
- [SENASA] Servicio Nacional de Salud Animal. Estudios de eliminación de residuos de los medicamentos veterinarios. Costa Rica: Dirección de medicamentos veterinarios; 2013. 16p.

- Abd El Aziz M, Aziz M, Soliman F, Afify N. Pharmacokinetics evaluation of enrofloxacin in chickens. Br Poult Sci. 1997; 38, (2): 164-168.
- Acosta S, Romero M, Taborda G. Determinación de residuos de oxitetraciclina en muestras de carne bovina. Rev Luna Azúl. 2014; 39: 143-152.
- Aerts M, Hogenboom A, Brinkman U. Analytical strategies for the screening of veterinary drugs and their residues in edible products. J. Chromatogr. 1995; 667, 1-20.
- Agwuh K, MacGowan A. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of the tetracyclines including glycylicyclines. J Antimicrob Chemother. 2006; 58: 65-256.
- Albuja R. Residuos de antimicrobianos en hígado de pollo comercializados en el mercado modelo de Piura, por el método microbiológico de las tres placas. [Tesis de grado]. Piura: Facultad de Zootecnia, Universidad Nacional de Piura; 2015.
- Aliaga R. Crianza de cuyes. En: Manual de proyecto transferencia de tecnología agropecuaria (TTA), Lima. 1993; p 210.
- Amsterdam A. Susceptibility Testing of Antibiotics in Liquid Media. In: Lorian, V. (Ed.) Antibiotics in Laboratory Medicine. USA: Williams & Wilkins, MA; 1996. pp. 52-111.
- Anadón A, Martínez M, Díaz M, Bringas P, Martínez M, Fernández M, *et al.* Pharmacokinetics and residues of enrofloxacin in chickens. Am J Vet Res. 1995; 56 (4): 501-506.
- Anzai T, Walker J, Blair M, Chambers T, Timoney J. Comparison of the phenotypes of *Streptococcus zooepidemicus* isolated from tonsils of healthy horses and specimens obtained from foals and donkeys with pneumonia. Am J Vet Res 2000; 61 (2): 162 - 166.
- Arguedas J. El riñón y la cinética de los fármacos. AMC. 1997; 39 (2): 22-27.
- Ataucusi S. Manejo técnico de la crianza de cuyes en la sierra del Perú. Lima: Programa PRA Buenaventura; 2015

- Aureli P, Ferrini A, Mannoni V. Presumptive identification of sulphonamide and antibiotic residues in milk by microbial inhibitor tests. *Food Control*. 1996; 7, 165-168.
- Baeyens J, Del Pozo E. Antibióticos aminoglucósidos. Tetraciclinas y cloranfenicol. En: Lorenzo P, Moreno A, Lisasoain I, Leza J, Moro M, Portolés A. (Editores). *Velázquez Farmacología Básica y Clínica*. 18va Ed. Madrid: Médica Panamericana; 2008. p 837-839.
- Bailón M. Uso de técnicas separativas miniaturizadas como alternativa a la determinación de antibióticos betalactámicos en fármacos, aguas y alimentos. [Tesis doctoral]. Granada: Facultad de Ciencias. Universidad de Granada. 2009.
- Barrera A, Ortez E. Determinación de residuos de antibióticos β -lactámicos y Tetraciclinas en leche cruda de cinco ganaderías ubicadas en el Municipio de San Luis Talpa y en leche pasteurizada. [Tesis de grado]. El Salvador: Facultad de Ciencias Agronómicas, Universidad de El Salvador; 2012.
- Bauditz R. Results of clinical studies with Baytril in dogs and cats. *Vet Med Rev*. 1987; 2: 137-140.
- Boison J, Mac Neil J. New test kit technology. In: Oka, H., Nakazawa, H., Harada, K. and Mac Neil, J. D. (Eds.) *Chemical analysis for antibiotics used in agriculture*, AOAC International, Arlington, VA, USA; 1995. pp. 77-119.
- Brodersen D, Clemons Jr. W, Carter A, Morgan-Warren R, Wimberly B, Ramakrishnan V. The structural basis for the action of the antibiotics tetracycline, pactamycin, and hygromycin B on the 30S ribosomal subunit. *Cell*. 2000; 103: 1143 – 1154.
- Broome R, Brooks D, Babish J, Copeland D, Conzelman G. Pharmacokinetic properties of enrofloxacin in rabbits. *Am J Vet Res*. 1991; 52 (11): 1835-1841.
- Brown S. Fluorquinolones in animal health. *J Vet Pharmacol Ther*. 1996; 19, 1-14.

- Brunton L, Lazo J, Parker K. Goodman & Gilman: Las bases farmacológicas de la terapéutica. 11ma ed. México: McGraw-Hill Interamericana; 2007. p. 1127-1143, 1173-1180.
- Bustamante J. Producción de cuyes. Lima: Universidad Nacional Mayor de San Marcos; 1993. 259 p.
- Cacciatore G, Petz M, Rachid S, Hakenbeck R, Bergwerff A. Development of an optical biosensor assay for detection of β -lactam antibiotics in milk using the penicillin-binding protein 2x*. Anal Chim Acta. 2004; 520: 105 – 115.
- Cerniglia E, Kotarski S. Approaches in the safety evaluations of veterinary antimicrobial agents in food to determine the effects on the human intestinal microflora. J Vet Pharmacol Therap. 2005; 28 (1): 3-20.
- Chambers, H. Antimicrobianos: Inhibidores de la síntesis de proteína y otros antibacterianos. En: Hardman J, Limbird L, Gilman A, Molinoff P, Ruddon R (Editores). Las bases farmacológicas de la terapéutica. 10ma ed. México: McGraw-Hill/Interamericana; 2001. p. 1258-1288.
- Chauca L, Higaona R, Muscari J. Manejo de cuyes. Boletín técnico N°2. 1a ed. Lima: INIEA; 2006.
- Chauca L, Zaldívar M, Muscari J, Higaona R, Gamarra J, Florian A. Proyecto Sistemas de Producción de Cuyes. INIA-CIID. [en línea]. 1994. [fecha de acceso 8 de julio 2018]; Tomo I. URL disponible en: http://http://repositorio.inia.gob.pe/bitstream/inia/341/1/sistemas_de_produccion_de_cuyes.pdf
- Chauca L. Crianza de cuyes; rol socio-económico y avances de investigación. Agro Enfoque 1994; 9 (65): 33-35.
- Chauca L. Producción de cuyes (*Cavia porcellus*) en los países andinos. FAO [en línea]. Roma; 1995. [fecha de acceso 10 de julio 2018]. URL disponible en: <http://www.fao.org/docrep/V6200T/v6200T05.htm>
- Chauca L. Producción de cuyes (*Cavia porcellus*). FAO. [en línea]. Roma; 1997 [fecha de acceso 10 de julio 2018]. URL disponible en: <http://www.fao.org/DOCREP/W6562s/W6562s00.htm>

- Chopra I, Roberts M. Tetracycline antibiotics: mode of action, applications, molecular biology, and epidemiology of bacterial resistance. *Microbiol Mol Biol Rev.* 2001; 65(2): 232-262.
- Correa R. Sanidad de cuyes. En: Correa R (Ed.). V Curso Latinoamericano de Cuyicultura y mesa redonda sobre Cuyicultura Periurbana. Venezuela: 1999. 94 p.
- Costa-Batllo P. Las Sulfamidas: Actualidad como agentes terapéuticos. *Med Vet.* 1996; 13.11: 585-593.
- Crosby N. Current trends in agricultura practice. In: Ellis Horwood (Ed.). *Determination of Veterinary Residues in Food.* London; 1991.
- Del Arco C. Metabolismo de los fármacos. En: Flórez J, Armijo J, Mediavilla A. *Farmacología humana.* 5ta ed. Santander: Elsevier Masson; 2008. 73-85 p.
- Dewdney J, Maes L, Raynaud J, Blanc F, Scheid J, Jackson T, *et al.* Risk assessment of antibiotic residues of β -lactams and macrolides in food products with regard to their immuno-allergic potential. *Food Chem. Toxic.* 1991; 129, 477-483.
- Ding Y, Jia Y, Li F, Liu W, Lu C, Zhu Y, *et al.* The effect of staggered administration of zinc sulphate on the pharmacokinetics of oral cephalexin. *Br. J. Clin. Pharmacol.* 2011; 73 (3): 422-427.
- Doyle M. Veterinary drug residues in processed meats - potential health risk. Food Research Institute: Fri Briefings; 2006.
- Engo N, Fuxman A, González C, Negri L, Polenta G, Vaudagna S. Desarrollo de las exigencias sobre calidad e inocuidad de alimentos en el mundo (2025). Buenos Aires: Ministerio de Ciencia, Tecnología e Innovación Productiva; 2015.
- Espitia R. Detección de antimicrobianos en carne de bovino por método microbiológico de inhibición en placa utilizando *Bacillus subtilis* BGA en dos plantas de beneficio municipal del estado de Jalisco, México. [Tesis de grado]. Villavicencio: Facultad de Ciencias Agropecuarias y Recursos Naturales. Universidad de Los Llanos; 2016.

- Ferrini A, Mannoni V, Aureli P. The combined plates microbial assay (CPMA) for the detection of ð-lactam, sulfonamide, streptomycin and tetracycline residues in meat. Arch. Lebensmittelhyg. 1997; 48, 133-135.
- Garmendia M, Selgrad S, Alezones F. Salmonelosis en animales de laboratorio. INIA Divulga [en línea]. 2000. [fecha de acceso 8 de julio 2018]; No 68 URL disponible en: http://sian.inia.gob.ve/repositorio/revistas_tec/FonaiapDivulga/fd68/texto/mgarmendia.htm
- Giguere S, Fowling P. Fluoroquinolones. In Giguere S, Prescott J, Dowling P, editores. Antimicrobial therapy in veterinary medicine. Oxford: Wiley Blackwell; 2013. p. 295-314.
- Goodman ε Gilman. Las bases farmacológicas de la terapéutica. 11ma ed. México: McGraw-Hill Interamericana; 2007. p. 1127-1143, 1173-1180.
- Guerrero D, Motta R, Gamarra G, Benavides E, Roque M, Salazar M. Detección de residuos de antibióticos β-lactámicos y tetraciclinas en leche cruda comercializada en el Callao. Cienc Investig. 2009; 12 (2): 79-82.
- Haasnoot W, Stouten P, Cazemier G, Lommen A, Nouws F, Keukens H. Immunochemical detection of aminoglycosides in milk and kidney. Analyst. 1999; 124, 301-305.
- Harris A, Hazell S, Netting A. Use of digoxigenin-labelled ampicillin in the identification of penicillin-binding proteins in Helicobacter pylori. J Antimicrob Chemother. 2000; 45: 591 – 598.
- Harrison C. Bratcher D. Cephalosporins: A review. Pediatr Rev. 2008; 29 (8): 264-167.
- Heitzman R. Veterinary drug residues. Residues in food producing animals and their products: reference materials and methods. 2nd ed. Commission of the European Communities. Blackwell Scientific Publications. UK: Oxford; 1994.
- Hurtado C, Gómez A. Antibacterianos, esterilización y desinfección. En: Vadillo S, Piriz S, Mateos E. (Eds.). Manual de Microbiología Veterinaria. Madrid: Mc Graw-Hill Interamericana; 2002

- Jiménez R, Huamán A. Manual para el manejo de reproductores híbridos especializados en producción de carne. Perú: Incagro Acricucen - UNMSM; 2010. 175 p.
- Kabir J, Umoh V, Audu-okoh E, Umoh J, Kwaga J. Veterinary drug use in poultry farms and determination of antimicrobial drug residues in commercial eggs and slaughtered chicken in Kaduna State, Nigeria. Food Control. 2004; 15: 99-105.
- Kahn C. Manual Merck de Veterinaria. 6ta ed. Barcelona: Oceano; 2007. 2682 p.
- Kahn C. Manual Merck de Veterinaria. Barcelona: Oceano; 2000. 1600 p.
- Kajjak C. Importancia de la crianza de cuyes INIA- Hyo- Perú. 2004; 10-11p.
- Kanny G, Puygrenier J, Beaudoin E, Moneret-Vautrin D. Choc anaphylactique alimentaire: implication des résidus de pénicilline. Allerg. Immunol. 1994; 26, 181- 183.
- Kennedy D, McCracken R, Cannavan A, Hewitt S. Use of liquid chromatography-mass spectrometry in the analysis of residues of antibiotics in meat and milk. J Chromatogr A. 1998; 812 (1-2): 77-98.
- Klepser M, Patel K, Nicolau D, Quintiliani R, Nightingale Ch. Comparison of the Bactericidal Activities of Ofloxacin and Ciprofloxacin Alone and in Combination with Ceftazidime and Piperacillin against Clinical Strains of *Pseudomonas aeruginosa*. Antimicrob Agents Chemother. 1995; 39 (11): 2503–2510.
- Koenen-Dierick K, Okerman L, De Zutter L, Degroodt J, Van Hoof J, Srebrnik S. A one plate microbiological screening test for antibiotic residue testing in kidney tissue and meat: An alternative to the EEC four-plate method?. Food addit and contam. 1995; 12 (1): 77-82.
- Koenen-Dierick K, Okerman L, De Zutter L, Degroodt J, van Hoof J, Srebrnik, S. A one plate microbiological screening test for antibiotic residue testing in kidney tissue and meat: an alternative to the EEC four-plate method? Food Addit. Contam. 1995; 12, 77-82.

- Korsrud G, Salisbury C, Fesser A, MacNeil J. Laboratory evaluation of the Charm Farm Test for antimicrobial residues in meat. *J. Food Prot.* 1995; 58, 1129-1132.
- Korsrud G, Salisbury C, Rhodes C, Papich M, Yates W, Bulmer W, *et al.* Depletion of penicillin G residues in tissues, plasma, and injection sites of market pigs injected intramuscularly with procaine penicillin G. *Food Addit. Contam.* 1998; 15, 421-426.
- Lemos M. Antimicrobianos que inhiben la síntesis de proteínas. En: Botana L, Landoni M, Martín-Jiménez T (Eds.). *Farmacología y Terapéutica Veterinaria*. Madrid: McGraw-Hill-Interamericana; 2002. p. 468-483.
- Lewis R, Tsai F, Wigley D. Molecular mechanisms of drug inhibition on DNA gyrase. *BioEssays*. 1996; 18 (8): 661-671
- Ley de Inocuidad de los alimentos. Decreto Legislativo N° 1062 (28 de Junio 2008).
- Lindsay D, Dubey J. Determination of the pyrimethamine, trimethoprim, sulfonamides, and combinations of pyrimethamine and sulfonamides against *Sarcocystis neurona* in cell cultures. *Vet Parasit.* 1999; 82: 205-210.
- Lindsay D, Rippey N, Cole R, Parsons L, Dubey J, Tidwell R, *et al.* Examination of the activities of 43 chemotherapeutic agents against *Neospora caninum* tachyzoites in cultured cells. *Am. J. Vet. Res.* 1994; 55 (7): 976-981.
- López C, Yepes B, Hernández O, Arteaga E, Báez F, Calad C. *Explotación Tecnificada de Cuyes - Manual de Asistencia Técnica*. Colombia: Corpoica, 2003. 35 p.
- Lozano A, Arias M. Fármacos en alimentos de origen animal. *Rev Colomb Cienc Pecu.* 2008; 21: 121-135.
- Mac Kay R. Equine protozoal myeloencephalitis. *Vet Clin North Am Equine Pract.* 1997; 13: 79-96.
- Magariños H. *Producción higiénica de la leche cruda*. Chile: Producción y servicios Incorporados; 2000. p. 53-62.

- Martínez M, Díaz M, Martínez M, Frejo M, Bringas P, Anadón A. Bioavailability of enrofloxacin after subcutaneous administration in cattle. *J Vet Pharmacol Ther.* 1997; 20 (Suppl. 1), p. 52.
- Matsuura A, Morales S, Calle S, Ara M. Susceptibilidad a antibacterianos in vitro de *Salmonella entérica* aislada de cuyes de crianza familiar-comercial en la provincia de Carhuaz, Ancash. *Rev Inv Vet Perú* 2010; 21 (1): 93-99.
- Mckellar Q, Gibson I, Monteiro A, Bregante M. Pharmacokinetics study comparing enrofloxacin and danofloxacin in calves. *J Vet Pharmacol Ther.* 1997; 20 (Suppl. 1), 23-24.
- Medina M, González D, Ramírez A. Detección de residuos antimicrobianos en tejidos comestibles y tetraciclinas en hueso de cerdo. *Rev Salud Anim.* 2008; 30 (2): 110-115.
- Mengozzi G, Intorre L, Bertini S, Soldani G. Pharmacokinetics of enrofloxacin and its metabolite ciprofloxacin after intravenous and intramuscular administration in sheep. *Am J of Vet Res.* 1996; 57 (7): 1040-1043.
- MINAG. Cuyes. [en línea]. Lima; 2004. [fecha de acceso 10 de julio 2018]. URL disponible en: <http://minagri.gob.pe/portal/40-sector-agrario/situacion-de-las-actividades-de-crianza-y-produccion/300-cuyes?limitstart=0>
- Mitchell J, Griffiths M, McEven S, McNab W, Yee J. Antimicrobial drug residues in milk and meat: causes, concerns, prevalence, regulations, tests, and test performance. *J. Food Prot.* 1998; 61, 742-756.
- Mohamed S, Mustafa M, Ahmed E, Algarai N, Alawad Z, Ali A. Comparative pharmacokinetics and bioequivalence studies of three oral cephalexin monohydrate formulations. *Jordan J Pharm Sci.* 2011; 4 (2): 89-96.
- Morales S, Mattos J, Calle S. Efecto de la muña (*Satureja parvifolia*) en la dinámica de la infección por *Salmonella enterica* en cobayos. En: XXX Reunión Científica Anual de la Asociación Peruana de Producción Animal. Perú: APPA; 2007.

- Moreno B. Higiene e inspección de carnes. Vol II. España: Días de Santos; 2003. p. 624.
- Muriuki F, Ogara W, Njeruh F, Mitema E. Tetracycline residue levels in cattle meat from Nairobi slaughter house in Kenya. J Vet Sci. 2001; 2 (2): 97-101.
- Neer T. Clinical pharmacologic features of fluoroquinolone antimicrobials drugs. J Am Vet Med Assoc. 1988; 193 (5): 577-580.
- Neu H, Gootz T. Antimicrobial chemotherapy. En Baron S (Ed.). Medical microbiology. 4ta ed. Texas: The University of Texas Medical Branch at Galveston; 1996.
- Norma Sanitaria que establece los Límites Máximos de Residuos (LMR) de medicamentos veterinarios en alimentos de consumo humano. NTS N° 120-MINSA/DIGESA-V.01 (3 de Junio 2016).
- Noroña G. Determinación de residuos de antibióticos en carne y vísceras de origen bovino que se expenden en la ciudad de Quito. [Tesis de grado]. Quito: Carrera Ingeniería en Biotecnología de los Recursos Naturales, Universidad Politécnica Salesiana; 2017.
- Nouws, J. F. M., Broex, N. J. G., Den Hartog, J. M. P. and Driessens, F. The New Dutch Kidney Test. Arch. Lebensmittelhyg. 1988; 39, 133-156.
- Oka H, Ito Y, Matsumoto H. Chromatographic analysis of tetracycline antibiotics in foods. J Chromatogr A. 2000; 882: 109 – 133.
- Omotoso A y Omojola A. Fluoroquinolone residues in raw meat from open markets in Ibadan, Southwest, Nigeria. Int. J. of Health, Animal science and Food safety 2. 2015; 32-40.
- Paige J, Tollefson L, Miller M. Health implications of residues of veterinary drugs and chemicals in animal tissues. Vet Clin North Am Food Anim Pract. 1999; 15 (1): 31-43.
- Paige J, Tollefson L, Miller M. Public health impact on drug residues in animal tissues. Vet. Human Toxicol. 1997; 39, 162-169.
- Papich M, Riviere J. Fluoroquinolone antimicrobial drugs. In: Adams H (Ed.). Veterinary Pharmacology and Therapeutics. 8th ed. Iowa State University Press, Ames, IA; 2001. p. 898–917.

- Paredes F. Determinación de residuos de antibióticos por el método microbiológico en canales de bovinos faenados en el camal particular de Azoguite de la Ciudad de Puno. [Tesis de grado]. Puno: Facultad de Medicina Veterinaria y Zootecnia, Universidad Nacional del Altiplano – Puno; 2018.
- Parra M, Durango J, Mattar S. Microbiología, patogénesis, epidemiología, clínica y diagnóstico de las infecciones producidas por salmonella. MVZ Córdoba 2002; 7 (2): 187-200.
- Parra M, Peláez L, Londoño J, Pérez N, Rengifo G. Los residuos de medicamentos en la leche: Problemática y estrategias para su control. Neiva: Corpoica; 2003. p.19-60.
- Pérez J. Ensayos de familiarización en la técnica de detección de residuos de antibióticos y sulfamidas en músculo esquelético animal por el método de las cuatro placas [Tesis de grado]. Buenos Aires: Facultad de Ciencias Exactas y Naturales. Universidad de Belgrano; 2005.
- Pérez-Trallero E, Iglesias I. Tetraciclinas, sulfamidas y metronidazol. Enferm Infecc Microbiol Clin. 2003; 21: 520-9.
- Plumb D. Veterinary Drug Handbook. 3ra ed. EEUU: Iowa State University Press; 1999.
- Prado G, Carabias R, Rodríguez E, Herrero E. Presencia de residuos y contaminantes en leche humana. Rev Esp Salud Pública. 2002; 76 (2): 121 – 132.
- Prescott J. Sulfonamidas, diaminopirimidinas y sus combinaciones. En: Prescott J, Baggot J, Walker R (Eds.). Terapéutica Antimicrobiana en Medicina Veterinaria. Buenos Aires: Inter-Medica; 2002. p. 256-277.
- Raison-Peyron N, Messaad D, Bousquet J, Demoly P. Anaphylaxis to beef in penicillin-allergic patient. Allergy. 2001; 56, 796-797.
- Ramírez I. Estudio bacteriológico y epidemiológico de un brote infeccioso en cobayos (*Cavia porcellus*). [Tesis pregrado]. Lima: Universidad Nacional Mayor de San Marcos; 1972
- Richez P, Dellac B, Froyman R, De Jong A. Pharmacokinetics of enrofloxacin in calves and adult cattle after single and repeated subcutaneous injections. Proceedings of the 6th Congress of the

- European Association for Veterinary Pharmacology and Toxicology. Session 9: Antimicrobials and Chemotherapeutics; Edinburgh, Scotland. 1994; p. 232-234.
- Riedl M, Casillas A. Adverse drug reactions: types and treatment options. *Am. Fam. Physician.* 2003; 68, 1781-1790.
 - Sadiq A. Effects of orally administered enrofloxacin Baytril on the ruminal functions of adult cattle (in vivo). *Assiut Vet Med J.* 1996; 35 (70): 114-129.
 - Salinas M. Crianza y comercialización de cuyes. Lima: Ripalme; 2002. 135 p.
 - Samanidou V, Nikolaidou K, Papadoyannis I. Development and validation of an HPLC confirmatory method for the determination of seven tetracycline antibiotics residues in milk according to the European Union Decision 2002/657/EC. *J Sep Sci.* 2007; 30: 2430 – 2439.
 - Sawant A, Sordillo L, Jayarao B. A survey on antibiotic usage in dairy herds in pennsylvania. *J. Dairy Sci.* 2005; 88: 2991–2999.
 - Schwartz M, Sher T. Anaphylaxis to penicillin in a frozen dinner. *Ann. Allergy.* 1984; 52, 342-343.
 - Spinosa H. Farmacología aplicada a medicina veterinaria. 4ta ed. Río de Janeiro: Guanabara koogan; 2006. p. 383.
 - Spoo J, Riviere J. Sulfonamides. En: Adams H (Ed.). *Veterinary Pharmacology and Therapeutics.* EEUU: Iowa. State University Press; 2001. p. 796-817.
 - Stachel C, Bock C, Hamann F, Gowik P. Residues of several nitrofurans in egg. *J Vet Pharmacol Therap.* 2006; 29: 143.
 - Stolker A, Brinkman U. Analytical strategies for residue analysis of veterinary drugs and growth-promoting agents in food-producing animals - A review. *J Chromatogr A.* 2005; 1067 (1-2): 15-53.
 - Sumano H, Ocampo L. Farmacología Veterinaria. 3ra ed. México: McGraw-Hill; 2006.
 - Sundlof S, Fernandez A, Paige J. Antimicrobial drug residues in food-producing animals. In: Prescott J, Baggot J, Walker R (Eds.). *Antimicrobial Therapy in Veterinary Medicine.* 3rd ed. USA: Ames, Iowa; 2000 pp. 744-759.

- Tinkelman D, Bock S. Anaphylaxis presumed to be caused by beef containing streptomycin. *Ann. Allergy*. 1984; 53, 243-244.
- Toldrá F, Reig M. Methods for rapid detection of chemical and veterinary drug residues in animal foods. *Trends Food Sci Technol*. 2006; 17: 482-489.
- Ujueta S, Araque A. Detección de residuos antimicrobianos en músculo, hígado y riñón de cerdo expendido en Bogotá, Colombia. *Revista UDCA Actualidad & Divulgación Científica*. 2016; 19 (2): 371 – 379.
- Valiente P. Determinación de residuos de oxitetraciclina en hígado de res sacrificado en Tegucigalpa. [Tesis de grado]. Honduras: Facultad Agroindustria Alimentaria, Universidad Zamorano; 2002.
- Vancutsem P, Babish J, Schwark W. The fluoroquinolone antimicrobials: Structure, antimicrobial activity, pharmacokinetics, clinical use in domestic animals and toxicity. *Cornell Vet*. 1990; 80: 173-186.
- Vicente D, Pérez-Trallero E. Tetraciclinas, sulfamidas y metronidazol. *Enferm Infec y Microbiol Clín*. 2010; 28 (2): 122–130.
- Weigel L, Belisle J, Radolf J, Norgard M. Digoxigenin-ampicillin conjugate for detection of penicillin-binding proteins by chemiluminescence. *Antimicrob Agents Chemother*. 1994; 38: 330 – 336.
- Woodward K. Veterinary pharmacovigilance. Part 4. Adverse reactions in humans to veterinary medicinal products. *J Vet Pharmacol Therap*. 2005; 28 (2): 185-201.