

UNIVERSIDAD DE SAN CARLOS DE GUATEMALA

FACULTAD DE CIENCIAS MÉDICAS

ESCUELA DE ESTUDIOS DE POSTGRADO

The seal of the University of San Carlos of Guatemala is a circular emblem. It features a central figure of a man on a white horse, holding a staff and a cross, set against a blue background with a grid pattern. Above the figure is a golden crown and a lion rampant. The seal is surrounded by a white border containing the Latin text 'ACADEMIA CAROLINA CONSPICUA INTER CÆTERAS GUATEMALENSIS' and 'COACTEMALENSIS'.

**DETERMINACIÓN DE LA PRESENCIA DE RESIDUOS DE IVERMECTINA EN
LECHE FLUIDA DE BOVINOS A TRAVÉS DE CROMATOGRFÍA LÍQUIDA DE
ALTA RESOLUCIÓN EN CENTROS DE ACOPIO DE LECHE FLUIDA,
SUPERVISADAS POR EL VICEMINISTERIO DE SANIDAD AGROPECUARIA Y
REGULACIONES DEL MAGA.**

CLAUDIA MARÍA GIRÓN GALDÁMEZ

Tesis

Presentada ante las autoridades de la

Escuela de Estudios de Postgrado de la Facultad de Ciencias Médicas

Maestría en Ciencias en Salud Pública

Para obtener el grado de Maestra en Salud Pública con énfasis en Epidemiología

Octubre 2016



Lic. MA Cayetano Ramiro de León Rodas
Director Consultor Col No. 345 - Humanidades
Docencia - Letras - Lingüística del Castellano.

AL SERVICIO DE LA COMUNICACIÓN
DEL IDIOMA CASTELLANO Y
RELACIONES INTERPERSONALES

Teléfono: 2434 - 1348
5242 - 8542
cedelinca@hotmail.com

Guatemala, 19 de agosto de 2,016.

Universidad de San Carlos de Guatemala,
Facultad de Ciencias Médicas,
Escuela de Estudios de Postgrado,
Maestría en Salud Pública con énfasis en Epidemiología.

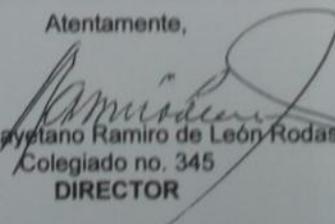
A quien interese.

Tengo el honor de saludarlo-a y, al mismo tiempo, informarle que en mi calidad de especialista en Letras y formalidades lingüísticas, he revisado: sintaxis, morfología, semántica, ortografía, metalingüística y otros aspectos. Respeté las correcciones de los señores asesores, en cuanto a lo técnico de la especialidad, con el fin de asegurar el contexto de la tesis de:

CLAUDIA MARÍA GIRÓN GALDÁMEZ

La candidata debe presentar la tesis corregida acompañada del original.

Atentamente,


Lic. MA Cayetano Ramiro de León Rodas
Colegiado no. 345
DIRECTOR



MA. Cayetano Ramiro de León Rodas
Colegiado No. 345
Letras - Lingüística

Servicios: Tesis - Documentos técnicos - USAC - URL - Lingüística - Especialidades -
Fundeu/CEDDET - RAE - Redacción - Ortografía - RRHH - RRPP.

2ª. Calle 39 - 95. Zona 7 Cotiá



UNIVERSIDAD DE SAN CARLOS DE GUATEMALA
FACULTAD DE CIENCIAS MÉDICAS
DIRECCIÓN DE INVESTIGACIÓN
UNIDAD DE TRABAJOS DE GRADUACIÓN

Guatemala, 23 de junio de 2014

Dr. Alfredo Moreno
Maestría en Salud Pública
Escuela de Estudios de Postgrado
Facultad de Ciencias Médicas –CUM-

Dr. Moreno

Le comunico que he evaluado con enfoque bioético el Protocolo de Investigación titulado: "Determinación de la presencia de residuos de Ivermectina en leche fluida de bovinos" de la alumna Claudía María Girón Galdámez, quién plantea adecuadamente los aspectos éticos de la investigación en su proyecto, posterior a realizar las modificaciones sugeridas.

Se recomienda aplicar correctamente las reglas de ortografía y redacción del idioma español.

Por lo anterior, no dudo en emitir dictamen bioético favorable del mencionado proyecto.

Atentamente,

Dr., César García
Dirección de Investigación
Profesor Unidad de Trabajos de Graduación
Miembro del Comité de Bioética en Investigación en Salud de la Dirección General de Investigación, de la Universidad de San Carlos de Guatemala.

Guatemala 21 de Octubre de 2014

Doctor

Joel Eleazar Sical Flore

Coordinador Maestría en Ciencias en Salud Pública

Escuela de Estudios de postgrado

Facultad de Ciencias Médicas

Estimado Dr. Sical

Atentamente me dirijo a usted, para informarle que he revisado el protocolo de la estudiante Claudia María Girón Galdámez, titulado "Determinación de la Presencia de Residuos de ivermectina en Leche Fluida de Bovinos a Través de Cromatografía Líquida de Alta Resolución en Centros de Acopio de Leche Fluida, Supervisadas por el Viceministerio de Sanidad Agropecuario y Regulaciones del MAGA"

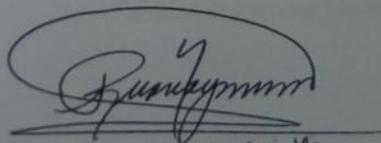
Me complace informarle que he revisado el documento mencionado, el cual constituye un valioso aporte para el país y proyección de nuestra institución.

El protocolo de la estudiante Girón Galdámez, cumple con los requisitos y rigurosidades del método científico, por lo que me satisface emitir un dictamen favorable.

Por lo que puede continuar con el proceso establecido.

De antemano, le agradezco la atención a la presente, deferentemente.

Atentamente,



Dr. M.V. Nelson Antonio Ruano Garcia, MSc.
Jefe de Producción de Origen
Animal y Microbiológico
Dirección de Inspección
-VIA-3-MAGA-



USAC
TRICENTENARIA
Universidad de San Carlos de Guatemala



Facultad de Ciencias Médicas
Universidad de San Carlos de Guatemala

Guatemala, 01 de marzo 2016

Doctor
Alfredo Moreno Quiñóniz
Coordinador Específico Maestría en Salud Pública
Facultad de Ciencias Médicas
Presente

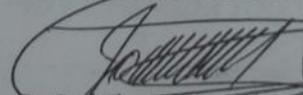
Estimado Doctor Moreno:

Atentamente informo a usted, que he revisado el informe final de Tesis de la estudiante de Maestría en Salud Pública, Claudia María Girón Galdámez, el cual se titula "Determinación de la presencia de residuos de ivermectina en leche fluida de Bovinos, a través de cromatografía líquida de alta resolución en Centro de Acopio de leche fluida, supervisados por Viceministerio de sanidad agropecuaria y regulaciones del MAGA.

En general considero que la investigación realizada, hace valiosos aportes que pueden servir de base para futuras investigaciones así mismo cumple con los requisitos metodológicos exigidos por la Maestría en Salud Pública. Por lo anterior doy mi aprobación a dicho informe final.

Agradeciendo la atención a la presente, de usted. Cordialmente,

"ID Y ENSEÑADA A TODOS"


Dr. Joel Eleazar Sical Flores
REVISOR

Dr. Joel Eleazar Sical Flores
MÉDICO Y CIRUJANO
Colegiado No. 4175

Maestría en Ciencias en Salud Pública
Escuela Estudios de Postgrado
Facultad de Ciencias Médicas

C.c. Archivo

Guatemala, 10 de marzo 2016

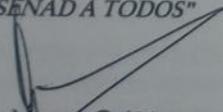
Doctor
Luis Alfredo Ruiz Cruz
Coordinador General
Programas de Maestrías y Especialidades
Escuela Estudios de Postgrado
Facultad de Ciencias Médicas
Presente

Estimado Doctor Ruiz:

Para su conocimiento y efectos le informo que luego de revisar el informe final de tesis presentando por la estudiante, Claudia María Girón Galdámez, titulado "Determinación de la presencia de residuos de ivermectina en leche fluida de bovinos, a través de cromatografía líquida de alta resolución en centros de acopio de leche fluida, supervisadas por el Viceministerio de Sanidad Agropecuaria y Regulaciones del MAGA", El mismo cumple con los requisitos establecidos por el Programa de Maestría en Ciencias en Salud Pública.

Agradeciendo la atención a la presente de usted. Cordialmente,

"ID Y ENSEÑADA A TODOS"


Dr. Alfredo Moreno Quiñónez
Profesor Área de Investigación
Maestría en Ciencias en Salud Pública
Escuela Estudios de Postgrado
Facultad de Ciencias Médicas

C.c. Archivo

RESUMEN

La ivermectina es una lactona macrocíclica, utilizada como desparasitante interno y externo en los bovinos, es una molécula muy estable, termo resistente (resiste congelación y pasteurización); esta permanece en el metabolismo del animal por largos periodos de tiempo lo que la hace, farmacológicamente efectiva, por lo que los metabolitos o residuos del medicamento continúan siendo eliminados del organismo del animal por largos periodos de tiempo y por esta razón, se puede encontrar en los tejidos y fluidos de los animales lo que representa un problema de inocuidad de los alimentos de origen animal.

En el 2000 la OMS (Organización Mundial de la Salud) reconoció que la inocuidad de los alimentos es fundamental para la Salud Pública. La comisión del Codex Alimentarius, establecida por la FAO y la OMS en 1963, es la encargada de elaborar normas, directrices y códigos de prácticas alimentarias internacionales armonizadas destinadas a proteger la salud de los consumidores y asegurar prácticas equitativas en el comercio de los alimentos.

La presencia de residuos de ivermectina en leche bovina, está considerada por el Codex *alimentarius* un problema para la salud pública, ya que se trata de un alimento de consumo tradicional por la mayoría de la población a nivel mundial ya sea la leche fluida o sus derivados, su utilización como reemplazo de la leche materna sitúa a los niños lactantes como una población de mayor riesgo de sufrir efectos secundarios por el consumo de leche con residuos de ivermectina, la comisión del Codex *Alimentarios* estableció un límite máximo de residuos para la ivermectina (10µg/kg o 10ppb en leche), y está prohibido su uso en animales lactantes.

El objetivo del estudio fue determinar la presencia de residuos de ivermectina en la leche fluida de bovinos a través de cromatografía líquida de alta resolución, el presente es un estudio descriptivo, prospectivo, transversal; la población de estudio fueron centros de acopio de leche bovina que han sido supervisados por personal del VISAR (Viceministerio de sanidad agropecuaria y regulaciones), el tipo de muestreo empleado en el estudio fue por conveniencia.

Los resultados del análisis efectuado de las muestras de leche, a través de la cromatografía líquida de alta resolución de diecisiete muestras, de diferentes centros de acopio del país fueron: 10/17 fueron positivas a residuos de IVM (ivermectina) el Método empleado tuvo un 83% de recuperación de IVM (ivermectina) con una incertidumbre del ± 14.5 , de las muestras positivas.

El límite de cuantificación (LOQ) es la menor concentración de anabolito que puede determinarse con precisión y exactitud, y del Método empleado fue de 17.6 ppb (partes por billón). El valor promedio de la distribución de los resultados de la medición de concentración de las muestras que presentaron residuos de IVM fue del 88.23 ppb esta concentración es 8 veces superior al límite máximo permisible por la Comisión del Codex Alimentarius (10ppb o 10µg/kg) para leche de vaca.

La desviación estándar fue de 131.87 ppb, por lo que los valores se desviaron del promedio 131.87 ppb unidades de concentración, respecto de la media. La concentración más baja, detectada por el método, ha sido de 4.82 ppb de residuos de IVM, que corresponde a la muestra número 16, la concentración más alta con 406.64 ppb de residuos de IVM, fue de la muestra número 12, la cual es 40 veces superior a la concentración permitida por la comisión del Codex Alimentarius que es de (10ppb o 10µg/kg) para leche de vaca. Por lo que se concluyó que diez de diecisiete muestra de leche de vaca si presentaron contaminación con residuos de IVM, de doce departamentos del país, por lo que los productores de leche no están cumpliendo con buenas prácticas de manejo de medicamentos veterinarios, no respetaron los periodos de retiro y por qué la IVM está contraindicado su uso en vacas lecheras.

INDICE DE CONTENIDO

RESUMEN.....	1
INTRODUCCIÓN.....	5
CAPÍTULO I MARCO TEÓRICO.....	7
CAPÍTULO II JUSTIFICACIÓN.....	26
CAPÍTULO III OBJETIVO.....	29
CAPÍTULO IV MATERIALES Y MÉTODOS.....	30
CAPÍTULO V RESULTADOS.....	38
CAPÍTULO VI DISCUSIÓN.....	43
CONCLUSIONES.....	49
RECOMENDACIONES.....	50
BIBLIOGRÁFIAS.....	51
ANEXOS.....	61

ÍNDICE DE CUADRO Y GRÁFICAS

CUADRO No. 1 Presencia de residuos de ivermectina en leche fluida de bovino en centros de acopio de leche.....39

GRÁFICA No 1 Concentración de residuos de ivermectina en ppb.....41

GRÁFICA No. 2 Concentración de residuos de ivermectina ppb por región a la que pertenece.....42

INTRODUCCIÓN

El presente informe final contiene el marco teórico, justificación, objetivos, materiales y métodos, resultados, discusión, conclusiones y recomendaciones, de la investigación realizada, para determinar la presencia de residuos de ivermectina en leche fluida de bovinos de diecisiete centros de acopio de leche supervisados por el personal del VISAR, a través de cromatografía rápida de alta resolución en fase líquida.

Millones de personas enferman o mueren por enfermedades transmitidas por la ingestión de alimentos o agua contaminada, que puede ser por microorganismos o sustancias químicas producto de la actividad humana, la OMS actualmente reconoce la importancia de la inocuidad de los alimentos como un problema de salud pública.

Un 25% de la producción mundial de plaguicidas son consumidos en América latina, en la producción pecuaria debido a la intensidad en la que son sometidos los animales, los hace más vulnerables a la infestación de parásitos, los cuales ocasionan pérdidas importantes en la producción, por lo tanto, los productores se ven en la necesidad del uso de medicamentos para el control de los parásitos, muchos de estos medicamentos dejan residuos en los diferentes tejidos de los animales y sus fluidos.

La presencia de residuos de desparasitantes en la leche de bovinos debe ser considerada un peligro para la salud pública, por tratarse de un alimento de consumo masivo y sobre todo de un alimento consumido por grupos vulnerables de la población.

La ivermectina es una Lactona macrocíclica, de alta lipofilicidad que se distribuye ampliamente en los tejidos de los animales y sus fluidos, esta es una molécula muy estable que resiste temperaturas de pasteurización, refrigeración e, incluso, de congelación, esta sustancia se encuentra en mayor concentración después de su aplicación en el hígado, grasa y por ultimo músculo, esta molécula es excretada en un 98% en las heces de los animales y un 5% en la leche después de inyectarla por vía subcutánea.

La ivermectina debido a sus características es considerada una sustancia con capacidad de producir *citotoxicidad* y *genotóxicidad*, por su estabilidad y su prolongada permanencia en los tejidos y fluidos de los animales, por ser una sustancia con gran afinidad a la grasa, lo que también hace que su eliminación al

medio ambiente sea de forma prolongada, la cual repercute en la coprofauna benéfica.

En diversas especies de mamíferos, esta sustancia tiene efectos tóxicos, especialmente neurotóxicos, ya sea por sobre dosis o hipersensibilidad a la misma, aún se desconocen efectos tóxicos-crónicos de la ingestión de esta sustancia en los productos de animales para los seres humanos, por lo que la FAO en conjunto con la OMS en el Codex *Alimentarios* establece límite máximo de residuos para esta sustancia, en los diferentes tejidos de los animales y prohíbe su uso en animales lactantes.

En Canadá se realizó un muestreo para encontrar restos de endotocidas, que son prohibidos utilización en producción lechera y de 400 muestras el 2.5% presentaba residuos de endotocidas y 5 muestras contenían ivermectina en concentraciones no mayores de 6 ppb.

En Brasil, en el 2006, de 168 muestras de leche comprada en mercados al por menor, se encontraron residuos de ivermectina en un 17.8% en concentraciones no mayores del 10 ppb. Se concluyó que a pesar de estar en LMR (límite máximo de residuos), estaba prohibida su utilización en vacas productoras de leche.

En Colombia la corporación Colombiana de investigación agropecuaria realizó el análisis de 180 muestras de leche en donde 6/180 muestras fueron positivas a la presencia de residuos de ivermectina, pero ninguna estuvo sobre el LMR (10ppb) establecido por la comisión del Codex Alimentarius.

En Chile en el 2006 en la provincia de Ñuble, se tomaron muestras de leche de 24 predios en diferente periodos del año, de 96 muestras analizadas el 8.3% tenían residuos de ivermectina, pero igual que los estudios anteriores ninguna de las muestras analizadas sobre pasó el LMR establecido por la comisión del Codex Alimentarius.

En Costa Rica, en el 2009, se realizó un monitoreo por el Servicio Nacional de Salud Animal, se tomaron 243 muestras de bovinos en cualquiera de sus etapas productivas, donde se encontraron 3 muestras contaminadas con residuos de ivermectina, y estas muestras eran de hígado y se encontraban arriba del LMR(100 µg/kg).

El objetivo del siguiente estudio es determinar la presencia de residuos de ivermectina en la leche fluida de bovinos, a través de cromatografía líquida de alta resolución, en centros de acopio que han sido supervisados por el personal del VISAR, Guatemala.

CAPÍTULO I

MARCO TEÓRICO

Fundamento teórico

Movimiento del pensamiento positivista

El positivismo surge por la tradición científico-humanista proveniente del siglo XVII, a la revolución francesa y los problemas sociales de la época, cambios institucionales, las transformaciones muchas veces violentas en Europa, se mantienen en el pensamiento del Europeo. (1)

Agusto Comte fundador del movimiento positivista, recibe influencia del movimiento empirista representado por Bacon (1561-1626) y Hume (1711-1776) respecto a la determinación de factores y sus relaciones y de Locke (1632-1704) y Condillac (1715-1780) en relación al conocimiento de los factores mediante experiencias de los sentidos. (1) (2)

El tiempo histórico que le tocó vivir a Augusto Comte fue de conflictos en las clases sociales por los intereses económicos y la apropiación de los bienes. (1)

El positivismo es la corriente filosófica creada por el francés Augusto Comte según la cual las ciencias positivas nos permiten conocer con objetividad los hechos por medio de las leyes que éstas descubren. Escobar Valenzuela (2004). (1) (2)

Desde la revolución francesa en 1789 a la actualidad se inicia una serie de cambios en el desarrollo económico y tecnológico, que traspasan las fronteras geográficas, se producen cambios en materia de la salud, estos cambios se generan por el movimiento positivista y positivista cuantitativo representados por Agusto Comte (Montpellier, Francia 1798-1857) y círculo de Viena (1925). (1) (2)

Según la percepción de Comte la misión de la Filosofía es “determinar el desarrollo de cada ciencia y captar desde dentro de ella su línea directriz”. (1)

Lo enunciado en la ley de los tres estado de Comte.

1. El primer estado hace referencia a lo teológico ficticio, trata de atribuir a los fenómenos naturales causas sobrenaturales o mágicas.
2. El segundo estado trata de reemplazar la fantasía por la razón reflexiva en donde el individuo para poder explicar los fenómenos, recurre a fuerzas ocultas como la motriz, química o física.

3. La tercera que es la científica o positivista que es la más alta en la evolución humana, derriba los mitos tanto teológicos y metafísicos. (1)

El positivismo propone sustituir la imaginación por la observación en la explicación de los fenómenos, la observación es la fuente del conocimiento y de la eficacia para transformar la realidad en productos útiles para la satisfacción de las necesidades humanas. (2)

Según Comte, la imaginación debe ser subordinada de la observación, la función de la observación es anticipar la hipótesis científica que tiene que preceder a la observación. (2)

El positivismo a contribuido, a lo largo de la historia, a los grande descubrimientos que han permitido el desarrollo tecnológico y de la humanidad. En el siglo XX se formularon dos grandes principios: el de Heisember, de incertidumbre y el de Einstein de la relatividad, que cambiaron la forma de observar la relación sujeto/objeto. (1)

El positivista posee ciertas características que son: explicar, controlar y predecir la realidad de la relación sujeto-objeto que la describe como independiente, neutral y libre de valores, el objetivo es a través de metodología deductiva, cuantitativa centrada sobre semejanzas. Según esto, la realidad goza de existencia propia, su metodología hipotética deductiva logra la objetividad basada en la experiencia que es válida para todo tiempo y lugar, esto significa que existe uniformidad y orden en la naturaleza. (1)

En el positivismo se evalúan las causas y las relaciones que existen entre ellas y cómo influyen en los resultados, esta usa estrategias como la triangulación que promueve la combinación del método cuantitativo y cualitativo para poder explicar completamente el fenómeno de estudio para crear evidencia tangible para la práctica. (1)

Según Comte para reformar a una sociedad se inicia por el nivel intelectual, ya que una sociedad está definida por el grado de desarrollo intelectual, es la reforma del saber y del Método científico que posee esa sociedad que se quiere reformar. (2)

El parentesco histórico entre medicina y salud pública, ha originado la herencia de los rasgos epistemológicos de la medicina moderna, por lo que el abordaje de los problemas de salud de las colectividades se realizan con base en los mismos propuestos: ontológicos, epistemológicos y metodológicos de las ciencias naturales, a partir de los cuales se han estudiado los problemas de la medicina moderna. Bajo la perspectiva positivista, la salud queda reducida a la enfermedad,

a lo individual, a los fenómenos, empíricamente observables, y, a la simplicidad de un orden unidimensional, mecánicamente determinado. (3)

La salud pública se encuentra en el límite donde se abre la brecha entre las ciencias naturales y las ciencias del espíritu. (3)

La salud pública bajo el modelo de las ciencias naturales trae consigo dos consecuencias para la salud pública: la mutilación de sus objetivos de estudio y la imposibilidad de construirse como ciencia. Al referirse a la mutilación de los objetivos de estudio se refiere a ignorar un conjunto de problemas que no pueden ser abordados siguiendo los fundamentos metodológicos de las ciencias naturales, son aquellos de naturaleza semántica, que escapan a las posibilidades de medición, control, predicción. Con lo anterior no se fundamenta la capacidad de la salud pública para erigirse como ciencia, sino que muestra la complejidad de los fenómenos relacionados con la salud y que no se pueden reducir a una única perspectiva. (3)

La salud pública a través de la aplicación de los principios de razonamiento científico, incluyendo el uso sistemático de los datos y sistemas de información, es utilizada como evidencia para la ejecución y evaluación de la efectividad de intervenciones, planes, programas, proyectos y políticas en salud pública. (3)

En la concepción positivista de una ciencia universal, empírica, atemporal y libre de valores, el positivismo no plantea valores éticos en la investigación científica, ya que la ciencia, según esta corriente, nos dice como deberíamos comportarnos. (4)

A mediados del siglo XIX, el romanticismo decimonónico fue desplazado por el positivismo. Con el aporte de investigadores médicos, como Louis Pasteur, Robert Koch, Claude Bernard etc. estos contribuyeron con la base científica de la medicina. Con esta contribución se logró el éxito en la terapia, permitiendo que se investigara más las enfermedades y el tratamiento con fármacos que hicieron posible tratar a los enfermos. Sin embargo, la contribución para entender las causas de la enfermedad, fue muy poca, ya que no explica por qué un agente patógeno no produce siempre enfermedad, ni explica el papel que desempeñan otros factores en la aparición o en el curso de una determinada condición morbosa. (5)

MARCO CONCEPTUAL

Acaricida es un plaguicida que se utiliza para eliminar, controlar o prevenir la presencia de ácaros mediante una acción química.

Abamectinas es una mezcla de avermectinas que contiene más del 80% de avermectina B1a y el resto de avermectina B1b.

Avermectina es un derivado de compuesto obtenido por fermentación en laboratorio de la bacteria del suelo *Streptomyces avermitilis*.

Buenas Prácticas de Manejo de Medicamentos Veterinarios (BPMV) se define como los modos de empleo oficialmente recomendados para los medicamentos veterinarios, incluidos el tiempo de retiro, que se consigna en el rotulado de los productos aprobados, cuando los mismos se utilizan bajo condiciones de campo.

Codex alimentarius (palabra latín “código de los alimentos”) es una colección reconocida, internacionalmente, de estándares, códigos de prácticas, guías y otras recomendaciones relativas a los alimentos, su producción y seguridad alimentaria bajo el objetivo de la protección del consumidor. La comisión del Codex Alimentarius está integrado, por Food and Agriculture Organization (FAO) que es un organismo perteneciente a las Naciones Unidas y a la Organización Mundial de la Salud (OMS) que a partir de 1963 tienen el objetivo de la protección de la salud de los consumidores y asegurar las prácticas en el transporte internacional de alimentos.

Cromatografía es un método físico de separación para la caracterización de mezclas complejas, la cual tiene aplicación en todas las ramas de la ciencia. Es un conjunto de técnicas basadas en el principio de retención selectividad, cuyo objetivo es separar los distintos componentes de una mezcla, permitiendo identificar y determinar las cantidades de dichos compuestos.

Coprófago insecto que se alimenta de heces, un animal coprófago es aquel que se alimenta exclusiva o, mayoritariamente, de un alimento que fortalezca en excrementos de otros animales y normalmente no puede sustituir utilizando otra fuente de alimento. Es un régimen alimenticio casi exclusivo de algunos insectos como larva de dípteros y de coleópteros escarabeoideos. Las heces contienen cantidades importantes de alimentos semi-digeridos como consecuencia de la poca eficacia de los sistemas digestivos, en especial de los herbívoros. Este recurso es explotado con éxito por numerosos insectos que, además, contribuye a reciclar las heces en los ecosistemas.

Enfermedades transmitidas por alimentos (ETA) son enfermedades que surgen por consumir alimentos contaminados con microorganismos, parásitos o sustancias tóxicas producidas por estos organismos o sustancias químicas del ambiente.

Glucoproteína una glucoproteína o proteoglicano es un complejo molecular formado por una proteína y un oligosacárido unidos de forma covalente.

Ivermectina es una mezcla 80:20 de avermectina B1a y B1b, que son lactonas macrocíclicas producidas por la actinobacteria *Streptomyces avermitilis*. Es utilizada como desparasitante interno y externo en medicina veterinaria.

Inocuidad de los alimentos según el *codex alimentarius* es la garantía de que un alimento no causará daño al consumidor cuando el mismo sea preparado o ingerido de acuerdo con el uso a que se destine.

Ingesta Diaria Admisibile (IDA) Es el índice capaz de medir el grado de peligrosidad de la ingesta de un aditivo alimentario. Es la cantidad aproximada (en miligramos) de un aditivo presente en un alimento, expresada en relación con el peso corporal y que se puede ingerir a diario, durante toda la vida de una persona, que llegue a representar un riesgo apreciable para la salud. Se representa, normalmente, en unidades de nivel de 0-x miligramos al día por kilogramo de peso corporal.

Límite máximo de residuos (LMR) es el contenido máximo de residuos, resultantes de la utilización de un medicamento veterinario.

Lactona Macrocíclica pertenecen a dos grandes familias, según sea el actinomiceto de cuya fermentación provienen: avermectinas y milbemicinas. La compleja estructura química de estos fármacos corresponde a una lactona macrocíclica de 16 miembros similar a la de los antibióticos macrólidos (pero sin efecto antibacteriano), unida a un grupo benzofurano (C2 a C8) y a un anillo espiroquetal (C17 a C25). Son moléculas de gran tamaño con peso molecular entre 600 kDa (milbemicinas) y 800 kDa (avermectinas).

Límite Máximo de residuos (LMR) son las concentraciones máximas de residuos resultante del uso de un medicamento (expresado en mg/kg o µg/kg sobre la base de peso fresco) que la comisión del *Codex Alimentarius* recomienda que se permita, legalmente, o se reconozca como admisible dentro de un alimento o en la superficie del mismo.

Medicamento veterinario sustancia que se aplica o administra a cualquier animal destinado a la producción de alimentos, como los que producen carne o leche, las

aves de corral, peces o abejas, tanto con fines terapéuticos como profilácticos o de diagnóstico, o, para modificar las funciones fisiológicas o el comportamiento.

Residuos químicos en los alimentos son los vestigios de diversas sustancias químicas, entre ellas plaguicidas, metales pesados, medicamentos veterinarios, sustancias promotoras del crecimiento y contaminantes del medio ambiente, que pueden estar presentes en concentraciones dentro de la escala de las partes por millón o menor y que, normalmente, no se espera encontrar en los alimentos. Estos residuos pueden ser consecuencias de un tratamiento deliberado o de una exposición accidental y suscitan preocupación por los posibles efectos tóxicos en los consumidores.

Residuos de medicamentos veterinarios incluyen los compuestos de origen y/o sus metabolitos presentes en cualquier proporción comestible de un producto animal, así como los residuos de impurezas relacionados con el medicamento veterinario correspondiente.

Plaguicida la Organización de Naciones Unidas para la Agricultura y la Alimentación (FAO), define como cualquier sustancia o mezcla de sustancias destinadas a prevenir, destruir o controlar cualquier plaga, incluyendo los vectores de enfermedades humanas o animales, las especies no deseadas de plantas o animales que causan perjuicio o que interfieren de cualquier forma en la producción, elaboración, almacenamiento, transporte o comercialización de alimentos, productos agrícolas, maderas y sus productos o alimentos para animales, o, que pueden administrarse a los animales para combatir insectos, arácnidos u otras plagas en o sobre sus cuerpos.

Tiempo de espera es el periodo necesario que ha de transcurrir entre la última administración del medicamento veterinario a un animal y la obtención del producto alimentación de dicho animal, a fin de proteger la salud pública, garantizando que dicho producto no contiene residuos en cantidades que superen los límites máximos permitidos y que son considerados no tóxicos.

Tejido diana son aquellos órganos o tejidos en que los medicamentos se bioacumulan en mayor concentración.

Tiempo de retiro o espera es el periodo de tiempo necesario que transcurre entre la última aplicación de un medicamento veterinario y que los residuos de este o sus metabolitos son considerados inocuos en los productos (carne, leche, huevo, etc.) de dicho animal.

MARCO REFERENCIAL

Ivermectina

La ivermectina pertenece a la familia de las avermectinas que son un grupo de compuestos relacionados, químicamente, con los antibióticos macrólidos. Fueron descubiertos en 1975 a partir de cultivos de *Streptomyces avermitilis*. Las avermectinas son identificadas con una serie de lactonas macrocíclicas, que no poseen actividad antimicrobiana o antifúngica, sin embargo si posee una potente actividad acaricida e insecticida. (38)(42)(66)

La ivermectina es una lactona macrocíclica semisintética introducida en medicina veterinaria en 1981. Se trata de una mezcla de homólogos de la 22,23 dihidro-avermectina B1a (>80%) y B1b (<20%). (42)(43)

Farmacocinética

La ivermectina se caracteriza por su larga persistencia en el organismo y un elevado volumen de distribución. La vida media terminal es larga en la mayoría de las especies. Según estudios realizados en diversas especies, la farmacocinética es dosis-dependiente, con concentraciones plasmáticas que incrementa, linealmente, al aumentar la dosis. (26)(28)(38)(50)

La biodisponibilidad tras la administración oral está sujeta a diferencias interespecificas, en el caso de los herbívoros presentan menor biodisponibilidad en comparación con los carnívoros, esto puede deberse a una mayor capacidad de metabolizar el fármaco en el hígado. (26)(28)

En la mayoría de especies, se biotransforma por procesos de hidroxilación en rumen, estómago o intestino. Es metabolizada en el hígado por vía oxidativa. La bilis es la vía de eliminación fundamental ya que se detecta en grandes cantidades en las heces, también puede ser excretada en la orina y la leche. (26)(28)(43)(75)

La absorción percutánea de ivermectina es debido a su alta liposolubilidad, la piel se puede considerar una membrana lipídica multiestrato ya que presenta gran afinidad por el tejido graso el cual funciona como depósito. (26)(28)

Las mayores concentraciones de ivermectina después de su aplicación se obtienen en orden descendente en hígado, grasa, riñón y músculo en la mayoría de las especies. En el ser humano se ha demostrado una tasa de unión a proteína plasmática de un 93,2%. (28) (43)

Mecanismos de acción de la avamectinas

Los mecanismos exactos de la secreción de las avamectinas en la leche aún se desconocen. Se considera que las drogas se transportan hacia la leche por difusión pasiva, sin embargo, el transporte activo podría también estar implicado. Uno del mecanismo de secreción activa y que es el más probable es a través de la proteína de resistencia al cáncer de mama (BCRP/ABCG 2) presente en los órganos de absorción y excreción. (33)

Las avamectinas son sustratos para la glucoproteína-P (P-gp/ABCB1), que también se encuentra presente en la glándula mamaria, sin embargo la lactancia baja los niveles de ARNm de P-gp. (33)

P-gp es la proteína transmembrana responsable de la secreción de amplia gama de compuestos a través de un transporte activo, sin embargo, no parece tener relación con el transporte de la IVM (ivermectina). (33)

Metabolismo

La ivermectina es biotransformado, principalmente, en tejido adiposo e hígado en distintas especies animales (buey, oveja, cerdo y rata), siendo la mayor cantidad de residuo del fármaco almacenado de forma inalterada en el hígado. Los principales metabolitos hepáticos en buey, oveja y rata fueron el 24-hidrocimetil H2B1a (22,23 dihidrovermectina B13 y el 24-hidroximetil H2B1b, y, en el cerdo el 3"-O-desmetil H2B1ay3"-O-desmetil H2B. En cabra, oveja, cerdo, caballo, perro y conejo hay formación de 3"-O-desmetil como metabolito. (42)(50)(75)

La ivermectina se excreta, fundamentalmente, por vía biliar siendo la concentración en bilis y heces, sustancialmente, mayor que en el plasma. En vacas y ovejas, al menos, el 98% de la ivermectina es excretada en las heces, independientemente, de la vía de administración y menos del 2% en la orina. (42)

El principal producto excretado en heces es el fármaco inalterado, que supone un 50% en vacas tratadas por vía subcutánea y casi el 70% del residuo fecal en ovejas tratadas, intrarruminalmente, en caprinos de un 89-99% de la dosis es excretada en heces y menos de 1% en la orina. (42)

Distribución

En vaca, cerdo, oveja y rata se concentra, principalmente, en el hígado y grasa. En los bovinos a los 7, 14 y 28 días de la administración subcutánea los residuos

se encontraron los mayores niveles de residuos totales en hígado, bilis y grasa, la administración subcutánea origina residuos en mayor cantidad y más persistencia que la administración intrarruminal. (42)

En cabras lactantes, se detectaron mayores concentraciones de residuos de ivermectina (IVM) en hígado, grasa, riñón y músculo. En el cerdo después de la aplicación subcutánea de ivermectina esta tuvo una buena distribución en todos los tejidos y fluidos corporales 24 horas tras la inyección. En conejos la ivermectina se mantiene en concentraciones altas y sostenidas en tejidos y fluidos durante 13 días, en tejido adiposo, hígado, piel y riñón. (42)

Mecanismo de acción

La ivermectina se fija sobre un receptor glutamato de los canales de cloro de la membrana de las células nerviosas de los parásitos, cerca del receptor GABA y de un receptor de benzodiazepinas. Por lo tanto, esta minimiza la acción del GABA (mediador inhibitorio), ingresando dentro de la célula nerviosa del parásito un flujo de iones de cloro los cuales provocan una hiperpolarización y una falta de respuesta a los estímulos clásicos, lo que provoca la muerte del parásito.(8)(75)

Espectro de actividad

Son de amplio espectro, actúan sobre parásitos internos y externos, localizados en el aparato digestivo, respiratorio, en el torrente sanguíneo y el tejido subcutáneo. Tienen actividad adulticida, larvicida y en algunos casos frente larvas en hipobiosis, especialmente, del género *Teladorsagia*, la ivermectina no es eficaz sobre platelmintos (tremátodos y céstodos). (8)

Vías de administración

Las principales vías de administración son la oral, parenteral la vía subcutánea que es la más práctica y más utilizada y la percutánea esta consiste en que el producto es vertido sobre la zona dorsolumbar de los animales, el inconveniente de utilizar esta vía es la dificultad de controlar la dosis absorbida, esto genera concentraciones sub terapéuticas en los animales tratados. (8) (75)

Toxicocinética

La ivermectina no atraviesa la barrera hematoencefálica en humanos, ni tampoco en la mayoría de las otras especies de mamíferos. Las más altas concentraciones se han encontrado en hígado y grasa, muy poca cantidad en músculo y riñones en diversas especies de animales entre estos, bovinos, ovinos, porcinos y ratas. Sin embargo la unión con proteína plasmática es alta, aproximadamente, 93%. La distribución en tejidos de los rumiantes sigue siendo en orden decreciente: hígado,

grasa y músculo. La ivermectina es, parcialmente, metabolizada, un 98% se excreta en las heces y un 2% en la orina. En leche los niveles inferiores a 1µg/l fueron detectados, tanto en leche como en plasma de oveja, a los 35 días post administración subcutánea. Y durante los primeros cinco días post-administración de la ivermectina (IVM) a las ovejas que dan lactación, en el plasma de los corderos es detectable residuos de este fármaco. (8)

En general la ivermectina tiene alto margen de seguridad en dosis terapéuticas, en los mamíferos la glicoproteína-P restringe el paso de la barrera hematoencefálica del producto al cerebro. La sobredosis en seres humanos (100 veces la dosis) se asocia con coma prolongado y la muerte, se han descrito eventos adversos graves en individuos humanos tratados con IVM (ivermectina) en dosis de 0.15 mg/kg, que transportan altas cargas parasitarias del nemátodo filaria y también en individuos con polimorfismo del gen MDR1 humano. (30) (32) (35)

Diversos autores relacionan la toxicidad del fármaco con la deficiencia de la glicoproteína-P, esta limita el acceso del fármaco al SNC (Sistema Nervioso Central), los efectos neurotóxicos y la susceptibilidad se debe a la expresión alterada del gen *mdr1a* en ratones. En ratas preñadas tratadas, diariamente, se comprobó que aumentaba la mortalidad de las crías hasta 10 días de edad, la toxicidad se producía a través de la leche y no por exposición en el útero. La susceptibilidad en razas de perros colies, pastor australiano, shetland, bordercolie se deben también a una expresión alterada del gen MDR1, el cual también está relacionado a una deficiencia de la glicoproteína-p. Los efectos neurotóxicos por sobre dosis en ovinos, caninos, bovinos, felinos etc. son ataxia con hipermetría, midriasis, hiperestesia, temblores, hipersalivación y en casos graves parálisis ascendente con coma y muerte. (7) (5) (59)

Diagnóstico de intoxicación por IVM

Este se basa por la historia de exposición, los signos clínicos y los residuos analizados en distintos órganos o tejidos corporales, de contenido gastrointestinal, hígado, grasa y heces son regularmente las muestras de tejidos escogidos para detectar la presencia de IVM mediante la cromatografía líquida acoplada a un detector de fluorescencia.(8)

Tratamiento

Tras la ingestión oral es conveniente terapia sintomática, neutralizante (carbón activo) y evacuante (purgantes salinos, furosemida) en exposiciones cutáneas, el tratamiento es el lavado cutáneo con agua jabonosa. (8)

Estabilidad de residuos

La estabilidad de la IVM en la leche de los animales tratados, se ha observado que los residuos de la IVM resisten la pasteurización (74°C, en 40 segundos), pasterización a alta temperatura (80 °C, 1 minuto), ebullición (100 °C, 10 segundos), también son estables tras un año de congelación a -20 °C, y después de dos años de congelación disminuyendo solamente un 25% su concentración. (8)

Impacto ambiental de la IVM

La ivermectina es ampliamente utilizada como desparasitante ya que tiene gran eficacia contra parásitos internos y externos, por su acción sistémica y su efecto prolongado. (26)

Las presentaciones más concentradas del fármaco como la 3.15% tienen un periodo de retiro en carnes hasta de 122 días. La FAO y la OMS en el 2000 confirmaron el impacto de la IVM en los productos de origen animal y el medio ambiente. Esta causa daño al medio ambiente al ser eliminado de los animales tratados a través de las heces, orina así como la eliminación inadecuada de los frascos con residuos del producto, entre los efectos es que disminuyen a los insectos coprófagos en los pastizales, entre estos los coleópteros, dípteros coprófagos y lombrices. La IVM conserva su eficacia insecticida hasta por 40 días en el medio ambiente, al intoxicarse los insectos coprófagos que se alimentan de las heces de los animales tratados. (26)(49)(52)

Entre los insectos afectados están los escarabajos estercoleros (*Geotrupes stercorarius* L.) al verse disminuida su población, las heces de los animales tratados no se integran al suelo, por lo que los nutrientes no penetran y no son aprovechados por las raíces del pasto y de la demás vegetación. (26)(49)(52)

Los dípteros (las moscas) son encargadas de la descomposición de los animales muertos y, los insectos polinizadores al ser intoxicados por los residuos de ivermectina son encontrados en los pastos y los ríos. (26)(49)(52)

La lombriz de tierra al alimentarse de la tierra enriquece el suelo ya que fija nutrientes y oxígeno, es de esta manera que esta desempeña un importante papel en la ecología del suelo. (26)(49)(52)

El ecosistema del pastizal depende del reciclaje de la materia orgánica que se encuentra en las heces de los animales para nutrir el suelo. (26)(49)(52)

Entre los principales factores edáficos que se ven afectados son la composición química del suelo por la muerte de los insectos coprófagos, ya que disminuye el nitrógeno que es necesario para el crecimiento y el desarrollo de las plantas. (26)(49)(52)

Por lo tanto, los efectos tóxicos que produce el uso indiscriminado de la IVM, causa un daño imperceptible a la salud humana y a la biodiversidad afectando la fisiología, reproducción de las poblaciones de organismos vivos del suelo y acuáticos (peces, y algas) provocando una erosión silenciosa por efectos directos e indirectos sobre los factores edáficos de las plantas. (26)(49)(52)

Presencia de residuos de medicamentos veterinarios en alimentos

Las enfermedades transmitidas por los alimentos (ETA'S) constituyen un importante problema de salud a nivel mundial, millones de personas enferman o mueren a consecuencia de estas .Las ETA'S se producen por el consumo de agua o alimentos contaminados con microorganismos, parásitos o sustancias tóxicas. La OMS en el año 2000 a través de una resolución reconoció que la inocuidad de los alimentos es fundamental para la salud pública. (1) (2)(55)

La presencia de residuos de medicamentos veterinarios en los alimentos de origen animal constituye una preocupación en el campo de la Salud Pública. Estos pueden ser perjudiciales para la salud del consumidor provocando alergias, sinergismo o inhibiciones terapéuticas, resistencia en parásitos o microorganismos, teratogenicidad, mutagenicidad, carcinogenicidad y cambios morfofisiológicos por inducción de sustancias hormonales, etc. son algunos de los graves trastornos que pueden sufrir los consumidores que involuntariamente ingieren alimentos contaminados con residuos. La FAO (1987) indica que estos compuestos deben ser considerados como potencialmente tóxicos para el hombre y los animales y el medio ambiente. (3) (4) (7) (53) (55) (74)

Las Buenas Prácticas de Manejo en la producción agrícola (BPM), la utilización racional de la terapéutica veterinaria o Buenas Prácticas en el uso de Medicamentos Veterinarios (BPMV) y respetar los tiempos de espera o retirada (TE), permiten disminuir los riesgos potenciales pos-tratamiento y una reducción biológica natural de estas sustancias hasta niveles aceptables en el organismo animal antes del ordeño o sacrificio. Es posible entonces, el consumo de alimentos con niveles de residuos inferiores a los establecidos como seguros, Límite Máximo de Residuos (LMR) según los estudios de ingesta Diaria Admisible (IDA) y con ello, para disponer de alimentos seguros e inocuos.(4) (44)

Presencia de Residuos de Ivermectina en productos de origen animal

Sin embargo, en Latinoamérica existe legislación insuficiente, no hay sistemas de vigilancia, menor cumplimiento de normativa, falta de conocimiento de mayor parte de los usuarios que manejan los medicamentos veterinarios, los registros relativos a los efectos tóxicos agudos son insuficientes y de la forma crónica no están disponibles. Dichas omisiones sirven para ocultar las proporciones epidémicas de las enfermedades relacionadas con el uso de estos. El mal uso de los desparasitantes, como la ivermectina, su uso discriminado y excesivo trae como consecuencia el incremento de la resistencia hacia estos productos, no solo por el bajo nivel de educación de los productores, fallas éticas de los comercializadores. (3) (6) (8) (74)

En las últimas décadas el uso de ivermectina (IVM) se ha convertido en una de las alternativas de tratamiento de mayor eficacia y uso frecuente por parte de los ganaderos, debido a que se trata de un acaricida, garrapaticida y antihelmíntico de amplio espectro activo frente a formas adultas e inmaduras de nemátodos que afectan a los animales de producción. (5) (70)

La presencia de residuos de ivermectina en leche bovina es considerada por el *codex alimentarius* un problema para la salud pública, ya que se trata de un alimento de consumo tradicional por la mayoría de la población a nivel mundial ya sea la leche fluida o sus derivados, por sus propiedades nutricionales es un alimento muy completo, su utilización como reemplazo de la leche materna sitúa a los niños lactantes como una población de mayor riesgo de sufrir efectos secundarios por el consumo de leche con residuos de ivermectina, esta es fácilmente excretada por la glándula mamaria de la vaca en la leche, un nivel máximo de residuos (LMR) para la ivermectina en la leche aún no se ha establecido por completo, sin embargo, el *codex alimentarios* establece un LMR de 10µg/kg. La presencia prolongada de la sustancia en tejidos y fluidos de los animales tratados hace que sea importante su detección ya que representa un peligro para la inocuidad de los alimentos. (11) (17) (16) (44) (51) (60) (66) (67)

Antecedentes

En China se evaluaron por medio de un método de residuos múltiples a través de cromatografía líquida de alta resolución la detección de residuos de ivermectina en 20 muestras reales de músculo de cerdo, 23 muestras de hígado de cerdo, 58 de pescado y 44 de leche fueron analizadas. En una de las muestras de hígado se encontró ivermectina en concentraciones de 3.4mg/kg (3,400 µg/kg). (37)

En Marruecos se utilizaron tres camellos para evaluar la farmacocinética de la IVM, se utilizó la dosis recomendada para los rumiantes de 0,2 mg/kg (200 µg/kg), se tomaron muestras de sangre y leche desde 12 horas hasta 60 días de su aplicación, en las muestras de leche se encontraron concentraciones mayores de residuos de IVM que las reportadas para ganado (5% de la dosis aplicada), debido a su alta lipofilia, después de la administración la concentración plasmática y de la leche de IVM se incrementaron lentamente hasta llegar a la concentración máxima de $1,79 \pm 0,8$ y $2,75 \pm 1,55$ ng/ml en un tiempo de $12,33 \pm 4,62$ y $17,33 \pm 11,67$ días. Se encontraron residuos a los 55 y 60 días después de la aplicación de IVM. (27)

En Polonia se ha implementado una nueva metodología para el análisis de leche para detectar residuos de cinco lactonas macrocíclicas y este ha sido implementado en el control oficial, bajo el Plano Nacional de Control de Residuo desde el 2005 alrededor de 40 muestras de leche se han analizado cada año. De 287 muestras de leche ninguna de estas contenía residuos de avermectinas, dentro de los límites de cuantificación del método establecido. (62)

En Eslovenia se utilizó verapamilo para poder evaluar los efectos en la farmacocinética en el plasma de la ivermectina y doramectina en ovejas lactantes, para poder medir si el transporte de la IVM está influenciada por la glucoproteína-p desde el plasma sanguíneo hacia la glándula mamaria, se utilizaron 26 animales de los cuales se dividieron en 4 grupos de 6 animales, a un grupo se le inyectó por vía subcutánea ivermectina, al segundo grupo se utilizó ivermectina con verapamilo y a los otros dos grupos se utilizó doramectina, la conclusión del estudio fue que la glucoproteína-P no tiene relación con la farmacocinética en la regulación del paso de la ivermectina del plasma sanguíneo a la leche en la glándula mamaria de las ovejas.(33)

En Eslovenia una investigación realizada por la universidad de Ljubljana, Gerbiceva. Se administró a 30 ovejas una dosis de ivermectina vía subcutánea en concentración de 0,2 mg/kg y se evaluó durante 33 días la presencia de residuos de ivermectina, utilizando el método de Cromatografía rápida de alta resolución en productos lácteos: como yogurt, queso curado por 60 días, suero de leche y leche pasteurizada, la concentración más alta se encontró en el queso madurado de 60 días (96 g queso / kg), este queso es procedente de leche de 2 días después de la aplicación de ivermectina, el suero de leche es la que presente la concentración más baja de residuos de IVM ($<0,6$ g/kg), los niveles de residuos cayeron por debajo del límite de detección en el día 5 para el suero y para todas las muestras de queso en el día 25.(18)

En Irlanda se utilizó un nuevo método para la detección de drogas antihelmínticas en muestras de leche, usando el ultra alta espectrometría de masas de fase líquida con cromatografía rápida de cambio de polaridad. El método fue aplicado en muestras de leche de animales dosificados subcutáneamente con IVM (0.2 mg/kg), este método mostró ser eficaz en detectar residuos en las muestras colectadas. Los residuos de IVM fueron detectados sobre CC concentraciones de 122,80 y 21 $\mu\text{g}/\text{kg}^{-1}$ en los días 1,2 y 4 post tratamiento. Los residuos fueron detectables sobre CC en muestras de leche en niveles de 432,172, 156 y 41 $\mu\text{g}/\text{kg}^{-1}$ de 1,2, 4 y 30 días post tratamiento. (31)

En Inglaterra se evaluó la farmacodinamia de la ivermectina en el ganado ovino, a cinco ovejas en periodo de lactación se les administró una dosis de 200 $\mu\text{g}/\text{kg}$ por vía subcutánea y oral y se midió las concentraciones de ivermectina en el plasma de los corderos que ingirieron la leche con residuos de IVM y de sus madres, al medir el plasma de los corderos se pudo evaluar que estos recibieron alrededor de un 4% de la dosis terapéutica normal (200 $\mu\text{g}/\text{kg}$) a través de la leche de sus madres.(40)

En Italia se evaluaron las concentraciones de ivermectina en plasma, leche, queso mozzarella después de la administración subcutánea en dosis de 2mg/kg en Buffalos (*Bubalus bubalis*), se utilizaron cinco búfalos en periodo de lactación para el experimento, las concentraciones de ivermectina encontrada en la leche fue bastante similar a los encontrados en el plasma y muy similares a los estudios realizados en vaca, cabra y oveja. La recuperación del medicamento durante todo el periodo de experimentación fue de 77.8, 82.5 y 80.9 % para plasma, leche y queso, respectivamente. Las variaciones infra ensayo oscilaron entre 10% en la leche y 13,4% en el plasma. La cantidad de recuperación del medicamento durante el experimento en la leche fue de 0.94% (0.23% de la dosis administrada). Las concentraciones de medicamento recuperadas en queso mozzarella fabricado de leche recolectada en el día 3, después de la administración del medicamento a los animales, mostró concentraciones 4 veces más altas que en la leche evaluada en ese mismo periodo. En el día 20 cuando el residuo del medicamento se encontraba en < 0.6 ng g⁻¹, el nivel en queso fue de 3.8 ng g⁻¹. (39)

En Canadá la ivermectina no está aprobado para el uso en animales productores de leche y no hay un LMR mínimo, por lo que cualquier concentración de residuos detectables es considerado una violación, sin embargo, en el 2005/2006 se encontraron restos de endocticidas violatorios en un 2.5% de las 400 muestras al azar de leche cruda. De los 10 casos 4 muestras contenían moxidectina (rango de 2ppb a 22 ppb) y 5 muestras contenían ivermectina (rango de 0.2 ppb a 6 ppb). (19)

En Colombia se han observado efectos de genotoxicidad y citotoxicidad a través de un ensayo cometa, en células CHO-K1, expuestas a concentraciones equivalentes de la ivermectina de 1,0-250,0 µg/ml. La ivermectina 3.15% permanece en concentraciones plasmáticas mayores de 2µg/ml a los 50 días post tratamiento, por lo tanto, la ivermectina 3.15%, ejerce efecto deletéreos sobre el metabolismo celular y maquinaria genética de las células tratadas. (9) (6)

En Colombia una investigación realizada en el 2011 por la corporación colombiana de investigación agropecuaria, se analizaron 180 muestras de leche procedente del trópico bajo colombiano para la cuantificación de residuos de ivermectina tan solo el 3.33% (6/180) tuvo residuos por encima del límite mínimo de detección del ensayo, pero ninguno estuvo por encima del LMR (10 ppb) en leche de acuerdo a la normativa definida por el Codex alimentarius. (14)

En Argentina se utilizaron 10 ovejas para evaluar la farmacocinética de la IVM, a un grupo de 5 ovejas se les aplicó IVM oral y al otro grupo de 5 ovejas se le aplicó la IVM al 1% por vía subcutánea. Se encontró que se detectaron residuos de IVM en el plasma entre las 12 horas y 11 días para el tratamiento oral y, 12 horas a 20 días en el plasma de los animales tratados por vía subcutánea y en la leche entre 1 hora y 11 días en el tratamiento oral y en el caso del tratamiento subcutáneo hasta 25 días después del tratamiento. En ambos tratamientos se incrementaron los residuos en forma gradual hasta alcanzar el pico de concentración que fue de 28.1 y 26.0 ng/ml en el día 1.2 y 0.5 post tratamiento. Se observó que las concentraciones de residuos de IVM para ambos tratamientos eran más altas en la leche que en el plasma, por ejemplo la IVM administrada, oralmente, era 2.64 veces más alta en la leche que en el plasma, de las muestras tomadas en el mismo periodo de tiempo. El porcentaje de recuperación de IVM en la leche era de 4.27 a 3.11 veces más alta en el tratamiento subcutáneo en comparación con el tratamiento oral. El porcentaje total de la dosis IVM excretada en la leche después de su aplicación subcutánea fue de 0.77%. Entre las conclusiones del estudio, la leche es una vía importante de eliminación de productos lipofílicos como la IVM. Las concentraciones de residuos de IVM en la leche decrecen de 28.1 ng/ml a 0.23 ng/ml con el paso del tiempo, mientras duró el estudio y con la aplicación subcutánea; y en la aplicación oral se observó una disminución de 26.0 ng/ml a 0.14 ng/ml de residuos en la leche. Por lo tanto, se necesitan entre 19 días para la aplicación oral y 24 días para la aplicación subcutánea para la eliminación de residuos de IVM en la leche de los animales tratados. (29)

En Argentina se evaluó la estabilidad térmica de residuos de diferentes compuestos lactonas macrocíclicas, en leche de ovejas, la concentraciones de residuos se midió a través de cromatografía líquida de alto rendimiento antes y

después del tratamiento térmico, el objetivo del experimento es para estimar la exposición del consumidor de la ingesta dietética de estos medicamentos veterinarios, tomando en cuenta que la leche de oveja es utilizada para la fabricación de quesos y yogurt, las muestras de leche fortificadas con concentraciones que simulaban la excreción en vivo del animales en estudio, fueron sometidas a tratamientos térmicos de 65 °C por 30 minutos y 75°C por 15 segundos, exponiéndolas a las temperaturas que son sometidas en la industria para su pasteurización. Los resultados del estudio mostraron un promedio de recuperación mayor al 85% para las lactonas macrocíclicas evaluadas con una desviación estándar relativamente inferior al 5%. Los porcentajes de recuperación de la ivermectina después del tratamiento térmico cayó en un rango de $\pm 5.0\%$ a 2.9%. Los cambios observados en la concentración de la droga estaban dentro de los límites de variación del método de análisis ya validado. Por lo que, en este estudio concluyeron que los residuos de los medicamentos evaluados entre estos, la ivermectina son estables a los tratamientos térmicos de pasteurización que se les da en la industria de lácteos. (41)

En Argentina se evaluó la presencia de residuos en leche de ivermectina en ovinos en la elaboración de quesos y su periodo de maduración, se tomaron tres muestras de quesos, se realizó muestra de cuajada y del suero y fueron congeladas a -20 °C para su análisis. Las muestras de quesos se tomaron en diferentes periodos de su maduración que corresponde al día 1,20 y 40. Los residuos de ivermectina fueron detectados en el plasma entre 8 horas a 25 días después de su aplicación y en leche entre 1hora y 30 días después de su aplicación subcutánea, los residuos en leche aumentó, progresivamente, hasta alcanzar la concentración máxima de 13,5 ng·ml⁻¹ a los 3.80 días pos tratamiento. Las concentraciones de IVM en leche tenían entre 2 y 4 veces más alta su concentración en comparación a la del plasma, por lo tanto, la excreción en la leche es una vía importante de eliminación de fármacos lipofílicos como la IVM. La relación de la concentración del fármaco entre la cuajada 2,8 bario en relación con la leche 0.23 y una proporción más baja de residuos en el suero de leche se recuperó un 13% en comparación con la leche entera de 0.1. El porcentaje de IVM excretada en la leche después de la administración SC (subcutánea) fue de 0.81% del total de la dosis. Durante la maduración del queso se observó un aumento gradual de la concentración de residuos de ivermectina en los días 1,20 y 40 de muestreo, la concentración aumentó entre 2,9 3,9 veces en comparación con sus concentraciones residuales en la misma leche con la que se elaboró el queso. (36)

En Chile se validó un Método analítico de determinación de residuos de ivermectina en tejido de ovinos, se observó que la mayor concentración de ivermectina a los 1.5 días post tratamiento en muestras de hígado (281.7 + o –

116,95 µg/g), tejido adiposo (248,7 + o – 90,9 µg/g) y las concentraciones en este estudio sobrepasaron los límites máximos establecidos por la European Agency for the Evaluation of Medicinal Products (EMA) (100µg/ml), la mayor concentración en hígado se atribuye a que en este órgano es metabolizado y biotransformado, principalmente. (10) (11) (45)

En Chile, en la provincia de Ñuble en el 2006, se tomaron muestras de leche de 24 predios durante 4 periodos de año, las muestras fueron analizadas a través de cromatografía líquida de alta resolución con extracción de fase sólida, se comprobó que el 8.3% de las 96 muestras analizadas provenientes de estanques de recolección presentaron concentraciones de residuos de ivermectina superiores o iguales al límite de cuantificación que es de 0.04ng/ml, con el Método analítico utilizado. Se ha reportado que la ivermectina se puede detectar hasta 59 días después del tratamiento en vacas lecheras, durante el periodo seco previo al parto. Además que por su alta lipofilicidad se concentra en la materia grasa, lo que determina mayor concentración en mantequilla, yogurt, crema y queso. (5)

En Brasil se realizó un estudio en forma conjunta por las universidades Federal de Lavras y Campinas en el 2006, se encontraron residuos de ivermectina en concentraciones de 2 y 10 ppb en un 17.8% de las 168 muestras de leche compradas en el mercado al por menor, las autoridades brasileñas concluyeron si bien las muestras de leche contenían residuos de ivermectina por encima del LMR establecido por el Ministerio de Agricultura de Brasil (10 ppb) esto mostraba que los productores no estaban respetando las recomendaciones del etiquetado de no uso en vacas lecheras. (19) (20) (71)

En Brasil (2006-2007), el Programa de análisis de residuos de medicamentos veterinarios en alimentos de origen animal (PAMVET), de la Agencia Nacional de Vigilancia Sanitaria (Anvisa), como parte de una propuesta de vigilancia de acción en salud llamada "Salud Pública Veterinaria Medicina X", posee dos líneas básicas de monitoreo: Residuos de medicamentos veterinarios en alimentos y resistencia bacteriana, teniendo la leche bovina como primera matriz de análisis, Pamvet (200-2007) presenta los resultados de la vigilancia de residuos de medicamentos veterinarios en alimentos para el consumo humano, a partir de muestras bovinas recogidas en el comercio del estado del Norte, Noreste, Sureste, Centro-Oeste y Sur, se analizaron 603 muestras de leche en presentaciones UHT y en polvo entera. La conclusión de este muestreo en los resultados indican que existe un considerable mal uso de la ivermectina en vacas, porque en el 41.29% de las muestras de leche se encontró el residuo y, el 52.17% de las muestras de leche en polvo también presentaron residuos de ivermectina, aunque por debajo del LMR (10ppb) establecido por el Codex Alimentarius. (44)

En Costa Rica, según el boletín de la Escuela de Medicina Veterinaria de la Universidad Nacional de Costa Rica, en el 2003 de enero a septiembre, se analizaron 123 muestras, de éstas, el 23% contenía IVM y ocho de estas muestras las concentraciones superiores a las consideradas seguras para el consumo humano. También fueron encontrados residuos en leche, situación que es preocupante, porque el producto no es registrado para uso en bovinos en lactación. (42) (43)

En Costa Rica, a través del Servicio Nacional de Salud Animal de Costa Rica (SENASA) en el 2009 se realizó un análisis de residuos en animales productores de alimentos para consumo humano, de 243 bovinos se tomaron muestras de forma aleatoria en cualquiera de sus etapas productivas encontrando gran cantidad de muestras con residuos de IVM a través de todo el año, principalmente en músculo e hígado y en tres de las muestras de este último, las concentraciones eran mayores del límite máximo residual (LMR) de 100µg/kg. (12)

CAPÍTULO II

JUSTIFICACIÓN

El uso indiscriminado de plaguicidas en la producción agrícola y pecuaria constituye una de las problemáticas de mayor riesgo y menor divulgación. La exposición puede reflejarse en diversos efectos tóxicos agudos o subcrónicos tales como neurotóxicos, nefrotóxicos, hepatotóxicos y crónicos tales como cancerígenos o mutagénicos, por lo que, la importancia sanitaria de las intoxicaciones ocurren, en su mayoría, en los países subdesarrollados según la OMS y se ha duplicado en los últimos 10 años. En Latinoamérica, se consume un 25% de la producción mundial de plaguicidas, en estos países hay poca legislación, incumplimiento de la misma y escasa vigilancia en el cumplimiento de la normativa existente. (13)(57)

El uso indiscriminado de pesticidas para el control de parásitos en bovinos puede generar la presencia de residuos que pueden ser excretados en la leche. La alta presencia de residuos de pesticidas en leche genera un riesgo para la salud pública. (14)(57)

El mal manejo de los medicamentos veterinarios en el tratamiento de vacas lecheras y ganado de carne o doble propósito, da como resultado la contaminación de la leche y la carne con niveles de residuos de medicamentos que los hará no aptos para el consumo humano. Una práctica común en el productor de leche es el no respetar el período de retiro del ganado cuando se le aplican medicamentos veterinarios, por esta razón no permite que los residuos de medicamentos alcancen un nivel inocuo en el alimento. La implementación de buenas prácticas de manejo de medicamentos veterinarios constituye una herramienta eficaz, para evitar la contaminación de estos productos, con residuos nocivos para la salud pública. Según el *Codex Alimentarius* de acuerdo a la comisión de residuos de medicamentos veterinarios en el alimento describe a las buenas prácticas, como “Los modos de empleo oficialmente recomendados o autorizados, incluidos los periodos de suspensión”, aprobados por las autoridades nacionales competentes. (15)(69)(72)

La presencia de compuestos o sustancias químicas son principalmente, dañinas para los consumidores de productos de origen animal, por lo que, organismos internacionales tales como la FAO y OMS, han indicado la importancia de realizar estudios de evaluación de riesgos en peligros químicos en los alimentos. Es importante mencionar que la leche bovina es un producto consumido por todos los grupos etarios de la población, por lo que los grupos de alto riesgo como los niños,

mujeres gestantes y ancianos están más expuestos a los químicos presentes en este alimento generando un alto riesgo en salud pública.(13)(56)(61)

La utilización de fármacos antiparasitarios sigue siendo la principal herramienta utilizada para el control de parásitos en el ganado. Control de parásitos en animales productores de leche se correlaciona con una mejora en la producción, sin embargo, estos tratamientos para el control de parásitos sigue siendo controversial, muchos de estos compuestos se recomiendan no ser utilizados en animales productores de leche, ya que los residuos de estas sustancias pueden ser eliminados por prolongados periodos en la leche. En el caso de ivermectina aplicada vía subcutánea pueden encontrarse sus residuos hasta 2 meses después. (16)(46) (56) (69) (61)

Un nivel máximo de residuos (LMR) para la ivermectina en la leche aún no se ha establecido por completo, por parte de la Unión Europea, sin embargo, el Codex *alimentarios* establece un LMR de 10µg/kg. La presencia prolongada de la sustancia en tejidos y fluidos de los animales tratados hace que sea importante su detección ya que representa un peligro para la inocuidad de los alimentos. (11) (17) (16) (55)(60)(68)

Según una investigación realizada por la universidad de Ljubljana, Gerbiceva, Eslovenia, a 30 ovejas se le administró una dosis de ivermectina vía subcutánea en una concentración de 0,2 mg/kg y se evaluó durante 33 días la presencia de residuos de ivermectina, utilizando el método de Cromatografía rápida de alta resolución con detección de fluorescencia en productos lácteos: como yogurt, queso curado por 60 días, suero de leche y leche pasteurizada, la concentración más alta se encontró en el queso madurado de 60 días (96 g queso/kg), este queso es procedente de leche de 2 días después de la aplicación de ivermectina, el suero de leche es el que presenta la concentración más baja de residuos de IVM (<0,6g/kg), los niveles de residuos cayeron por debajo del límite de detección en el día 5 para el suero y para todas las muestras de queso en el día 25.(18)

En Canadá la ivermectina no está aprobado para el uso en animales productores de leche y no hay un LMR mínimo, por lo que cualquier concentración de residuos detectables es considerado una violación, sin embargo, en el 2005/2006 se encontraron restos de endectocidas violatorios en un 2.5% de las 400 muestras al azar de cruda. De los 10 casos 4 muestras contenían moxidectina (rango de 2ppb a 22 ppb) y 5 muestras contenían ivermectina (rango de 0.2 ppb a 6 ppb). (19)

En Colombia una investigación realizada en el 2011 por la corporación colombiana de investigación agropecuaria, se analizaron 180 muestra de leche procedente del trópico bajo colombiano para la cuantificación de residuos de ivermectina tan solo

el 3.33% (6/180) tuvo residuos por encima del límite mínimo de detección del ensayo, pero ninguno estuvo por encima del LMR (10 ppb) en leche de acuerdo a la normativa definida por el Codex alimentarius. (14)

En un reciente estudio en Brasil realizado en forma conjunta por las universidades federal de Lavras y Campinas en el 2006, se encontraron residuos de ivermectina en concentraciones de 2 y 10 ppb en un 17.8% de las 168 muestras de leche compradas en el mercado al por menor, las autoridades brasileñas concluyeron si bien las muestras de leche contenían residuos de ivermectina por encima del LMR establecido por el Ministerio de Agricultura de Brasil (10 ppb) esto mostraba que los productores no estaban respetando las recomendaciones del etiquetado de no uso en vacas lecheras. (19) (20)

En Chile en la provincia de Ñuble en el 2006 se tomaron muestras de leche de 24 predios, durante 4 periodos al año, las muestras fueron analizadas a través de cromatografía líquida de alta resolución con extracción en fase sólida, de las 96 muestras analizadas el 8.3% tenían concentraciones de residuos de ivermectina iguales o superiores del límite de cuantificación del Método analítico utilizado que es de 0.04 ng/ml. (5)

En Costa Rica, en el 2009 se realizó un monitoreo por parte del Servicio Nacional de Salud Animal de residuos de ivermectina a 243 bovinos, se tomaron muestras de forma aleatoria en cualquiera de sus etapas productivas donde se detectaron 3 muestras contaminadas con residuos de ivermectina arriba del LMR (100 µg/kg). (12)

En Guatemala no existen estudios sobre la existencia de contaminación por residuos de ivermectina en la leche fluida de bovinos, por lo que el propósito del presente estudio es investigar sobre la presencia de esta sustancia y contar con evidencia para que las autoridades sanitarias puedan desarrollar acciones tendientes a evitar riesgo a la salud, las poblaciones que consumen leche como producto alimenticio.

PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN

¿Existe contaminación por ivermectina en la leche fluida de bovinos de los centros de acopio de leche que han sido supervisados por la dirección de Inocuidad de Alimentos del VISAR (Viceministerio de sanidad agropecuaria y regulaciones).?

CAPÍTULO III

OBJETIVO

Determinar la presencia de residuos de ivermectina en la leche fluida de bovinos, a través de cromatografía líquida de alta resolución.

CAPÍTULO IV

MATERIALES Y MÉTODOS

Tipo de estudio

Descriptivo, prospectivo, transversal.

Población

Centros de acopio que han sido supervisados por personal de la Dirección de Inocuidad de Alimentos del VISAR (Viceministerio de sanidad agropecuaria y regulaciones).

Tamaño y selección de la muestra

Tamaño de la muestra

Se estudiarán diecisiete centros de acopio que cuentan con supervisión del personal de la Dirección de Inocuidad de Alimentos del VISAR.

Selección de la muestra

El muestreo considerado para el presente estudio es por conveniencia entre las razones porque se seleccionó este tipo de muestreo destaca:

- 1) El MAGA (Ministerio de Agricultura, Ganadería y Alimentación) no cuenta con información pertinente de la cantidad de centros de acopio que se encuentran en funcionamiento.
- 2) No cuenta con registros de la cantidad de productores de leche en el país y sólo una fracción de estos centros de acopio poseen licencia sanitaria de funcionamiento, la cual no se encuentra vigente en la mayoría de estos.
- 3) Otro de los factores considerados fue el hermetismo de las empresas, la falta de colaboración de proporcionar información y no permitir el ingreso a sus instalaciones para la toma de muestras.

Unidad de análisis

Centros de acopio con supervisión del personal de la Dirección de Inocuidad de Alimentos del VISAR.

Criterios de inclusión y exclusión

Criterios de inclusión

Los criterios de inclusión considerados en el estudio son los siguientes:

- Centros de acopio que recolectan leche fluida de origen bovino.
- Centros de acopio que han recibido supervisión por inspector del componente leche de la Dirección de Inocuidad del VISAR.

Criterios de exclusión

- Centros de acopio que no se dediquen a la recolección de leche fluida bovina.
- Centros de acopio que no cuenten con supervisión del inspector del componente, leche del VISAR.

Variable a estudiar

Residuos de ivermectina B1a en leche fluida bovina.

Operacionalización de la variable**Variable**

Residuos de ivermectina en leche fluida de bovino.

Definición conceptual

Concentración de los residuos de ivermectina medidos a través de cromatografía líquida de alta resolución en muestras de leche fluida de bovino.

Indicador

Residuo de ivermectina B1a.

Tipo de variable

Cuantitativa continúa

Escala de medición

Razón.

Instrumento

Se utilizó una boleta donde se registró el nombre del centro de acopio, su ubicación, cantidad de litros de leche acopiada, temperatura del tanque, volumen de la muestra, número de muestra, hora de la toma de muestra, hora de análisis en el laboratorio, resultado del análisis, concentración de residuos. (Anexo 1)

Plan de recolección de datos**Técnica y procedimiento para la obtención de los datos a través de la cromatografía líquida de alta resolución**

La cromatografía de líquidos de alta resolución es un proceso analítico que utiliza un instrumento, especialmente, diseñado para separar, cuantificar y analizar los componentes de una mezcla química. La muestra de interés se hace pasar mediante un flujo de disolvente hasta la columna rellena del material especial para llevar a cabo la separación de los componentes, posteriormente, dichos componentes pasan a un sistema de detección acoplado con un sistema de grabación de datos. Los componentes básicos del sistema HPLC incluyen: contenedor de disolvente, inyector automático, bomba cuaternaria, columna

analítica, detector/es y el registrador de datos. Los detectores de los que se dispone son 2: a) detector ultravioleta-visible de longitud de onda variable y b) detector LSD (evaporative light-scattering detector). Posee un ordenador donde se incluye el programa Chemstation para controlar tanto los instrumentos como los datos obtenidos.

Análisis de las muestras

La metodología analítica empleada para la calibración del Cromatógrafo para el análisis de residuos es la implementada por la CHAFAEA (The Consumers, Health and Food Executive Agency) de la Unión Europea, en una iniciativa de capacitación denominada Better Training for Safer Food, y, condiciones de la Cromatografía líquida de alta resolución (HPLC) (anexos 3 y 4).

Extracción de la muestra.

1. El primer pasó consistió en pesar 5 gramos de la muestra de leche.
2. A los 5 gramos de la muestra de leche se le agregan 5 ml de metanol.
3. La mezcla se agita, manualmente, por 2 minutos.
4. Se centrifugó la mezcla por 5 minutos para separar el líquido y sedimento.
5. Se filtró y se coloca en un recipiente especial para su lectura en el Cromatógrafo. (anexo 5)

Procedimientos para la recolección de información

Se realizó el trabajo de campo conforme a las siguientes etapas;

Primera: Obtención del aval institucional.

La investigadora coordinó reuniones con el jefe del departamento de productos de origen animal e hidrobiológicos de la Dirección de Inocuidad del Viceministerio de Sanidad Agropecuaria y Regulaciones, para la localización y obtención de información de los centros de acopio de leche fluida.

Segunda: Consentimiento informado de los administradores y propietarios de los distintos centros acopio

Se realizó por medio de llamada telefónica o correo electrónico la comunicación con los administradores y los propietarios de los distintos centros de acopio para la correspondiente autorización del estudio; este primer contacto sirvió para explicar el objetivo y el procedimiento a seguir en la toma de la muestra; se solicitó el consentimiento informado de los mismos.

Tercera: Preparación del material para la toma de muestra en el trabajo de campo, se capacitó al personal involucrado y coordinaron las visitas a los centros de acopio.

Se prepararon los materiales que se utilizaron para la toma de las muestras y se instruyó sobre la metodología para la toma de las muestras a la EPS y al inspector del componente leche del VISAR y se coordinaron las visitas para la recolección de la muestra de los distintos centros de acopio.

Cuarta: La recolección de los de muestras en el trabajo de campo.

Procedimiento para la extracción de la muestra en el tanque de enfriamiento:

Del tanque de enfriamiento del centro de acopio: primero se dejó que el agitador automático que se encuentra dentro del tanque de enfriamiento homogeneizada la leche por un tiempo aproximado de 5 a 10 minutos, hasta que se distribuyeran, uniformemente, la grasa de la leche, posteriormente, se tomó la muestra que debe ser de un volumen de 500 ml para el análisis químico con un cucharón de acero inoxidable estéril, la muestra se colocaron dentro de una bolsa plástica de polietileno estéril, esta se rotuló y se introdujo dentro de otra bolsa negra para protegerla de la luz, se conservó en hielo en una temperatura, aproximadamente, de 0-4 °C, y fue transportada hasta el laboratorio donde se realizó el análisis.

Equipo para la recolección de muestras de laboratorio.

- Cucharon de acero inoxidable estéril;
- Bolsas de polietileno estériles;
- Hielera;
- Hielo;
- Termómetro;
- Guantes de látex descartable.

Quinta: transporte de las muestras al laboratorio de Inocuidad de Alimentos (LIA) del MAGA para su procesamiento.

- Se transportaron las muestras al laboratorio conforme a las normas del *Codex alimentarius*.
- En el laboratorio las muestras se conservaron en congelación para, posteriormente, ser analizadas por medio del Cromatógrafo de líquidos de alta resolución.

Sesgos considerados en el estudio

Para el presente estudio se consideraron los siguientes sesgos.

Selección

Este sesgo se puede presentar en el estudio debido al tipo de muestreo que se utilizó, que es no probabilístico por conveniencia, la muestra escogida no es representativa de toda la población, dada la limitante de no contar con registros de la cantidad real de unidades, muestrales, porque se compromete la validez externa de los resultados del estudio.

De medición

Este sesgo puede darse durante el análisis por no calibrar de manera correcta el Cromatógrafo con la solución patrón para la lectura de las muestras. Para evitar este tipo de sesgo se realizará un ensayo con muestras de leche libres de IVM las cuales se les dosificará ivermectina en distintas diluciones para evaluar la sensibilidad y especificidad para su correcta calibración, esto será realizado por el técnico del laboratorio del MAGA (Ministerio de Agricultura, Ganadería y Alimentación).

De confusión o por el observador

Sesgo de confusión podría surgir al momento de realizar el análisis con el Cromatógrafo por interferencia de impurezas en la leche, las cuales podrían dar resultados falsos sobre la concentración de la IVM. Este tipo de sesgo puede evitarse con la evaluación previa de la especificidad de la herramienta de análisis de las muestras para su validación, con la verificación de la calibración del instrumento de medición y los ensayos previos al análisis de las muestras reales. En el caso del observador pueden ser en el procesamiento o análisis de los datos, este tipo de error se controlará con la supervisión por asesores expertos.

Procedimientos para garantizar aspectos éticos de la investigación

Aspectos éticos considerados para fines del estudio.

- Se explicó a los administradores de los centros de acopio sobre la naturaleza y los objetivos del estudio, en un lenguaje claro y sencillo.
- Se garantizó la confidencialidad del nombre y ubicación exacta de los centros de acopio que participan en el estudio.
- Se garantizó el uso de la información únicamente para los fines originales del estudio.
- Luego de asegurarse que la información ha sido comprendida, se solicitó la autorización o consentimiento informado del administrador. (anexos 2)

Conflicto de intereses

- En cuanto al conflicto de intereses que pueden surgir con las empresas que comercializan la ivermectina, el producto del presente estudio se presentará únicamente a las autoridades del VISAR, para que sea analizado y si surge algún conflicto a consecuencia de la investigación, discutir soluciones con el personal del VISAR.
- En cuanto a la investigadora, su único objetivo de generar información a través de esta investigación para uso de los tomadores de decisiones, por este motivo es ajena a las consecuencias del mismo.

El presente estudio no conlleva ningún riesgo para los participantes, es de carácter benéfico para la población guatemalteca, ya que los resultados del mismo pueden generar nuevas propuestas de normativas para la mejora de la inocuidad de los alimentos de origen animal, protección del medio ambiente y mejora de la salud pública.

CAPÍTULO V

PRESENTACIÓN DE RESULTADOS

En este capítulo se presentan los datos obtenidos del análisis de residuos de ivermectina, de 17 muestras de leche fluida de bovino a través de Cromatografía Líquida de alta resolución, muestras analizadas por el laboratorio de inocuidad de alimentos VISAR/MAGA, las muestras pertenecen a 17 centros de acopio, de los departamentos de Guatemala, Suchitepéquez, Escuintla, Jalapa, Jutiapa, Izabal, Petén y Chimaltenango.

El análisis estadístico que se empleó fue de estadística descriptiva, la medición de los residuos se representa en ppb (partes por billón), que es una unidad de medida para expresar concentraciones, extremadamente, pequeñas, de una sustancia, extremadamente, diluida en otra. Los datos fueron proporcionados por el laboratorio de inocuidad de alimentos del VISAR/MAGA.

CUADRO 1

Cuadro Presencia de residuos de Ivermectina en leche fluida de bovina, en Centros de acopio de leche

Procedencia	Numero de muestra	Concentración residuo de IVM* (ppb)	LOQ* (ppb)	LMR ^{xxx} (ppb)	% Rec	INCERTIDUMBRE
Suchitepéquez	1	81.28	17.6	10	83	±14.5
Chimaltenango	2	58.10	17.6	10	83	±14.5
Chimaltenango	3	135.57	17.6	10	83	±14.5
Jalapa	4	0.00	17.6	10	---	-----
Jalapa	5	0.00	17.6	10	---	-----
Escuintla	6	0.00	17.6	10	---	-----
Guatemala	7	115.23	17.6	10	83	±14.5
Guatemala	8	0.00	17.6	10	---	-----
Escuintla	9	0.00	17.6	10	---	-----
Suchitepéquez	10	118.22	17.6	10	83	±14.5
Baja Verapaz	11	328.16	17.6	10	83	±14.5
Petén	12	406.64	17.6	10	83	±14.5
Izabal	13	0.00	17.6	10	---	-----
Izabal	14	0.00	17.6	10	---	-----
Santa Rosa	15	326.90	17.6	10	83	±14.5
Santa Rosa	16	4.82	17.6	10	83	±14.5
Jutiapa	17	13.19	17.6	10	83	±14.5

IVM* Ivermectina residuo: r 22,23-Dihidroavermectina B1a (H2B1a), LOQ^{xx} : Límite de Cuantificación, LMR^{xxx} : Límite Máximo Residual

Fuente Laboratorio de inocuidad de alimentos VISAR/MAGA, Guatemala 7 de Septiembre 2014.

De las muestras de leche evaluadas, la mayoría (10/17) presenta contaminación con residuos de ivermectina, siendo las muestras número 4, 5, 6, 8, 9, 13 y 14 donde el método no detectó la presencia de residuos de IVM. El límite de cuantificación (LOQ) es la menor concentración de analitos que puede determinarse con precisión y exactitud razonables en las condiciones establecidas y se expresa también en unidades de concentración con la metodología empleada y esta fue de 17.6 ppb.

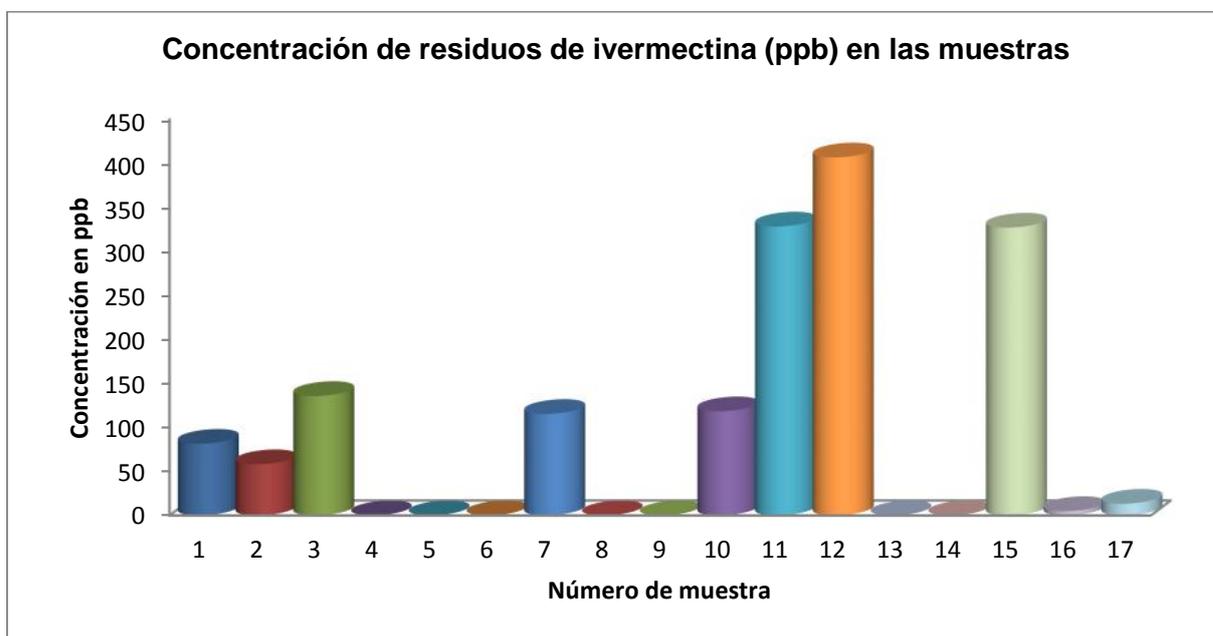
El límite máximo residual permisible de la presencia de residuos de IVM es de 10 ppb (10µg/kg) según lo establecido en la Comisión de Codex Alimentarius 26º (2003), de las 10 muestras positivas solo 1 se encuentra por debajo del LMR la número 16 con 4.82 ppb de residuos de IVM, la cual pertenece al departamento de Santa Rosa.

El porcentaje de recuperación del método empleado es del 83% que es la cantidad de analito (residuo de IVM) recuperado en la porción de muestra analizada y que permite evaluar la eficiencia de la extracción. La incertidumbre es de ± 14.5 de la metodología empleada, se define como incertidumbre como el parámetro asociado al resultado de una medida, que caracteriza el intervalo de valores que puede ser, razonablemente, atribuido al mensurando (es la magnitud sujeta a la medida), el concepto de incertidumbre refleja, la duda acerca de la exactitud del resultado obtenido, una vez que se han evaluado todas las posibles fuentes de error y se han aplicado correcciones oportunas. La incertidumbre proporciona una idea de la calidad del resultado ya que indica cuanto puede alejarse un resultado del valor considerado verdadero.

El valor promedio de la distribución de los resultados de la medición de concentración de las muestras que presentan residuos de IVM es el 88.23 ppb, esta concentración se encuentra 8 veces superior al límite máximo permisible por la Comisión del Codex Alimentarius (10ppb o 10µg/kg) para leche de vaca.

La desviación estándar es de 131.87, por lo que los valores se desvían en promedio 131.87 unidades de concentración, respecto de la media. La concentración más baja percibida por el método es de 4.82 ppb de residuos de IVM, que pertenecen a la muestra número 16, mientras que la concentración más alta obtenida es de la muestra número 12 con 406.64 ppb de residuos de IVM, la cual está 40 veces superior a la concentración permitida por la comisión del Codex Alimentarius que es de (10ppb o 10µg/kg) para leche de vaca.

Gráfica 1



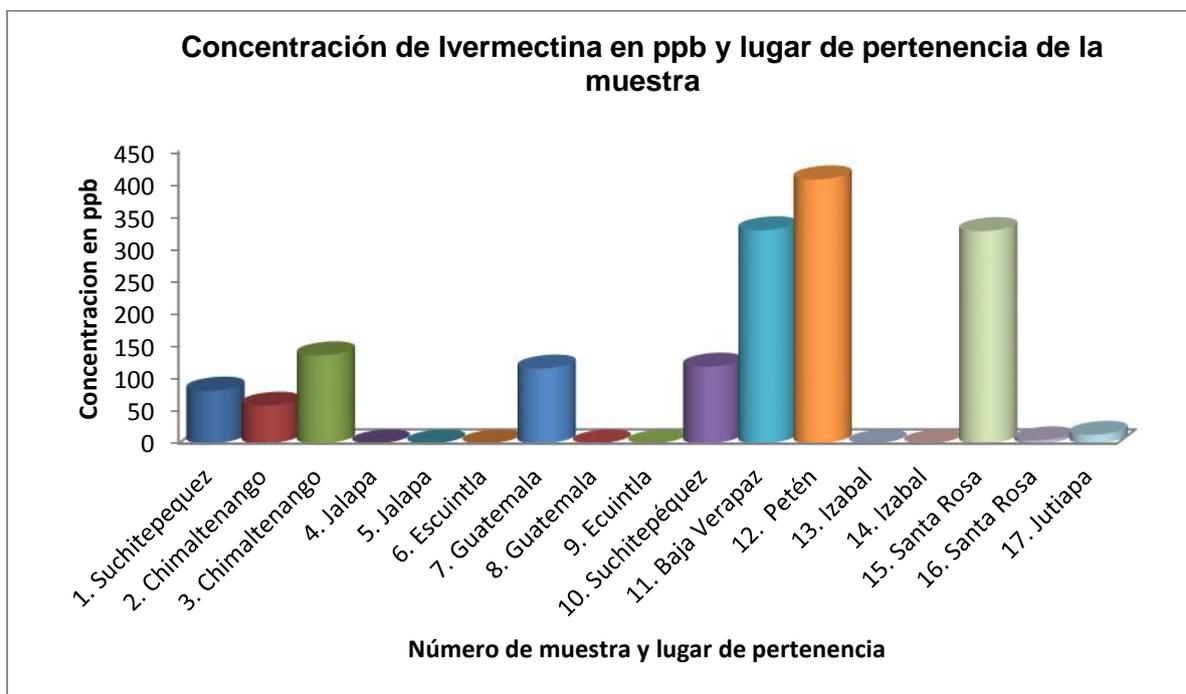
**Fuente: Laboratorio de inocuidad de alimentos VISAR/MAGA, Guatemala
7 de septiembre 2014.**

Las muestras que presentan mayor concentración, residuos de IVM arriba de los 150 ppb, de mayor a menor son: la numero 12 con 400ppb, la 11 y 15 con, aproximadamente concentraciones de residuos de IVM de 300- 350 ppb y la 3 con presencia de residuos de IVM, de 100 a 150 ppb.

De todas las muestras analizadas que son positivas a la presencia de residuos de IVM, sólo la número 16 tiene concentraciones aceptables de residuos de IVM, según la comisión del Codex Alimentarius ya que con la metodología empleada se reportan concentraciones menores de 10 ppb.

Gráfico 2

Concentración de residuos de ivermectina ppb por región a la que pertenece



**Fuente: Laboratorio de inocuidad de alimentos VISAR/MAGA, Guatemala
7 de septiembre 2014.**

El departamento de Petén presentó la concentración más alta de residuos de IVM, 40 veces superior a la concentración permisible establecido, por la comisión del Codex Alimentarius (10 ppb), dos muestras de Jalapa (número 4 y 5) no presentaron residuos, dos muestras procedentes de Izabal no presentaron residuos (número 13 y 14) y dos muestras de Escuintla (6 y 9) no presentaron residuo de IVM; de las dos muestras analizadas en el departamento de Guatemala una presenta residuos de IVM (la número 7).

CAPÍTULO VI

DISCUSIÓN Y ANÁLISIS DE RESULTADOS

En este capítulo, se presenta el análisis y discusión de los resultados del estudio, determinación de residuos de ivermectina en leche fluida bovina, a través de cromatografía líquida de alta resolución, en centros de acopio de leche, supervisados por el personal del VISAR (Viceministerio de sanidad agropecuaria y regulaciones) de febrero a junio del 2014.

La OMS (Organización Mundial de la Salud), reconoció a través de una resolución en el año 2000, la importancia de la inocuidad de los alimentos en Salud Pública. (1) (2) La presencia de residuos de medicamentos veterinarios en los alimentos de origen animal, constituyen una preocupación en el campo de la Salud Pública. La FAO (1987) indica que estos compuestos deben ser considerados como, potencialmente, tóxicos para el ser humano y los animales y el medio ambiente. (3)(4)(7).

La comisión del Codex Alimentarius, establecida por la FAO y la OMS en 1963, es la encargada de elaborar normas, directrices y códigos de prácticas alimentarias internacionales armonizadas destinadas a proteger la salud de los consumidores y asegurar prácticas equitativas en el comercio de los alimentos. El Codex Alimentarius (del latín, «legislación alimentaria» o «código alimentario») que es un programa conjunto de FAO/OMS, sobre normas alimentarias internacionalmente, adoptadas y establece que el límite máximo de residuos de IVM [22,23-Dihidroivermectina B1a (H2B1a)], por considerarlo un producto, potencialmente, tóxico para la salud humana, por lo que, el LMR (límite máximo de residuos) permisible es de 10µg/kg (10ppb) 26º (2003), en leche de vaca. Y, que la ingesta diaria admisible (IDA) en seres humanos es de 0-1 µg/kg de peso corporal de residuos de IVM (40ª reunión del JECFA, 1992).

La presencia de residuos de ivermectina en leche bovina es considerada por el codex *alimentarius* un problema para la salud pública, ya que se trata de un alimento de consumo tradicional por la mayoría de la población a nivel mundial, ya sea la leche fluida o sus derivados, su utilización como reemplazo de la leche materna, sitúa a los niños lactantes como una población de mayor riesgo, de sufrir efectos secundarios por el consumo de leche con residuos de ivermectina, la comisión del Codex *Alimentarios* establece límite máximo de residuos para la ivermectina (10µg/kg o 10ppb en leche), en los diferentes tejidos de los animales y prohíbe su uso en animales lactantes.

La ivermectina (IVM), es una lactona Macroclíclica, la cual se caracteriza por su larga persistencia en el organismo, su amplia distribución en los tejidos y, una vida media bastante larga en la mayoría de especies. (26)(28)(38), las

diferentes vías de excreción del medicamento son: la bilis, la cual es la vía principal de eliminación, orina y leche. (26)(28) Los mecanismos exactos de la excreción de la IVM en leche aún se desconocen, pero se considera que podría ser por difusión pasiva y es eliminada un 5% de la dosis aplicada por vía subcutánea. (33) La estabilidad de los residuos de IVM en leche de animales tratados puede resistir los procesos de pasteurización (74 ° C, en 40 segundos), pasteurización a alta temperatura (80 °C, 1 minuto), ebullición (100 °C, 10 segundos), también son estables tras un año de congelación a -20 °C, y después de dos años de congelación disminuyendo, solamente, un 25% su concentración. (8). (26)(28)(38)

La ivermectina se considera un fármaco con alto margen de seguridad en dosis terapéutica, ya que no atraviesa la barrera hematoencefálica en humanos y en la mayoría de especies de mamíferos, esto es gracias a la presencia de la glucoproteína-P que restringe el paso a esta barrera. (30) (32) (35)

Sin embargo, se han visto efectos adversos en animales y humanos con polimorfismo del gen MDR1, este polimorfismo está relacionado con deficiencia de la glucoproteína-P, como se mencionó, anteriormente, es la proteína que evita el paso de la IVM a la barrera hematoencefálica, los individuos con tal deficiencia podrían tener efectos neurotóxicos, al pasar la molécula de IVM a la barrera hematoencefálica. (7) (5) (30) (32) (35)

Entre otros efectos adversos observados, es la genotoxicidad y citotoxicidad en células CHO-K1 (células de ovario de hámster chino), a través de un ensayo cometa (Colombia 2011), expuestas a concentraciones de 1,0-250,0µg/ml de IVM. (9) (6)

En Guatemala, la IVM es empleada por los ganaderos como un desparasitante de amplio espectro, para tratar parásitos externos e internos y por tener un efecto prolongado en el organismo del animal. Sin embargo, es un medicamento cuyos residuos pueden ser, también, de eliminación hasta un 98% en las heces de los animales tratados, por lo que, los residuos de IVM son eliminados de manera prolongada teniendo efectos nocivos en el medio ambiente, ya que estos metabolitos son todavía activos.

La FAO y la OMS en el 2000 confirmaron el impacto de la IVM en los productos de origen animal y el medio ambiente, la IVM conserva su eficacia insecticida hasta por 40 días en el medio ambiente, los residuos de IVM intoxican a los insectos coprófagos, *coleóptero*, dípteros y lombrices. (26) al verse disminuida la población de los insectos coprófagos, las heces de los animales tratados no se integran al suelo, por lo que, los nutrientes no penetran y no son aprovechados por las raíces del pasto y de la demás vegetación, causando a largo plazo, la infertilidad de los suelos, al matar a todos los organismos

benéficos para la fertilidad del mismo, por lo que el exceso de la utilización de la IVM, también provoca daño ambiental considerable. (26)

El análisis y discusión de los resultados del estudio derivados de la medición de residuos de ivermectina B1a en leche fluida bovina, analizada de muestras de leche obtenidas de centros de acopio que han sido supervisados por el personal del VISAR a través de cromatografía líquida de alta resolución.

En la calibración del equipo se obtuvo un límite de cuantificación (LOQ) es la menor concentración de analitos que puede determinarse con precisión y exactitud razonables, en las condiciones establecidas y se expresa, también, en unidades de concentración con la metodología empleada, fue de 17.6 pbb de residuos de IVM.

El porcentaje de recuperación de residuos de IVM por la metodología de laboratorio empleada de las muestras positivas, fue de un 83% que es la cantidad de analitos (residuo de IVM) recuperado en la porción de muestra analizada y que, permite evaluar la eficacia de la extracción.

La incertidumbre de la metodología empleada del laboratorio para hacer el análisis de las muestra fue de ± 14.5 , la incertidumbre, se define como el parámetro asociado al resultado de una medida, que caracteriza el intervalo de valores que puede ser, razonablemente, atribuido al mensurando (es la magnitud sujeta a la medida), el concepto de incertidumbre refleja, la duda acerca de la exactitud del resultado obtenido una vez que se han evaluado todas las posibles fuentes de error y se han aplicado correcciones oportunas. La incertidumbre proporciona una idea de la calidad del resultado ya que indica cuánto puede alejarse un resultado del valor considerado verdadero.

Los resultados del análisis de leche a través de la cromatografía líquida de alta resolución en fase líquida, de leche procedente de doce departamentos del país de diecisiete centros de acopio de leche de vaca; estas muestras fueron analizados en el laboratorio de inocuidad de alimentos VISAR/MAGA, de las cuales diez de diecisiete son positivas a la presencia de residuos de ivermectina, estas muestras (número 1,2,3,7,10,11,12,15,16,17) positivas y que corresponden a los departamentos de los departamentos dos del Suchitepéquez, dos de Chimaltenango, una de Guatemala, una de Baja Verapaz, una de Petén, dos de Santa Rosa y una de Jutiapa, este resultado muestra que los productores de leche no cumplen con buenas prácticas de manejo de medicamentos veterinarios, no respetando los periodos de retiro y por qué la IVM está contraindicado su uso en vacas lecheras.

En Colombia (2011) una investigación realizada por la Corporación Colombiana de Investigación Agropecuaria, se analizaron 180 muestras de leche procedente del Trópico bajo colombiano, se encontró que 3.33% (6/180) contenían residuos de ivermectina, pero ninguna sobre el LMR establecido por el Codex Alimentarius: En Canadá la CFIA (Canadian Food Inspection Agency) en el 2005/2006 encontraron de un muestreo de 400 muestras de leche al azar cruda, 2.5% estaban contaminadas con endoparasiticidas, diez muestras contaminadas, 5 contenían IVM concentraciones de 0.2 ppb a 6 ppb.

En Chile, en la provincia de Ñuble (2006), se tomaron muestras de leche de 24 predios en 4 periodos del año, de 96 muestras el 8.3%, es decir, aproximadamente, 8/96 muestras, estaban contaminadas con residuos, pero ninguna sobrepasa el LMR; En Brasil en un estudio realizado por la universidades de Lavras y Campinas (2006), se encontraron residuos de IVM en un 17.8% de 168, es decir, 30/168 muestras analizadas de leche comprada en mercados, las concentraciones de IVM se encontraban en un rango de 2 ppb a 10 ppb, ninguna sobrepasó el LMR establecido para IVM.

Si comparamos estos cuatro estudios con el presente, en Guatemala encontramos que 10/17 (6/180 Colombia, Canadá 5/400, Chile 8/96 y Brasil con 30/168) muestras son positivas a los residuos de IVM y 9 de estas muestras del estudio en Guatemala se encuentran arriba del LMR establecido por el Codex Alimentarius, mientras que las muestras positivas Colombiana, Chile, Brasil y Canadá, ninguna estuvo arriba del LMR establecido por el Codex Alimentarius para residuos de IVM (10 µg/kg o 10ppb).

En Guatemala el promedio de la distribución de los datos es el 88.23 ppb de concentración de residuos de IVM en las muestras positivas de leche analizadas, por lo que esta concentración se encuentra 8 veces superior al límite máximo permisible por la comisión de Codex Alimentarius.

La desviación estándar del estudio respecto del promedio de los datos obtenidos de 131.87, los valores se desvían del promedio 131.87 unidades de concentración.

En Guatemala la concentración más alta de residuos de IVM pertenece a la muestra número 12 del departamento de *Petén* con 406.64 ppb, la cual se encuentra 40 veces superior al Límite Máximo de Residuos establecido por la comisión del Codex Alimentarius (10µg/kg o 10ppb), es importante destacar que no solo está sobre el LMR permisible en leche, establecido por la comisión del Codex Alimentarius, sino que también se encuentra sobre el LMR permisible para el hígado (100µg/kg o 100ppb) que es el órgano que metaboliza por vía oxidativa el medicamento. (26)(28) pertenece a un centro de acopio que tiene un promedio de 25,000 litros de leche recolectados

diariamente, si comparamos este resultado con los obtenidos en los estudios anteriormente mencionados vemos que la mayoría de estos mencionan que poseen presencia de residuos pero que ninguno presenta niveles superiores al LMR (10 ppb) de residuos de IVM establecido por el Codex Alimentarius.

En Costa Rica (2009), SENASA (servicio Nacional de Salud Animal) se realizó un muestreo de 234 bovinos en cualquiera de sus etapas productivas, 3/234 muestras, tres muestras de hígado se encontraron concentraciones mayores de 100 µg/kg o 100 ppb al LMR establecido por el Codex alimentarius.(19,14,5,19,20,12) que es el órgano donde se metaboliza, mientras que las muestras de leche en donde solo un 5% del medicamento es eliminado, en este estudio presento 6/10 muestras positivas, están arriba de los 100 ppb, por lo tanto, posiblemente, si se realizara muestreo en hígado de bovinos podríamos encontrar concentraciones mayores de residuos de IVM, en comparación con el muestreo que realizó el SENASA de Costa Rica.

La concentración más baja de residuos de IVM, es la muestra número 16 con 4.82 ppb del departamento de Santa Rosa, que sí cumple con LMR del Codex Alimentarius (10µg/kg o 10ppb), sin embargo, la muestra 15 pertenece al mismo departamento y es una de las muestras de leche que presenta niveles más altos de concentración de residuos de IVM con 326.90 ppb, por lo que la procedencia no tiene relación con la presencia de residuos, ni con la concentración de los mismos. (Cuadro 1 de resultados).

En siete de las muestras no hubo recuperación de residuos o no fue detectado por la metodología empleada. Las muestras negativas a residuos de IVM son los números 4, 5, 6, 8, 9,13 y 14, que corresponden: dos de Jalapa, dos de Escuintla, una de Guatemala y dos de Izabal.

La leche producida en el país es también utilizada para elaborar yogur, crema, helados y queso, siendo estos tres últimos donde los residuos se podrían encontrar en mayor concentración por la alta afinidad de este medicamento a la grasa, debido a su alta liposolubilidad, por lo que, también, es importante realizar investigaciones en estos subproductos lácteos. (26,28)

Según la Cámara de lecheros de Guatemala la ingesta de leche por habitante es de 53 litros anuales, a pesar de ser el consumo más bajo de Centroamérica, este producto es utilizado para sustituir la leche materna para los niños/as, por lo que están más expuestos a los residuos de ivermectina.

Limitaciones del estudio

Entre las limitaciones del estudio, a pesar de demostrar que una proporción alta 10/17 centros de acopio de leche bovina presenta residuos de IVM, no se puede generalizar el resultado para todos los centros de acopio del país, ya que no posee validez externa el muestreo que se empleó fue por conveniencia, no se pudo realizar un muestreo representativo de todos los centros de acopio del país, por las siguientes razones:

- 1) El VISAR/ MAGA no cuenta con información pertinente de la cantidad de centros de acopio que se encuentran en funcionamiento.
- 2) No cuenta con registros de la cantidad de productores de leche en el país y sólo una fracción de estos centros de acopio poseen licencia sanitaria de funcionamiento, lo cual no se encuentra vigente en la mayoría de estos.
- 3) Otro de los factores considerados fue el hermetismo de las empresas, la falta de colaboración de proporcionar información y no permitir el ingreso a sus instalaciones para la toma de muestras.

CONCLUSIONES

El estudio sobre la medición de Residuos de ivermectina (IVM) en muestras de leches de origen bovino, realizado por el laboratorio de inocuidad de alimentos VISAR/MAGA durante el periodo de febrero a junio del 2014, permitió concluir lo siguiente:

1. La mayoría de las muestras de leche fluida de origen bovino evaluado (10/17) presentan contaminación con residuos de ivermectina.
2. Más de la mitad (9/17) de las muestras de leche fluida de bovino evaluadas presentaron concentraciones de residuos de ivermectina superior al LMR (Límite Máximo de Residuos) establecido por la comisión de Codex Alimentarius (10 pbb).
3. De las muestras de leche fluida de bovino evaluadas, la del departamento del Petén, es la que presentó mayor concentración de residuos de IVM, 40 veces superior al LMR (10 pbb) establecido por comisión de Codex Alimentarius.
4. Los productores de leche, no cumplen con las buenas prácticas de manejo de los medicamentos veterinarios, no respetan los periodos de retiro.

RECOMENDACIONES

1. Que el VISAR (Viceministerio de sanidad agropecuaria y regulaciones) específicamente, el departamento de registro de insumo para uso en animales, implemente programa de promoción y educación sobre las buenas prácticas del manejo de uso de la ivermectina y otros medicamentos veterinarios, a productores, comercializadores.
2. Que el MAGA debe hacer que se cumpla el acuerdo Ministerial No. 427-2005 el cual establece que las Salas de Ordeño, Centros de Acopio y medios de transporte de leche fluida deben funcionar con Licencia Sanitaria de Funcionamiento. Se considera prohibido el funcionamiento de los centros de acopio, salas de ordeño y vehículos que transportan leche que no cuenta con licencia sanitaria de funcionamiento.
3. Que el MAGA y el MSPAS coordine las inspecciones para que las plantas procesadoras de productos lácteos reciban leche, solamente, de salas de centros de acopio, salas de ordeño y medios de transporte, debidamente, autorizados por el MAGA.
4. Fortalecer la Dirección de Inocuidad de Alimentos del VISAR-MAGA (Ministerio de Agricultura, Ganadería y Alimentación) al Departamento de productos de origen animal e hidrobiológicos, para realizar inspección con mayor frecuencia a salas de Ordeño, centros de acopio de leche y a los vehículos que transporten la leche.

REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

1. Organización Mundial de la Salud. inocuidad de los alimentos [en línea] Ginebra: OMS [actualizado 2013; citado 20 Mar 2013]. Disponible en: http://www.who.int/topics/food_safety/es/.
2. Organización Panamericana de la Salud. Manual de las cinco claves para la inocuidad de los alimentos.[en línea] Washington:OPS; 2007 [actualizado 2007 ; citado 29 Abr 2013]. Disponible en: <http://www1.paho.org/Spanish/AD/DPC/VP/fos-5-claves-manual.htm>.
3. Lara DM. Residuos químicos en alimentos de origen animal:problemas y desafíos para la inocuidad alimentaria en Colombia. Rev Corpoica – Cien y Tec Agro.[en línea]. 2008 Jun [citado 15 Mar 2013]; 26(4):285-290 Disponible en:http://www.buscagro.com/detalles/Residuos-quimicos-en-alimentos-de-origen-animal_-problemas-y-desafios-para-la-in..._47775.html
4. FAO, OMS. Informe de la décima sexta reunión del comité del codex sobre residuos de medicamentos veterinarios en los alimentos. [en línea] Ginebra, Suiza: FAO, OMS; 2006. [citado 20 Mayo 2013].Disponible en:www.codexalimentarius.org/input/download/report/659/al29_31s.pdf
5. Pérez L, Palma C, Villegas R, Vega M, Pérez R. Metodología analítica y detección de residuos de ivermectina en muestras de leche de rebaños de la provincia de Ñuble, Chile. Arch Med Vet.[en línea] 2006 [citado 28 Mar 2013]; 38(2): 1-9.Disponible en:http://www.scielo.cl/scielo.php?pid=S0301-732X2006000200008&script=sci_abstract
6. Larramendy M, Molinari G, González N, Pilili J, Candioti J, Reigosa M,Soloneski S et al. Agroquímicos en Argentina. genotoxicidad y citotoxicidad inducida por principios activos y sus formulaciones comerciales. BAG, J.basic appl. genet. [en línea] 2010 [citado 30 Mar 2013]; 21 (2):1-6. Disponible en:http://www.scielo.org.ar/scielo.php?pid=S1852-62332010000200006&script=sci_arttext
7. Martínez I, Cruz M. El uso de químicos veterinarios y agrícolas en la zona ganadera de Xico, Centro de Veracruz, México y el posible impacto ambiental. Acta Zoot Mex. [en línea] 2009 [citado 31 Mayo 2013], 25(3): 673-681. Disponible en:http://www.scielo.org.mx/scielo.php?script=sci_arttext&pid=17372009000300021

8. García S B, Hernández M D, Soler R F, Pérez L M. Empleo de ivermectina como parasiticida en ovino: posible efecto toxicos y repercusiones ambientales. Ana Vet Uni Murc.[en línea] 2011.[citado 31 Mayo 2013]; 27: 23-31. Disponible en: <http://www.google.com/url?sa=t&rct=j&q=&esrc=s&source=web&cd=1&ved=0CCwQFjAA&url=http%3A%2F%2Frevistas.um.es%2Fanalesvet%2Farticle%2Fdown>
9. Montes V, Donicer E, Monetero P, Yina B, Moreno A, Gonzalez H. Determinacion de la genotoxicidad de la ivermectina a través del ensayo cometa. Rev Colombiana Cienc Anim.[en línea] 2011 [citado 9 Abr 2013]; 3(2):1-7. Disponible en:<http://www.recia.edu.co/documentos-recia/vol3num2/notascortas/DONICER-GENOTOXICIDAD.pdf>
- 10 Núñez MJ, Palma C, Araneda M, Perez R. Validacion de un metodo analitico y determinacion de residuos de ivermectina en tejidos de ovino. Rev Cien Fcv Luz. [en línea] 2007 Mar [citado 19 Mar 2013]; 17(6): 557-565. Disponible en: http://www.scielo.org.ve/scielo.php?pid=S0798-22592007000600002&script=sci_arttext
- 11 Com Med Pro Vet. Ivermectin informe.[en línea] Londres: EMEA; 2005 [citado 30 Mar 2013] (Serie de Informe 915/04-FINAL) Disponible en: http://www.emea.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Maximum_Residue_Limits_-_Report/2009/11/WC500014505.pdf
- 12 Rojas MJ. Sistema Nacional de Salud Animal. [en línea] Costa Rica: SENASA; 2009. [citado 24 Abr 2013] Disponible en: www.senasa.go.cr.
- 13 Colombia. Ministerio de Salud y Proteccion Social. Identificacion de riesgos quimicos asociados al consumo de leche cruda bovina en colombia. Colombia: Instituto Nacional de Salud. Subdirección de Investigación; 2011.[citado 13 Mar 2013]; Disponible en: <http://www.ins.gov.co/lineas-de-accion/investigacion/ueria/Publicaciones/ER%20PELIGROS%20QUIMICOS%20EN%20LECHE.pdf>
- 14 González A R, Palomares JE. Determinación de residuos de insecticidas organofosforados, carbamatos y de ivermectina en leche cruda de ganaderías del trópico bajo colombiano. RCCP [en línea] 2011. [citado 7 Mar 2013]; 24(3):555. Disponible en:<http://rccp.udea.edu.co/index.php/ojs/article/view/731/768>

- 15 SENASAG. Manual de las buenas practicas de manejo de los medicamentos veterinarios. [en linea];Bolivia: SENASAG; 2011 [citado 13 Mayo 2013] Disponible en: www.senasag.gob.bo/anp/pai-lacteos/documentos-consulta.html?.
- 16 Imperiale F, Sallovitz J, Lifschitz A, Lanusse C. Determination of ivermectin and moxidecin residues in bovine milk and examination of the effects of these residues on acid fermentation of milk. Food Addit contam [en linea] 2002 [citado 27 Mayo 2013];19(9): 810-837.Disponible en:<http://www.tandfonline.com/doi/.../02652030210146846>
- 17 Samasonova JV, Baxter AG, Croocks S, Elliot C. Biosensor Immunoassay of Ivermectin in Bovine Milk. JAOAC Int [en linea] 2002 Ene [citado 8 Mayo 2013] 85(4):879-882. Disponible en: <http://lib3.dss.go.th/fulltext/Journal/J.AOAC%2019992003/J.AOAC2002/v85n4%28jul-aug%29/v85n4p879.pdf>
- 18 Cerkvenik V, Perko B, Roglej I, Doganoc DZ, Skubic V, Beek WM, et al. El destino de los residuos de ivermectina en leche de oveja y productos derivados. Rev Res Dairy [en linea] 2004 [citado 27 Mayo 2013];71(1):39-45.Disponible en:<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15068065i>
- 19 Chicoine AL, Durden DA, Dowling P. Uso de ivermectina y residuos resultantes en 4 vacas lecheras canadienses. Can a Vet j [en linea]. 2007 Ago[citado 12 Mayo 2013]; 8(48):1-8 Disponible en:<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC1914318/>
- 20 Lobato V, Rath S, Reyes FG. Occurrence of ivermectin in bovine milk from the Brazilian retail market. Food Addit Contam[en linea]. 2006 Jul [citado 27 Mayo 2013]; 23(7):668-673. Disponible en:<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16751143>
- 21 Seguel F A, Valenzuela S, Sanhueza O. Corriente epistemológica positivista y su influencia en la generación del conocimiento en enfermería. Aquichan.[en linea] 2012 Ago [citado 15 Ago 2013]; 12(2): 160-168. Disponible en:<http://www.redalyc.org/articulo.oa?id=74124103007&idp=1&cid=5065044>
- 22 Muñoz L. El positivismo: Augusto Comte. [en linea]. Miami Florida. AIU Publicaciones de estudiantes. [citado 8 Ago 2013] Disponible en: <http://www.aiu.edu/publications/student/spanish/180-207/PDF/trabajo-de-investigacion.pdf>.
- 23 Rastrepo D. La salud pública como ciencia social: reflexiones en torno a las posibilidades de una salud pública. Rev Fac Nac Salud Pública [en linea] 2011 Abr [citado 11 Ago 2013]; 29(1): 94-102. Disponible en:<http://www.redalyc.org/pdf/120/12020036010.pd>

- 24 Garcia JC. Medicina y sociedad, las corrientes de pensamiento en el campo de la salud. *Edu Med Sal* [en línea] 2009 [citado 18 Ago 2013]; 17(4): 485-520. Disponible en: www.unla.edu.ar/documentos/institutos/isco/cedops/libro1a28.pd.
- 25 Moreno L. Reflexiones sobre el trayecto salud-padecimiento-enfermedad-atención: una mirada socioantropológica. *Salud Pública Méxi*[en línea]. 2007 Feb [citado 18 Ago 2013]; 49(1):63-70. Disponible en:<http://estudiosterritoriales.org/articulo.oa?id=10649109>
- 26 Aparicio J M, Paredes V, González O, Navarro O. Impacto de la ivermectina sobre el ambiente. *La Calera*.[en línea] 2011 Dic. [citado 11 Sep 2013]; 11(17):64-66. Disponible en:<http://www.google.com/url?sa=t&rct=j&q=&esrc=s&source=web&cd=1&ved=0CCoQFjAA&url=http%3A%2F%2Fflamjol.info%2Findex.php%2FCALERA%2Farticle%2>
- 27 Oukessou M, Berrag B, Alvinerie M. A comparative kinetic study of ivermectin and moxidectin in lactating camels (*Camelus dromedarius*). *Vet Paras*.[en línea]. 1999 Feb [citado 11 Sep 2013]; 89: 151-159. Disponible en: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S030440179900045X>
- 28 Samsonova J. Biosensor immunoassay of ivermectin in bovine milk. *AOAC* [en línea]. 2002 Ene [citado 9 Ago 2013]; 85(4):879-882. Disponible en:<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12180682>
- 29 Imperiale F, Lifschitz A, Sallovitz J, Virkel G, Lanusse C. Comparative depletion of ivermectin and moxidectin milk residues in dairy sheep after oral and subcutaneous administration. *Jour Dairy Res*.[en línea] 2003 Dic [citado 11 Ago 2013];71: 427-433. Disponible en:<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15605709>
- 30 Turnipseed S, Roybal J, Rupp H, Gonzales S, Pfenning A. Confirmation of avermectin residues in food matrices with negative-ion atmospheric pressure chemical ionization liquid chromatography/mass spectrometry. *Rapid Comun Mass Spectrom* [en línea]. 1999 Ene [citado 11 Sep 2013];13: 493-499. Disponible en:<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10204245>
- 31 Whelana M, Kinsellaa B, Fureyb A, Moloneya M, Cantwella H. Determination of anthelmintic drug residues in milk using ultra high performance liquid chromatography–tandem mass spectrometry with rapid polarity switching. *Jour Chrom* [en línea]. 2010 Ene [citado 8 Sep 2013]; 1217:4612-4622. Disponible en:<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20564781>
- 32 Sanderson H, Laird B, Pope L, Brain R, Wilson C, Johnson D, Bryning G, Peregrine A, Boxall A. Assessment of the environmental fate and effects of ivermectinin aquatic mesocosms. *Aquatic Toxicology* [en línea].

2007 Ago [citado 9 Sep 2013]; 85: 229-240. Disponible en: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0166445X07003414>

- 33 Antoni´ca J, Grabnar I, Milˇcinski L, ˇSkibina A, Süssingera A. Influence of P-glycoprotein inhibition on secretion of ivermectin and doramectin by milk in lactating sheep. *Vet Parasit* [en linea]. 2010 Feb [citado 9 Ago 2013];179: 159-166. Disponible en:<http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0304401711001695>
- 34 Cerkvenik V, Grabnar I, Skubic V, Doganoca DZ, Beekd WM, Keukens HJ, Košorok DM, Pogačnik M. Ivermectin pharmacokinetics in lactating sheep. *Vet Parasit* [en linea]. 2001 Oct [citado 9 Ago 2013]; 104:175-185. Disponible en:<http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0304401701006124>
- 35 Bassissi M, Alvinerie M, Lespine A. Macrocyclic lactones: distribution in plasma lipoproteins of several animal species including humans. *CBP* [en linea]. 2004 Jul [citado 11 Sep 2013];138: 437-444. Disponible en:<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15536051>
- 36 Imperiale FA, Buseti M B, Suaã Rez V H, Lanusse CE. Milk excretion of ivermectin and moxidectin in dairy sheep assessment of drug residues during cheese elaboration and ripening period. *J. Agric. Food Chem* [en linea]. 2004 Sep [citado 11 Sep 2013] ; 52(20): 6205-6211. Disponible en:<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15453688>
- 37 Wang F, Chen J, Cheng H, Tanga Z, Zhanga G, Niua Z, Xiaoru S, Sen-Chun F. Multi-residue method for the confirmation of four avermectin residues in food products of animal origin by ultra-performance liquid chromatography–tandem mass spectrometry. *Food Addit Contam* [en linea]. 2011 Mayo [citado 11 Sep 2013]; 28(5): 627-639. Disponible en:<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21598143>
- 38 Lifschitz A, Virkel G, Ballent M, Sallovitz J, Imperiale F, Pis A, Lanusse C. Ivermectin (3.15%) long-acting formulations in cattle: absorption pattern and pharmacokinetic considerations. *Vet Parasit* [en linea]. 2007 Abr [citado 9 Ago 2013];147: 303-310. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17524559>
- 39 Anastasio A, Esposito M, Catellani M, Serpe L, Cortesi M. Residue study of ivermectin in plasma, milk, and mozzarella cheese following subcutaneous administration to buffalo (*Bubalus bubalis*). *J Agric Food Chem* [en linea]. 2001 Jul [citado 9 Ago 2013]; 50(18): 5241-5245. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12188637>
- 40 Bogan JA, Mckellar QA. The pharmacodynamics of ivermectin in sheep and cattle. *J. vet. Pharmacol. Therap.*[en linea] 1988. [citado 11 Sep 2013]; 11: 260-268.

Disponibile en:<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/318426>

41 Imperialeab FA, Fariasab C, Pisa A, Sallovitzac JM, A. Lifschitzab, Lanusseab C.
. Thermal stability of antiparasitic macrocyclic lactones milk residues during industrial processing. Food Addit Contam [en línea] 2009 Ene [citado 11 Sep 2013]; 26(1):57-62. Disponible en: <http://www.tandfonline.com/doi/abs/10.1080/02652030802322879?journalCode=tfac>

42 Díaz M, Espuny A, Escudero E, Cárceles C. Farmacología de los endotocidas: aplicaciones terapéuticas. An Vet (MURCIA) [en línea] 1998 [citado 9 Jul 2013];14(16):3-22. Disponible en:<http://revistas.um.es/analesvet/article/view/16351>

43 Rojas J L, Castro A. Algunas consideraciones generales sobre las Ivermectinas.
. Boletín de parasitología. [en línea] 2004 [citado 25 Jun 2014]; 5(1):1. Disponible en: www.senasa.go.cr/anterior/Documentos/Boletin.../Boletin5-1.pdf

Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Programa de analisis de residuos de
44 medicamentos veterinarios em alimentos de origen animal. [en línea]. Brasil: Anvisa; 2009. [citado 15 Sep 2014]. Disponible en: <http://portal.anvisa.gov.br/wps/portal/anvisa/home>

Nuñez, M J. Efecto del parasitismo gastrointestinal sobre la concentración de
45 residuos de ivermectina en tejidos de ovinos. [en línea] [Magister en Ciencias Veterinarias] Chile: Universidad de Concepcion. Programa de Magister en Ciencias Veterinarias; 2006. [citado 10 Jul 2014]. Disponible en: www.bibliodigital.udec.cl/sdx/UDEC4/tesis/2006/nunez.../nunez_m.pdf

Cuellar J A, Delgado E. Un problema mundial la resistencia a antihelmínticos en ovinos. Beyvet. [en línea] 2009 [citado 15 Jul 2014];(36): 27-31. Disponible en:
46 www.bayersanidadanimal.com.mx/static/documents/.../bayvetno.36.pdf

Junquera P. Ivermectina: ficha toxicológica para uso veterinario en el ganado, perros y gatos: intoxicación, envenenamiento, sobredosis, síntomas, tolerancia, margen de
47 seguridad, antídoto. Parasitipedia [en línea] 2014 [citado 23 Ago 2014]; Disponible en: http://parasitipedia.net/index.php?option=com_content&view=article&id=19188&Itemid=2486

48 Tortós L, Cedeño H, Correa M. Prácticas de manejo y uso de antiparasitarios internos en fincas lecheras artesanales de Costa Rica. Cienc Vet [en línea] 2011 [citado 23 Jul 2014]; 25(2): 359-389. Disponible en: www.revistas.una.ac.cr/index.php/veterinaria/article/download/.../353

- 49 Pierre J, Martínez I. El impacto de productos veterinarios sobre insectos coprófagos: consecuencias sobre la degradación del estiércol en pastizales. *Act Zoo Mex* [en línea] 2005 [citado 23 Jul 2014]; 21(3):137-148. Disponible en: <http://www.redalyc.org/articulo.oa?id=57521307>
- 50 Díaz M S, Espuny E. Farmacología de los endectocidas: aplicaciones terapéuticas. *An Vet (MURCIA)* [en línea] 2000 [citado 28 Jun 2014] 2(16):15-40. Disponible en: <http://www.revistas.um.es/analesvet/article/download/16351/15761>
- 51 Baynes R, Payne M, Martin T, Rufai A, Anderson K, Webb A, Cragmill A, Riviere J. Extralabel use of ivermectin and moxidectin in food animals. *Vet Med Today* [en línea] 2000 [citado 23 Jul 2014]; 217(5): 668-671. Disponible en: www.farad.org/.../digests/092000Extralabellvermect.
- 52 Iglesias L E, Saumell C A, Fuse, L A, Lifschitz A L, Rodriguez E M, Steffan P E, Fiel C A. Impacto ambiental de la ivermectina eliminada por bovinos tratados en otoño, sobre la coprofauna y la degradación de la materia fecal en pasturaa. *RIA* [en línea] 2005 [citado 23 Jul 2014]; 34(3): 83-103. Disponible en: www.biblioteca.org.ar/libros/210379.pdf
- 52 Castro E, Tizu T, Marcondes G, Rifran L, Gonzalez P, Niell C. Garrapata: resistencia a fipronil e ivermectina en rodeos vacunos de Uruguay y Brasil. [en línea] *Uruguay: INIA*; 2012 [citado 23 Jul 2014]. Disponible en: www.inia.uy/Publicaciones/.../18429230712114518.pdf
- 54 Wielandt A M, Vollrath V, Chianale J. Polimorfismos del gen de resistencia a múltiples drogas (MDR1) en poblaciones chilenas: mapuche, mestiza y maorí. *Rev Med* [en línea] 2004 [citado 23 Jul 2014]; 132: 1061-1068. Disponible en: www.scielo.cl/scielo.php?pid=S0034-98872004000900006&script..
- 55 Dahiya M, Dubey N, Singh P, Singh G N. Development and validation of LC-MS/MS method to determine the residue of veterinary drugs ivermectin, doramectin and moxidectin in milk. *Indian J CHEM* [en línea] 2013 [citado 15 Sep 2014]; 52B:1313-1317. Disponible en: [http://nopr.niscair.res.in/bitstream/123456789/21839/1/IJCB%2052B\(10\)%201313-1317.pdf](http://nopr.niscair.res.in/bitstream/123456789/21839/1/IJCB%2052B(10)%201313-1317.pdf)
- 56 Passantino A, Russo C, Passantino L, Conte F. Ivermectin residues in milk of lactating donkey (*Equus asinus*): current regulation and challenges for the future. *J Verbr Lebensm.* [en línea] 2011 [citado 18 Sep 2014]; 6:427-434. Disponible en: www.bvl.bund.de/.../jvl_band_6_heft_4_dezember

- 57 Gonzalez N, Molinari G, Soloneski S, Larramendy M. Genotoxicidad y citotoxicidad de pesticidas. Evaluación de los principios activos y formulaciones comerciales usadas en Argentina. *Theoria* [en línea] 2008 [citado 10 Jul 2014]; 17 (2): 27-45. Disponible en: <http://www.redalyc.org/articulo.oa?id=29911533004>
- 58 European Medicines Agency. Committee for medicinal products for veterinary use ivermectin. [en línea] London: EMA 2004. [actualizado 2005 ; citado 29 Jun 2014]. Disponible en: www.ema.europa.eu/.../WC500167329.pdf
- 59 Zhu K, Li J, Wang Z, Jiang H, Beier R, Xu F, Shen J, Ding S. Simultaneous detection of multiple chemical residues in milk using broad-specificity antibodies in a hybrid immunosorbent assay. *Sci dire* [en línea] 2010 [citado 10 Jul 2014]; 26 (2011) 2716–271 . Disponible en: www.sciencedirect.com/.../pii/S0956566310006135
- 60 Cooper K, Glenn D, Danaher M. *ProSafeBeef* and anthelmintic drug residues - a case study in collaborative application of multi-analyte mass spectrometry to enhance consumer safety. *Analy and Bioan Chem*. [en línea] 2012 [citado 15 Oct 2014];404: 1623-1630. Disponible en: www.researchgate.net/.../anthelmintic...residuesa...an
- 61 Cholca Guatemal S. Análisis de la situación del uso de medicamentos, (antibióticos y antiparasitarios) en las unidades productivas de los centros de acopio y enfriamiento de leches Sto. Domingo [en línea] [tesis Ingeniero Agropecuario] Ecuador: Universidad Politécnica Sede Quito; 2012. [citado 15 Oct 2014]. Disponible en: <http://dspace.ups.edu.ec/handle/123456789/372>
- 62 Szprengier T, Jedziniak P. Control of residues of five macrocyclic lactones in cow milk by liquid chromatography with fluorescence detection. *Bull Vet Inst Pulawy*. [en línea] 2012 [citado 15 Oct 2014] 56:595-599. DOI: 10.2478/v10213-012-0105-2
- 63 Kolberg D I, Presta M A, Wickert C, Adaime M, Zanella R. Rapid and accurate simultaneous determination of abamectin and ivermectin in bovine milk by high performance liquid chromatography with fluorescence detection. *J Braz Chem Soc*. [en línea] 2009 [citado 15 Oct 2014]; 20(7): 1220-1226. Disponible en: www.scielo.br/scielo.php?pid=S0103...script
- 64 Dade M, Daniele M, Buchamer A, Marchetti L, Mestorino N. Perfiles residuales de ivermectina en pollos parrilleros. (poster) En: 8° Jornada Internacionales de Veterinaria Práctica CVPBA. 14 Ago 2013 [en línea] Argentina: Universidad Nacional de la Plata. Facultad de Ciencias Veterinarias. [citado 15 Oct 2014]; Disponible en:

www.cvpba.org/.../PERFILES%20RESIDUALES%20DE%20IVERMEC.

- 65 Feijo L D, Fleury M S, Portz A J, Castelo R L, Rocha R S, Silva A M. Dentification and assessment of emerging issues associated with chemical contaminants in dairy products. [en línea] Brazil: International dairy federation; 2013. [citado 15 Oct 2014]; 465. Disponible en: www.fil-idf.org/Public/Download.php?media...
- 66 Nogueira P, Furlani R, Gomes F, Camargo M, Tfouni S. Macrolactonas em iogurte. En: 6º Congresso Interinstitucional de Iniciação Científica. Jaguariúna 2012. [en línea] Brazil: [citado 25 Jun 2014];1-7. Disponible en: www.cnpma.embrapa.br/eventos/.../re12241.pdf
- 67 Alves B, Prado R, Moralez F, Verdiani S, Daniel S. Desenvolvimento de metodologia analítica por LC-MS/MS para controle de antiparasitarios em leite. [en línea] 8º Congresso Interinstitucional de Iniciação Científica. Campinas, São Paulo, Brazil. 2014 [citado 28 Ago 2014]; 1-8. Disponible en: www.iac.br/areadoinstituto/ciiciac/.../RE14227.pdf
- 68 European Medicines Agency. European public MRL assessment report (EPMAR) ivermectin (all mammalian food producing species). [en línea] London: EMA; 2014 [citado 28 Ago 2014]. Disponible en: www.ema.europa.eu/...Report/.../WC500167329.pdf
- 69 Reig Maria M. Desarrollo de métodos rápidos de detección de residuos medicamentosos en animales de granja. [en línea] [tesis Doctoral] España: Universidad Politécnica de Valencia; 2010. [citado 5 Oct 2014]. Disponible en: http://riunet.upv.es/bitstream/handle/10251/8644/tesisUPV3390_Indice.pdf?sequence=5
- 70 Rodríguez R I, Arieta R J, Pérez L C, Rosado J A, Ramírez G T, Estrella G B. Uso de lactonas macrociclicas para el control de la garrapata Rhipicephalus (Boophilus) microplus en el ganado bovino. Arch med vet [en línea] 2010 [citado 5 Oct 2014]; 42(3): 115-123. Disponible en: http://www.scielo.cl/scielo.php?pid=S0301-732X2010000300002&script=sci_arttext
- 71 Dahiya M, Sen S, Lamba K, Aggarwal M, Khandal R. Quantitative determination of ivermectin in raw milk using positives ESI LC-MS/MS. E-Jour of Chem. [en línea] 2010 [citado 5 Oct 2014]; 7(S1): S267-S277. Disponible en: www.hindawi.com/journals/jchem/2010/.../abs
- 72 Erazo M. Informe de consultoría programa nacional de residuos para carne y productos cárnicos Republica Dominicana. [en línea] República Dominica: Chemonics International; 2009. [citado 20 Ago 2014] Disponible en: http://pdf.usaid.gov/pdf_docs/PA00HP8H.pdf

- 73 Araugo Souza U. Residuos de lactonas macrocíclicas no leite bovino. [en línea] [tesis
· Maestria em ciencias veterinarias ha area de inspecao de productos de origem animal] Brazil: Universidad Federal Do Rio Grande Do Sul. Facultad de Veterinaria Programa de Pos-Graducao em Ciencias Veterinarias; 2013. [citado 5 Oct 2014]. Disponible en:file:///C:/Users/HP/Desktop/ARCHIVOS%20IVM%20CGIRON/000901701%20residuos%20de%20lactonas%20brasil.pdf
- 74 Uruguay. Ministerio de Ganadería Agricultura y Pesca. Decreto No. 167/013 la gestión promovida por el Ministerio de Ganadería Agricultura y Pesca, en relación a los productos veterinarios de aplicación en bovinos, que contengan en su formulación lactonas macrocíclicas. [en línea] Montevideo: el Ministerio; 2013. [citado 5 Oct 2014]. Disponible en: archivo.presidencia.gub.uy/sci/decretos/2013/10/mgap_167.pd75.
- 75 Ortiz Ortiz C A. Evaluación de la aplicación de eprinomectina e ivermectina, para el
· control de nematodos gastrointestinales de ovejas de pelo, en finca San Julian, Patulul, Suchitepequez, Guatemala, durante la época de invierno. [en línea] [tesis Medicina Veterinaria] Guatemala: Universidad de San Carlos de Guatemala; Facultad de Medicina Veterinaria y Zootecnia. 2013. [citado 5 Oct 2014]. Disponible en: http://biblioteca.usac.edu.gt/tesis/10/10_1371.pdf

ANEXOS



ANEXO 1

Determinación de la presencia de residuos de ivermectina en leche fluida de bovinos

INSTRUMENTO DE RECOLECCION DE DATOS

Fecha: _____

Nombre _____ de _____ empresa:

Ubicación: _____

Volumen en litros de leche del tanque de recolección _____

Temperatura _____ del _____ tanque:

Muestra

Numero de muestra: _____

Volumen: _____

Hora de toma de muestra: _____

Fecha de análisis: _____

Hora de análisis: _____

Posee residuos si o No

Si posee que concentración contiene en $\mu\text{g}/\text{kg}$: _____



**UNIVERSIDAD DE SAN CARLOS DE GUATEMALA
FACULTAD DE CIENCIAS MÉDICAS, FASE IV
MAESTRIA EN SALUDO PÚBLICA
AREA DE INVESTIGACION
CONCENTIMIENTO INFORMADO**



Procedimiento para garantizar aspectos éticos de la investigación

Estudio: Determinación de la presencia de residuos de Ivermectina en leche fluida de bovinos

Yo, _____ que me identifico con el DPI: _____ que administro al Centro de Acopio de leche _____ bovina fluida _____ ubicado _____

Se me ha informado con claridad el objetivo del estudio, que es determinar la presencia de residuos de ivermectina en la leche fluida de bovinos, por lo que se necesita tomar una muestra de aproximadamente un litro de leche del tanque de enfriamiento del centro de acopio.

Se me ha informado que el presente estudio no conlleva ningún riesgo para la empresa que represento, es de carácter benéfico para la población ya que los resultados del mismo pueden generar nuevas propuestas normativas para la mejora de la inocuidad de los alimentos de origen animal, protección del medio ambiente y mejora de la salud pública.

Se me ha explicado que se garantiza la confidencialidad del nombre y ubicación exacta del centro de acopio, y que la información obtenida se utilizara para fines originales del estudio.

Se me ha informado que puedo solicitar una sanción a la investigadora con el coordinador de la Maestría en Ciencias de la Salud Publica y al Colegio de Médicos Veterinarios y Zootecnistas, si no se cumple con la confidencialidad del estudio.

Conociendo la información y los beneficios de la investigación a la Salud Publica, acepto la participación del Centro de Acopio en el estudio.

Nombre y firma administrador o representante legal _____

Dra. M.V. Claudia María Girón Galdámez

El autor concede permiso para reproducción total o parcialmente y por cualquier medio la tesis titulada: **“DETERMINACIÓN DE LA PRESENCIA DE RESIDUOS DE IVERMECTINA EN LECHE FLUIDA DE BOVINOS, A TRAVÉS DE CROMATOGRAFÍA LÍQUIDA DE ALTA RESOLUCIÓN EN CENTROS DE ACOPIO DE LECHE FLUIDA, SUPERVISADAS POR EL VICEMINISTERIO DE SANIDAD AGROPECUARIA Y REGULACIONES DEL MAGA,”** para propósitos de consulta académica. Sin embargo, quedan reservados los derechos de autor que confiere la ley, cuando sea cualquier otro motivo diferencial que se señale lo que conduzca a su reproducción comercialización total o parcial.