

UNIVERSIDAD NACIONAL DE CAJAMARCA

ESCUELA DE POSGRADO



**UNIDAD DE POSGRADO DE LA FACULTAD DE INGENIERÍA EN
CIENCIAS PECUARIAS**

PROGRAMA DE MAESTRÍA EN CIENCIAS

TESIS:

**EVALUACIÓN DE LA PRESENCIA DE RESIDUOS DE ANTIBIÓTICOS
EN LECHE CRUDA ACOPIADA Y DEL PLAN DE CONTROL EN LA
REGIÓN CAJAMARCA**

Para optar el Grado Académico de

MAESTRO EN CIENCIAS

MENCIÓN: DESARROLLO GANADERO

Presentada por:

ENILYN DEL PILAR DE LA FLOR MALAPY

Asesor:

Dr. LUIS ASUNCIÓN VALLEJOS FERNÁNDEZ

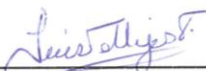
Cajamarca, Perú

2024

CONSTANCIA DE INFORME DE ORIGINALIDAD

1. Investigador: Enilyn del Pilar de la Flor Malapy
2. DNI: 42250176
Escuela Profesional/Unidad de Posgrado de la Facultad de Ingeniería en Ciencias Pecuarias,
Mención: Desarrollo Ganadero
3. Asesor:
PhD. Luis Asunción Vallejos Fernández
4. Grado académico o título profesional
 Bachiller Título profesional Segunda especialidad
 Maestro Doctor
5. Tipo de Investigación:
 Tesis Trabajo de investigación Trabajo de suficiencia profesional
 Trabajo académico
6. Título de Trabajo de Investigación:
Evaluación de la presencia de residuos de antibióticos en leche cruda acopiada y del
plan de control en la región Cajamarca.
7. Fecha de evaluación: **14/06/2024** ✓
8. Software antiplagio: TURNITIN URKUND (OURIGINAL) (*)
9. Porcentaje de Informe de Similitud: **6%**
10. Código Documento: **3117:361183795**
11. Resultado de la Evaluación de Similitud:
 APROBADO PARA LEVANTAMIENTO DE OBSERVACIONES O DESAPROBADO

Fecha Emisión: **16/06/2024**

<i>Firma y/o Sello Emisor Constancia</i>
 _____ PhD. Luis Vallejos Fernández DNI: 26673237

* En caso se realizó la evaluación hasta setiembre de 2023

COPYRIGHT © 2024 by
ENILYN DEL PILAR DE LA FLOR MALAPY
Todos los derechos reservados



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

Escuela de Posgrado
CAJAMARCA - PERU



PROGRAMA DE MAESTRÍA EN CIENCIAS

ACTA DE SUSTENTACIÓN DE TESIS

Siendo las¹⁸..... horas, del día 19 de marzo de dos mil veinticuatro, reunidos en el Auditorio de la Escuela de Posgrado de la Universidad Nacional de Cajamarca, el Jurado Evaluador presidido por el **Dr. JORGE PIEDRA FLORES, Dr. ROY ROGER FLORIÁN LESCANO, Dr. EDUARDO ALBERTO TAPIA ACOSTA**, y en calidad de Asesor el **Dr. LUIS ASUNCIÓN VALLEJOS FERNÁNDEZ**. Actuando de conformidad con el Reglamento Interno y el Reglamento de Tesis de Maestría de la Escuela de Posgrado de la Universidad Nacional de Cajamarca, se dio inicio a la Sustentación de la Tesis titulada “EVALUACIÓN DE LA PRESENCIA DE RESIDUOS DE ANTIBIÓTICOS EN LECHE CRUDA ACOPIADA Y DEL PLAN DE CONTROL EN LA REGIÓN CAJAMARCA”, presentada por la **Bachiller en Zootecnia ENILYN DEL PILAR DE LA FLOR MALAPY**

Realizada la exposición de la Tesis y absueltas las preguntas formuladas por el Jurado Evaluador, y luego, de la deliberación, se acordó...^{aprobada}...con la calificación de^{dieciocho}.....la mencionada Tesis; en tal virtud, la **Bachiller en Zootecnia ENILYN DEL PILAR DE LA FLOR MALAPY**, está apta para recibir en ceremonia especial el Diploma que la acredita como **MAESTRO EN CIENCIAS**, de la Unidad de Posgrado de la Facultad de Ciencias Pecuarias, con Mención en **DESARROLLO GANADERO**

Siendo las²⁰..... horas del mismo día, se dio por concluido el acto.

.....
Dr. Luis Asunción Vallejos Fernández
Asesor

.....
Dr. Jorge Piedra Flores
Jurado Evaluador

.....
Dr. Roy Roger Florián Lescano
Jurado Evaluador

.....
Dr. Eduardo Alberto Tapia Acosta
Jurado Evaluador

DEDICATORIA

Primero, dedico y agradezco infinitamente a Dios por la fortaleza diaria para realizar lo que me propongo. A la memoria de mi padre Enrique y de mi abuelita Lelita, quienes a no dudarlo me cuidan desde donde están.

A mi madre quien, con su apoyo incondicional, su amor infinito y su gran ejemplo me ha dado la fuerza necesaria para cumplir con todas mis metas.

A mis hijos Alejandro Enrique y María Belén a quienes amo con todo mi ser y quienes son el motor para que cada día enfrente a la vida con mucha fuerza y valentía.

A mis hermanos Quique y Herbert, a Oskar, a toda mi familia y amigos.

Y finalmente a mi querida "Lolita".

AGRADECIMIENTO

Agradezco a mi asesor, PhD. Luis Asunción Vallejos Fernández, quien estuvo siempre involucrado conmigo en la presente Investigación, al M.Sc. Wuesley Yusmein Álvarez García por su gran apoyo, a la Ing. Sandra Díaz Echevarria por haberme facilitado el acceso a los datos para ejecutar mi Tesis.

ÍNDICE GENERAL

DEDICATORIA	v
AGRADECIMIENTO	vi
Índice General	vii
Índice de Tablas	x
Índice de Figuras	xi
RESUMEN.....	xii
ABSTRACT	xiii

CAPÍTULO I

Introducción

1.1. Planteamiento del Problema.....	1
1.1.1. Contextualización del Problema	1
1.1.2. Descripción del Problema.....	2
1.1.3. Formulación del Problema.....	3
1.2. Justificación e importancia.....	3
1.2.1. Justificación científica.....	3
1.2.2. Justificación técnica – práctica	5
1.2.3. Justificación institucional y personal	5
1.3. Delimitación de la investigación	6
1.4. Objetivos	6
1.4.1. Objetivo general	6
1.4.2. Objetivos específicos	6

CAPÍTULO II

Marco Teórico

2.1. Antecedentes de la investigación o marco referencial	8
2.2. Bases Teóricas.....	10
2.2.1. Leche cruda	10
A. Definición de la leche.....	10
B. Composición de la leche.....	10
C. Calidad de leche	11
D. Fuentes de contaminación de la leche.....	13
2.2.2. Los antibióticos	13

A.	Definición.....	14
B.	Clasificación	14
a.	Betalactámicos	14
b.	Tetraciclinas.....	17
C.	Residuos de antibióticos en leche.....	19
D.	Periodo de retiro de los antibióticos	19
2.3.	Definición de términos básicos	20
2.3.1.	Leche cruda entera	20
2.3.2.	Antibióticos.....	20
2.3.3.	Antibióticos betalactámicos	21

CAPÍTULO III

Planteamiento de la Hipótesis y variables

3.1.	Hipótesis.....	22
3.2.	Operacionalización de variables	22

CAPÍTULO VI

Marco Metodológico

4.1.	Ubicación Geográfica	23
4.2.	Condiciones climáticas y ambientales.....	23
4.3.	Diseño de la investigación	26
4.4.	Muestra, unidad de análisis y unidad de observación	26
4.5.	Equipos, materiales, insumos	26
4.5.1.	Equipos	26
4.5.2.	Otros	27
4.6.	Técnicas de investigación.....	27
4.6.1.	Recolección de datos	27
4.7.	Técnicas para el procesamiento y análisis de la investigación.....	28

CAPÍTULO V

Resultados y Discusión

5.1.	Presencia de antibióticos en leche cruda.....	29
5.2.	Plan de acción frente a la contaminación con residuos de antibióticos en leche cruda	37
5.3.	Propuesta	40
5.3.1.	Formulación de la propuesta para la solución del problema	40

5.3.2. Costos de implementación de la propuesta	41
5.3.3. Beneficios que aporta la propuesta	42

CAPÍTULO VI

Conclusiones	43
---------------------------	-----------

RECOMENDACIONES Y/O SUGERENCIAS.....	44
---------------------------------------------	-----------

CAPÍTULO VII

REFERENCIA BIBLIOGRÁFICA	45
---------------------------------------	-----------

ANEXOS	51
---------------------	-----------

Índice de Tablas

Tabla 1. Composición química de la leche de vaca	11
Tabla 2. Límites máximos permisibles de antibióticos en leche cruda.....	12
Tabla 3. Antibióticos pertenecientes a la familia de los β -lactámicos	16
Tabla 4. Antibióticos pertenecientes a la familia de las tetraciclinas.....	19
Tabla 5. Matriz operacional de variables.....	22
Tabla 6. Ubicación geográfica de las 9 estaciones meteorológicas.....	24
Tabla 7. Precipitación pluvial promedio por mes en cada provincia de evaluación.....	25
Tabla 8. Cantidad de leche contaminada /mes, año, provincia y tipo de leche.....	30
Tabla 9. Pérdidas económicas por la presencia de residuos de antibióticos	34

Índice de Figuras

Figura 1. Ubicación y ámbito de estudio	23
Figura 2. Líneas de tendencia y proyección promedio de las precipitaciones mensuales	25
Figura 3. Equipo twinsensor para determinación de residuos de antibióticos en leche cruda	27
Figura 4. Flujograma de activación de plan de mejora.....	28
Figura 5. Clústeres o agrupación de las principales causas de la presencia de residuos de antibióticos.....	37
Figura 6. Clústeres de acciones de impacto en la mitigación de la presencia de residuos de antibiótico en leche cruda	39

RESUMEN

La producción lechera está instalada en la zona altoandina del Perú, generando grandes cantidades cada año, pero una problemática muy grave es la presencia de contaminantes entre ellos los más perjudiciales para la salud pública son los antibióticos, por la generación de resistencia a estos quienes los consumen de manera no programada o controlada en específico para enfermedades. Para ello, el objetivo del presente trabajo fue la evaluación de la presencia de residuos de antibióticos en leche acopiada y la evaluación de un plan de control en la región de Cajamarca. Para ello, se evaluaron 7 años de registros de casos en los cuales se presentaron casos positivos para la presencia de residuos de antibióticos, sea betalactámicos, tetraciclinas o de manera combinada. Estos registros fueron recolectados por una empresa acopiadora en la zona de Cajamarca, los mismos que se basaron en la información de las diferentes rutas de acopio, localizadas en 10 provincias de la región Cajamarca. Se analizaron las causas principales que conllevan a la presencia de residuos a nivel de toda la cadena productiva y de acopio hasta la llegada a planta. Se determinó que la provincia de Cajamarca fue la que tiene mayor cantidad de pérdidas de leche por la presencia de antibióticos con una representación del 60,04%

Palabras Clave: Residuos de antibiótico; betalactámicos, tetraciclinas, leche cruda

ABSTRACT

Dairy production is installed in the high Andean zone of Peru, generating large quantities each year, but a very serious problem is the presence of contaminants among them the most harmful to public health are antibiotics, by the generation of resistance to these who consume them in an unscheduled or controlled manner specifically for diseases. Therefore, the objective of this study was to evaluate the presence of antibiotic residues in stored milk and the evaluation of a control plan in the Cajamarca region. For this purpose, 7 years of case records were evaluated in which positive cases were presented for the presence of antibiotic residues, either beta-lactams, tetracyclines or in combination. These records were collected by a milk collection company in the Cajamarca region, based on information from the different collection routes, located in 10 provinces of the Cajamarca region. The main causes that lead to the presence of waste throughout the production and collection chain up to the arrival at the plant were analyzed. It was determined that the province of Cajamarca was the one with the greatest amount of milk losses due to the presence of antibiotics, with a representation of 60.04%.

Keywords: Antibiotic residues; beta-lactams, tetracyclines, raw milk

CAPÍTULO I

INTRODUCCIÓN

1.1. Planteamiento del problema

1.1.1. Contextualización del problema

La producción de leche para la región Cajamarca representa la actividad económica más relevante del sector pecuario. La región Cajamarca se postula como la primera cuenca productora de leche en el Perú, produciendo en el año 2016 alrededor de 352 076 toneladas de leche cruda, con un rendimiento de 2 203 kg/vaca/año (MINAGRI, 2017a), convirtiendo esta actividad en la principal fuente de ingresos de los pequeños y medianos ganaderos de la región. Además, en el sector industrial presenta un potencial de expansión para sustituir las importaciones de leche en polvo, así como la producción de leche evaporada.

Por otro lado, en los pequeños hatos Cajamarquinos los medicamentos más utilizados son los que poseen antibióticos compuestos de oxitetraciclina, penicilina y trimetoprima-sulfametoxazol. Estos fármacos son expendidos en las tiendas agro-veterinarias sin control sanitario ni receta médica, aplicados en su mayoría por los ganaderos con fines terapéuticos y profilácticos. El uso experimental de los antibióticos se asocia a experiencias con complicaciones sanitarias, con la cantidad de trabajadores en la granja y con el nivel educativo del ganadero; por todo esto es importante usar los antibióticos bajo supervisión profesional capacitada (Redding *et al.*, 2014).

Entre los antibióticos más utilizados encontramos a los betalactámicos y las tetraciclinas; además del hecho que existe variación considerable entre las prácticas de manejo asociadas y el uso de antibióticos en las granjas lecheras (Sawant *et al.*, 2005). Se ha evidenciado el uso indiscriminado de antibióticos por parte de los ganaderos productores de leche en la región, y el consumo de éstos a través de la leche o los derivados es un problema latente.

Todas estas prácticas deficientes de control y manejo sumadas a la inoperante ejecución del plan de control de mitigación de presencia de antibióticos en leche realizado en la región Cajamarca, han ocasionado la presencia de residuos de antibióticos (betalactámicos y tetraciclinas) en la leche cruda acopiada en la Región Cajamarca, representado una amenaza para la salud pública del consumidor. Asimismo, no se ha establecido el impacto económico por la pérdida de leche que se generan al mezclar leche con residuos de antibióticos con la leche libre de residuos en las cadenas de acopio.

1.1.2. Descripción del problema

La leche es un alimento de alto valor nutritivo para la dieta de los lactantes. Sin embargo, desde la síntesis en la glándula mamaria hasta su llegada al consumidor está expuesta a muchas condiciones internas y externas que ponen en riesgo su inocuidad y calidad original en todos los aspectos. Una de ellas es la presencia de antibióticos en la leche cruda, debido a que ésta es consumida por niños, considerados como población susceptible ya que el consumo de antibióticos en esta etapa puede tener impactos negativos (Barreto *et al.*, 2019).

La presencia de antibióticos residuales en la leche cruda podría causar problemas potencialmente graves en la salud humana, generando reacciones de hipersensibilidad y trastornos intestinales por reacciones tóxicas (Aroca, 2016). La aparición de cepas de microorganismos resistentes a los antibióticos de manera individual, múltiple, natural y adquirida; generan mutaciones en el material genético para activar mecanismos de resistencia a los antibióticos (Calderón y Aguilar, 2016).

Por otro lado, la presencia de antibióticos puede tener implicaciones tecnológicas en la fabricación de productos lácteos (Comunian *et al.*, 2010), debido a que las bacterias sensibles a los antibióticos más utilizadas en muchos procesos de fermentación, dan como resultado el deterioro de las propiedades organolépticas de los productos finales y puede fallar la coagulación o maduración de los derivados lácteos (Berruga *et al.*, 2016).

Por ello, se hace necesario detectar la presencia de residuos de antibióticos β -lactámicos y tetraciclinas en leche cruda comercializada en los mercados (Guerrero *et al.*, 2009), ya que su distribución y comercialización representaría una actividad irresponsable por parte de los involucrados en la cadena de comercialización de leche (ganaderos, industria, gobierno y consumidores), cuyo objetivo debe ser ofrecer garantía en la inocuidad y composición química de la leche y sus derivados.

Aunque se conoce que los antibióticos se utilizan con fines terapéuticos y profilácticos en el ganado lechero, el riesgo de la presencia de residuos de antibióticos en la leche es muy alto si no se aplican buenas prácticas agropecuarias. En este sentido, se deben implementar medidas de control para evitar que estos residuos de antibióticos se hallen en la cadena alimentaria. Quedando tácita la necesidad de la implementación de acciones por parte de los acopiadores para reducir la presencia de antibióticos en la leche cruda.

1.1.3. Formulación del problema

¿Qué relación guarda la presencia de residuos de antibióticos y el plan de control para disminuir la contaminación de leche cruda acopiada en nueve provincias de la Región Cajamarca, desde el año 2014 al 2020?

1.2. Justificación e importancia

1.2.1. Justificación científica

El uso inadecuado de antibióticos en el ganado lechero genera residuos en la leche y los derivados lácteos, esta condición se genera por el incumplimiento del periodo de retiro (Quintanilla *et al.*, 2018). La presencia de residuos de β -lactámicos en los alimentos constituye un riesgo potencial para la salud humana (Du *et al.*, 2019), además de representar un problema ambiental emergente. Para evitar estas prácticas deficientes de manejo, es necesario el manejo previo de la información y el establecimiento de prácticas de control para la determinación y confirmación de residuos de antibióticos en pequeñas industrias lácteas (Cámara *et al.*, 2013; Oliver *et al.*, 2020).

En los hatos, los ganaderos se enfocan en el bienestar de los animales, prescribiendo medicamentos con fines preventivos y profilácticos, como es el caso de las enfermedades comunes como la mastitis (Fogsgaard *et al.*, 2015), entre otras; sin considerar los residuos que se transmiten a la leche y que no son aptos para el consumo humano. De esta manera, en muchos de los casos no hay control sobre el manejo de los antibióticos obviando la consulta médica veterinaria para determinar correctamente el diagnóstico, tratamiento y establecer el periodo de retiro (Parra *et al.*, 2003).

En nuestro país rige la Norma Técnica Peruana de leche y productos lácteos (INDECOPI, 2003), en la que se estipula que la leche cruda fresca destinada al consumo humano, no debe contener antibióticos; aunque no se contempla los Niveles Máximos Permisibles (LMR) (MINAGRI, 2017b). Por otro lado, el *Codex Alimentarius* establece que los LMR por la Organización de las Naciones Unidas para la Agricultura y la Alimentación son: 4 µg de amoxicilina por kg de peso corporal (pc) , 4 µg de bencilpenicilina por litro de leche, 100 µg de Cefotiofur por litro de leche, 100 µg de tetraciclina por litro de leche, 200 µg/kg de pc para estreptomomicina, 200 µg de espectinomomicina por litro de leche, 200 µg/L para espiramicina, 200 µg/L para gentamicina, 150 µg/kg de pc para lincomicina, 2 µg/ Kg de pc en monensina, 1500 µg/Kg de pc en neomicina, 100 µg/Kg para pirlimicina, 26 µg/L para sulfadimina y 100 µg/Kg para tilosina (FAO, 2018)

Por lo anterior podemos decir que, ante la necesidad de evaluar la presencia de residuos de antibióticos en la leche cruda para establecer su inocuidad ante el consumidor, este trabajo de investigación surge como solución a esta problemática, por poseer un soporte basado en el método científico. Desde el punto de vista del productor identifica las pérdidas de leche por la contaminación con residuos de antibiótico en la cuenca lechera de Cajamarca correspondiente al periodo comprendido entre los años 2014 y 2020. Además, representa un aporte bibliográfico para futuras investigaciones destinadas a reducir la problemática anteriormente planteada y una línea base para que los actores involucrados establezcan estrategias, teniendo como objetivo común “la disminución de leche contaminada por residuos de antibióticos en Cajamarca”.

1.2.2. Justificación técnica – práctica

Desde el punto de vista técnico – práctico nuestro trabajo de investigación establece la evaluación del efecto que tiene un plan de control y reducción de los residuos de antibióticos en la leche cruda acopiada, para una empresa de gran escala y que se puede extrapolar a todo tipo de leche que deba ser acopiada, por ser considerado un problema de salud pública, por el uso indiscriminado de los antimicrobianos en los diferentes tratamientos de enfermedades infecciosas que se presentan en los vacunos, específicamente en los especializados en producción de leche, pero debido al manejo inadecuado de los mismos, es que se pone en peligro la salud de la población y a la industria láctea, además de la evaluación de la contaminación con residuos de antibióticos, se formularán parámetros de acción técnica, que deberán ser considerados por los actores involucrados en la cadena lechera de la región Cajamarca, para solucionar esta problemática, a partir del conocimiento de las causas principales.

Por otra parte, el plan de control proporciona educación y conocimiento a los productores y personal implicado en la cadena lechera para tomar conciencia de las consecuencias de la problemática y evitar o reducir la contaminación de la leche.

El plan de control elaborado en este proyecto ayuda a reducir o evitar que los antibióticos contaminen la leche y también tiende a contrarrestar pérdidas económicas por leche desechada; además contribuye a que los antibióticos no estén expuestos al consumo humano y afecten la salud de la población.

1.2.3. Justificación institucional y personal

La Universidad Nacional de Cajamarca es una institución de formación académica, tiene como principio *“velar por la seguridad y responsabilidad social de la comunidad”*. En tal sentido, se deberían implementar normas o políticas que se apliquen en favor de la seguridad alimentaria, principalmente por ser un problema que afecta a la población en general. Considerando que la región Cajamarca es una zona ganadera y productora de leche. Por ello, se debe trabajar de manera articulada tanto en entidades públicas como privadas, con el objetivo de realizar el control de residuos de antibióticos, para evitar la recolección de materia prima contaminada. Nuestra investigación se enmarca en dicho principio porque permitirá indicar algunas directrices para

la implementación de un plan y estrategias para mitigar la contaminación de la leche cruda con residuos de antibióticos en Cajamarca.

A nivel personal, mi objetivo fue lograr mejores competencias para identificar acciones y causas de una problemática poco visible en nuestra ganadería regional y que se transmite a todo el país; y me refiero a la calidad de leche en todos los eslabones de la cadena. Por otro lado, como profesional este trabajo de investigación es muy útil, por el aporte de información al campo científico, técnico y de extensión pecuaria relacionado a la lechería en Cajamarca.

1.3. Delimitación de la investigación

La presente investigación estuvo limitada a la información obtenida de una base de datos de control de residuos de antibióticos en leche cruda, y al análisis de las principales causas que generan la presencia de residuos en la cadena de acopio, proporcionadas por una empresa acopiadora de leche cruda en nueve provincias de la región Cajamarca. Como consecuencia, es necesario mencionar que la fiabilidad de los datos será tomada en función de la confidencialidad de éstos, sin afectar a personas naturales y jurídicas bajo la exposición directa e indirecta de la información. Sugiriendo que esta información a hacerse pública servirá para los interesados con la finalidad de toma de decisiones. Además, se debe mencionar que el uso de la información plasmada en esta investigación ha sido autorizado.

1.4. Objetivos

1.4.1. Objetivo General

Evaluar la presencia de residuos de antibióticos en leche cruda acopiada y evaluar el plan de control en la región Cajamarca.

1.4.2. Objetivos Específicos

- Identificar y comparar la presencia de residuos de antibióticos según la época del año y lugares de acopio.

- Estimar las pérdidas económicas causadas por la contaminación de la leche cruda con residuos de antibióticos en el proceso de acopio.
- Evaluar los resultados del plan de control de residuos de antibióticos en leche cruda.

CAPITULO II

MARCO TEÓRICO

2.1. Antecedentes de la investigación o marco referencial

Estudios previos relacionados a la determinación de la presencia de residuos de antibióticos en leche y sus derivados y las causas principales que generan esta problemática como los realizados por Mcewen *et al.*, (1991), determinaron la asociación entre la presencia de residuos de antibióticos en la leche a granel y las diversas prácticas de manejo que se realizaron en noventa y cuatro granjas. Arrojaron como resultado que el riesgo de residuos en la leche aumentaba con la frecuencia de trabajo a tiempo parcial en el ordeño, y disminuía con el uso de kits de prueba de residuos en leche. En la última década, el creciente interés por el consumo de leche cruda y sus productos derivados ha motivado estudios sobre tecnologías alternativas de procesamiento mínimo que garanticen la calidad e inocuidad de la leche cruda y los productos lácteos asociados (Tavares y Malcata, 2018).

El deficiente manejo en las fincas y en los medios de transportes son la principal fuente de contaminación de antibióticos en leche, con un promedio de hasta 5.3 % de casos positivos obtenidos en la provincia de Cañar, Ecuador (Andrade *et al.*, 2017) y de 98,08 % en comparación a los límites con la UE del *Codex Alimentarius* y la regulación ecuatoriana (Castro, 2017). Por otro lado, los antibióticos de mayor incidencia son los β -Lactámicos (44,87 %) seguidos de las tetraciclinas (26 %) y sulfonamidas (0%) (Castro, 2017). Además de estos dos factores, podemos mencionar también a la falta de registros de control de cada establo, debido a que a lo largo de todo el recorrido el transportista mezcla leche de diferente procedencia.

En la cuenca de Arequipa con el objetivo de evaluar la presencia antibióticos β -lactámicos y tetraciclinas en leche fresca, se recolectó 616 muestras en octubre de 2007. Como consecuencia 99 estaban contaminadas, además se determinó una frecuencia de 88.8 % para β -lactámicos y de 61.6 % para tetraciclinas (Ortiz *et al.*, 2012).

Con el fin de determinar la prevalencia de residuos de antibióticos en leche en Cajamarca, conocer la realidad del manejo ganadero y la calidad de leche consumida en la localidad, se realizó un muestreo de 334 muestras tomadas en un periodo de 11 meses, obteniendo como resultado que el 0.08 % presentaban residuos de antibióticos (Mendo y Saldaña, 2018).

En la Región Cajamarca, Vásquez y Guevara (2018), investigaron residuos de antibióticos β -Lactámicos y tetraciclinas en leche cruda comercializada en los mercados de la ciudad de Chota, evaluando 15 puntos de expendio de leche fresca. Obteniendo un total de 29 % de muestras positivas (13 % para β -Lactámicos y 16 % para tetraciclinas).

Por otro lado, Bardales y Escalante (2013) identificaron el nivel tecnológico de los ganaderos en base al índice de adopción tecnológica de prácticas pecuarias (IAPP) y así como la adopción de 45 prácticas pecuarias de las dimensiones de sanidad, higiene e inocuidad en el ordeño, alimentación, manejo de vacas en producción, cultivo y manejo de pastos y forrajes, infraestructura construida, genética y alimentación del ganado en época de sequía. Obteniendo que el 99.43 % de los sistemas productivos tienen un IAPP = 23.35; así mismo, que las prácticas de la dimensión de higiene e inocuidad en el ordeño, son las más adoptadas (49.43%). Las políticas de control de acidez y residuos de antibióticos, se analizó en 21 prácticas pecuarias, encontrando correlaciones positivas con las capacitaciones y asistencia

técnica de un 47.62%.

2.2. Bases teóricas

2.2.1. Leche cruda

A. Definición

“Leche cruda es el producto íntegro de la secreción mamaria normal sin adición ni sustracción alguna y que ha sido obtenida mediante uno o más ordeños y que no ha sido sometido a procesamiento o tratamiento alguno” (INDECOPI, 2003).

B. Composición de la leche

La leche cruda de los distintos mamíferos está compuesta por los tres principios inmediatos en equilibrio estable (hidratos de carbono, grasas y proteínas), así como vitaminas, sales minerales y otros componentes minoritarios. Esta mezcla es semejante en las diferentes especies, pero con diferentes proporciones (López y Barriga, 2016).

Tabla 1. Composición química de la leche de vaca

Componente	Cantidad
Grasa	4,5%
Sólidos totales	12,7%
Proteínas	2,9%
Lactosa	4,1%
Sales minerales	0.8%
Agua	87,5%

(Fox ,2003)

C. Calidad de la leche

Se entiende por leche de calidad a la proveniente del ordeño de vacas sanas, bien alimentadas, libre de olores, sedimentos, sustancias extrañas y que reúne las siguientes características: cantidad y calidad apropiada de los componentes sólidos (grasa, proteína, lactosa y minerales); con un mínimo de carga microbiana; libre de bacterias causantes de enfermedades (brucelosis, tuberculosis, patógenos de mastitis), y toxinas (sustancias tóxicas) producidas por bacterias u hongos; libre de residuos químicos e inhibidores; con un mínimo de células somáticas (Ferraro, 2006).

Tabla 2. Límites máximos permisibles de antibióticos en leche cruda.

Penicilinas	Límite de antibiótico permitido.	Fuente
Amoxicilina	0-0,002 mg/kg de peso corporal (pc).	(FAO, 2018)
Ampicilina	0-0,003 mg/kg de pc	(FAO, 2018)
Bencilpenicilina	30 µg de penicilina por persona por día.	(FAO, 2018)
Cloxacilina	30 µg/kg	Reglamento (UE) 37/2010, de 22 de diciembre, relativo a las sustancias farmacológicamente activas y su clasificación por lo que se refiere a los límites máximos de residuos en los productos alimenticios de origen animal.
Dicloxacilina	30 µg/kg	
Oxacilina	30 µg/kg	
Nafcilina	30 µg/kg	
Cefalosporinas	Límite de antibiótico permitido	Fuente
Cafacetriilo	125 µg/kg	Reglamento (UE) 37/2010, de 22 de diciembre, relativo a las sustancias farmacológicamente activas y su clasificación por lo que se refiere a los límites máximos de residuos en los productos alimenticios de origen animal.
Cefapirina	60 µg/kg	
Cefoperazona	50 µg/kg	
Cefquinoma	20 µg/kg	
Cefalexina	100 µg/kg	Reglamento (UE) 37/2010, de 22 de diciembre, relativo a las sustancias farmacológicamente activas y su clasificación por lo que se refiere a los límites máximos de residuos en los productos alimenticios de origen animal.
Cefalonio	20 µg/kg	
Cefazolina	50 µg/kg	
Cefoxazol
Ceftiofur	50 µg/kg de peso corporal	(FAO, 2018)
Tetraciclinas	Límite de antibiótico permitido	Fuente
Clortetraciclina	0-30 µg/kg de peso corporal	(FAO, 2018)

Doxiciclina	No debe utilizarse	Reglamento (UE) 37/2010, de 22 de diciembre, relativo a las sustancias farmacológicamente activas y su clasificación por lo que se refiere a los límites máximos de residuos en los productos alimenticios de origen animal.
Tetraciclina	0-30 µg/kg de peso corporal	(FAO, 2018)
Oxitetraciclina	0-30 µg/kg de peso corporal	(FAO, 2018)
Minociclina

D. Fuentes de contaminación de la leche

Las principales fuentes de contaminación de leche se dan en el predio: por el animal (glándula mamaria, piel, heces); establo (moscas, aire, agua, forraje, paja, suelo, etc.); utensilios (equipo de ordeño, baldes, tarros, filtros, enfriadora, entre otros); así como durante la recolección, el transporte, la recepción y el procesamiento industrial (Magariños, 2000).

2.2.2. Los antibióticos

En los animales domésticos es común el uso de antibióticos, sin embargo, en años recientes su uso indiscriminado ha contribuido a generar serios problemas en el tratamiento de procesos infecciosos en el ser humano y especies domésticas, haciéndose necesaria su detección e identificación en los productos y subproductos de origen animal destinados al consumo humano (Camacho, *et al* 2009; Reyes H. 2017). Además, están siendo usados como promotores de crecimiento y profilácticos en la producción de animales de granja, resultando en la excreción de residuos a través de fluidos o secreciones corporales como la orina y la leche, así como su acumulación en tejidos corporales (Ortiz *et al.*, 2008; Sawant *et al.*, 2005).

A. Definición

Los antibióticos son agentes antimicrobianos que se utilizan para tratar enfermedades infecciosas (Rehman *et al.*, 2020). En medicina veterinaria se usan los antibióticos en general para tratar enfermedades causadas por bacterias o para promover el crecimiento (Saad and Ahmed, 2018).

B. Clasificación de los antibióticos

La familia de los β -lactámicos son la droga antimicrobiana principal detectada en la leche para el consumo humano en Kosovo (Rama A. 2016).

a. Betalactámicos

Se conoce como antibiótico β -lactámicos al grupo antimicrobiano que contiene un anillo β -lactámico en su estructura básica, como ejemplo de esta familia tenemos a las penicilinas y cefalosporinas. Inhiben la síntesis de peptidoglicanos de la pared celular bacteriana. Después de la interacción con los puntos de unión en la bacteria, denominadas proteínas ligantes de penicilina inhiben la enzima de transpeptidación impidiendo el enlazamiento de los péptidos con las cadenas de polisacáridos adyacentes que forman la pared microbiana. Finalmente, al interferir con la formación de la pared microbiana producen lisis de la bacteria (Pérez, 2010).

Son la familia más numerosa de antimicrobianos y la más utilizada en la práctica, tienen una acción bactericida lenta, con actividad dependiente del tiempo, tienen buena distribución y escasa toxicidad (Suárez y Gudiol, 2009). Su consumo llega a producir reacciones adversas como: erupciones maculopapulares, urticaria, fiebre, broncoespasmo, vasculitis, enfermedad del suero, dermatitis exfoliativa, síndrome de Stevens-

Johnson y anafilaxia en el ser humano (Dániza *et al.*, 2009), (Reyes, 2017). Su mecanismo de acción que interfiere en las últimas fases de la síntesis del peptidoglicano, componente necesario en la formación de la pared bacteriana (Mosquito *et al.*, 2011).

La distribución de los betalactámicos a nivel corporal es extensa, con concentraciones séricas y tisulares adecuadas en la mayoría de los tejidos incluidos la bilis y el líquido sinovial. Atraviesan sin problemas la barrera placentaria, pero no penetran bien ni en el sistema nervioso central no inflamado ni en el ojo. En el caso de sustancias poco lipofílicas, su penetración intracelular es escasa y casi nunca alcanzan niveles mayores del 25 al 50% de las concentraciones plasmáticas (Suárez y Gudiol, 2009).

El tiempo de retiro varía de acuerdo con el tipo de antibiótico que se suministra. Por ejemplo, la cloxacilina y dicloxacilina tienen un tiempo de retiro de 48 horas, la penicilina G sódica y potásica requiere un tiempo de 5 días o 7 días si la leche es para consumo humano, para la nafcilina y oxacilina el tiempo de retiro es de 4 ordeñas, para la ampicilina el tiempo de retiro es de 48 horas en el caso de ser un preparado intramamario, la amoxicilina en presentación inyectable posee un tiempo de retiro de 96 horas para el consumo de la leche y en caso de la infusión intramamaria es de 60 horas para la leche (Sumano y Ocampo, 2006). En las cefalosporinas el tiempo de retiro es hasta de dos días y en ceftiofur el tiempo de retiro de 0 días para leche (Sumano y Ocampo, 2006).

Tabla 3. Antibióticos pertenecientes a la familia de los β -lactámicos

Penicilinas	Cefalosporinas
Amoxicilina	Cafacetrilo
Ampicilina	Cefapirina
Bencilpenicilina	Cefalexina
Cloxacilina	Cefalonium
Dicloxacilina	Cefazolina
Oxacilina	Cefoperazona
Nafcilina	Cefoxazol
	Ceftiofur
	Cefquinoma

(Calvet *et al.*, 2016)

Mecanismos de resistencia de los β -lactámicos

Como la mayoría de los agentes antimicrobianos, las bacterias producen resistencia a los antibióticos β -lactámicos a través de tres mecanismos principales.

1. Producción de β -lactamasa que degrada los antibióticos β -lactámicos antes de que alcancen los objetivos (Bonomo, 2017).
2. Modificación de la proteína de unión a la proteína-penicilina (PBP) objetivo, lo que lleva a la pérdida de la afinidad entre los antibióticos β -lactámicos y sus PBP objetivo. Esta es una de las principales razones que causan la resistencia a β -lactámicos en bacterias Gram-positivas.
3. Evitando que el antibiótico β -lactámicos alcance el objetivo alterando la permeabilidad de la membrana externa o aumentando la actividad de la bomba de flujo.

Además, los genes de resistencia a antibióticos pueden transmitirse entre diferentes especies bacterianas a través de la transformación, transducción y conjugación; lo que promueve la transferencia rápida de material genético entre microorganismos (Lingzhi *et al.*, 2018).

b. Tetraciclinas

Las tetraciclinas actúan inhibiendo la síntesis de las proteínas bacterianas. Son bacteriostáticas de amplio espectro de actividad. Inhiben la subunidad ribosomal 50s, la resistencia es por la salida del antibiótico del medio intracelular a través de bombas de flujo (Plumb, 2017).

Las tetraciclinas tienen como punto de ataque los ribosomas bacterianos. Ejercen su efecto sobre un número grande de bacterias Gram positivas y negativas, aerobias y anaerobias, micoplasmas, rickettsias, clamidias y espiroquetas (Reyes, 2017; Vicente y Pérez, 2010). Su mecanismo de acción es se unen al ribosoma bacteriano, inhibiendo la síntesis de proteínas (Mosquito *et al.*, 2011).

Las tetraciclinas logran difundirse en concentraciones antibacterianas en todo el organismo, pero poseen más afinidad en órganos como bazo, hígado y pulmón. Llegan a la mayoría de los tejidos y líquidos corporales; se concentran tres veces más en la bilis que en el plasma. La difusión de tetraciclinas a la glándula mamaria en vacas es pobre si se suministra por vía intramuscular (Sumano y Ocampo, 2006).

El tiempo de retiro de las tetraciclinas es diferente en ganado lechero; por ejemplo en la tetraciclina el retiro de la ordeña es de dos días (Sumano y Ocampo, 2006), para oxitetraciclina inyectable HCL el tiempo de retiro es de 96 horas, para oxitetraciclina inyectable es 9 días, oxitetraciclina en

tabletas uterinas el tiempo oscila entre 96 y 112 horas (Zurich y san Martin, 1994), el tiempo de retiro de la clortetraciclina es de dos días en bovinos si se suministra hasta 350 mg/día, para doxiciclina y minociclina el tiempo de retiro es cercano a un mes (Sumano y Ocampo, 2007).

El tiempo o periodo de retiro o supresión es el plazo mínimo entre la administración del medicamento y la introducción del animal o los productos de origen animal en la cadena alimentaria humana. Bajo la Ley Federal de Inspección de Carnes y la Ley Federal de Productos Avícolas; los productos avícolas y las carnes crudas que contengan residuos por encima de los niveles de tolerancia establecidos se consideran adulterados y deben ser eliminados. Por ejemplo, la penicilina G procaínica que se administra por vía intramuscular tiene un tiempo de espera de 10 a 14 días en el ganado bovino, nueve días en las ovejas, siete días en los cerdos, y un tiempo de descarte de 48 horas en la leche. Este antibiótico no está indicado para terneros no rumiantes (aquellos que aún consumen leche para satisfacer sus necesidades nutricionales incluyendo los que se crían para faena). La introducción del animal tratado o su leche en la cadena alimentaria antes de este tiempo sería ilegal (USDA, 2011).

Al seleccionar un antibiótico también resulta importante tener en cuenta la dosis (miligramos del medicamento por kilogramo de peso corporal del animal), la frecuencia, la duración del tratamiento y la vía de administración. La dosis terapéutica necesaria para llegar a la bacteria específica es un factor importante en la selección de un antibiótico. Es posible que el animal no tolere la cantidad de medicamento necesaria para llegar a una dosis terapéutica y por lo tanto se deben considerar las alternativas (USDA, 2011).

Tabla 4. Antibióticos pertenecientes a la familia de las tetraciclinas

Tetraciclinas
Clortetraciclina
Doxiclina
Oxitetraciclina
Tetraciclina
Minociclina

(Sumano y Ocampo, 2007)

C. Residuos de antibiótico en leche

La presencia de antibióticos en leche puede provocar efectos adversos en los humanos tales como: alergia, disbacteriosis, resistencias, reacción tóxica, desarrollo de microorganismos patógenos y reducción de la síntesis de vitaminas (Máttar *et al.*, 2009). Por otro lado, la presencia de residuos de antibióticos afecta el proceso de industrialización de la leche, pues, la mayoría de los inhibidores impiden o retardan el desarrollo de las bacterias lácticas, y ocasionan mayores costos de elaboración, de materia prima y alteración del programa de producción, que implica una pérdida de rentabilidad para la empresa (Parra *et al.*, 2003).

D. Periodo de retiro de los antibióticos

Es el periodo de tiempo que se debe esperar para destinar la leche al consumo humano o animal, desde el momento en que se suministró el último tratamiento a la vaca en producción. Con el objeto de que no existan residuos farmacológicos en leche, o que dichos residuos se encuentren en el límite máximo permitido; así mismo, el periodo de retiro debe de figurar en forma clara y precisa en la etiqueta de todos los preparados comerciales (Parra *et*

al., 2003). El período de retiro es variable según la estructura fisicoquímica, excipientes, condiciones de administración, farmacodinamia y cinética en la vaca lechera, por esto hay que tener en cuenta las distintas presentaciones farmacéuticas, de larga acción, acción rápida o intermedia (Barrera y Ortez, 2012).

2.3. Definición de términos básicos

2.3.1. Leche cruda entera:

Se entiende por leche natural, según el Código Alimentario Español, el producto íntegro, no alterado ni adulterado y sin calostros, del ordeño higiénico, regular, completo e ininterrumpido de las hembras mamíferas domésticas sanas y bien alimentadas. La leche procede habitualmente de vacas, ovejas, cabras y búfalas. No obstante, con la denominación genérica de leche se comprende única y exclusivamente la leche natural de vaca. Las leches producidas por otras hembras de animales domésticos se designarán indicando además el nombre de la especie correspondiente: leche de cabra, leche de oveja, de búfala, etc. (López y Barriga, 2016).

2.3.2. Antibióticos

Son sustancias químicas que tienen efecto bacteriostático por inhibir el crecimiento de bacterias o actúan como bactericidas produciendo la muerte de bacterias (Katalina *et al.*, 2004) por lo que son usados en diversos fines tales como el tratamiento y prevención de las enfermedades (Parra *et al.*, 2003). Los antibióticos son producidos por varias especies de microorganismos como hongos y bacterias (Katalina *et al.*, 2004).

2.3.3. Antibióticos betalactámicos:

El anillo betalactámico forma parte de la estructura de varias familias de antibióticos; consiste en un anillo heterocíclico de cuatro átomos, tres de carbono y uno de nitrógeno y según la naturaleza de los radicales se diferencian las distintas moléculas, siendo las cadenas laterales complementarias las más relacionadas con su actividad antimicrobiana, farmacocinética y toxicidad (Gómez *et al.*, 2015). Son enzimas antiguas cuyos orígenes se remontan a millones de años atrás. Estas enzimas bien estudiadas, que actualmente cuentan con casi 2.800 proteínas únicas, surgieron inicialmente de fuentes ambientales, lo más probable es que protejan a una bacteria productora del ataque de betalactámicos naturales. Sus antepasados fueron presumiblemente proteínas de unión a penicilina que comparten homología de secuencia con β -lactamasas que poseen una serina de sitio activo. También existen metalo- β -lactamasas, con uno o dos iones de zinc catalíticamente funcionales (Bush, 2018).

CAPÍTULO III

Planteamiento de las Hipótesis y Variables

3.1. Hipótesis

Cuando se ejecuta un adecuado plan de control para mitigar la presencia de residuos de antibiótico, se reduce considerablemente la contaminación de la leche cruda, bajo el efecto de la época del año, la zona de acopio y el tipo de antibiótico usado; además de existir correlación entre las precipitaciones pluviales y la cantidad de leche contaminada por mes, y cantidad de leche contaminada y el número de casos presentados, en nueve provincias de la región Cajamarca, desde el año 2014 al 2020.

3.2. Operacionalización de variables

La información recopilada responde a las siguientes variables:

Tabla 5. Matriz operacional de variables

Objetivo específico	Variables	Indicadores	Técnicas o instrumentos
- <i>Identificar y comparar la presencia de residuos de antibióticos según la época del año y lugares de acopio.</i>	Presencia de residuos de antibiótico en la leche cruda.	- Tipo de antibiótico. - Cantidad de leche contaminada.	Registros de casos positivos Espina de Ishikawa
- <i>Estimar las pérdidas económicas causadas por la contaminación de la leche cruda con residuos de antibióticos en el proceso de acopio.</i>	Plan de control y mejora	- Lugar de acopio. - Causa de contaminación. - Fecha del caso estudiado a diferentes niveles (Mes, Año)	
- <i>Evaluar los resultados del plan de control de residuos de antibióticos en leche cruda.</i>		- Estimación de las pérdidas económicas.	

CAPITULO IV

MARCO METODOLÓGICO

4.1. Ubicación geográfica

El presente trabajo de Investigación se desarrolló con información de las zonas de acopio de leche de una Empresa acopiadora de leche cruda de la región Cajamarca, en nueve provincias del departamento de Cajamarca: Hualgayoc, Celendín, Chota, Santa Cruz, San Miguel, San Pablo, Cajamarca, San Marcos y Cajabamba. Tal como se muestra en la Figura 1.

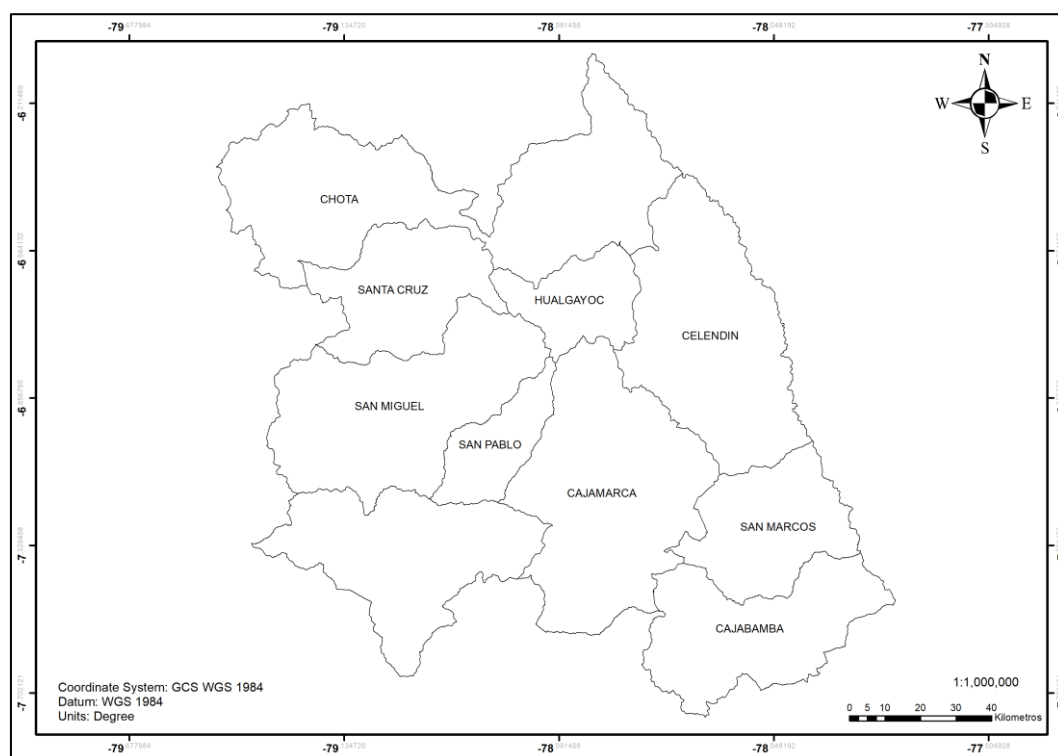


Figura 1. Ubicación y ámbito de estudio.

4.2. Condiciones climáticas y ambientales

En la tabla 6 se detalla la ubicación geográfica (coordenadas UTM) de las 09 estaciones meteorológicas ubicadas en las zonas de intervención del acopio de la leche cruda de las nueve provincias.

Tabla 6. Ubicación geográfica de las 09 estaciones meteorológicas.

N°	Provincia	Nombre de estación	Coordenadas UTM (WGS 84)		Altitud (msnm)
1	Hualgayoc	Chugur	750076.83	9262296.54	2748
2	Celendín	Augusto Weberbauer	776876.57	9206979.02	2673
3	Chota	Llama	707602.00	9279542.63	2096
4	Santa Cruz	Udima	710665.40	9246314.46	2466
5	San Miguel	Llapa	741825.35	9228085.22	2951
6	San Pablo	Llapa	741825.35	9228085.22	2951
7	Cajamarca	Augusto Weberbauer	776876.57	9206979.02	2673
8	San Marcos	San Marcos	812182.31	9189618.86	2287
9	Cajabamba	Cajabamba	825375.50	9156416.21	2625

Cada una de las estaciones descritas en la Tabla 6, ha servido para almacenar datos meteorológicos (precipitación pluvial) desde 1985 hasta la actualidad, estos valores han sido acumulados por mes y por año en promedio por cada estación, tal como se muestran en la Tabla 7, con la finalidad de encontrar la relación entre la época de lluvia y la presencia de casos positivos de residuos de antibióticos en leche cruda en cada una de las 09 provincias.

Tabla 7. Precipitación pluvial promedio por mes en cada provincia de evaluación.

N°	Provincia	ENE	FEB	MAR	ABR	MAY	JUN	JUL	AGO	SEP	OCT	NOV	DIC
1	Hualgayoc	158.4	232.8	279.4	182.5	108.4	41.7	37.3	18.4	99.4	164.9	140.8	160.3
2	Celendín	79.9	99.2	119.4	71.9	26.9	9.5	5.4	7.5	28.6	61.5	68.7	73.9
3	Chota	85.7	174.0	211.8	125.2	42.8	13.1	6.6	6.3	17.8	34.3	36.0	51.6
4	Santa Cruz	77.2	139.9	234.7	154.9	56.9	27.6	13.4	21.1	38.1	62.1	51.4	54.1
5	San Miguel	111.6	154.6	199.3	120.4	40.8	16.0	6.0	11.3	45.2	79.9	70.7	91.6
6	San Pablo	111.6	154.6	199.3	120.4	40.8	16.0	6.0	11.3	45.2	79.9	70.7	91.6
7	Cajamarca	79.9	99.2	119.4	71.9	26.9	9.5	5.4	7.5	28.6	61.5	68.7	73.9
8	San Marcos	96.8	115.7	127.8	80.2	22.2	8.2	2.2	5.2	28.9	78.4	77.5	99.3
9	Cajabamba	132.4	152.1	168.4	113.4	37.6	11.5	7.0	8.8	45.5	114.4	107.8	129.5

Las precipitaciones pluviales son variables cada mes, clasificándose en dos épocas bien marcadas (época seca desde mayo hasta setiembre y época lluviosa desde octubre hasta abril) (Figura 2), siendo la misma tendencia en las 09 provincias, mostrando mayor precipitación la Provincia de Hualgayoc.

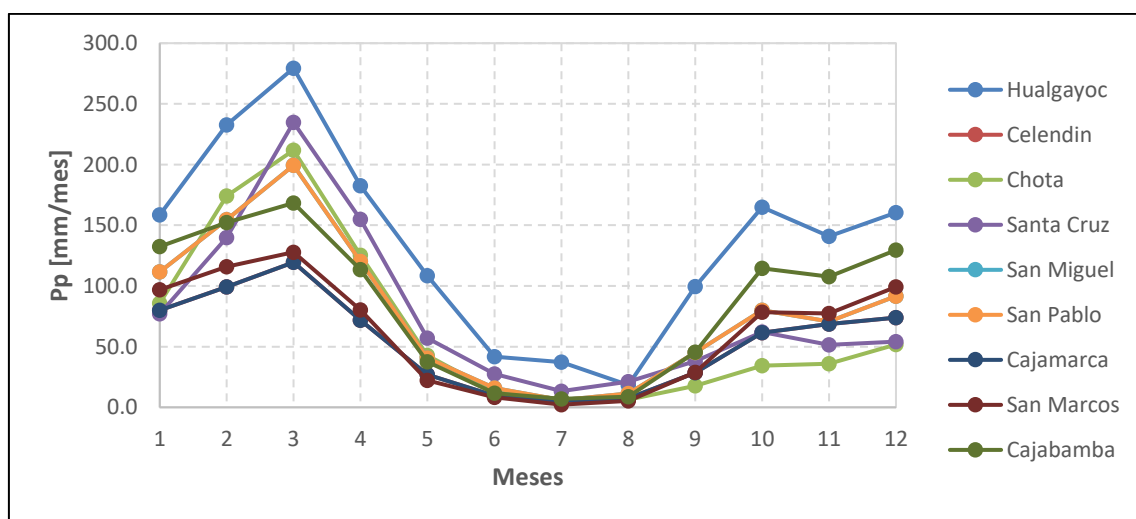


Figura 2. Líneas de tendencia y proyección promedio de las precipitaciones mensuales

4.3. Diseño de la investigación

Desarrollada con enfoque mixto, carácter básico no experimental y de dimensión longitudinal (Hernández *et al.*, 2014). El diseño de la investigación se basa en información acumulada en 07 años sobre la presencia de residuos de antibiótico, siendo un estudio Cross-seccional retrospectivo de análisis cuantitativo.

4.4. Muestra, unidad de análisis y unidad de observación

La muestra son los 232 registros que arrojaron positivos para la presencia de residuos de antibióticos (betalactámicos y tetraciclinas), distribuidos entre las 09 provincias del año 2014 al 2020.

La unidad de análisis es cada registro que detalla la presencia de residuos de antibióticos. La unidad de observación se consideró el volumen total de leche contaminada en cada caso positivo, además las diversas causas que generaron esta contaminación, las acciones inmediatas y correctivas que se tomaron, así como, la respuesta de los productores al sistema de control y prevención implementado por la planta acopiadora de leche cruda.

4.5. Equipos, materiales Insumos

4.5.1. Equipos

- Twin Sensor® para determinar las muestras positivas al residuo para β -lactámicos y tetraciclinas utilizando la metodología de Noa *et al.*, (2009).



Figura 3. Equipo Sensor para determinación de residuos de antibióticos en leche cruda.

4.5.2. Otros

- Registros en físico y digital; para determinar los casos positivos.
- Notas de campo.

4.6. Técnicas de investigación

4.6.1. Recolección de datos

La información fue recolectada de una empresa acopiadora de leche cruda, que posee intervención en las 09 provincias de acopio, así mismo, fue la encargada de realizar la implementación del plan de control y mejora (Figura 4). Se consideraron todos los registros que detallaron casos positivos a la presencia de residuos de antibióticos (betalactámicos y tetraciclinas) durante los últimos siete años. También se registró la ruta o precedencia (provincia), año, mes, tipo de leche, cantidad de leche contaminada, posibles causas y acciones.

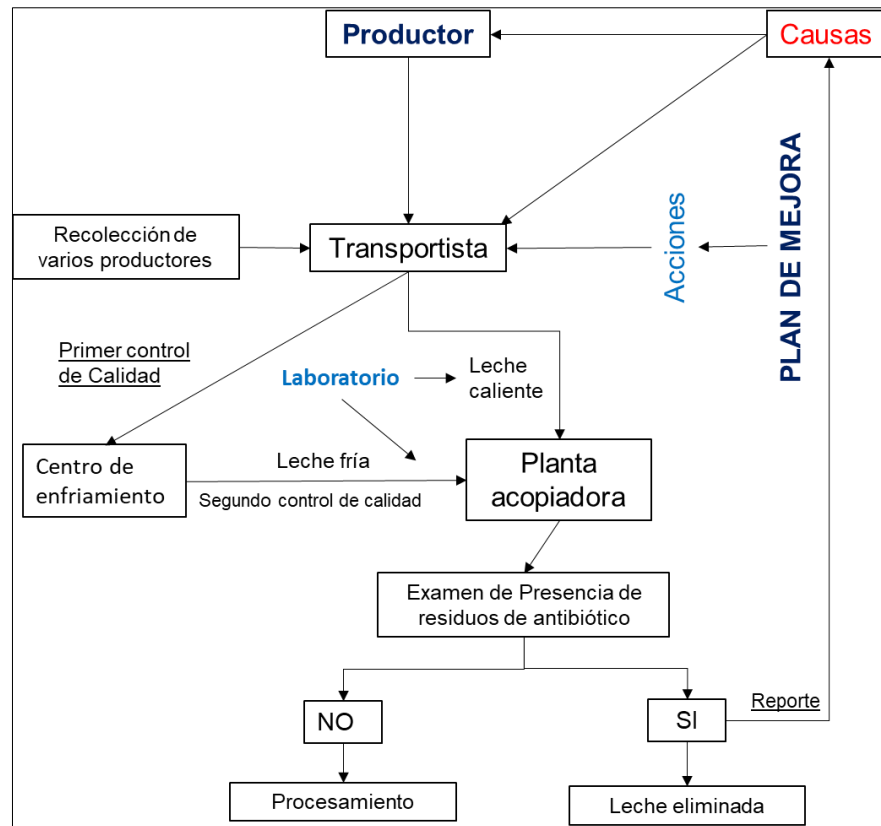


Figura 4. Flujograma de activación del plan de mejora.

4.7. Técnicas para el procesamiento y análisis de la información

Se utilizaron los estadísticos descriptivos uni y multivariados; según uso y tipo de antibióticos, lugar de acopio, causa de contaminación, época del año y kilogramos de leche contaminada. Además, se utilizó técnicas de correlación en las variables cualitativas, con la finalidad de determinar las causas de mayor impacto que generaron la contaminación con residuo de antibiótico en la leche cruda. Se generó un índice de productividad a partir del volumen recibido por la empresa y el volumen total generado en la provincia, para hacer comparable la contaminación del recibo con la producción estudiada. Los datos se analizaron mediante software RStudio (Ver. 1.4.1106).

CAPITULO V

Resultados y discusión

5.1. Presencia de antibióticos en leche cruda

La Tabla 8, muestra los resultados de la cantidad de leche contaminada con residuos de antibióticos por año, por provincia, por tipo de leche y por mes. La presencia de residuos de antibiótico se muestra de forma gradual, y variable en los últimos siete años. Se puede visualizar que las variaciones porcentuales en la presencia de antibiótico referente a los años incrementan considerablemente en el año 2017, luego dos años consecutivos disminuyeron los valores de presencia y casos positivos a las evaluaciones continuas, sin embargo, en el último año evaluado se incrementó la presencia de residuos de antibiótico, ello puede resultar en una tendencia del comportamiento.

Tabla 8. Cantidad de leche contaminada por mes, año, provincia y tipo de leche.

Año	Total (Kg)	Variación Porcentual (%)	N° casos
2014	120789		50
2015	83109	-31,19	37
2016	32373	-61,05	20
2017	66514	+61,88	42
2018	47683	-9,01	28
2019	35205	-26,17	19
2020	68210	93,75	36
Provincia	Porcentaje (%)		
Cajabamba	15024	3,40	2
Cajamarca	273477	61,96	190
Celendín	12978	2,94	4
Chota	7514	1,70	1
Hualgayoc	4741	1,07	3
San Marcos	7056	1,60	3
San Miguel	51505	11,67	12
San Pablo	60872	13,79	15
Santa Cruz	8223	1,86	2
Tipo de leche			
Caliente	282788	64,07	
Enfriada	158603	35,93	
Mes			
Enero	58497.4	13,25	
Febrero	50588.2	11,46	
Marzo	50458	11,43	
Abril	41552	9,41	
Mayo	62992	11,07	
Junio	29151	6,60	
Julio	31134.2	7,05	
Agosto	32166	7,29	
Octubre	23810.2	5,39	
Setiembre	30958	7,01	
Noviembre	15654	3,55	
Diciembre	28540	6,47	
Época			
Seca	172291.2	39,03	
Lluviosa	269099.8	60,97	
Tipo de antibiótico			
Betalactámico	427657	96,89	215
Tetraciclina	13734	3,11	17

El coeficiente de correlación (r) entre las precipitaciones pluviales y la cantidad de leche contaminada por mes es de 0.504, mostrando una correlación media, por lo tanto, se puede mencionar que las precipitaciones pluviales puedan estar influenciando la proporción de leche contaminada, visualizándose la tendencia de incremento de casos positivos en los meses de enero, febrero y marzo. Normalmente los casos positivos de residuos de antibióticos se incrementan debido a que no se respetan los tiempos de espera o se aplican dosis excesivas de medicamentos que se utilizan para el control de mastitis (inflamación de la ubre), para controlar pederas o problemas de patas en época de lluvias (Salas et al., 2013).

En tanto, la correlación entre la cantidad de leche contaminada por residuos de antibiótico y el número de casos es de 0.98 con valor de ajuste ($R^2 = 0.95$), estos valores corroboran que el número de casos si es determinante para poder predecir la cantidad de leche que se puede perder o estropear por contaminación. Así mismo los meses que se encontró bajo niveles de presencia de residuos es de Junio – Diciembre como resultado promedio de todos los años de evaluación.

De la tabla 8 podemos inferir que la producción de leche contaminada con residuos de antibióticos fue mayor en el año 2014, donde se encontró el registro de 50 casos positivos durante el año, en comparación a los años posteriores. El año 2015, se encontró que la presencia de residuos disminuyó en un 31.19% en la cantidad de leche contaminada, y para el 2016 una reducción al 61.05%, siendo el año 2017 el valor de incremento de leche contaminada al 61.88%, probablemente por casos excepcionales; se data que se realizaron campañas de dosificación y asistencia veterinaria a productores de la zona sur de la región abarcando las provincias de San Miguel y Cajamarca, según lo indican los productores. Posiblemente esto podría ser determinante para esta variación porcentual, debido a que, al aplicar el plan de control de residuos de antibiótico, expuestos en la Figura 5, se encontró como causa principal de la contaminación de leche cruda con residuos de antibiótico que **no se**

respetar el periodo de retiro, debido a la baja capacidad de los productores para eliminar la leche de vacas tratadas (Mcewen *et al.*, 1991; Andrade *et al.*, 2017; Ferraro, 2006; Magariños, 2000).

Para los años siguientes, 2018 y 2019 se logró encontrar que los casos de contaminación disminuyeron en 9.01 y 26.71% respectivamente siendo positivo, porque posiblemente se bajó la contaminación a nivel del bloque de rutas acopiadoras con 28 y 19 casos en cada año, esto se ha podido categorizar en diferentes mecanismos de causas, que son muy bien explicadas en el plan de control, como propuesta para disminuir esta situación de contaminación de la leche.

Finalmente, en el año 2020 se incrementó la contaminación de leche a un 93.75%, probablemente esto pudo deberse a la problemática sanitaria de la COVID – 19, donde se aisló a los productores por medidas de seguridad de los acopiadores y del personal técnico, lo que limitó a la aplicación del plan de control propuestos.

Para la evaluación del ámbito geográfico en que mayor contaminación se encontró, se ha determinado que la provincia de Cajamarca contaminó en este periodo el 61.96% con 190 casos positivos, probablemente esto se debió a que las rutas de acopio son mayores en este ámbito geográfico y que la cantidad de productores que proveen leche, son de producción a baja escala. Por otro lado, la leche que más se llega a contaminar es la caliente, o aquella que no pasa por un centro de enfriamiento (64.07%). La provincia de Chota es la que menor cantidad de casos presentó, probablemente se deba a un menor acopio de leche.

Se observa que en los meses de enero y mayo hubo mayor cantidad de leche contaminada, esto pudo originarse por la exposición de los animales a condiciones climáticas que contribuyen al desarrollo de enfermedades en el ganado vacuno y por ende a la administración de antibióticos (Rehman *et al.*, 2020; Saad and Ahmed, 2018) para combatirlas (Camacho, *et al* 2009; Reyes H. 2017; Ortiz *et al.*, 2008;

Sawant *et al.*, 2005). Lo anterior se dedujo porque según Córdova et al., (2010), afirma que el factor que puede ocasionar la disminución de defensas y ser causa de predisposición a enfermedades se debe a la combinación del viento con la temperatura, humedad, régimen de lluvias, etc.

También podemos indicar (Tabla 8) que entre el año 2014 al 2020, el año que mostró el nivel de contaminación láctea por residuos de antibióticos más alto fue el 2014, aumentando las pérdidas económicas, probablemente esto pudo deberse a que en las empresas acopiadoras de leche en la región Cajamarca aceptaban leche con residuos de antibióticos, considerando que no excedan los LMR (límites máximos residuales) y aplicando una dilución.

Tabla 9. Pérdidas económicas por la presencia de residuos de antibióticos.

AÑO	Cantidad KG de L.F /año	PRECIO L. F	FLETE X KG	KG de L.F con antibioticos	%leche rechazada con ABS	Total, S/x flete/año	Total, soles pérdida en leche/año	Pérdida total en soles/año
2014	63,067,151	0.934	0.154	120,789	0.19%	13,265.89	112,865.24	126,131.13
2015	54,935,071	0.943	0.154	83,109	0.15%	8,756.73	78,395.44	87,152.17
2016	51,685,300	0.954	0.154	33,991	0.07%	3,862.46	32,431.96	36,294.42
2017	47,494,018	0.964	0.152	52,404	0.11%	8,409.19	50,525.42	58,934.61
2018	46,305,752	0.982	0.153	47,683	0.10%	6,209.52	46,818.44	53,027.96
2019	46,730,082	0.992	0.158	35,205	0.08%	4,856.52	34,936.31	39,792.83
2020	48,260,154	0.999	0.159	68,210	0.14%	8,945.80	68,172.98	77,118.78

ABS

En la tabla 9, se muestra que durante el año 2014 la cantidad de leche cruda recibida por la Empresa acopiadora fue de 63'067,151 Kg, y que la cantidad de leche contaminada por antibióticos fue de 120,789 Kg., esto representa un 0.19% del volumen total acopiado, además, esto genera una pérdida económica estimada de 126,131.13 soles dentro de la cadena de suministro de leche (productor, transportista, planta acopiadora). Para el año 2015 la cantidad de leche cruda recibida fue de 59'935,071 Kg. y la cantidad de leche contaminada con residuos de antibióticos fue de 83,109 Kg., esto representa un 0.15% del volumen total acopiado, además esto genera una pérdida económica estimada de 87,152.17 nuevos soles dentro de la cadena de suministro de leche.

Para el año 2016 la cantidad de leche cruda recibida fue de 51'685,300 kg y la cantidad de leche contaminada con residuos de antibióticos fue de 33991 kg., esto representa un 0.07% del volumen total acopiado; además, esto genera una pérdida económica estimada de 36,294.42 nuevos soles dentro de la cadena de suministro de leche.

Para el año 2017 la cantidad de leche cruda recibida fue de 47,494,018 Kg. y la cantidad de leche contaminada con residuos de antibióticos fue de 52404 Kg., esto representa un 0.11% del volumen total acopiado, además esto genera una pérdida económica estimada de 58,934.61 nuevos soles dentro de la cadena de suministro de leche.

Para el año 2018 la cantidad de leche cruda recibida fue de 46,305,752 Kg. y la cantidad de leche contaminada con residuos de antibióticos fue de 47683 Kg, esto representa un 0.10% del volumen total acopiado, además esto genera una pérdida económica estimada de 53,027.96 nuevos soles dentro de la cadena de suministro de leche.

Para el año 2019 la cantidad de leche cruda recibida fue de 46,730,082 Kg y la cantidad de leche contaminada con residuos de antibióticos fue de 35205 Kg, esto representa un 0.08 % del volumen total acopiado, además esto genera una pérdida económica estimada de 39,792.83 nuevos soles dentro de la cadena de suministro de leche.

Para el año 2020 la cantidad de leche cruda recibida fue de 48,260,154 Kg y la cantidad de leche contaminada con residuos de antibióticos fue de 68210 Kg., esto representa un 0.08 % del volumen total acopiado, además esto genera una pérdida económica estimada de 77,118.78 nuevos soles dentro de la cadena de suministro de leche.

Tal como se visualiza en la Tabla 9, los valores porcentuales de leche contaminada son altos en los años 2014, 2015, 2017 y 2020 con valores de 0.19, 0.15, 0.11 y 0.14% respectivamente, considerando que la pérdida económica es mayor en el año 2014, 2015 y 2020, este último año debido al precio de la leche que incrementó de 0.93 del 2014 a 1.00 soles al 2020 (información interna de la empresa acopiadora), otra de las características particulares y probables del incremento de la cantidad de leche contaminada en el 2020 se debe a la situación de la pandemia, pues varió de 35,205 kg a 68,210 kg de leche contaminada, esto puede deberse a las medidas de aislamiento y

distanciamiento social dispuestas por las autoridades competentes a causa de la pandemia (COVID-19), debido a que nos desafió a trabajar de una manera hasta ahora desconocida, repensando la extensión en tiempos de crisis y a reformular las herramientas o estrategias necesarias para continuar con la Asistencia Técnica al grupo de productores lo que ha permitido agravar su fragilidad socio-productiva (Adib *et al.*, 2021). Debemos señalar que el valor porcentual de leche contaminada de 0.08% encontrado por (Mendo y Saldaña, 2018; Bardales y Escalante 2013), es menor al promedio de 0.12 hallado en nuestro trabajo, debido probablemente al menor número de muestras tomadas en su trabajo y época del año.

La leche es un producto importante dentro de la alimentación humana y como tal debe garantizar la salud del consumidor (Máttar *et al.*, 2009), esto se hace posible mediante la implementación de buenas prácticas en la producción ganadera, buenas prácticas en el almacenamiento, transporte y manipulación de la leche, y en consecuencia a tratamientos para consumo o de los derivados obtenidos en los procesos agroindustriales (Parra *et al.*, 2003). Es indispensable que se mantengan o mejoren las características de los productos y que garanticen su inocuidad enmarcada en la salud pública (Parra *et al.*, 2003). Por lo tanto, se hace necesaria la adopción de prácticas adecuadas para la producción, manipulación y procesamiento de la leche cruda y para ellos es necesaria la vinculación de técnicos y profesionales dentro de cada uno de los eslabones o procesos en la cadena láctea para garantizar la trazabilidad de los productos de esta agroindustria (Motta-Delgado *et al.*, 2014; (Barrera y Ortez, 2012).

Así mismo, es indispensable tener registro de todo el sistema de producción, donde las condiciones de contaminación con antibióticos puedan ser detectadas a tiempo.

5.2. Plan de acción frente a la contaminación con residuos de antibiótico en leche cruda.

Al ver el caso de pérdidas económicas por la producción, acopio y almacenamiento de leche, se instaló el plan de control para la mitigación de esta problemática. Para ello se logró identificar las principales causas que generan la presencia de antibiótico en leche cruda, las mismas que se muestran en la Figura 4, donde se agrupan las causas determinantes.

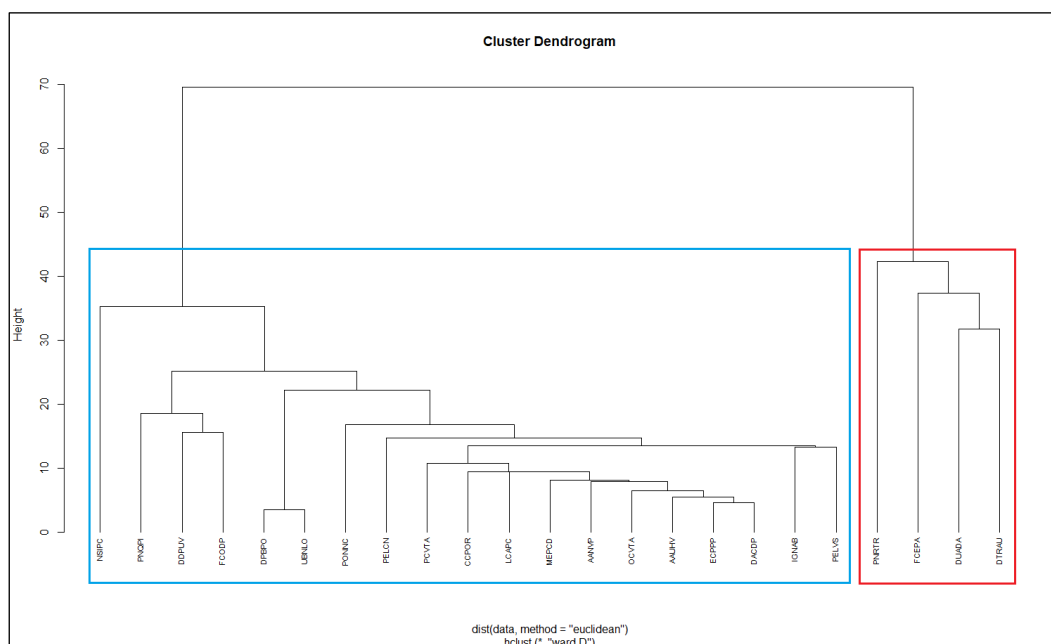


Figura 5. Clústeres o agrupación de las principales causas de la presencia de residuos de antibióticos.

Se determinó que las causas principales de la presencia de residuos son las siguientes: el proveedor no respetó tiempo de retiro (PNRTR), falta de comunicación entre proveedor y agente (FCEPA), desconocimiento en uso adecuado de antibióticos (DUADA) y el desconocimiento en los periodos de retiro de los antibióticos usados (DTRAU), son las causas determinantes para la presencia de antibiótico en los lotes de leche acopiada; asimismo, se han encontrado según la ficha de registro que la falta de identificación del proveedor contaminante (NSIPC) es una problemática que se debe resolver, esto se debió

probablemente a que la planta acopiadora recibe leche de algunos proveedores que acopian la producción en las diferentes rutas; así mismo es importante mencionar a las causas que se deben tener en cuenta para el plan de control: el proveedor no quiere perder los ingresos (PNQPI), desconocimiento del proveedor del medicamento usado por el veterinario (DDPUV) y se verifica la falta de compromiso o desinterés en reducir la contaminación por parte del proveedor (FCODP). Una de las causas secundarias que se determinaron es que el personal de ordeño nuevo no ha sido capacitado en el manejo de animales tratados con antibiótico (PONNC).

En el plan de acciones ejecutadas (Figura 6) para disminuir, principalmente se encontró y determinó a través de la agrupación por Clustering que hay dos grupos de acciones que se clasifican en los más determinantes y que pueden reducir la presencia de residuos:

Notificación a proveedor de leche por contaminación (NPLPC), capacitación en el uso adecuado de antibióticos al proveedor contaminante (CUAPC), entrega de cartillas en uso adecuado de antibióticos a proveedores (ECUAA), notificación a los proveedores por la contaminación de antibióticos (NPPCA), notificación al jefe de grupo por contaminación (NJGPC) y notificación al productor identificado por contaminación de residuo de antibiótico (NIGPC).

Una acción secundaria para realizar y que resalta para ejecutar en el grupo 2 es la capacitación en uso adecuado de antibióticos a los proveedores de ruta (CUAPR).

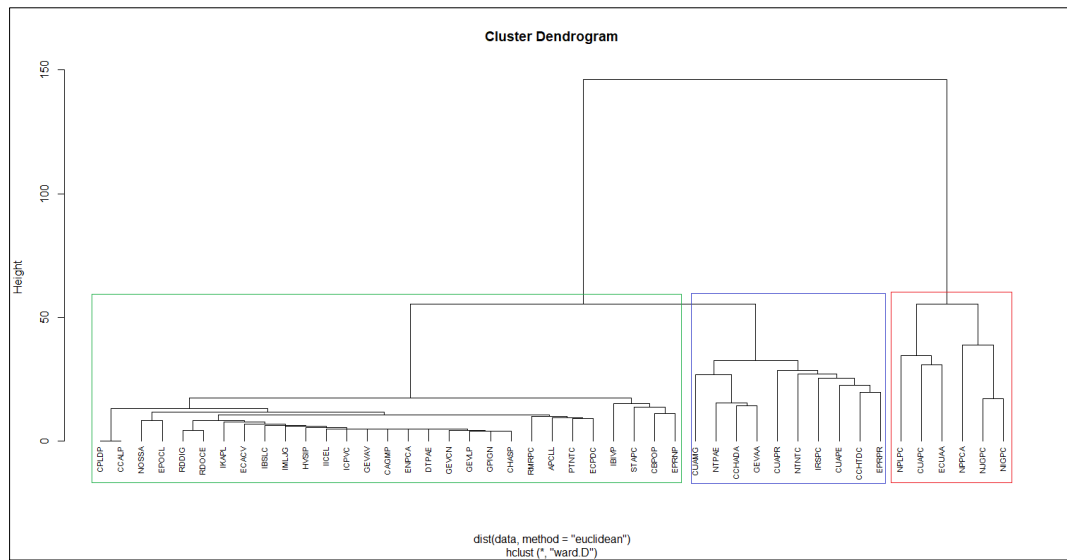


Figura 6. Clústeres de acciones de impacto en la reducción de la presencia de residuos de antibiótico en leche cruda.

5.3. Propuesta

5.3.1. Formulación de la propuesta para la solución del problema

Principales causas que generan la presencia de residuos de antibióticos en leche cruda de vaca.

Abrev.	Causas		Abrev.	Subcausas
DUADA	Desconocimiento en uso adecuado de antibióticos	1.1	PNRTR	Proveedor no respetó tiempo de retiro
		1.2	DTRAU	Desconocimiento en tiempos de retiro de los antibióticos usados.
DDPUV	Desconocimiento de producto usado por veterinario	2.1	FCEPA	Falta de comunicación entre proveedor y agente.
FCODP	Falta de compromiso o desinterés por parte del proveedor	3.1	PNQPI	Proveedor no quiere perder ingresos por día.
DPBPO	Desconocimiento del proveedor en buenas prácticas de ordeño	4.1	UBNLO	Uso de balde no lavado para realizar ordeño.
NSIPC	No se identificó proveedor contaminante			

El plan cuenta con las diferentes acciones empleadas para reducir la presencia de residuos de antibióticos en la leche cruda.

	Abrev.	Acciones
1	NJGPC	Notificación a jefe de grupo por contaminación
2	NIGPC	Notificación a integrante de grupo por contaminación
3	CUAPC	Capacitación en uso adecuado de antibióticos a proveedor contaminante
4	CUAMG	Capacitación en uso adecuado de antibióticos a miembros de grupo
5	ECUAA	Entrega de cartillas en uso adecuado de antibióticos a proveedores
6	NPPCA	Notificación a proveedores por contaminación de antibióticos
7	CUAPR	Capacitación en uso adecuado de antibióticos a proveedores de ruta
8	NPLPC	Notificación a proveedor de leche por contaminación
9	NTNTC	Notificación a transportista por no traer contramuestras
10	CCHAD A	Capacitación a choferes y/o operadores en análisis interpretación de antibióticos
11	CUAPE	Capacitación en uso adecuado de antibióticos a personal encargado del ganado
12	CCHTDC	Capacitación a choferes en toma de contramuestras para análisis de ABS

13	NTPAE	Notificación a transportista por realizar análisis errado de antibióticos
14	EPRPR	Envío de papeles rojos de notificación a proveedores de la ruta
15	IRSPC	Implementación de registro sanitario a proveedor contaminante
16	GEVAA	Generar estándar visual para análisis de ABS

Estas acciones fueron las que la empresa acopiadora implementó para reducir los casos positivos de leche contaminada con residuos de antibióticos, sin embargo, se debe tener en cuenta que es necesario adicionar más acciones que puedan robustecer el plan de mejora, referidas a:

- Implementar un plan de trazabilidad que permita identificar el responsable de una posible contaminación con residuos de antibióticos.
- Penalización a nivel gubernamental a aquellos ganaderos que contaminen la leche con antibiótico, ya que esto significa un riesgo contra la salud de los consumidores.
- Fiscalización gubernamental de las materias primas usadas en la elaboración de productos lácteos.
- Concientizar constantemente a los ganaderos en temas referidos a la salud pública y cómo esta se afecta cuando consumen leche o productos lácteos contaminados con residuos de antibióticos.
- Implementar bonos como parte del precio de la leche para motivar a aquellos ganaderos que no envíen leche contaminada con residuos de antibióticos.

5.3.2. Costos de implementación de la propuesta

Las implementaciones de las propuestas tienen costos variables que dependerán de la dimensión de la producción donde se aplique.

5.3.3. Beneficios que aporta la propuesta

De llegar a implementarse una propuesta a nivel regional para la reducción de contaminación de leche cruda por residuos de antibióticos se podrían obtener los siguientes beneficios:

- Mejora en la calidad de la leche cruda y por lo tanto en el producto final.
- Mejores precios a los ganaderos por parte de las empresas acopiadoras.
- Menores pérdidas económicas dentro de la cadena de acopio (ganadero-> transportista->Planta procesadora).
- Mejor reputación de los productos lácteos elaborados en la región.

CAPÍTULO VI

CONCLUSIONES

- Se identificó el incremento de la presencia de residuos de antibiótico entre los meses de Enero a Mayo, siendo la época más lluviosa donde se evidencia el incremento de casos positivos. En los lugares de acopio de la provincia de Cajamarca, se registraron la mayor presencia de casos positivos. En tanto el 96.89% de la cantidad de leche contaminada fue con betalactámicos siendo 215 los casos durante los 7 años de estudio. Además la provincia de Cajamarca fue donde se registraron los casos de contaminación con tetraciclinas (16 casos), y un caso particular en Celendín.
- Del 2014 al 2020 se perdió aproximadamente 478,451.90 soles por pérdidas de leche contaminada, en la empresa acopiadora con la cantidad de leche contaminada registrada en los 07 años.
- En tanto, a las causas se empleó un plan de control con las acciones pertinentes que son determinantes para la reducción de presencia de antibióticos, y las principales fueron: notificación a proveedor y/o a jefe de grupo de leche por contaminación, capacitación en el uso adecuado de antibióticos al proveedor contaminante, entrega de cartillas en uso adecuado de antibióticos a proveedores; con ello se logró reducir la presencia y no se registró repetición de contaminación por parte del proveedor.

RECOMENDACIONES Y/O SUGERENCIAS

- Compartir la información con productores y autoridades agrarias de la región con el fin de realizar una campaña de control en el uso de antibióticos.

CAPÍTULO VII

REFERENCIA BIBLIOGRÁFICA

- Adib, O. N., Bianchi, M. D., & Consigli, R. I. (2021). Rediseñando la vinculación con ganaderos vulnerables bajo la Pandemia (COVID-19). *Revista EXT / SEU-UNC*, 14.
- Andrade, O. S., Ayala, L., Nieto, P., Pesántez, J. L., Rodas, R., Vázquez, J. M., Murillo, Y. A., Aguilar, Y. M., Serpa, V. G., Dután, J. B., Bustamante, J. G., Calle, G. R., Abad, V. L., y Palacios, M. (2017). Determinación de adulterantes en leche cruda de vacas en centros de acopio, medios de transporte y ganaderías de la provincia del Cañar, Ecuador. *Maskana*, 133–135.
- Aroca, N. (2016). Detección cualitativa de residuos de antibióticos en leche cruda comercializada en el Cantón Naranjal, Provincia del Guayas. In Unidad Académica De Ciencias Agropecuarias Carrera De Medicina Veterinaria Y Zootecnia. Universidad Técnica de Machala.
- Bardales-Escalante, W. (2013). Influencia de las oportunidades de mercado en las prácticas pecuarias y gestión administrativa de los sistemas productivos de ganado lechero (Vol. 1). Universidad Nacional Agraria la Molina.
- Barreto, F., Jank, L., Castilhos, T., Rau, R. B., Andrade Tomaszewski, C., Ribeiro, C., y Hillesheim, D. R. (2019). Chemical Residues and Mycotoxins in Raw Milk. In *Raw Milk* (pp. 273–293). Elsevier Inc. <https://doi.org/10.1016/b978-0-12-810530-6.00013-4>
- Berruga, M. I., Molina, A., Althaus, R. L., y Molina, M. P. (2016). Control and prevention of antibiotic residues and contaminants in sheep and goat's milk. *Small Ruminant Research*, 142, 38–43. <https://doi.org/10.1016/j.smallrumres.2016.02.023>
- Bonomo, R. A. (2017). β -Lactamases: A focus on current challenges. *Cold Spring Harbor Perspectives in Medicine*, 7(1), 1–16. <https://doi.org/10.1101/cshperspect.a025239>
- Bush, K. (2018). Past and Present Perspectives on Lactamases. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, 62(10), 1–20. <https://doi.org/10.1128/AAC.01076-18>
- Calderón, G., y Aguilar, L. (2016). Infectología Resistencia Antimicrobiana: Microorganismos más resistentes y Antibióticos. *Revista Médica de Costa Rica y Centroamérica LXXIII*, 621, 757–763.
- Cámara, M., Gallego-Picó, A., Garcinuño, R. M., Fernández-Hernando, P., Durand-Alegría, J. S., y Sánchez, P. J. (2013). An HPLC-DAD method for the

- simultaneous determination of nine β -lactam antibiotics in we milk. *Food Chemistry*, 141(2), 829–834.
<https://doi.org/10.1016/j.foodchem.2013.02.131>
- Castro, M. V. (2017). Determinación de la presencia de antibiótico en leche cruda de bovino comercializada directamente en las viviendas de las parroquias de Victoria del Portete y Tarqui. Universidad de Azuay.
- Centers for Disease Control and Prevention-CDC. (2019). Antibiotic/Antimicrobial Resistance: Glossary.
<https://www.cdc.gov/narms/resources/glossary.html>
- Comunian, R., Paba, A., Dupré, I., Daga, S., y Scintu, M. F. (2010). Valuation of a microbiological indicator test for antibiotic detection in we and goat milk. *Journal of Dairy Science*, 93(12), 5644–5650.
<https://doi.org/10.3168/jds.2010-3474>
- Córdova, A., Murillo, A.L., Castillo, H., (2010). Efecto de factores climáticos sobre la conducta reproductiva bovina en los trópicos. *Redvet*.11, 177–190.
- Diver, A., y Oswaldo, B. M. (2005). Composición nutricional de la leche de ganado vacuno. *Revista Lasallista de Investigación*, 2(1), 38–42.
<https://www.redalyc.org/articulo.oa?id=69520107>
- Du, B., Wen, F., Guo, X., Zheng, N., Zhang, Y., Li, S., Zhao, S., Liu, H., Meng, L., Xu, Q., Li, M., Li, F., y Wang, J. (2019). Valuation of an LISA-based visualization microarray chip technique for the detection of veterinary antibiotics in milk. *Food Control*, 106, 106713.
<https://doi.org/10.1016/j.foodcont.2019.106713>
- FAO. (2018). Límites máximos de residuos (LMR) y recomendaciones sobre La Gestión de Riesgos (RGR) para residuos de medicamentos veterinarios. In Organización Mundial de la Salud (Ed.), *Codex Alimentarius, Normas Internacionales de los Alimentos* (p. 45).
- Fogsgaard, K. K., Løvendahl, P., Bennedsgaard, T. W., y Østergaard, S. (2015). Changes in milk yield, lactate dehydrogenase, milking frequency, and interquarter yield ratio persist for up to 8 weeks after antibiotic treatment of mastitis. *Journal of Dairy Science*, 98(11), 7686–7698.
<https://doi.org/10.3168/jds.2014-9204>
- Fox, P. F. (2003). Milk Proteins: General and Historical Aspects. *Advanced Dairy Chemistry*, 1, 1- 48.
- Golzari Aqda, T., Behkami, S., Raoofi, M., y Bagheri, H. (2019). Graphene oxide-starch-based micro-solid phase extraction of antibiotic residues from milk samples. *Journal of Chromatography A*, 1591, 7–14.
<https://doi.org/10.1016/j.chroma.2018.11.069>
- Gómez, J., García-Vásquez, J., y Hernández-Torres, A. (2015). Los betalactámicos en la práctica clínica. *Servicio.sp Quimioter*, 28(1), 1–9.
[https://doi.org/10.1016/0192-0561\(82\)90377-0](https://doi.org/10.1016/0192-0561(82)90377-0)

- Guerrero, D. M., Motta, R., Gamarra, G., Benavides,., Roque, M., y Salazar, M. (2009). Detection of residues of β -lactamic antibiotics and tetracyclines in raw milk marketed in Callao. *Ciencia Investigación*, 12(2), 79–82. <https://revistasinvestigacion.unmsm.edu.pe/index.php/farma/article/view/3401>
- Hernández, R., Fernández, C., y Baptista, M. del P. (2014). Metodología de la investigación (M. Toledo, J. Mares, M. Rocha, y Z. García (eds.); Sexta). McGraw-Hill.
- INDECOPI. (2003). LECHE Y PRODUCTOS LACTEOS. Leche. Cruda. Requisitos. In INDECOPI (Issue Lima 41, p. 13). INDECOPI-CRT.
- Jenness, R. (1998). Composition of Milk. In N. P. t al Wong (Ed.), *Fundamentals of Dairy Chemistry*. Van Nostrand Reinhold Company Inc. <https://doi.org/10.1111/j.1753-4887.1961.tb01847.x>
- Katalina, M. D., Gabriel, J. A, María C. J. (2004). Los antibióticos y su situación actual, *VITAE* 1, 21-33.
- Lingzhi, L., Haojie, G., Dan, G., Hongmei, M., Yang, L., Mengdie, J., Chengkun, Z., y Xiaohui, Z. (2018). The role of two-component regulatory system in β -lactam antibiotics resistance. *Microbiological Research*, 215(June), 126–129. <https://doi.org/10.1016/j.micres.2018.07.005>
- López, A. y Barriga, D. (2016). La leche. Composición y características. Instituto de Investigación y Formación Agraria y Pesquera Sevillaspaña Consejería de Agricultura Pesca y Desarrollo Rural, 16.
- Máttar, S., Calderón, A., Sotelo, D., Sierra, M., Tordecilla, G., 2009. Detección de Antibióticosn Leches: Un Problema de Salud Pública. *Rev. Salud Pública* 11, 579–590. <https://scielosp.org/pdf/rsap/2009.v11n4/579-590/es>
- Mcewen, S. A., Black, W. D., y Meek, A. H. (1991). Antibiotic Residue Prevention Methods , Farm Management , and Occurrence of Antibiotic Residues in Milk. *J Dairy Sci*, 74, 2128–2137. [https://doi.org/10.3168/jds.S0022-0302\(91\)78385-9](https://doi.org/10.3168/jds.S0022-0302(91)78385-9)
- Mendo, M., y Saldaña,., (2018). Determinación de residuos de antibióticosn leche crudan ganaderías de la ciudad de Cajamarca. *Caxamarca*, 17(1–2), 83–89.
- MINAGRI. (2017a). Anuariostadístico de la Producción Agrícola y ganadera 2016. Obtenido de: https://siea.midagri.gob.pe/portal/phocadownload/datos_y_estadisticas/anuarios/agricola/agricola_2016.pdf
- MINAGRI. (2017b). Reglamento de la leche y productos lacteos. Decreto Supremo N° 007-2017-MINAGRI. In Ministerio de Agricultura y Riego (pp. 1–34).
- Motta-Delgado, P. A.t al. (2014) 'Inherent Factors To the Quality of the Milk in the Agro-Food Industry', *Rev. Colombiana cienc. Anim*, 6(1), pp. 223–242. <https://doi.org/10.24188/recia.v6.n1.2014.265>

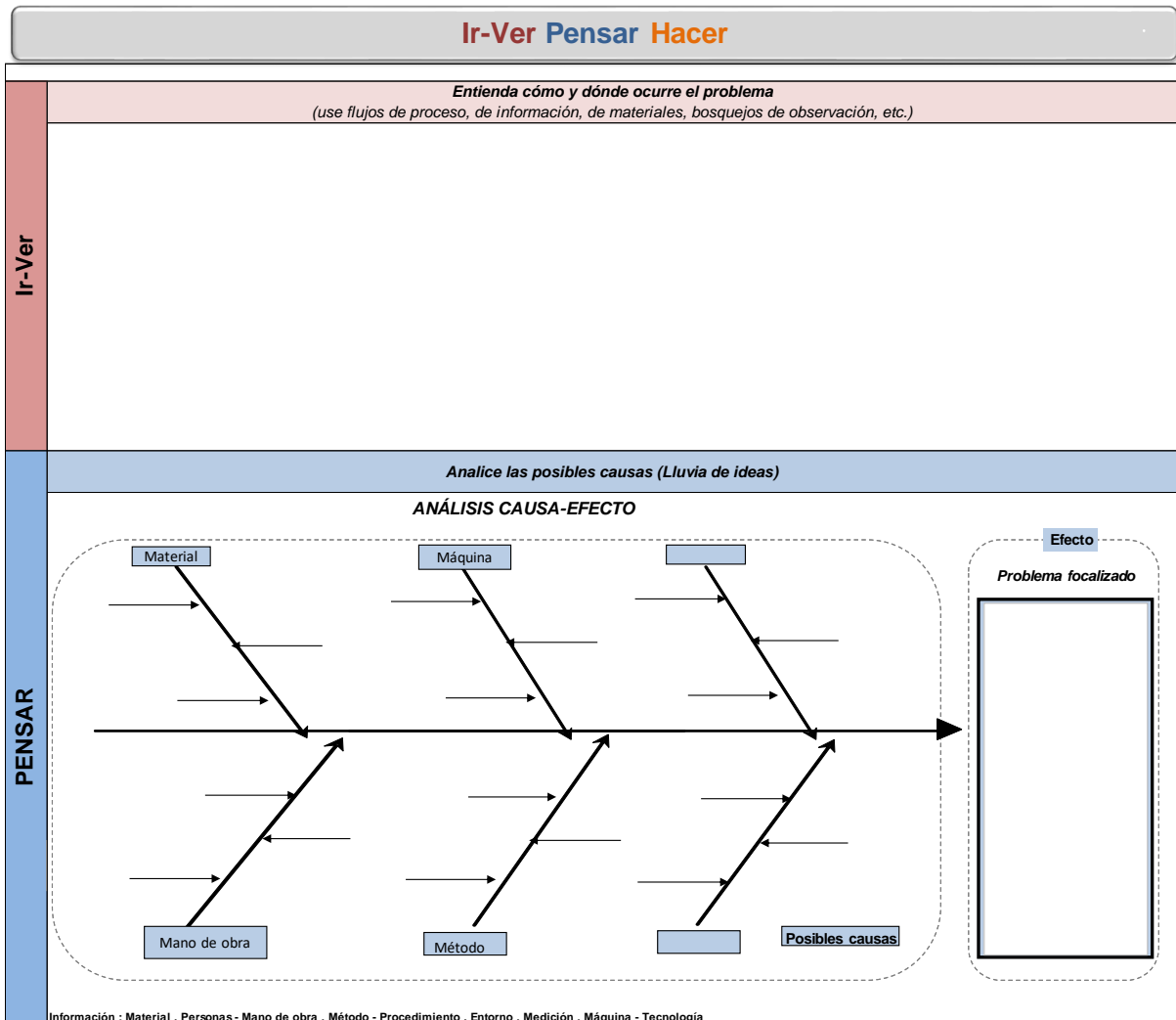
- Nasanovsky, M.A., Garijo, R.D., Kimmich, RC. (2001). Lechería. Disponible desde Internetn: <http://www.hipotesis.com.ar/hipotesis/Agosto2001/Catedras/Lecheria.htm>. [consulta: 27 Junio 2021].
- Nickerson, T. A. (1960). Chemical Composition of Milk. *Journal of Dairy Science*, 43(5), 598–606. [https://doi.org/10.3168/jds.S0022-0302\(60\)90210-1](https://doi.org/10.3168/jds.S0022-0302(60)90210-1)
- Noa-Lima,., Noa, M., González, D., Landeros, P., y Reyes, W. (2009).valuation of the Presence of Antimicrobial Residues in Milk in the State of Jalisco, Mexico. *Revista de Salud Animal*, 31(1), 29–33.
- Oliver, J. P., Gooch, C. A., Lansing, S., Schueler, J., Hurst, J. J., Sassoubre, L., Crossette,. M., y Aga, D. S. (2020). Invited review: Fate of antibiotic residues, antibiotic-resistant bacteria, and antibiotic resistance genes in US dairy manure management systems. *Journal of Dairy Science*, 103(2), 1051–1071. <https://doi.org/10.3168/jds.2019-16778>
- Ortiz Z., C., Vera A., R., y Cayro Ch., J. (2012). Frecuencia De B-Lactámicos Y Tetraciclinaen Leche Fresca La Cuenca De Arequipa. *Revista de Investigaciones Veterinarias Del Perú*, 19(2), 140–143. <https://doi.org/10.15381/rivep.v19i2.1130>
- Parra, M. H., Peláez, L., Londoño, J., Pérez, N., y Rengifo, N. (2003). Los residuos de medicamentosn la leche: Problemática y estrategias para su control (p. 80). Corporación Colombiana de Investigación Agropecuaria.
- Perin, L. M., Pereira, J. G., Bersot, L. S., y Nero, L. A. (2018). The microbiology of raw milk. In *Raw Milk: Balance Between Hazards and Benefits*. Isevier Inc. <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-810530-6.00003-1>
- Programa Nacional de Acreditación Veterinaria del Departamento de Agricultura de los Estados Unidos –USDA. (2011). Módulo 23: Uso de antibióticosn animales. <https://www.cfsph.iastate.edu/pdf-library/Acreditacion-Veterinaria/NVAP-Mod23-Antibiotics-in-Animals.pdf>.
- Quintanilla, P., Beltrán, M. C., Peris, B., Rodríguez, M., y Molina, M. P. (2018). Antibiotic residues in milk and cheeses after the off-label use of macrolides in dairy goats. *Small Ruminant Research*, 167(March), 55–60. <https://doi.org/10.1016/j.smallrumres.2018.08.008>
- Redding, L., Cubas-Delgado, F., Sammel, M. D., Smith, G., Galligan, D. T., Levy, M. Z., y Hennessy, S. (2014). The use of antibiotics on small dairy farms in rural Peru. *Preventive Veterinary Medicine*, 113(1), 88–95. <https://doi.org/10.1016/j.prevetmed.2013.10.012>
- Reglamento (UE) 37/2010, de 22 de diciembre de 2009, relativo a las sustancias farmacológicamente activas y su clasificación por lo que se refiere a los límites máximos de residuosn los productos alimenticios de origen animal. *Diario Oficial de la Unión Europea*, núm. L15, de 22 de diciembre de 2009, 1-72.

- Rehman, K., Fiayyaz, F., Khurshid, M., Sabir, S., y Akash, M. S. H. (2020). Antibiotics and antimicrobial resistance: temporal and global trends in the environment. In *Antibiotics and Antimicrobial Resistance Genes in the environment* (pp. 7–27). Isevier Inc. <https://doi.org/10.1016/b978-0-12-818882-8.00002-4>
- Saad, M.M.E.-D., Ahmed, M.B.M., 2018. Necessary Usage of Antibiotics in Animals. *Antibiot. InTech*, 9–23.
- Sawant, A. A., Sordillo, L. M., y Jayarao, B. M. (2005). A Survey on Antibiotic Usage in Dairy Herds in Pennsylvania. *Journal of Dairy Science*, 88(8), 2991–2999. [https://doi.org/10.3168/jds.S0022-0302\(05\)72979-9](https://doi.org/10.3168/jds.S0022-0302(05)72979-9)
- Schiano, A. N., Harwood, W. S., y Drake, M. A. (2017). A 100-Year Review: Sensory analysis of milk. *Journal of Dairy Science*, 100(12), 9966–9986. <https://doi.org/10.3168/jds.2017-13031>
- Suárez, C., y Gudiol, F. (2009). Beta-lactam antibiotics. *Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica*, 27(2), 116–129. <https://doi.org/10.1016/j.eimc.2008.12.001>
- Sumano H, Ocampo L. 2006. *Farmacología veterinaria*. 3. México: McGraw-Hill. 235-247.
- Tavares, T., y Malcata, F. X. (2018). Alternative dairy products made with raw milk. In *Raw Milk: Balance Between Hazards and Benefits*. Isevier Inc. <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-810530-6.00010-9>
- Ullah, S., Mahsood, N., Imtiaz, A., y Hamza, A. (2018). Bovine Milk. *The Professional Medical Journal*, 25(05), 685–690. <https://doi.org/10.29309/tpmj/18.4463>
- Vasquez-Guevara, J. H. (2018). Antibióticos B-lactámicos y tetraciclinas en la leche cruda comercializada en los mercados de la ciudad de Chota - Cajamarca 2017. In *Instituto de Posgrado. Universidad Nacional de Cajamarca*.
- Vera B y Lugo S. (2016). «Matriz de consistencia metodológica», *Ciencia Huasteca Boletín*
- Vicente, D., Pérez-Trallero,., (2010). Tetraciclinas, sulfamidas y metronidazol. *Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica*. 28, 122–130.
- Ziv G. y Rasmussen F. (1974). Distribution of labeled antibiotics in different components of milk following intramammary and intramuscular administrations. Royal Veterinary and Agricultural University Copenhagen, Denmark.
- Zurich, L., San Martín., B. (1994). Residuos antimicrobianos en leche. Chile, *Monografías de Medicina Veterinaria*. Disponibles en http://www.monografiasveterinaria.uchile.cl/CDA/mon_vet_comp_leta/0,1421,SCID%253D18265%2526ISID%253D451,00.html. [Consulta: 5 de Junio 2021].

Salas Z., Paúl, Calle E., Sonia, Falcón T., Néstor, Pinto J., Chris, & Espinoza B., Juan. (2013). Determinación de residuos de antibióticos betalactámicos mediante un ensayo inmunoenzimático en leche de vacas tratadas contra mastitis. *Revista de Investigaciones Veterinarias del Perú*, 24(2), 252-254.

ANEXOS

ANEXO 1.- Modelo de herramienta para analizar los casos positivos con antibióticos.



Ir-Ver Pensar Hacer

ANÁLISIS 5 PORQUÉS (Profundizar para encontrar y verificar la causa raíz)											
PENSAR	POSIBLES CAUSAS	¿POR QUÉ?	S/N	¿POR QUÉ?	S/N	¿POR QUÉ?	S/N	¿POR QUÉ?	S/N	¿POR QUÉ?	S/N
Planear e implementar soluciones correctivas, preventivas y sostenibles <i>(Hacer el seguimiento de las acciones en el tablero de seguimiento de IVPH del área correspondiente)</i>											
HACER	Causa raíz*	Lista de acciones					Quién	Cuándo	Estado		
Verificación de la efectividad de IVPH											
<u>Antes</u>					<u>Después</u>					<u>Firma del verificador</u>	