

UNIVERSIDAD NACIONAL DE CAJAMARCA

ESCUELA DE POSGRADO



UNIDAD DE POSGRADO DE LA FACULTAD DE CIENCIAS DE LA SALUD

PROGRAMA DE MAESTRÍA EN CIENCIAS

TESIS:

DETECCIÓN DE METABOLITOS DE ANTIBIÓTICOS EN LECHE CRUDA BOVINA, ACOPIADA Y COMERCIALIZADA EN LA CAMPIÑA DEL DISTRITO DE CAJAMARCA – 2024

Para optar el Grado Académico de

MAESTRO EN CIENCIAS

MENCIÓN: SALUD PÚBLICA

Presentada por:

JORGE RICARDO LEÓN CÁCERES

Asesora:

Dra. CONSUELO PLASENCIA ALVARADO

Cajamarca, Perú

2025

CONSTANCIA DE INFORME DE ORIGINALIDAD

1. Investigador:
Jorge Ricardo León Cáceres
DNI: 26691883
Escuela Profesional/Unidad de Posgrado de la Facultad de Ciencias de la Salud.
Programa de Maestría en Ciencias, Mención: Salud Pública.
2. Asesor(a): Dra. Consuelo Belania Plasencia Alvarado
3. Grado académico o título profesional
 Bachiller Título profesional Segunda especialidad
 Maestro Doctor
4. Tipo de Investigación:
 Tesis Trabajo de investigación Trabajo de suficiencia profesional
 Trabajo académico
5. Título de Trabajo de Investigación:
Detección de metabolitos de antibióticos en leche cruda bovina acopiada y comercializada en la campiña del distrito de Cajamarca-2024.
6. Fecha de evaluación: **06/07/2025**
7. Software antiplagio: TURNITIN URKUND (OURIGINAL) (*)
8. Porcentaje de Informe de Similitud: **13%**
9. Código Documento: **trn: oid 3117:472117181**
10. Resultado de la Evaluación de Similitud:
 APROBADO PARA LEVANTAMIENTO DE OBSERVACIONES O DESAPROBADO

Fecha Emisión: **05/08/2025**

<i>Firma y/o Sello Emisor Constancia</i>
 Dra. Consuelo Belania Plasencia Alvarado DNI: 26717688

* En caso se realizó la evaluación hasta setiembre de 2023

COPYRIGHT© 2025 by
JORGE RICARDO LEÓN CÁCERES
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 las *17:00* horas del día 23 de junio de dos mil veinticinco, reunidos en el Auditorio de la Escuela de Posgrado de la Universidad Nacional de Cajamarca, el Jurado Evaluador presidido por el **Dr. JOSÉ ANTONIO NIÑO RAMOS**, **Dra. ELENA SOLEDAD UGAZ BURGA**, **Dra. RUTH ELIZABETH VIGO BARDALES** y en calidad de Asesora la **Dra. CONSUELO BELANIA PLASENCIA ALVARADO**. Actuando de conformidad con el Reglamento Interno de la Escuela de Posgrado y la Directiva para la Sustentación de Proyectos de Tesis, Seminarios de Tesis, Sustentación de Tesis y Actualización de Marco Teórico de los Programas de Maestría y Doctorado, se dio inicio a la Sustentación de la Tesis titulada: **DETECCIÓN DE METABOLITOS DE ANTIBIÓTICOS EN LECHE CRUDA BOVINA ACOPIADA Y COMERCIALIZADA EN LA CAMPIÑA DEL DISTRITO DE CAJAMARCA - 2024**; presentada por el **Bachiller en Medicina Veterinaria, JORGE RICARDO LEÓN CÁCERES**.

Realizada la exposición de la Tesis y absueltas las preguntas formuladas por el Jurado Evaluador, y luego de la deliberación, se acordó... *APROBAR*... con la calificación de *Dieciocho (18)*... la mencionada Tesis; en tal virtud el **Bachiller en Medicina Veterinaria, JORGE RICARDO LEÓN CÁCERES**, está apto para recibir en ceremonia especial el Diploma que lo acredita como **MAESTRO EN CIENCIAS**, de la Unidad de Posgrado de la Facultad de Ciencias de la Salud, con Mención en **SALUD PÚBLICA**.

Siendo las *18:30* horas del mismo día, se dio por concluido el acto.

.....
Dra. Consuelo Belania Plasencia Alvarado
Asesor

.....
Dr. José Antonio Niño Ramos
Jurado Evaluador

.....
Dra. Elena Soledad Ugaz Burga
Jurado Evaluador

.....
Dra. Ruth Elizabeth Vigo Bardales
Jurado Evaluador

Dedicatoria

Expreso mi profundo amor y gratitud hacia mi hija María Fernanda, quien le da sentido a mi paternidad. A mi hijo Jorge, le declaro mi amor incondicional. Honro a mi madre Olga como el pilar fundamental de mi familia, y a mi padre Luis, cuyo espíritu y recuerdo me acompañará siempre. Dedico estas palabras entrañables a mi esposa Juanita, destacando su linaje, inteligencia y belleza. Recuerdo con amor a mi Cesítar, demostrando que la muerte no rompe los lazos afectivos y fraternos que nos unió. Agradezco a mis hermanos y sobrinos, quienes colman mi vida de consuelo, alegría y amor.

Jorge

AGRADECIMIENTO

Gracias a Dios por hacerme creer que cada desafío tiene un propósito. Agradezco a la Universidad Nacional de Cajamarca por ser el claustro donde adquirimos conocimiento. Reconozco a la Escuela de Posgrado en Ciencias de la Salud como refugio y fortaleza en mi formación. Valoro profundamente al personal docente por su aporte invaluable en mi desarrollo académico. Expreso mi total gratitud al personal administrativo por su dedicación e inspiración. Rindo homenaje a la Dra. Elena Ugaz por su motivación constante. Eternamente agradecido a mi asesora Dra. Consuelo Plasencia por dejar huella con su enseñanza. Agradezco la amistad leal y sincera de Guillermo, Alan, Martin y Giovanni. Destaco el apoyo desinteresado del M.V Percy Ramos. Muestro aprecio por la generosidad de varios profesionales pertenecientes al SENASA que colaboraron en la consecución de esta investigación. Y finalmente, reconozco al Grupo “A” de la maestría en Salud Pública por demostrar el poder del trabajo en equipo.

“Donde hay una necesidad, nace un derecho”

Evita Perón

INDICE GENERAL

DEDICATORIA.....	v
AGRADECIMIENTO.....	vi
EPÍGRAFE.....	vii
LISTA DE ABREVIATURAS Y SIGLAS USADAS	xii
RESUMEN.....	xiii
ABSTRACT	xiv
CAPÍTULO I.....	1
INTRODUCCIÓN	1
1.1 Planteamiento del problema.....	1
1.2 Justificación de la investigación.....	5
1.3 Delimitación de la investigación	6
1.4 Objetivos	6
CAPÍTULO II	7
MARCO TEÓRICO	7
2.1 Antecedentes	7
2.2 Bases teóricas	10
2.3 Bases conceptuales.....	16
2.4 Marco Legal	32
2.5 Definición de términos	32
2.6 Variables.....	33
2.7 Operacionalización de las variables	34
CAPÍTULO III	35
MARCO METODOLÓGICO.....	35
3.1 Área geográfica y ámbito de estudio.....	35
3.2 Tipo y diseño de la investigación.....	35
3.3 Método de investigación	36
3.4. Población, Muestra y Muestreo.....	36
3.5 Criterios de inclusión y exclusión	36

3.6 Unidad de análisis	37
3.7 Técnicas e instrumentos de recolección de datos.....	37
3.8 Procedimientos para la recolección de datos.....	37
3.9 Validez y confiabilidad de los instrumentos	41
3.10 Técnicas de procesamiento y análisis de datos	41
3.11 Criterios éticos.....	41
CAPÍTULO IV	42
RESULTADOS Y DISCUSIÓN	42
CONCLUSIONES	51
RECOMENDACIONES Y/O SUGERENCIAS.....	52
REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS	54
ANEXOS.....	60
APÉNDICES.....	74

ÍNDICE DE TABLAS

	Pag.
Tabla 1 Periodo de retiro de antibióticos	22
Tabla 2 Interpretación de resultados del MILK SAFE 3 BTC	31
Tabla 3 Esquema de interpretación de resultados del MILK SAFE 3 BTC	40
Tabla 4 Niveles de residualidad de metabolitos de antibióticos bactericidas; en leche cruda bovina producida, acopiada y comercializada en la campiña del distrito de Cajamarca – 2024	44
Tabla 5 Niveles de residualidad de metabolitos de antibióticos bacteriostáticos; en leche cruda bovina producida, acopiada y comercializada en la campiña del distrito de Cajamarca – 2024	46
Tabla 6 Porcentaje (%) de las muestras de leche con presencia de antibióticos, clasificadas según su origen y destino, en la ciudad de Cajamarca	48
Tabla 7 Presencia y asociación de residuos de antibióticos según el sector de procedencia de las muestras de leche en la ciudad de Cajamarca.	61
Tabla 8 Recuento de las muestras de leche con residuos de antibióticos según mecanismo de acción del antibiótico.	63

ÍNDICE DE FIGURAS

	Pag.
Figura 1 Presencia de metabolitos de antibióticos en leche cruda bovina producida, acopiada y comercializada en la campiña del distrito de Cajamarca – 2024	42
Figura 2 Presentación de antibióticos en las muestras de leche colectadas en la ciudad de Cajamarca	50

LISTA DE ABREVIATURAS Y SIGLAS USADAS

CENAN: Centro Nacional de Alimentación, Nutrición y Vida Saludable.

DIGEMID: Dirección General de Medicamentos Insumos y Drogas.

DIGESA: Dirección General de Salud Ambiental e Inocuidad Alimentaria.

EFSA: Autoridad Europea de Seguridad Alimentaria.

ELDU: Uso de Medicamentos Fuera de la Etiqueta.

FAO: Organización de las Naciones Unidas para la Agricultura y la Alimentación.

FDA: Administración de Alimentos y Medicamentos de los Estados Unidos de América.

FSMA: Ley de Modernización de Inocuidad Alimentaria.

HQ: Coeficiente de Riesgo.

INDECOPI: Instituto Nacional de Defensa de la Competencia y de la Protección de la Propiedad Intelectual.

kg PV: Kilogramos de Peso Vivo.

KIT BTC: Betalactámicos, Tetraciclinas y Cefalosporinas.

LMP: Límites Máximos Permisibles de Residuos.

mg: Miligramos.

MINAGRI: Ministerio de Desarrollo Agrario y Riego.

MINSA: Ministerio de Salud.

NTP: Norma Técnica Peruana de la Leche.

OMS: Organización Mundial de la Salud.

ONU: Organización de las Naciones Unidas.

OPD: Organismo Público Descentralizado.

RAM: Resistencia Antimicrobiana.

SENASA: Servicio Nacional de Sanidad Agraria.

RESUMEN

El estudio tuvo como objetivo detectar la presencia de metabolitos de antibióticos en leche cruda bovina producida, recolectada y comercializada en la campiña de Cajamarca durante el año 2024, así como estimar los niveles residuales de aquellos con acción bactericida y bacteriostática. El estudio fue cuantitativo, de tipo descriptivo, de diseño no experimental, de corte transversal. El método de investigación fue hipotético, deductivo y analítico. La muestra fue censal y por conveniencia considerando el total de la población. El muestreo fue no probabilístico y no aleatorio y estuvo constituida por 100 muestras colectadas. Los instrumentos para la recolección de datos fue un cuestionario y un acta de toma de muestras modificado del documento emitido por el SENASA. Para la detección de metabolitos de antibióticos se utilizó la técnica DELVOTEST y para la estimación de los niveles de residualidad de los mismos, el MILK SAFE 3 BTC. En los resultados, el 31% de las muestras fueron positivas a la presencia de antibióticos. En lo referente a residualidad de antibióticos bactericidas fue del 19%, que correspondió principalmente a Betalactámicos. La residualidad estimada para cefalexina y ceftiofur fue del 1% respectivamente, asociada a otros fármacos y para bacteriostáticos los resultados revelaron una trazabilidad del 12% para las oxitetraciclinas.

Palabras claves: Metabolitos, antibióticos, leche cruda bovina.

ABSTRACT

The study had the following objective to detect the presence of antibiotic metabolites in raw bovine milk produced, collected and marketed in the Cajamarca countryside in 2024 and to estimate the residual levels of antibiotic metabolites with bactericidal and bacteriostatic effects in raw bovine milk produced, collected and marketed in the Cajamarca countryside in 2024. A quantitative, descriptive, non-experimental, cross-sectional study. The research method was hypothetical, deductive and analytical. The sample was census-based and by convenience, considering the total population. The sampling was non-probabilistic and non-random and consisted of 100. The instruments for data collection were a questionnaire and a sample collection report modified from the document issued by SENASA as an official entity. The DELVOTEST technique was used to detect antibiotic metabolites and the MILK SAFE 3 BTC technique was used to estimate their residual levels. The results show that the presence of antibiotics was 31%. Regarding the residuality of bactericidal antibiotics, it was 19%, which corresponded mainly to beta-lactams. The estimated residuality for cephalexin and ceftiofur was 1% respectively, associated with other drugs, and for bacteriostatics, the results revealed a traceability of 12% for oxytetracyclines.

Keywords: Metabolites, antibiotics, raw bovine milk.

CAPÍTULO I

INTRODUCCIÓN

EL PROBLEMA

1.1 Planteamiento del problema

La leche bovina es un alimento esencial e insustituible en la alimentación humana y de consumo masivo por la población, no tan solo en su forma original (producto primario), sino también como en sus diversos subproductos lácteos.

Este producto tiene un alto nivel de consumo a nivel global, tanto en su forma primigenia como leche entera o a través de sus múltiples derivados. Aproximadamente el 39% se destina al consumo fresco, un 35% se utiliza para la elaboración de productos lácteos y un 25% es procesada para su industrialización (1). Por esta razón, es menester asegurar su integridad organoléptica, microbiológica y físico – química de tal manera que permita garantizar su calidad e inocuidad antes de ser consumida.

La presencia de metabolitos de antibióticos en esta fuente alimenticia se considera un riesgo para la salud del individuo y es una limitante para el desarrollo de la industria lechera porque puede alterar la naturaleza de este recurso (leche), considerándose un problema de salud pública.

A nivel mundial, los residuos de Betalactámicos son los más comúnmente detectados en la leche, con un 36,54%, seguidos por las Tetraciclinas en un 14,01%, Fluoroquinolonas 13,46%, Sulfonamidas 12,64% y Aminoglucósidos 10,44% (3). En México, se detecta una mayor tasa de residuos de antibióticos, siendo esta de 18,6% (2).

En países como Italia, España, Holanda, Alemania, los niveles de residuos de antibióticos en la leche oscilan entre el 0,04% y el 0,34%, gracias a la implementación de estrictos y rigurosos planes de control (2). Igual magnitud se observa en los Estados Unidos de América (2).

En países latinoamericanos esta problemática se replica. En Brasil el porcentaje de residuos fue de 11,4%, en Colombia del 25%, y en Argentina (2023) de un total de 150 muestras de leche consignadas; 30 se reportaron como positivas a la presencia de quimioterápicos representando el 20% del global (2).

En Guatemala se ha reportado la presencia de antibióticos en la leche no pasteurizada proveniente de las áreas rurales, donde se encontraron Aminoglucósidos en un rango de 64,44%, Betalactámicos en el orden de 91,11% y Tetraciclinas en un 28,89% (3). En Nicaragua, en el año 2023, en 6 municipios del departamento de Boaco se evaluaron 120 muestras de leche cruda bovina para detectar la presencia de residuos de antibióticos, determinándose que 28 (23,33%) de las mismas resultaron reactivas a la presencia de antimicrobianos (4). El 49% dio positivo a Tetraciclinas, 25% a Sulfonamidas, 23% a Betalactámicos y 3% a Quinolonas (4).

En un estudio realizado en Ecuador se identificó que, en un total de 116 muestras, se encontró en 2 de las mismas; un tenor de Betalactámicos en 0,9% y Tetraciclinas en 0,9%, que representan el 1,8% (1). Por otro lado, en un estudio similar realizado en la provincia de Zamora Chinchipe, de 108 muestras analizadas, 38 resultaron positivas a metabolitos de antibióticos, lo que representa un 35,15% (1).

A nivel nacional, un muestreo revela que el porcentaje de presencia de residuos de antibióticos en leche cruda fluctúa entre el orden del 10 al 23% estribando esta variación a múltiples motivos (2). Una investigación realizada en Cusco identificó que el 14.6% contiene residuos de antibióticos de los cuales, se identificó que el 7.3% de la muestra contiene residuos de Tetraciclinas y el 7.3% contiene residuos de Betalactámicos (5).

En Cajamarca, durante el año 2020, se acopiaron 48,260,154 kg de leche cruda, de los cuales 68,210 kg estaban contaminados con residuos de antibióticos. Esto equivale al 0.08% del volumen total recolectado, lo que a su vez genera una pérdida económica estimada de 77,118.78 nuevos soles en la cadena de suministro de leche (7).

En la ciudad de Chota (Cajamarca), en el año 2019 se evaluó la presencia de residuos de antibióticos en 100 muestras tomadas en 15 puntos de expendio de leche fresca obteniendo como resultado que el 29% de las muestras resultaron positivas a la presencia de antibióticos. Para los Betalactámicos se tuvo 13% de positividad y el 16% de las muestras analizadas contenían Tetraciclinas (6).

Los metabolitos en la leche cruda son definidos como cualquier sustancia química o biológica que, tras ser administrada o consumida por el animal, se excreta como residuo en la leche, y que puede resultar perjudicial para el consumidor. Los medicamentos veterinarios más comunes en la práctica incluyen a los antibióticos, estos son

administrados para controlar infecciones, pero luego se excretan en los productos de consumo del ser humano (8).

La principal causa de la presencia de metabolitos de antibióticos en la leche está asociada a tratamientos parenterales e intramamarios en vacas en producción que adolecen de mastitis, entre otras noxas. En un estudio realizado en Francia se determinó p.ej. que el 64% de las violaciones a estas normas estaban relacionadas a este tipo de terapias o al ordeño accidental de animales tratados (9).

Por otro lado, el uso excesivo de antimicrobianos es el principal factor que contribuye al desarrollo de cepas resistentes. Estos antimicrobianos se administran a los animales con dos objetivos básicos: prevención y tratamiento de enfermedades (8).

La presencia de antibióticos en la leche puede causar efectos adversos en los seres humanos, como alergias, disbacteriosis, sobrecrecimientos bacterianos, resistencia a medicamentos y otros efectos tóxicos. Además, estos antibióticos pueden alterar la flora intestinal, promover el crecimiento de microorganismos patógenos y reducir la producción o asimilación de vitaminas (8).

Por otro lado, las directrices del Codex Alimentario indican que se desconoce el estado sanitario en cuanto a la inocuidad de los alimentos de origen animal (como en el caso específico de leche y sus derivados). Esto se debe a la ausencia de políticas que evalúen los riesgos relacionados con la presencia de residuos de medicamentos veterinarios (8).

En Cajamarca, bastión lechero en el Perú, el limitado cumplimiento de las leyes y normativas de regulación sanitaria por parte de las entidades responsables, tanto del sector agrario como del sector salud, junto con la falta de tecnologías, representa una problemática significativa. Los centros primarios de producción, los acopios lecheros y los puntos de expendio informales, no cumplen con el régimen sanitario establecido sobre la presencia de residuos de quimioterápicos de diferente índole en la leche fresca apta para su comercialización e industrialización la que se destina para el consumo humano directo.

Es de suma urgencia definir la relación que existe entre estos dos factores, no exclusivamente desde la óptica industrial y alimenticia sino también desde el punto de vista de la salud pública.

Adicional a lo planteado líneas arriba, se conoce que cada año, más de 700 mil personas fallecen a nivel mundial a causa de infecciones generadas por bacterias que han desarrollado resistencia a los antimicrobianos. Este fenómeno representa un grave desafío para la salud pública a escala global y podría resultar en hasta 10 millones de muertes en las próximas dos décadas y media. Además, se estima que para el año 2050, las pérdidas económicas asociadas a esta situación podrían superar los 100 billones de dólares (10).

Aunque la resistencia antimicrobiana (RAM) es un proceso natural que se desarrolla con el tiempo, en las últimas décadas ha experimentado un aumento significativo. Este incremento se atribuye a diversos factores, entre ellos el uso inapropiado de antibióticos tanto en humanos como en animales (como se explica en la estrategia “Una sola salud” / “One Health”).

Esta situación tan alarmante, estimula a tomar el reto de enfrentarla en materia de inocuidad alimentaria, ya que la función de las buenas prácticas contribuye a vigilar y mejorar la calidad de los productos dándoles mayor valor agregado y así nuestros productores puedan acceder a nuevos mercados en mejores condiciones de competitividad. Las buenas prácticas también tienen como objetivo la aplicación de conocimientos para la utilización sustentable de los recursos básicos en la producción de alimentos agropecuarios inocuos y saludables con el fin de brindar al consumidor un producto de buena calidad y que garantice su salud como un derecho prioritario e inalienable.

1.1.3 Formulación del problema

1.1.3.1 Problema general

¿Cuáles son los metabolitos de antibióticos detectables en leche cruda bovina producida, acopiada y comercializada, en la campaña del distrito de Cajamarca – 2024?

1.1.3.2 Problemas específicos

¿Existe presencia de metabolitos de antibióticos en la leche cruda bovina producida, acopiada y comercializada en la campaña del distrito de Cajamarca en 2024?

¿Cuáles son los niveles de residualidad de los metabolitos de antibióticos de efecto bactericida detectables en leche cruda bovina producida, acopiada y comercializada en la campaña del distrito de Cajamarca –2024?

¿Cuáles son los niveles de residualidad de los metabolitos de antibióticos de efecto bacteriostático detectables en leche cruda bovina producida, acopiada y comercializada en la campiña del distrito de Cajamarca – 2024?

1.2 Justificación de la investigación

1.2.1 Justificación Científica

La importancia del estudio radica en que se evaluará el vínculo presente entre la presencia de estos residuos, resultante de la degradación de los insumos medicamentosos aplicados en los vacunos en producción como parte de la prescripción con fines curativos o preventivos y que son excretados en la leche, relacionándolos íntimamente con sus implicancias negativas por el mal manejo de los mismos en los centros primarios de producción, situaciones deficitarias durante el acopio (con sus ya concebidas excepciones) y las pésimas condiciones en el expendio o comercialización de la misma, alterando su calidad e inocuidad repercutiendo en la salud alimentaria humana luego que esta es ingerida por los habitantes representando un riesgo potencial para su integridad.

Los residuos de antibióticos en leche fresca bovina se reportaron por primera vez como un riesgo para la salud pública en la década de 1960. A escala global, el mayor aporte en lo referente a incentivar la publicación de trabajos de investigación que permitan visibilizar este creciente problema sanitario proviene de Europa, 105 (46,88%). Asia es la segunda en magnitud con 77 investigaciones (34,38%); luego América del Sur, 18 (8,04%); América del Norte, 16 (7,14%); y finalmente África, 8 (3,57%) (11).

1.2.2 Justificación Técnico - Práctica

La relevancia social del mismo radica en la trascendencia de conocer estos resultados como un vehículo para obtener una información más fidedigna que fortalezca una alimentación más saludable y mejorar así las prácticas en el manejo de este tipo de agentes terapéuticos (uso y abuso indiscriminado e irracional) que minimice la incidencia de toxicidad en la población que consume este alimento insustituible en todos los hogares.

Ayudará a resolver parte de un problema latente en nuestra sociedad, porque nos hará tomar conciencia sobre esta problemática.

1.2.3 Justificación Institucional y Personal

Como punto culmine, el trabajo de investigación es el anhelo de un profesional que no solo pretende que lo encasillen con la parte sanitaria de las diferentes especies domésticas,

sino también se tiene la pretensión de que se lo asocie con la investigación. A pesar de haberse generado emprendimientos personales y empresariales, el tema asociado a la salud pública siempre debe y tiene que ser un gran sueño y anhelo que se desee cristalizar. No se puede priorizar el rédito económico en desmedro de la salud colectiva de una comunidad.

1.3 Delimitación de la investigación

La investigación se centró exclusivamente en la detección de los metabolitos de antibióticos y en la determinación de sus niveles de residualidad de aquellos con efecto bactericida y bacteriostático presentes en leche cruda bovina, producida, acopiada y comercializada en la campaña del distrito de Cajamarca durante el año 2024.

1.4 Objetivos

1.4.1 Objetivo general

Detectar la presencia de metabolitos de antibióticos en leche cruda bovina producida, acopiada y comercializada, en la campaña del distrito de Cajamarca – 2024.

1.4.2 Objetivos específicos

Detectar la presencia de metabolitos de antibióticos en leche bovina producida, acopiada y comercializada en la campaña del distrito de Cajamarca – 2024.

Estimar los niveles de residualidad de metabolitos de antibióticos de efecto bactericida en leche cruda bovina producida, acopiada y comercializada en la campaña del distrito de Cajamarca – 2024.

Estimar los niveles de residualidad de metabolitos de antibióticos de efecto bacteriostático en leche cruda bovina producida, acopiada y comercializada en la campaña del distrito de Cajamarca – 2024.

Proponer un plan de gestión frente a riesgos toxicológicos de los antibióticos en leche cruda bovina destinada para consumo humano directo.

CAPÍTULO II

MARCO TEÓRICO

2.1 Antecedentes

2.1.1 Antecedentes internacionales

Madougou A *et al.* (12). En su estudio realizado en Níger (2019); tuvo el propósito de evaluar la presencia de residuos de antibióticos en la leche cruda de la reserva lechera de Niamey en tres estancias de esta, amparado en una investigación de corte trasversal y usando los programas SAS y R, procesó 192 muestras de leche cruda utilizando la prueba Delvotest[®], obteniendo que 19 del total (9,9%) fueron positivas. Los antibióticos más utilizados fueron las Tetraciclinas (86,7%) y los Betalactámicos (13,3 %). Con estos resultados se podría inferir que existe un potencial riesgo de exposición al consumir leche cruda producida localmente.

Butovskaya E (13). En su estudio realizado en Italia (región de Lombardía), año 2023, tuvo como objetivo el evaluar la presencia de residuos de quimioterápicos en muestras de secreción láctea bovina cruda. La investigación fue tipo descriptiva, cuali-cuantitativo, de diseño transversal, desarrollada en 408.033 muestras de leche bovina. Las muestras fueron analizadas con la prueba Delvotest y se determinó una tasa de positividad del 0,08%, siendo la tasa anual muy baja oscilando entre 0,1% y 0,07% durante los cuatro años de estudio (2018-2022). Los antibióticos Betalactámicos resultaron ser los más frecuentemente detectados. Conclusión. la calidad de la leche referida en la región mantiene estándares elevados de control.

Vanegas N, Saballos E (4). En su estudio realizado en Nicaragua, durante el periodo comprendido entre marzo a octubre del año 2023; tuvo como fin supremo el determinar la presencia de residuos de familias de antibióticos: Betalactámicos, Sulfonamidas, Tetraciclinas y Quinolonas; de fincas establecidas en seis municipios del departamento de Boaco. La investigación de tipo descriptivo no experimental con enfoque cualicuantitativo, evaluó 120 muestras, identificando que 28 (23,33%) de las mismas fueron positivas a la presencia de antimicrobianos. El 49% dio positivo a Tetraciclinas, 25% a Sulfonamidas, 23% a Betalactámicos y 3% a Quinolonas. Recomienda realizar estudios complementarios para tener una mejor perspectiva sobre este álgido problema.

Martínez G *et al.* (2). En su estudio realizado en el valle de Lerma (Salta-Argentina) a lo largo del 2023, tuvo como objetivo el determinar la presencia de metabolitos de

antibióticos en la cuenca lechera de dicha jurisdicción. Aplica una investigación de tipo cualitativo para lo cual analizó un total de 150 muestras de leche mediante el uso de la prueba DELVOTEST; reportando 30 como positivas a la presencia de quimioterápicos representando el 20% del total. En sus conclusiones evidencia que no se respeta el periodo de carencia o de retiro.

Matailo F *et al.* (1). En su estudio realizado en el Ecuador, año 2023, tuvo como objetivo el detectar los residuos de antibióticos Betalactámicos, Tetraciclinas y Sulfonamidas en el centro de acopio de Ludo, Cantón de Sígsig. Esta investigación fue de enfoque cualitativo, de tipo observacional con corte transversal y descriptivo. Aplicando la prueba Bioeasy, se muestrearon 116 tomas, notificando una positividad del 1,8% de las cuales una muestra corresponde a Betalactámico (0,9%) y una a Tetraciclina (0,9%). Al tener un alto porcentaje de negatividad (98,2%) se colige que se cumple con las regulaciones en el uso racional de antibacterianos.

Duy J (14). En su estudio realizado en el Distrito de Cañar, Cuenca-Ecuador durante el año 2020, tuvo como objetivo el determinar la presencia de antibióticos Betalactámicos, Tetraciclinas y Sulfonamidas en el área en referencia. Cobijado en un análisis estadístico descriptivo, analizó 210 muestras de leche cruda haciendo uso del kit 3IN1 BTS. El 61% de las mismas (128) resultaron positivas y el 39% (82) negativas. De las identificadas como positivas; el 48% (62) fueron reactivas a sulfonamidas, 30% (38) a betalactámicos y el 22% (28) a tetraciclinas. Concluye que existe un elevado porcentaje de leche con presencia de metabolitos de antibióticos.

2.1.2 Antecedentes nacionales

Huamán G (5). En su estudio realizado en el Cuzco (2024), se colectó tomas de leche cruda bovina que se expende en los mercados de la provincia del Cuzco con la finalidad de identificar la presencia de residuos de antibióticos Betalactámicos, tetraciclinas y sulfonamidas. En este estudio cualitativo se colectó 96 muestras y se las sometió a la prueba Trisensor KIT035. El 14,6% contiene residuos de antibacterianos de los cuales el 7,3% corresponde a metabolitos de Tetraciclinas y el 7,3% a Betalactámicos. Se concluye que la de leche cruda de vaca comercializada en los puntos de expendio contienen residuos de antibióticos, debido al uso excesivo e inapropiado de estos medicamentos en la región.

Choque D et al. (15). En su estudio realizado en la ciudad de Apurímac (2020), evaluó leche fresca adquirida por los 69 Comités de Vaso de Leche de dos distritos de dicha localidad con la finalidad de detectar la presencia de residuos de antibióticos Betalactámicos y Tetraciclinas. En un estudio correlacional aunado a la prueba de Pearson, procesó 197 muestras de leche fresca usando para la detección, el kit Betastar y Combo "S". El 10,1% de las muestras de leche resultó positivo para Tetraciclinas y 1,4% fue positivo para Betalactámicos. Concluye que dicho programa social destina y abastece a su población objetivo, con producto primario con ese tenor de antibióticos detectables en el estudio.

Puma S (16). En su estudio realizado en Sicuani – Cusco (2020), Recolectó muestras de leche fresca en los diferentes lugares de venta, con el objetivo de estimar la presencia de residuos de antibióticos. Aplicando la prueba estadística de Chi cuadrado incluida en un estudio descriptivo, se analizó 100 de las mismas mediante el método Delvotest® T. Los resultados alcanzados fueron de 12 % de positivos a residuos de antibióticos. Mientras que la leche comercializada en los mercados “La Bombonera” resultaron positivos a residuos de antibióticos en un 18,10%, mercado Central fue de 10,53%, tiendas 5,88% y otros 8.33%. Este porcentaje de positividad podría afectar nocivamente la salud del público consumidor provocando resistencia a dichos fármacos.

Condori V (17). En su estudio efectuado en la ciudad del Cuzco (2020) para detectar residuos de antibióticos de la leche fresca comercializada en la ciudad en mención; resguardado en una exploración de tipo descriptivo explicativo y de corte transversal, colectó 200 muestras distribuidos en diferentes puntos de venta y haciendo uso del test ECLIPSE 50, identificó que el 26% de estas fueron positivas no cumpliendo con los parámetros establecidos por la Norma Técnica Peruana (NTP).

Noa S (18). En su investigación realizada en la ciudad de Cuzco en 2019, se recolectaron muestras de leche cruda de los centros de acopio de los distritos de Pichigua y Pomacanchi con el objetivo de identificar la presencia de residuos de sulfamidas, quinolonas y aminoglucósidos. Este estudio descriptivo y explicativo, evaluó un total de 200 muestras utilizando los kits ECLIPSE 100 y 3AminoSensor. Los resultados indicaron que el 12% de las muestras de Pichigua y el 31% de Pomacanchi presentaron residuos confirmados de antibióticos. En Pichigua, el 1% de las muestras mostró Sulfamidas, el 3% Quinolonas y el 12% Aminoglucósidos; mientras que en Pomacanchi, el 26% mostró Sulfamidas, el

14% Quinolonas y el 21% Aminoglucósidos. El estudio recomendó la implementación de un monitoreo continuo para la detección de residuos de antibióticos en la leche.

Huaranca F (19). En su estudio realizado en la ciudad de Puno (2019), tuvo el fin de determinar la presencia de residuos de antibióticos betalactámicos en leche fresca bovina del distrito de Taraco. Para tal efecto diseñó un estudio de tipo descriptivo donde colectó 100 muestras del producto a analizar y las sometió a la técnica de Difusión Estándar Delvotest SP – NT específico para tal fin. El 20% de estas resultaron positivas. Indica que dicha tasa de residualidad es muy alta representando un peligro potencial para la salud humana en dicho ámbito.

2.1.3 Antecedentes regionales / locales

Vásquez J (6). En su estudio realizado en la ciudad de Chota-Cajamarca, año 2019, tuvo la intencionalidad de evaluar la presencia de residuos de antibióticos Betalactámicos y Tetraciclinas en la leche cruda comercializada en los mercados de la referida localidad. Bajo un abordaje cuantitativo, con un diseño no experimental, de tipo descriptivo y corte longitudinal, analizó 100 muestras tomadas en 15 puntos de expendio, las cuales fueron procesadas con el sistema analítico MILK SNAP ST; y donde se obtuvo como resultado que el 29% de las muestras resultaron positivas a la presencia de antibióticos. Para los Betalactámicos se tuvo 13% de positividad y el 16% de las muestras analizadas contenían tetraciclinas. Recalca que es perceptible una elevada contaminación a los referidos fármacos producto de una inexistente vigilancia de la inocuidad alimentaria.

2.2 Bases teóricas

2.2.1 Seguridad Alimentaria y la Teoría del Bienestar. ÓPTIMO DE PARETO

Esta teoría ofrece los siguientes conceptos básicos:

2.2.1.1 Soberanía Alimentaria

El derecho de los pueblos a determinar sus propias políticas y estrategias sostenibles para producir, distribuir y consumir alimentos, con el fin de asegurar el acceso a la alimentación para todos, se basa en la promoción de la agricultura de pequeña y mediana escala, el respeto a las diversas culturas y prácticas agropecuarias campesinas, pesqueras e indígenas, así como en la participación de las mujeres en estos procesos. La soberanía alimentaria garantiza tanto la seguridad alimentaria como la nutricional (20).

2.2.1.2 Seguridad Alimentaria y Nutricional

La seguridad alimentaria y nutricional implica asegurar que haya una oferta constante y estable en el suministro de alimentos culturalmente apropiados, libres de contaminantes, en cantidad y calidad suficientes para todas las personas. Además, implica garantizar el acceso a servicios como saneamiento, salud y educación que promuevan el bienestar nutricional y permitan una adecuada utilización biológica de los alimentos para el desarrollo humano, sin comprometer el equilibrio del ecosistema (20).

2.2.1.3 Política de Seguridad Alimentaria y Nutricional

Política estatal que establece los principios fundamentales y las directrices generales que orientan las acciones de las diversas instituciones, sectores, organizaciones de la sociedad civil y empresas privadas orientadas a promover la seguridad alimentaria y nutricional de manera integral. Esta política se enmarca dentro del contexto de las estrategias de reducción de la pobreza y en concordancia con las políticas globales, sectoriales y regionales, adaptándose a la realidad propia de cada nación (20).

2.2.1.4 Sociedad Civil

Engloba a todas las entidades y agrupaciones que operan independientemente del estado. Comprende grupos de interés, las organizaciones de incidencia, sindicatos, colegios profesionales, gremios de productores, asociaciones étnicas, mujeres y jóvenes, instituciones religiosas, entidades universitarias, etc (20).

2.2.1.5 Participación Ciudadana

El proceso mediante el cual los actores sociales, ya sea de manera individual o en grupos, se comprometen y participan activamente en la toma de decisiones, la gestión y la elaboración de políticas públicas en los distintos niveles y formas de administración del territorio nacional y las instituciones públicas. Este proceso busca alcanzar un desarrollo humano sostenible, en colaboración y corresponsabilidad con el Estado (20).

2.2.2 Teoría de la Calidad y Seguridad Alimentaria

La alimentación es esencial para la vida, pero no todos los seres vivos tienen acceso a los alimentos que requieren, incluyendo a los seres humanos. Por este motivo, en los últimos diez años, el concepto de seguridad alimentaria ha cobrado relevancia. Este concepto, a su vez, está vinculado a otro término que ha ganado cada vez más atención: el desarrollo sostenible (21).

Desde 1996, la Organización de las Naciones Unidas para la Alimentación y la Agricultura (FAO) ha descrito el concepto de la seguridad alimentaria como "la condición en la que todas las personas tienen acceso físico, social y económico de manera constante a alimentos seguros, nutritivos y suficientes para cubrir sus necesidades nutricionales y preferencias alimenticias, permitiéndoles llevar una vida activa y saludable" (21). Esta definición se basa en los cuatro pilares o dimensiones de la seguridad alimentaria: Calidad alimentaria, inocuidad alimentaria, fraude alimentario y defensa de los alimentos (21).

2.2.2.1 Calidad alimentaria: El cumplimiento de las especificaciones

En la industria de los alimentos y su manejo, la calidad alimentaria implica el cumplimiento de las regulaciones relacionadas con su composición química, nutricional y organoléptica. Las deficiencias en este nivel son aquellos casos en los que no se logran cumplir las especificaciones durante la elaboración de este (21).

2.2.2.2 Inocuidad alimentaria: El riesgo de los alimentos

Los alimentos deben poseer la condición de ser seguros para el consumidor, lo que implica que no deben constituir un potencial riesgo para su salud. Según la definición de la FAO-ONU (Organización de las Naciones Unidas) y la Organización Mundial de la Salud (OMS) del 2015, también se incluye el concepto de enfermedades crónicas ligadas con la alimentación. Los peligros eminentes referidos a la inocuidad alimentaria se categorizan en diferentes niveles según su naturaleza, tales como riesgos biológicos, químicos, físicos y radiológicos, y suelen gestarse de manera accidental. Las infracciones en el garantizar la seguridad de los alimentos representan una amenaza para los consumidores al utilizar estos productos como fuente de alimentación. Estas desviaciones referidas al punto en cuestión evalúan la severidad y la probabilidad de dichas contingencias (21).

2.2.2.3 Fraude alimentario: Las desviaciones en la identidad del alimento

Esta magnitud de la seguridad alimentaria se refiere a las adulteraciones que se operan en los alimentos con fines lucrativos. Los alimentos son alterados en su naturaleza para generar mayores réditos económicos para quienes los producen y comercializan. Esta área de la inocuidad alimentaria está cobrando mayor relevancia en las cadenas productivas; así como en las instituciones estatales que son los entes normativos encargados de la fiscalización, control y capacitación. Una de las legislaciones más avanzadas sobre alimentos en la actualidad es la Ley de Modernización de Inocuidad de Alimentos

(FSMA), impulsada y promulgada por la Administración de Drogas y Alimentos de los Estados Unidos de América (FDA), que ha transformado el fraude alimentario de una simple sanción mediante el retiro de productos a una penalización en el código penal, considerándolo no solo como un delito económico sino también como un delito contra la salubridad pública. Las incongruencias en la identidad alimentaria incluyen toda la información errónea proporcionada al consumidor para alterar su percepción del alimento y cualquier adulteración no informada que afecte sus propiedades esenciales. El fraude alimentario se analiza desde la perspectiva de la criminología, donde debe existir una combinación de motivación y oportunidad, junto con la falta de control, lo que genera una vulnerabilidad en el núcleo del alimento (21).

2.2.2.4 Defensa de los alimentos: Protección frente a los ataques en los alimentos

La contaminación intencional y alevosa en la cadena de producción alimentaria puede ser incentivada no solo por un interés económico, sino también puede responder a una motivación ideológica con el fin de provocar daño tanto a los consumidores como a la reputación de las empresas productoras y comercializadoras de alimentos. Este tipo de eventualidad puede involucrar diversas amenazas, como las microbiológicas, físicas, químicas o radiactivas. Para reducir esta, se diagraman planes de gestión que forman parte de los sistemas de análisis de Defensa de los Alimentos. Estos riesgos en los alimentos pueden tener un origen tanto externo como interno. Los planes de Defensa de los Alimentos ya están inmersos implícitamente en las principales normas que gerencian la seguridad alimentaria de las organizaciones como son las certificaciones ISO y BRC (21).

La tendencia sobre la Defensa de los Alimentos se realza después del atentado contra las Torres Gemelas acontecido en el 2001 y a su vez imbuido en el contexto actual que involucra conflictos globales y guerras no convencionales debidamente referenciado en el FSMA de la FDA en su acápite sobre Bioterrorismo (21).

2.2.3 Principios de Ecotoxicología

La primera conceptualización del vocablo “ecotoxicología” suele ser adjudicada al toxicólogo e investigador francés René Truhaut, quien la definió como "la rama de la toxicología relacionada con el estudio de los efectos tóxicos, causados por contaminantes naturales o sintéticos, a los componentes de los ecosistemas, animales (incluidos los humanos), vegetales y microbianos, en un contexto integral" (22).

La ecotoxicología como un anexo de la toxicología, se centra en las secuelas tóxicas de los contaminantes sobre los componentes bióticos de los ecosistemas, incluyendo a los mismos seres humanos como sujetos perjudicados por estos efectos (22). En este contexto, se considera **contaminante** a cualquier agente exógeno ya sea físico, químico (natural o sintético) o biológico, que ha sido introducido por el ser humano en el ambiente a niveles anormales y atípicos. Aquí se incluyen a los antibióticos (22). Otro ítem para destacar es que en esta definición se subraya tácitamente que los agentes contaminantes deben ser introducidos en el ambiente como resultado de actividades humanas (22).

2.2.3.1 Contaminantes emergentes: Antibióticos

La administración indiscriminada en la producción ganadera intensiva puede generar elevados remanentes en su entorno. Entre los remanentes más imperantes de dichos fármacos, se encuentran sus metabolitos. Los efectos nocivos de tales compuestos químicos surgen en la década de 1970, reportándose eventualidades teratogénicas en mujeres embarazadas y casuísticas referidas a la carcinogénesis (22).

Los contaminantes pueden ser absorbidos por los componentes bióticos, acumularse y llegar a concentraciones internas en órganos específicos, lo que provoca su efecto tóxico. La toxicidad de estos contaminantes se desarrolla en tres fases de acción. La primera fase es la **exposición**, influenciada por factores físicos, químicos y biológicos que determinan su biodisponibilidad, es decir, la cantidad de contaminante que puede ser absorbida por el organismo. La segunda fase es la **partición**, que está determinada por los factores que afectan la absorción, distribución, metabolización y excreción, y que influye en la toxicocinética y, por lo tanto, en la bioacumulación del contaminante. Finalmente, la tercera fase es la **potencia**, que depende de la concentración interna del contaminante, el cual interactuará con las biomoléculas en los órganos objetivo según su mecanismo de acción. Esto, junto con los mecanismos de reparación/compensación del organismo, definirá la toxicodinámica y, por consiguiente, la toxicidad del contaminante. En lo referente a los antibióticos, la vía digestiva es una de las rutas de incorporación en el organismo. En los organismos pluricelulares (seres humanos), un metabolito antibacteriano, después de ser absorbido por alguna de las vías de exposición, puede ingresar al sistema circulatorio y ser redistribuido a diversas partes del cuerpo (22).

2.2.3.2 Bioacumulación de los contaminantes

Es fundamental comprender y poder anticipar la acumulación de contaminantes en los seres vivos, ya que los efectos que estos provocan dependen de las concentraciones efectivas que se encuentren en los órganos o tejidos específicos (22). La **bioacumulación** se refiere al almacenamiento de un contaminante en un organismo proveniente de diversas fuentes de exposición, como los alimentos entre otros. La bioacumulación es resultante a los procesos de absorción, distribución, biotransformación y excreción dentro de un individuo (22).

2.2.3.3 Biomagnificación o bioamplificación de los contaminantes

Se entiende por biomagnificación al aumento de la concentración de un contaminante de un nivel trófico al siguiente debido a la acumulación de este procedente de los alimentos (22).

2.2.3.4 Biotransformación de los contaminantes

Una vez que un contaminante se incorpora al organismo, puede ser biotransformado, es decir, es factible de ser modificado en su estructura por la acción de enzimas específicas. Esta biotransformación puede facilitar su excreción, detoxificación, acumulación, redistribución e inclusive su activación, lo que podría generar un inusitado aumento de su toxicidad. En el caso de los residuos de quimioterápicos, el proceso de biotransformación generalmente radica en modificar la molécula desde una forma más lipofílica en otra más hidrofílica, haciendo más factible su rápida eliminación como metabolitos menos tóxicos (22).

2.2.3.5 Eliminación de los contaminantes

Una vez que los contaminantes entran al organismo, se difunden a través del cuerpo, se bioacumulan en diversos órganos y, eventualmente, sufren biotransformación. Una parte de estos contaminantes será excretada por distintas vías y mecanismos, dependiendo tanto de la naturaleza de este, así como del organismo (22). En los mamíferos, los metabolitos de antibióticos específicamente (contaminante lipofílico) se excretan también a través de la leche (22).

2.3 Bases conceptuales

2.3.1 Antibióticos

Sustancias químicas generadas por varias especies de microorganismos (hongos, actinomicetos), las cuales pueden inhibir o suprimir el crecimiento o eliminar o destruir bacterias y otros microorganismos. El concepto del triángulo terapéutico, como un sistema multifactorial y complejo que describe la terapia antibiótica, involucra al hospedador, la bacteria y el antibiótico seleccionado (25).

La idea fundamental detrás de la acción antibiótica radica en la toxicidad selectiva, que implica la capacidad de inhibir o destruir el crecimiento del microorganismo patógeno sin afectar a las células del huésped. Un antibiótico ideal no causará efectos adversos en el paciente y solo sería letal para el microorganismo patógeno (25).

2.3.1.1 Tipos de acciones de agentes antimicrobianos

Los agentes antimicrobianos tienen dos tipos de acciones:

2.3.1.1.1 Bactericida: Cuando es capaz de producir la destrucción o muerte de los microorganismos (penicilinas, cefalosporinas, aminoglucósidos, polimixinas). Un antibiótico es bactericida cuando origina la muerte de una parte significativa (99,99% del conteo inicial) de la población bacteriana (25).

2.3.1.1.2 Bacteriostático: Cuando es capaz de inhibir el crecimiento y la multiplicación del patógeno sin provocar su destrucción (cloranfenicol, tetraciclinas, macrólidos, lincomicina, sulfamidas) (25).

Los fármacos bacteriostáticos, a diferencia de los bactericidas, necesitan indispensablemente de mecanismos de defensas naturales por parte del hospedero. Por ello, de preferencia, se deben utilizar agentes bactericidas en una infección grave, o cuando las defensas del organismo infectado estén muy deprimidas por existir una enfermedad del sistema inmunitario, una enfermedad debilitante, o el paciente esté sometido a un tratamiento con fármacos inmunosupresores (glucocorticoides, antineoplásicos). Si se suprime la administración de un bacteriostático, el agente patógeno puede reemerger (25).

2.3.1.2 Asociación sinérgica o antagónica de antibióticos

2.3.1.2.1 Bactericidas

Los betalactámicos generalmente exhiben una actividad bactericida, que típicamente depende del tiempo, mientras que la actividad de los aminoglucósidos depende de la concentración. Cuando estas se combinan, muestran un sinergismo predominantemente influenciado por los Aminoglucósidos (25).

Las combinaciones de Fluoroquinolonas con Aminoglucósidos o Betalactámicos suelen ser sinérgicas. Las Fluoroquinolonas, que generalmente son bactericidas y dependen de la concentración, pueden actuar como bactericidas tiempo-dependientes ante ciertas bacterias Gram+. Cuando se asocian Fluoroquinolonas y Betalactámicos contra estos organismos, la interacción tiende a ser aditiva y sigue dependiendo del tiempo (25).

2.3.1.2.2 Bacteriostáticos

Los agentes bacteriostáticos suelen ser sinérgicos, aunque en ocasiones se pueden antagonizar. Un ejemplo clásico de sinergia se observa en la combinación de Sulfamida y Trimetoprim. Los Macrólidos, Tetraciclinas y Fenicoles, que normalmente muestran actividad bacteriostática a las concentraciones habituales, suelen exhibir una actividad tiempo-dependiente cuando se las evalúa a concentraciones bactericidas (25).

La asociación de un bactericida con un bacteriostático es tradicionalmente antagonista (25).

2.3.1.3 Tipos de uso

2.3.1.3.1 Amplio espectro

Tetraciclinas, fenicoles y sulfamidas + trimetoprim (sobre bacterias Gram +, Gram – y Micoplasmas) (25).

2.3.1.3.2 De espectro dominante sobre bacterias gram (+)

Betalactámicos (con extensión para bacterias Gram – en el caso de la amoxicilina y cefalosporinas y macrólidos) (25).

2.3.1.3.3 De espectro dominante frente a bacterias gram (–)

Polipéptidos, sólo para bacterias Gram (–) (25).

Aminósidos (con extensión para bacterias Gram+ en el caso de la Gentamicina, y para Micoplasmas en el caso de la Espectinomomicina, y quinolonas con extensión para bacterias Gram + y Micoplasmas para el caso de las Fluoroquinolonas) (25).

Los antibióticos se usan en los animales productores de alimentos para tratar o para prevenir las enfermedades y también a nivel sub terapéutico (25).

2.3.1.4 Dosis

2.3.1.4.1 Betalactámicos

Bovinos: De 1 a 2 mg/kg (0.5 a 1 ml/ 40 kg de peso corporal) cada 24 horas durante 3 a 5 días, dependiendo de la gravedad del caso. Vía intramuscular exclusivamente (26).

2.3.1.4.2 Dihidroestreptomicina

Bovinos: 10 - 15 mg de Dihidroestreptomicina/kg p.v. (equivalente a 0,5 - 0,75 ml de medicamento/10 kg p.v.), cada 12 horas, durante 3 - 4 días (26).

2.3.1.4.3 Oxitetraciclinas

10 ml de Oxitetraciclina por cada 100 kg de peso (equivalente a 20 mg por cada kg de peso), cada 4 a 5 días (26).

2.3.1.4.4 Ceftiofur

Bovino: Infecciones respiratorias: 1 mg ceftiofur /kg pv/día durante 3 – 5 días por vía subcutánea, equivalente a 1 ml de medicamento/50 kg pv/día (26).

2.3.1.4.5 Cefalexina

Bovino: Mastitis. 7 mg/kg equivalente a 1 cc/ 28 kg PV. Vía de administración subcutánea durante 3 días (26).

2.3.2 Mastitis

La mastitis bovina es una enfermedad infectocontagiosa de la glándula mamaria, en la cual la inflamación cursa como una reacción a la invasión, a través del canal del pezón, de una diversidad de agentes patógenos: Bacterias, micoplasmas, hongos, levaduras y hasta algunos virus. Sin embargo, las bacterias de los géneros *Staphylococcus*, *Streptococos*, *Corynebacterium* y algunos gérmenes Gram -, son los causantes de más del 90 % de los casos clínicos y subclínicos (23).

La enfermedad se puede manifestar como subclínica o como clínica (con alteraciones macroscópicas de la leche y síntomas palpables de la ubre). A veces se refiere manifestaciones sistémicas (23).

Es catalogada como una “enfermedad poli factorial”; porque el riesgo de infección depende de la capacidad propia que posee el animal para resistir al embate a los diferentes

tipos de noxas. También influye en la prevalencia de esta enfermedad el tipo, número y patogenicidad de las bacterias presentes y, esencialmente, de las condiciones de medio ambiente, el manejo en general y el sistema de ordeño en particular (23).

La frecuencia de mastitis clínica como una enfermedad infectocontagiosa depende de varios factores, siendo los más relevantes el género de bacteria, sus factores de virulencia y el estado inmunológico del animal. Para su tratamiento profiláctico es por ende necesario el uso de antibioterapia bactericida o bacteriostática de acuerdo con el agente patógeno involucrado (23).

Las situaciones de sumo estrés (climáticas, nutricionales, etc.), con frecuencia agravan los casos subclínicos, aumentando la prevalencia de mastitis clínicas, así como los recuentos de células somáticas en leche del tanque (23).

2.3.2.1 La infección mamaria y la respuesta inflamatoria. Su impacto sobre la producción y la calidad de la leche

En la mayoría de los casos, las bacterias responsables de la mastitis ingresan a la glándula mamaria a través del conducto del pezón, que sirve como la primera y más crucial barrera defensiva de la glándula mamaria. Por lo tanto, es de suma importancia reducir la carga bacteriana en la piel del pezón y mantener la funcionalidad del conducto y del esfínter del pezón. Esto es crucial antes de que las bacterias logren penetrar y colonizar el tejido glandular, ya que en este último escenario se desencadena una respuesta inflamatoria que resulta en daño al epitelio secretor y afecta la calidad de la leche. Producida la invasión de patógenos obliga al uso parenteral o topical de agentes antimicrobianos específicos (23).

2.3.2.2 Correlación entre la presencia de mastitis con la calidad de la leche.

En un programa de control de mastitis, es común el uso de antibióticos de diversa índole, sobre todo para tratar casos clínicos. Estos cursan desde los que poseen efecto bactericida (los más apropiados para tratar afecciones en los que usualmente están comprometidas bacterias Gram +) hasta los de acción bacteriostática (uso y abuso de estas). La terapia antibiótica durante el secado y eventualmente tratar casos subclínicos de *Streptococcus agalactiae* durante la lactancia debe realizarse con responsabilidad, observando estrictamente los períodos de retiro en leche indicado por los fabricantes de medicamentos. El tema de la residualidad de quimioterápicos en los alimentos es una

preocupación creciente entre los consumidores, industriales, técnicos y autoridades sanitarias (23).

Definir qué constituye un residuo es una tarea compleja. Con el avance de la tecnología, la sensibilidad de los métodos de detección hace posible que en la actualidad se detecte la presencia de estos en el orden de partes por mil millones (1mg/1000 litros de leche). El desafío radica en determinar con precisión si esto representa un riesgo para la salud del consumidor (23).

2.3.3 Características químicas de la leche

La composición porcentual promedio de la leche es: 87 % agua y 13 % sólidos totales (grasa, lactosa, proteínas y minerales). pH 6.6 a 6.8 (24). La presencia de antibióticos disminuye la producción de acidez, la misma que es muy necesaria para la preservación y conservación del producto (24).

Los metabolitos de antibióticos impiden o retardan el desarrollo de bacterias lácticas. Estos inhibidores no desaparecen totalmente con los tratamientos térmicos. De acuerdo con estudios realizados, por ejemplo, la penicilina pierde solamente el 8 % de su actividad, luego de la pasteurización y 50 % con la esterilización (24).

2.3.4 Residuo Farmacológico

Presencia de una sustancia activa de un fármaco o sus metabolitos en cualquier tejido o producto comestible de origen animal, así como a impurezas asociadas con el medicamento en cuestión (27).

De acuerdo con la Autoridad Europea de Seguridad Alimentaria (EFSA), los residuos de medicamentos de uso veterinario se conceptúan como compuestos activos desde el punto de vista farmacológico, excipientes o sus detritus producto de su degradación y metabolitos que permanecen en los animales, los alimentos o el medio ambiente (28).

2.3.4.1 Fuentes de residuos de medicamentos veterinarios: Antibióticos

La presencia de metabolitos en los animales de granja suele provenir de diferentes tipos de fuentes, siendo contribuyentes significativos para la misma; la contaminación ambiental, el no respeto a los periodos de espera para su retiro y el uso y abuso de estos fármacos en forma ilógica desatendiendo las recomendaciones de los laboratorios fabricantes dando como resultante el infringir las regulaciones ya preestablecidas (28).

2.3.4.1.1 Contaminación ambiental

Los metabolitos de antibacterianos como contaminantes emergentes ingresan al medio ambiente desde fuentes como drenajes agrícolas, plantas de tratamiento de aguas residuales y estiércol animal. Los propietarios de hatos ganaderos administran con frecuencia medicamentos con fines profilácticos o curativos para mejorar tanto la producción como la rentabilidad de sus inversiones. Sin embargo, si estos antibióticos no se absorben de manera eficiente, el producto original o sus metabolitos suelen excretarse en la orina o las heces, lo que lleva a la contaminación ambiental (28).

Residuos de Tetraciclinas, por ejemplo, se pueden detectar en cuantificaciones importantes en las heces del ganado vacuno, la que se utiliza comúnmente como fertilizante en la agricultura. Estas emanaciones sustanciales de tal antibiótico pueden acumularse en los cultivos y, finalmente, encontrar su camino hacia las cadenas alimenticias que proveen de nutrientes a los animales y los humanos (28).

2.3.4.1.2 No respetar el periodo de abstinencia de los antibióticos

Cuando existe una omisión involuntaria o no del período de retiro, los residuos indefectiblemente terminan en productos de origen animal, como la leche, que están destinados al consumo humano. Es importante conocer que esta infracción a la norma está influenciada por una serie de variables, incluido el tipo de antibacteriano administrado, la dosis terapéutica inoculada, etc (28).

2.3.4.1.3 Administración de los antibióticos de manera irregular

La administración inadecuada de quimioterápicos de manera que no sigue las recomendaciones conexas de los insertos se denomina uso de medicamentos fuera de etiqueta (ELDU). Con ello se puede incurrir en prácticas irregulares como: Tratar dolencias con antibacterianos prescritos no aptos para tal fin, subdosificación, aplicar dosis superiores a las ya recomendadas, usar vías de administración no indicadas, incrementar la frecuencia de administración del fármaco, técnicas inapropiadas de inyección, entre otras (28). Estudios reflejan que cuando un producto se inocula en forma prudente y responsable, la presencia de metabolitos de antibióticos (más allá del respeto del periodo de retiro) en la leche representa solo el 4,3% de ocurrencia de este tipo de eventos (28). La trasgresión a las indicaciones de la etiqueta está asociada con mayor frecuencia a estas eventualidades (76,9%) implicando una excreción continua de metabolitos de antibióticos en la leche. Estas investigaciones indican que la detección de

los residuos de antibacterianos en la leche era más sostenida después de los tiempos de espera cuando los tratamientos se administraron de manera no autorizada (28).

2.3.5 Tiempo de Retiro o de Carencia

“intervalo entre el momento de la última administración del producto y aquel en que se alcanzan los LMR permitidos” (27).

El período de retiro hace mención del intervalo de tiempo que existe entre la administración de un medicamento a un animal y el momento en que sus productos, como la leche, pueden ser comercializados y consumidos sin riesgo para la salud humana. Durante este período, el dosaje de residuos en el organismo animal decrece hasta alcanzar o estar muy por debajo de los límites máximos permisibles (28). El superar estos niveles de tolerancia o admisibilidad están ligados al uso excesivo de antibióticos, cuando se ignoran los tiempos de espera o se hace caso omiso a las recomendaciones de los profesionales sanitarios expertos en estos menesteres, aunado esto a la falta de regulaciones propias de cada país (28).

Para la comercialización de fármacos de uso pecuario, la industria farmacéutica del rubro ejerce evaluaciones farmacocinéticas que sirven de base o fundamento para elaborar los períodos de retiro o de descarte en aquellos productos comestibles de los animales en producción (27).

Tabla 1. Periodo de retiro de antibióticos

Principio activo	Tiempo de retiro
Penicilina G procaínica	48 horas
Penicilina G procaínica, estreptomicina	168 horas
Ceftiofur	12 horas
Cefalexina	12 horas
Oxitetraciclina L.A. 200 mg/MI	96 horas

(27)

En general, los períodos de retiro para los antibióticos más comunes oscilan entre 4 a 6 días (27).

2.3.6 Efectos de los residuos de los medicamentos contenidos en la leche sobre la salud

El inminente y negativo impacto en la salud pública se trasluce de dos maneras: en primera instancia, los efectos secundarios directos que se reflejan al consumir alimentos de origen animal con alto tenor de residuos de medicamentos y, en segundo término, indirectamente, al gestar la aparición de genes resistentes a los antimicrobianos que pueden transmitirse a patógenos humanos (28).

Para evaluar los riesgos que implica la exposición alimentaria (leche) a los residuos de antibióticos, se emplea el cociente de riesgo (HQ) para demostrar la relación existente entre la concentración de exposición a un contaminante emergente como lo son los antibacterianos y el umbral en el que no se presentan efectos nocivos para la salud humana (29). Si este coeficiente es ≤ 1 , los riesgos son poco relevantes. Si es ≥ 1 , el peligro es inminente (29).

2.3.6.1 Efectos farmacológicos agudos (toxicidad)

Los efectos agudos son aquellos que ocurren o se desarrollan rápidamente tras la administración de sustancias químicas. Entre ellos tenemos:

2.3.6.1.1 Alergenicidad

Las reacciones inmunológicas pueden manifestarse de muchas formas desde las más complejas como las anafilaxias que pueden conllevar a la muerte como a las más leves de tipo cutáneo como erupciones en la piel o sarpullidos. Si bien es cierto que antibióticos como los Betalactámicos son los que con mayor tendencia generan este tipo de problema y es lo que más se reporta; eso no exceptúa que otro grupo de antibióticos como las Tetraciclinas y las Cefalosporinas también la provoquen. Estas reacciones adversas como ya se ha manifestado anteriormente incluyen tumefacciones severas de la piel, shock; y las formas más leves descritas son reacciones tipo sarpullido, fiebre o asma. Se ha determinado que muchas de estas condiciones se enmascaran con otras ocurrencias sanitarias especialmente en la tercera edad (25).

Una ocurrencia de hipersensibilidad a un fármaco antibiótico se refiere a una respuesta inmune anormal a un medicamento, que se manifiesta casi inmediatamente después de que el paciente ha sido sensibilizado a través de una exposición previa (28). Una estimación reciente refiere a que el 10% de la población humana es hipersensible a los

Betalactámicos (Penicilina). Cifra por demás preocupante, data que nos debe motivar a tomar conciencia sobre este álgido problema (28).

2.3.6.1.2 Efectos teratogénicos

Un **teratógeno** es todo agente farmacológico o químico que puede provocar efectos adversos o nocivos sobre el embrión o feto en desarrollo, esencialmente durante las etapas críticas y vitales del embarazo (28).

Los agentes farmacológicos y químicos representan cerca del 6 % de los defectos en el desarrollo en seres humanos durante el nacimiento, pero el 66 % de estas taras congénitas son desconocidas (25).

La exposición a estas sustancias durante el embarazo puede ocasionar malformaciones congénitas que afectan tanto la estructura como la función del organismo. Se ha comprobado que la Tetraciclina, por ejemplo, percola a través de la placenta y se bioacumula en los huesos y dientes del embrión en desarrollo. La exposición a la Tetraciclina durante la gravidez puede provocar la aparición de máculas amarillas en los dientes temporales o deciduales y afectar el crecimiento de los huesos largos (28).

Un efecto teratógeno implica una alteración en la formación de células, tejidos y órganos resultante de alteraciones bioquímicas y fisiológicas afectando su función y su estructura. Una etapa crítica para evaluar si un metabolito es teratógeno es durante la gestación (25).

Los agentes teratógenos son activos a dosis muy bajas, y aun tras una breve exposición durante un período crítico del desarrollo, lo que puede originar una deformación que dura a lo largo de la vida.

2.3.6.1.3 Resistencia a los antimicrobianos (RAM)

El preocupante incremento de las infecciones bacterianas resistentes a los antibióticos ha provocado una cantidad considerable y alarmante de decesos a nivel global. Un análisis detallado reciente estimó que en 2019 hubo 4,95 millones de muertes asociadas a la resistencia antimicrobiana bacteriana (28). Este problema reviste especial gravedad en los países en desarrollo, donde la disponibilidad ilimitada de antibióticos y las insuficientes medidas de control agravan la situación. Con sorpresa podemos expresar que un estudio mundial reveló que, en 2019, la resistencia a los antimicrobianos causó más muertes que el VIH/SIDA o la malaria (28).

Estos agentes etiológicos infecciosos pueden transmitirse a la población humana mediante contacto directo o indirecto, como el consumo de leche, por ejemplo. Cuando estos microorganismos provienen de los animales, tienen el potencial de integrarse en la comunidad microbiana natural (gérmenes banales) del cuerpo humano, lo que posibilitaría el incrementar la carga de genes de resistencia que ya están presentes en los seres humanos (28).

La Organización Mundial de la Salud enfatiza la importancia urgente de abordar la resistencia microbiana derivada del uso subterapéutico de antibióticos como la Penicilina, las Tetraciclinas y las Sulfamidas en las explotaciones ganaderas. Además, la presencia de concentraciones subletales de antimicrobianos en el tracto gastrointestinal tras el consumo de alimentos contaminados constituye una causa importante e indirecta del desarrollo de resistencia a los antimicrobianos originando la aparición de “super bacterias” las cuales se asociarán a fracasos medicamentosos o enfermedades de difícil remisión (28).

2.3.6.2 Efectos crónicos (carcinogénesis)

Carcinógeno se define en esencia como un agente que incrementa la aparición de neoplasmas en el hombre o los animales (25)

No está permitido la prescripción de un fármaco de uso pecuario que induzca a través de su residuo a la aparición de cáncer cuando el animal beneficiado se destina para la alimentación humana (25).

Es de prioridad que ello esté debidamente regulado por las normativas legales vigentes de tal forma que las concentraciones bajas de los mismos eviten sean un riesgo y que representen a largo plazo un peligro para la salud humana (25).

Teóricamente cualquier cantidad de un carcinógeno puede conducir al desarrollo de un tumor en algunos individuos si se da a una suficiente población amplia y durante un suficiente largo período de latencia. Desafortunadamente, los estudios epidemiológicos son muy limitados y generalmente son de un pequeño número de personas expuestas por lo que un poder estadístico bajo para identificar un efecto como el que se señala (25).

Los residuos de los productos comerciales están presentes en las partes comestibles de los animales producto del tratamiento a los cuales están sometidos. Estos residuos pueden abarcar al producto inalterado o al compuesto resultante de su metabolismo (25).

La génesis de los residuos o metabolitos esta influenciado por la formulación del fármaco, su dosis, vía de administración y periodo de carencia o periodo de retiro previamente determinada para el producto específico (25).

Los residuos de antibióticos por ejemplo producen modificaciones en la flora intestinal, o las destruyen o disminuyen su proliferación originando un fenómeno llamado “descenso de las barreras microbiológicas” o “disminución de la barrera a la colonización”. Este hecho es crucial porque se refiere como antagonista frente a la proliferación de gérmenes exógenos patógenos oportunistas. Entonces vemos con preocupación que se rompe ese equilibrio (25).

El tema de los residuos de medicamentos de uso veterinario en productos de origen animal como la leche es un asunto que involucra a todos los niveles y ámbitos de la producción pecuaria. Desde los laboratorios que producen y comercializan dichas bases químicas, los profesionales del rubro que son los que las prescriben, los centros de acopio, los propietarios de las fincas que son los que toman las decisiones, las entidades estatales que son los entes normativos y fiscalizadores, así como los mismos consumidores que somos los que debemos exigir la inocuidad de este alimento (30). El Cloranfenicol, conlleva a un incremento en la posibilidad de contraer cáncer y, en concentraciones muy bajas, puede ser la causa principal de la génesis de anemia aplásica, trastorno que impide que la médula ósea produzca hematíes y células de la serie blanca, que con frecuencia es mortal e irreversible (28).

La no observancia o la omisión a respetar los períodos de retiro o de carencia de los fármacos conlleva a agravar esta situación aunado ello al uso indiscriminado y abusivo de los mismos (30).

De acuerdo a la Organización de las Naciones Unidas Para la Alimentación y la Agricultura (FAO) y al Comité de Seguridad Alimentaria, la seguridad alimentaria (valga la redundancia) y nutricional se considera cuando “todas las personas tienen en todo momento acceso físico, social y económico a alimentos inocuos, cuyo consumo es suficiente en términos de cantidad y calidad para satisfacer sus necesidades y preferencias alimentarias, y se sustenta en un marco de saneamiento, servicios sanitarios y cuidados adecuados que les permiten llevar una vida activa y sana” (30).

La seguridad nutricional se define como: “la seguridad nutricional se puede definir como un estado nutricional adecuado en términos de proteínas, energía, vitaminas y minerales para todos los miembros de la unidad familiar en todo momento” (30).

2.3.6.3 Residuos de medicamentos veterinarios en la cadena alimentaria: Una amenaza emergente para la Salud Pública

Tras la administración de fármacos veterinarios, es posible encontrar compuestos farmacológicamente activos, denominados residuos o metabolitos de medicamentos, en los alimentos, el medio ambiente o los animales. Estos residuos pueden generar graves e irreparables problemas de salud en los seres humanos, como el desarrollo de resistencia a los antibióticos, cáncer, efectos teratogénicos, hipersensibilidad y alteraciones en la flora intestinal normal (28). Estos remanentes en productos de origen animal pueden provenir de varias fuentes, como la contaminación del agua o los alimentos, el uso de indiscriminado de medicamentos y el incumplimiento de los períodos de retiro (28).

2.3.7 Límites Máximos Permitidos de Residuos (LMP)

Los LMP se define como la concentración máxima de un fármaco o su residuo (metabolito) que se expresa en $\mu\text{g}/\text{kg}$ del peso del producto fresco y que la comisión del Codex Alimentario sugiere como admisible en un alimento (27).

Es fundamental acentuar que los LMR son simplemente márgenes "legales" para la concentración de metabolitos y que, en lugar de delimitar la calidad del alimento, deben considerarse parte de un sistema racional y responsable para el uso lógico de fármacos pecuarios, el cual debería estar incorporado en programas de profilaxis y tratamiento de enfermedades. Un indicio inicial en el uso responsable de los medicamentos es que se deberá contar con un registro escrito adecuado de su utilización. Por lo tanto, el objetivo principal de la detección de residuos en leche debe centrarse en identificar problemas en los sistemas de producción, en lugar de penalizar o sancionar al productor. Aunque el Codex Alimentario establece LMR que son generalmente aceptados a nivel internacional, estos valores son estándares voluntarios y no siempre coinciden con la legislación vigente establecidas por los diferentes países (27).

2.3.7.1 Regulaciones

2.3.7.1.1 Regulación nacional

En el Perú no existe una legislación propia que regule el límite máximo permisible de residuos de antibióticos en leche; sin embargo, se utiliza como referencia para el comercio

mundial de alimentos, normas internacionales las cuales reglamentan los LMP de metabolitos de antibióticos en leche (31).

2.3.7.1.2 Regulación internacional

Los LMP de metabolitos de antibióticos en leche o los niveles de tolerancia en alimentos están determinados en forma universal por el Codex Alimentario (Ver Anexo 1); sin embargo, existen otros organismos que norman estos niveles de tolerancia como son la Administración de Drogas y Alimentos (FDA) en los Estados Unidos de Norte América o la Autoridad Europea de Seguridad Alimentaria (EFSA) en la Unión Europea (31).

2.3.7.2 Límites Máximos Permitidos de Residuos (LMP) de antibióticos según el Codex Alimentarius

Límites máximos de residuos (LMR) y recomendaciones sobre la gestión de riesgos (RGR) para residuos de medicamentos veterinarios en los alimentos CX/MRL 2-2021 (32).

2.3.7.2.1 Bencilpenicilina / Bencilpenicilina Procaínica. Consumo diario admitido: 30 µg de penicilina por persona por día. Nombre del metabolito: Bencilpenicilina. LMP 4 µg/L (32).

2.3.7.2.2 Ceftiofur. Consumo diario admitido: 0-50 µg/kg de peso corporal. Nombre del metabolito: Desfazepina. LMP 50 µg/L. Desfuroilceftiofur. LMP 100 µg/L (32).

2.3.7.2.3 Clortetraciclina / Oxitetraciclina / Tetraciclina. Consumo diario admitido: 0-30 µg/kg de peso corporal. Nombre del metabolito: Compuesto originario, solo o combinado. LMP 100 µg/L (32).

2.3.7.2.4 Dihidroestreptomicina-Estreptomicina. Consumo diario admitido: 0-50 µg/kg de peso corporal. Nombre del metabolito: La adición de dihidroestreptomicina y estreptomicina. LMP 200 µg/L (32).

2.3.7.2.5 cefalexina. LMP 100 µg/L (32).

2.3.7.3 Límites Máximos Permitidos de Residuos de antibióticos según la Administración de Alimentos y Medicamentos (FDA)

La FDA es una entidad gubernamental de los Estados Unidos encargada de salvaguardar la salud pública al regular alimentos, medicamentos, etc. mediante evaluaciones y monitoreos exhaustivos antes que los mismos se oferten en el mercado, con el fin de que

cumplan con los estándares de seguridad y eficacia. Asimismo, la agencia ofrece información detallada al público para que estén debidamente educados sobre el uso adecuado (33).

2.3.7.3.1 Penicilina. Permite un nivel de tolerancia de 5 µg/L (33).

2.3.7.3.2 Cefotiofur. Permite un nivel de tolerancia de 50 µg/L (33).

2.3.7.3.3 Tetraciclinas. Permite un nivel de tolerancia de 100 µg/L (33).

2.3.7.3.4 Sulfonamidas. Permite un nivel de tolerancia de 100 µg/L (33).

2.3.7.3.5 Cefalexina. LMP 100 µg/L (33).

2.3.7.4 Límites Máximos Permitidos de Residuos de antibióticos según la Autoridad Europea de Seguridad Alimentaria (EFSA)

Es una entidad suscrita al Parlamento Europeo responsable de evaluar y comunicar los riesgos inherentes en la cadena alimentaria. Su principal y primordial objetivo es asegurar la seguridad e inocuidad de los alimentos y los piensos en Europa, protegiendo así la salud y bienestar de los consumidores (34).

2.3.7.4.1 Bencilpenicilina. Permite un nivel de tolerancia de 4 µg/L (34).

2.3.7.4.2 Cefotiofur. Permite un nivel de tolerancia de 100 µg/L (34).

2.3.7.4.3 Tetraciclina. Permite un nivel de tolerancia de 100 µg/L (34).

2.3.7.4.4 Espiramicina. Permite un nivel de tolerancia de 200 µg/L (34).

2.3.7.4.5 Cefalexina. LMP 100 µg/L (34).

2.3.8 Métodos de detección de residuos de antibióticos en leche

A pesar de que las regulaciones o normativas internacionales (Codex Alimentario, FDA, EFSA, FAO, etc) y las leyes propias de cada nación fijan los límites máximos de residuos (LMR) para la mayoría de los medicamentos antimicrobianos de uso veterinario, aún no se cuenta con un método de análisis estándar que sea lo suficientemente sensible para identificar toda la gama de metabolitos de antibióticos en concentraciones que sean iguales o inferiores a los LMR legalmente establecidos. Tal circunstancia explica el por qué en estos últimos años han proliferado la aparición de una diversidad de pruebas que han impedido consensuar la técnica de referencia a usarse oficialmente (27).

La especificidad (superior al 90%), la sensibilidad (también superior al 90%) y los valores de predicción que especifica el fabricante, son normas o pautas que una prueba debe cumplir para obtener una validación por los entes oficiales (27).

2.3.8.1 Selección de pruebas

La prueba de detección ideal sería aquella con alta sensibilidad, capaz de identificar toda la variedad de residuos de quimioterápicos presentes a concentraciones \leq LMR, y que también cuente con una elevada especificidad (vale decir, escasos falsos positivos). Sin embargo, generalmente, ninguna de las pruebas habituales cumple con ambas condiciones, lo que puede resultar en dos tipos de resultados indeseables: por un lado, los falsos positivos que pueden conllevar a la requisa o eliminación de la leche, con la consiguiente repercusión de pérdida económica y de imagen para el productor; y, por otra parte, los falsos negativos que repercuten nocivamente en el consumidor (27).

La solución a este inconveniente estriba en realizar dos pruebas encadenadas unas con otras. Se comienza con una prueba preliminar muy sensible (que determine escasos falsos negativos, aunque se podría generar un mayor riesgo de identificar falsos positivos) y, si el resultado es afirmativo, ejecutar una segunda prueba de confirmación que posea una alta especificidad (de otra manera, que produzca los más mínimos casos de falsos positivos). (27)

Esta estrategia de utilizar dos pruebas con diferentes niveles de sensibilidad y especificidad es particularmente efectiva y válida cuando se prevé que la prevalencia de residuos de antibióticos será baja (27).

2.3.8.1.1 Prueba de inhibición bacteriana (MODELO DELVOTEST)

Es una prueba cualitativa rápida (Ver Anexo 2). Sensorial. Se basa en el inhibir el crecimiento del *Bacillus stearothermophilus* var. *Calidolactis*. Cuando la secreción láctea no contiene metabolitos de antibióticos, o éstos están por debajo de los niveles de detección, las esporas se multiplican exponencialmente y su dinámica metabólica provoca un viraje en el color del sustrato. Un resultado negativo (Ver Anexos 3 y 4) refiere una transición de la coloración púrpura al amarillo, al generarse ácido carbónico cuando prolifera el *Bacillus stearothermophilus* var. *Calidolactis*. Diseñado apropiadamente para la detección en muestras conjuntas colectadas en los tanques de acopio (Ver Anexos 5 y 6), fortalecidos en sus cualidades de selectividad y especificidad (27).

Existen algunas circunstancias que pueden provocar que esta especificidad se altere y se incremente el número de falsos positivos. Leches procedentes de vacas con mastitis o vacas en fases de posparto (recién paridas), presentan una mayor densidad de sustancias naturales con propiedades antimicrobianas, como lactoferrina, lisozima y anticuerpos, que inhiben el crecimiento del bacilo indicador (27). Para minimizar esta contingencia se pasteuriza previamente la leche por el tiempo de 5 minutos a 82°C y así destruir los referidos inhibidores naturales (27).

2.3.8.1.2 MILK SAFE 3 BTC

Método de confirmación (Ver Anexo 7). Es una prueba semi cuantitativa que detecta concentraciones pertenecientes específicamente a betalactámicos, tetraciclinas, cefalexina y ceftiofur (Ver Anexo 8); por debajo de los LMP (35).

Tabla 2. Interpretación de resultados del Milk Safe 3 BTC

TEST	INTERPRETACIÓN VALOR R	RESULTADO DE ANÁLISIS	SENSIBILIDAD BTC BETALÁCTAMICOS	SENSIBILIDAD BTC TETRACICLINAS OXITETRACICLINAS	SENSIBILIDAD BTC CEFTIOFUR	SENSIBILIDAD BTC CEFALEXINA
Negativo	$R > 1,1$	La muestra de leche no contiene antibióticos o contiene antibióticos en el nivel inferior que los límites de detección.				
Débil Positivo	$0,9 \leq R \leq 1,1$	La muestra de leche contiene antibióticos cerca del límite de detección.	$\leq 4 \mu\text{g/l}$ 3.8 $\mu\text{g/l}$	$\leq 100 \mu\text{g/l}$ 80-100 $\mu\text{g/l}$	$\leq 100 \mu\text{g/l}$ 90-100 $\mu\text{g/l}$	$\leq 100 \mu\text{g/l}$ 90-100 $\mu\text{g/l}$
Positivo	$R < 0,9$	La muestra de leche contiene antibióticos cerca del límite de cuantificación.	$< 4 \mu\text{g/l}$ 2.5-3.5 $\mu\text{g/l}$	$< 100 \mu\text{g/l}$ 60-80 $\mu\text{g/l}$	$< 100 \mu\text{g/l}$ 90 $\mu\text{g/l}$	$< 100 \mu\text{g/l}$ 90 $\mu\text{g/l}$

(35)

El Límite de Detección. Es el menor tenor del analito presente en una muestra que se puede detectar de manera confiable (35).

El Límite de Cuantificación. Es el menor tenor del analito en una muestra que se puede medir de manera cuantitativa con una cierta precisión y exactitud (35).

2.4 Marco Legal

2.4.1 Norma Técnica Peruana de la Leche (NTP 202.001.2010). D.S. 007-2017-MINAGRI. Decreto Supremo que aprueba el reglamento de la leche y subproductos lácteos, que consta de 65 artículos y 1 anexo. Las entidades competentes para la aplicación del mencionado reglamento son: Dirección General de Salud Ambiental e Inocuidad Alimentaria – DIGESA, el Servicio Nacional de Sanidad Agraria – SENASA, el Instituto Nacional de Defensa de la Competencia y de la Protección de la Propiedad Intelectual – INDECOPI, EL Centro Nacional de Alimentación y Nutrición – CENAN del Instituto Nacional de Salud, así como; gobiernos regionales y gobiernos locales. Se emite en la ciudad de Lima, el día 26 de junio del 2017 (36).

2.4.2 Decreto Legislativo 1062, Ley de Inocuidad Alimentaria. Diario oficial El Peruano, 28 de junio del 2008. Lima. Establece que la producción y comercialización de alimentos debe estar sujeta a vigilancia sanitaria por los órganos competentes en fin de garantizar su integridad (37).

2.4.3 Resolución Ministerial 372-2016 Minsa. La Dirección General de Salud Ambiental e Inocuidad Alimentaria, el 3 de junio del 2016 aprueba la NTS 120 MINS/DIGESA V 01, “Norma sanitaria que establece los límites máximos de residuos (LMR) para medicamentos de uso veterinario en los alimentos para consumo humano” la que está contenida y modificada en el DS1062. Apéndice 1 (37).

2.4.4 Codex alimentarius (FAO / OMS) normas internacionales de los alimentos. Se crea en Roma el 12 de julio de 1963. El Codex no trata temas relacionados con la sanidad animal salvo que los mismos tengan un impacto sobre la salud pública o la seguridad alimentaria (32).

2.5 Definición de términos

2.5.1 Mastitis: La mastitis bovina consiste en la inflamación de las glándulas mamarias o la ubre (23).

2.5.2 Leche cruda entera bovina: Es aquella que se expende sin ningún tratamiento, tal cual se ordeña y, por tanto, con una considerable dosis de microorganismos potencialmente peligrosos para el consumidor. 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 (36).

2.5.3 Antibióticos con efecto bactericida: Antibacterianos que matan las bacterias absolutamente (25).

2.5.4 Antibióticos con efecto bacteriostático: Antibacterianos que bloquean el crecimiento y reproducción de las bacterias (25).

2.5.5 Tiempo de carencia o tiempo de retiro: Tiempo transcurrido desde que el animal recibe la última dosis del fármaco hasta que el animal puede ser sacrificado para su consumo, o la leche o los huevos provenientes del animal pueden ir al mercado (27).

2.5.6 Metabolito o residuo farmacológico: Sustancias que pueden aparecer de manera no deseada en un alimento (leche y carne) como consecuencia del uso de medicamentos veterinarios, de productos fitosanitarios o también de sustancias prohibidas y que están presentes en el producto final (27).

2.5.7 Límite máximo de residuos (LMR): Niveles superiores legales permitidos de concentración de un residuo de un medicamento o un plaguicida en alimentos o piensos conforme con el Codex alimentario (32).

2.5.8 Subdosificación: Cuando se administra una dosis inferior a la que le corresponde según su área de superficie corporal (25).

2.5.9 Toxicidad: Los efectos agudos son aquellos que ocurren o se desarrollan rápidamente tras la administración de sustancias químicas (25).

2.6 Variables

Metabolitos de antibióticos en leche cruda bovina.

2.7 Operacionalización de las variables

Variable	Definición conceptual	Dimensión	Indicador	Item	Técnicas / Instrumentos
METABOLITOS DE ANTIBIÓTICOS EN LECHE CRUDA BOVINA	Sustancias que pueden aparecer de manera no deseada en un alimento (leche) como consecuencia del uso de medicamentos veterinarios o también de sustancias prohibidas y que están presentes en el producto final. (27)	PRESENCIA DE METABOLITOS DE ANTIBIÓTICOS BACTERICIDAS	BETALACTÁMICOS	PRESENCIA	OBSERVACIÓN CUESTIONARIO DELVOTEST®
				AUSENCIA	
			CEFALEXINA	PRESENCIA	
				AUSENCIA	
			CEFTIOFUR	PRESENCIA	
				AUSENCIA	
		NIVELES DE RESIDUALIDAD DE METABOLITOS DE ANTIBIÓTICOS BACTERICIDAS	BETALACTÁMICOS	NEGATIVO $R > 1,1$	OBSERVACIÓN CUESTIONARIO MILK SAFE 3 BTC®
				DÉBIL POSITIVO $0,9 \leq R \leq 1,1$	
				POSITIVO $R < 0,9$	
			CEFALEXINA	NEGATIVO $R > 1,1$	
				DÉBIL POSITIVO $0,9 \leq R \leq 1,1$	
				POSITIVO $R < 0,9$	
			CEFTIOFUR	NEGATIVO $R > 1,1$	
				DÉBIL POSITIVO $0,9 \leq R \leq 1,1$	
				POSITIVO $R < 0,9$	
PRESENCIA DE METABOLITOS DE ANTIBIÓTICOS BACTERIOSTÁTICOS	TETRACICLINAS		PRESENCIA	OBSERVACIÓN CUESTIONARIO DELVOTEST®	
			AUSENCIA		
NIVELES DE RESIDUALIDAD DE METABOLITOS DE ANTIBIÓTICOS BACTERIOSTÁTICOS	TETRACICLINAS		NEGATIVO $R > 1,1$	OBSERVACIÓN CUESTIONARIO MILK SAFE 3 BTC®	
		DÉBIL POSITIVO $0,9 \leq R \leq 1,1$			
		POSITIVO $R < 0,9$			

CAPÍTULO III

MARCO METODOLÓGICO

3.1 Área geográfica y ámbito de estudio

El estudio se realizó en el ámbito del Distrito de Cajamarca (específicamente campiña), perteneciente a la Provincia y Departamento del mismo nombre. El distrito de Cajamarca limita al sur con el distrito de San Juan y Magdalena, al sureste con el distrito de Llacanora y Baños del Inca, al suroeste con el distrito de Magdalena y Chetilla, al norte con la provincia de San Pablo, al noroeste con el distrito de Llacanora, con una superficie de 383.74 km², abarcando el 12.84% de la provincia a de Cajamarca.

La capital del distrito es la ciudad de Cajamarca que se encuentra emplazada a 2750 m.s.n.m, con una población estimada al 2015 de 246 536 habitantes y con una densidad demográfica de 492.14 hab. /km².

Cuenta con un clima lluvioso durante los meses de octubre a marzo, semi frío y húmedo. La principal base económica y productiva del distrito es principalmente la ganadería (el distrito cuenta con 17 460 vacunos) conformada por hatos ganaderos (centros de producción primaria), centros de acopio de producto primario y centros de expendio de leche cruda bovina (CENAGRO 2012).

3.2 Tipo y diseño de la investigación

La presente investigación tiene enfoque cuantitativo (se concentró en la detección de metabolitos de antibióticos de efecto bactericida y bacteriostático y la estimación de sus niveles de residualidad presentes en las muestras de leche cruda bovina analizada, usando métodos estadísticos y matemáticos para analizar los datos), con diseño no experimental (se enfocó en observar la presencia y los niveles de residuos de antibióticos en muestras de leche sin intervenir en el proceso de producción o adulterar las condiciones, lo que implicó observar y analizar este fenómeno sin intervenir ni manipular variables), de tipo descriptivo (el objetivo principal fue documentar y describir en forma objetiva la presencia y los niveles de residuos de antibióticos en las muestras de leche sin intervenir en el proceso. Observación directa) y de corte transversal (recopiló la prevalencia y las concentraciones de residuos de antibióticos en muestras de leche cruda bovina recolectadas de varios establecimientos de producción primaria, acopio y venta en un único punto en el tiempo o en un solo momento. Es una “instantánea” de la realidad).

3.3 Método de investigación

Hipotético (infirió si la presencia y los niveles de residualidad de los metabolitos de antibióticos en la leche estuvieron relacionadas con las prácticas de manejo), deductivo (implicó la aplicación de teorías o conceptos generales sobre la presencia y estimación de los niveles de concentración de residuos de antibióticos en leche, a situaciones específicas para llegar a conclusiones lógicas y precisas) y analítico (disgregó la presencia y estimación de los niveles de residualidad de metabolitos de antibióticos en leche, en sus componentes básicos, examinando cada parte por separado y luego los reunió para entender este en su totalidad).

3.4. Población, Muestra y Muestreo

3.4.1. Población

La población estuvo constituida por 100 establecimientos en los cuales se produce, acopia y expende la leche fresca, como producto primario, distribuidos en los diferentes puntos del distrito de Cajamarca 2024.

3.4.2. Muestra

Muestra censal, por conveniencia considerando al total de la población.

3.4.3. Muestreo

Se hizo un muestreo no probabilístico y no aleatorio, donde todos los recipientes de leche fresca de cada uno de los establecimientos seleccionados; de producción primaria, acopiadores y expendedores del producto para obtener la muestra del insumo a evaluar (Ver Anexos 12 y 13).

3.5 Criterios de inclusión y exclusión

3.5.1 Criterios de inclusión

Aquellos centros de producción, acopio y venta que cumplan los siguientes criterios de inclusión:

Centros de acopio de leche cruda bovina que están presentes en el distrito de Cajamarca.

Centros de expendio de leche cruda bovina que están presentes en el distrito de Cajamarca.

Hatos lecheros, como centros primarios de producción de leche cruda bovina presentes en el distrito de Cajamarca.

3.5.2 Criterios de exclusión

Ganaderías, centros de acopio y puntos de venta que no cumplan con los criterios de inclusión y no deseen participar en la investigación.

3.6 Unidad de análisis

Cada una de las muestras de leche que se producen, acopian y expenden en los centros o establecimientos de producción primaria y comercialización, respectivamente, en el distrito de Cajamarca y que cumplan los criterios de inclusión.

3.7 Técnicas e instrumentos de recolección de datos

3.7.1 Técnicas de investigación: Observación

La recopilación de datos mediante la percepción visual, permitió registrar eventos o comportamientos poco apropiados durante los procesos de producción, acopio y comercialización de leche ligados a la presencia de residuos de antibióticos en esta.

Como instrumentos, se usó una guía de observación en la cual se detalló estos eventos negativos condicionados por la mala praxis en el manejo de antibióticos de uso pecuario; y también la cámara que permitió registrar mediante imágenes estas eventualidades observadas.

3.7.2 Técnicas de investigación: Encuesta

Como instrumento se utilizó un cuestionario modificado (Ver apéndice 5) del formato oficial emitido por el SENASA para la recolección de muestras (Ver apéndice 4), el cual está constituido por 16 preguntas dicotómicas y 4 preguntas politómicas.

3.8 Procedimientos para la recolección de datos

3.8.1 Procedimientos durante la fase de campo

Antes de iniciar con la investigación se presentó formalmente a través de la carta de referencia emitida por la Escuela de Posgrado (Ver apéndice 1), ante los establecimientos particulares o públicos, ya establecidos en el ámbito de estudio, que se encargan de la producción, del acopio y comercialización directa de la leche fresca cruda bovina, con las cuales se coordinó en primera instancia y en forma presencial, el desarrollo de un cuestionario, el cual es una modificación del acta de toma de muestra (Ver Apéndice 5), emanado por el Servicio Nacional de Sanidad Agraria – SENASA (Ver Apéndice 4), ente normativo y fiscalizador y en coordinación con la Dirección de Insumos Pecuarios e Inocuidad Alimentaria (órgano dependiente de la institución en mención).

En dicho cuestionario y acta se consignó, no sin antes requerir su participación en el estudio a través del consentimiento informado (Ver Apéndices 2 y 3); datos generales del propietario (a), ubigeo, datos de la muestra y una breve encuesta puntualmente centrado en preguntas que hacen hincapié en el conocimiento o no sobre el uso racional de quimioterápicos, tipos de fármacos usados, límites máximos permisibles (LMP), los períodos de carencia de antibióticos y si reciben o no capacitaciones que versan sobre el tema.

Luego de haber realizado este trámite absolutamente necesario por obvias razones éticas, se les explicó meticulosamente el procedimiento para la toma de muestras de la secreción láctea motivo de la investigación.

3.8.2 Procedimientos durante la toma de muestras

El volumen de cada muestra fue de 30 mL de leche fresca cruda bovina, las cuales fueron extraídas en las condiciones más asépticas posibles, provenientes de porongos de aluminio, producto de la colecta grupal. Estas en un número de 100, fueron colectadas en recipientes estériles de vidrio adecuados para la conservación de esta y así evitar su ulterior contaminación. Estas se codificaron o rotularon para su identificación y se transportaron para el examen pertinente, en cadena de frío en previsión que la leche es un producto perecible.

Estas muestras se obtuvieron de los puntos de producción primaria, acopio y expendio (ya sea formales e informales).

El muestreo se realizó con intervalos de 2 a 3 días.

El análisis de las referidas muestras se efectuó en el ambiente debidamente adaptado para la misma por parte del profesional ejecutor del presente trabajo de investigación, quien adquirió previamente los kits de Delvotest® y Milk Safe 3 BTC® para detectar la presencia y estimar los niveles de residualidad de metabolitos de antibióticos la leche cruda bovina.

Los resultados se consignaron en formatos establecidos, para luego proceder a su procesamiento bajo el amparo de los programas estadísticos SPSS, EXCEL y EPIDAT 4,2.

Se redactó el informe respectivo.

3.8.3 Instrumentos de detección de metabolitos de antibióticos en leche

3.8.3.1 DELVOTEST- T. El Delvotest es un método cualitativo diseñado para identificar la presencia o ausencia de antibióticos en la leche. El análisis se basa en observar cambios en la actividad de las bacterias presentes en la leche.

El proceso general es el siguiente:

Preparación de la muestra: Se prepara el material a utilizar: Incubadora, pipeta de extracción, los túbulos con el agar englobando la bacteria *Bacillus stearothermophilus* var. *Calidolactis* y las muestras de leche contenidas en los frascos de vidrio previamente esterilizados y rotulados.

Rotulación. Se retira la protección de aluminio de dichos tubos, se los identifica en concordancia con su muestra de leche respectiva. Se toma la muestra con la pipeta desechable, oprimiendo completamente el émbolo distal de la misma e introduciendo aproximadamente 1 centímetro de su punta en la secreción láctea y se introduce en el agar reactivo que contiene bacterias sensibles a los antibióticos.

Incubación: La mezcla se deja incubar durante un período de tiempo específico (195 minutos), a una temperatura controlada (64°C). Si no hay antibióticos, las bacterias crecerán durante la incubación.

Lectura de resultados: Trascurrido el tiempo de incubación, se efectúa la lectura. Un crecimiento bacteriano normal (tonalidad amarilla) indica la ausencia de antibióticos, mientras que una inhibición o reducción en el crecimiento (tonalidad púrpura) sugiere la presencia de antibióticos. Una tonalidad intermedia (amarillo/púrpura) infiere la presencia de sustancias antibacterianas a una concentración al o por debajo del límite de detección de la prueba.

En resumen, el Delvotest permite detectar residuos de antibióticos mediante la observación indirecta del crecimiento bacteriano, asegurando así la calidad y seguridad de la leche para el consumo.

3.8.3.2 MILK SAFE 3 BTC. Test de detección semi cuantitativa de residuos de antibióticos Betalactámicos (incluida la Cefalexina y ceftiofur) y Tetraciclinas, en leche.

Descripción del proceso:

Preparación de la muestra: Se prepara el material a utilizar: Incubadora, porta pipetas, pipeta de extracción (200 µL), micro pocillos con el reactivo, cintas o tiras reactivas, lectora y las muestras de leche contenidas en los frascos de vidrio previamente esterilizados y rotulados.

Rotulación. Se identifica los micro pocillos en concordancia con su muestra de leche respectiva. Se toma la muestra con la pipeta desechable, pulsando con la porta pipetas, extrayendo la secreción láctea y la que se introduce en el micro pocillo, homogenizando la mezcla unas 5 a 10 veces.

Incubación: La mezcla se introduce en la incubadora y se deja incubar durante un período de tiempo específico (5 minutos), a una temperatura controlada (40°C) introduciendo simultáneamente en la misma, las tiras reactivas.

Lectura de resultados: Trascurrido el tiempo de incubación, se efectúa la lectura. Se extraen las cintas reactivas de los micro pocillos. Del extremo distal de las mismas se retiran la almohadilla y en esa dirección se inserta en la lectora, la cual en la aplicación instalada con antelación ya sea en el aparato móvil (celular) o computador, se procede a generar el resultado instantáneo y específico para los antibióticos referidos en la prueba según la tabla contigua.

Tabla 3. Esquema de interpretación de resultados de Milk Safe 3 BTC

TEST	INTERPRETACION VALOR R	RESULTADO DE ANALISIS	SENSIBILIDAD BTC BETALÁCTAMICOS	SENSIBILIDAD BTC TETRACICLINAS (OXITETRACICLINAS)	SENSIBILIDAD BTC CEFTIOFUR	SENSIBILIDAD BTC CEFALEXINA
Negativo	$R > 1,1$	La muestra de leche no contiene antibióticos o contiene antibióticos en el nivel inferior que los límites de detección.				
Débil Positivo	$0,9 \leq R \leq 1,1$	La muestra de leche contiene antibióticos cerca del límite de detección.	$\leq 4 \mu\text{g/l}$ $3.8 \mu\text{g/l}$	$\leq 100 \mu\text{g/l}$ $80-100 \mu\text{g/l}$	$\leq 100 \mu\text{g/l}$ $90-100 \mu\text{g/l}$	$\leq 100 \mu\text{g/l}$ $90-100 \mu\text{g/l}$
Positivo	$R < 0,9$	La muestra de leche contiene antibióticos cerca del límite de cuantificación.	$< 4 \mu\text{g/l}$ $2.5-3.5 \mu\text{g/l}$	$< 100 \mu\text{g/l}$ $60-80 \mu\text{g/l}$	$< 100 \mu\text{g/l}$ $90 \mu\text{g/l}$	$< 100 \mu\text{g/l}$ $90 \mu\text{g/l}$

3.9 Validez y confiabilidad de los instrumentos

La confiabilidad se basó en el acta de toma de muestras, el cuál es un documento oficial emitido por el SENASA, Organismo Público Descentralizado (OPD) adscrito al MINAGRI (Ministerio de Agricultura).

Para la validez del instrumento, se referenció con el criterio de jueces (Ver Apéndice 6).

3.10 Técnicas de procesamiento y análisis de datos

Se usaron los programas SPSS Statistics 28, Excel 2016 y Epidat 4,2.

Los datos se ordenaron en MS Excel en el que se realizó el recuento de cada caso, el cálculo de los porcentajes y el intervalo de confianza al 95%. Adicionalmente, se agruparon por grupos de antibióticos y según el nivel de procedencia de las muestras de leche (productor, acopiador y comercialización) para identificar mediante Chi Cuadrado posible asociación del nivel de procedencia con la presencia de antibióticos en leche. De manera similar, se aplicó la prueba exacta de Fisher para identificar posible influencia de la presentación de antibióticos según el mecanismo de acción (bactericida o bacteriostático).

3.11 Criterios éticos

Confidencialidad de los resultados.

Veracidad de los resultados. Se aprovecharon los mismos con la finalidad de alcanzar el objetivo de alcanzar prácticas sustentables en el uso de la antibioterapia veterinaria.

Justicia. Generar la capacidad de discernir entre lo permitido y no permitido para que la praxis en el tratamiento medicamentoso pecuario no vulnere la salud pública como un derecho prioritario e inalienable.

Hacer el bien como sinónimo de respeto y justiciabilidad.

CAPÍTULO IV

RESULTADOS Y DISCUSIÓN

4.1 Presentación de resultados

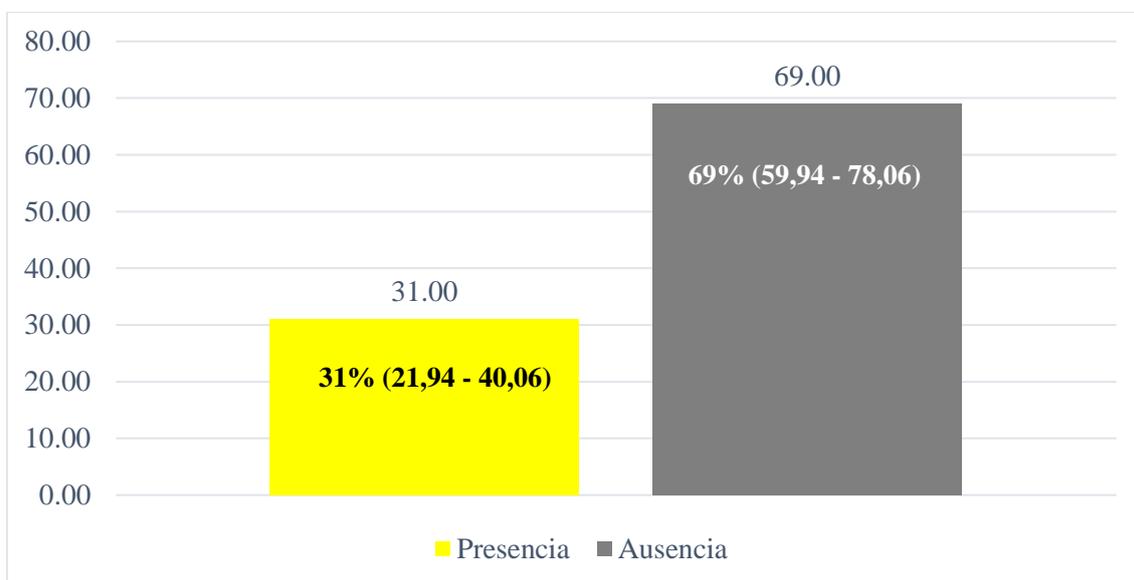


Figura 1. Presencia de metabolitos de antibióticos en leche cruda bovina producida, acopiada y comercializada en la campaña del distrito de Cajamarca – 2024

Fuente: Delvotest® SP – NT

Con el objetivo de detectar la presencia de metabolitos de antibióticos en la leche cruda bovina producida, acopiada y comercializada en la campaña del distrito de Cajamarca - 2024, se recolectaron 100 muestras de leche en centros de producción primaria, acopio y puntos de expendio en dicho ámbito de estudio. Las muestras fueron analizadas mediante la prueba Delvotest® SP – NT (método cualitativo), encontrando que el 31% [IC95% \pm 9.06] de ellas contenían residuos de antibióticos, mientras que en el 69% de las mismas no se encontraron remanentes de los quimioterápicos (Figura 1).

Análisis, interpretación y discusión de resultados

Figura 1. Aunque la mayoría de los estudios realizados para detectar presencia de residuos de antibióticos en leche siempre convergen en investigaciones descriptivas, cuantitativas y de corte transversal, existen diferencias sustanciales. **Madougou et al.** (12), reporta una trazabilidad significativamente menor que la nuestra (9,9%). **Martínez et al.**

(2) y **Huaranca F** (19), informan una positividad a la presencia de quimioterápicos en el orden del 20% en sus respectivas investigaciones. **Puma S** (16), al analizar muestras de leche cruda, encontró una residualidad del 12%. Por su parte, **Condori V** (17), en un estudio de igual envergadura, identificó que el 26% de las muestras fueron positivas, sin cumplir con los parámetros establecidos por la Norma Técnica Peruana (NTP).

Los resultados de este estudio (31% de residualidad), al contrastarse con los antecedentes, destacan dos factores clave para las altas tasas de positividad: el incumplimiento de los períodos de retiro y el uso excesivo de antibióticos, lo que vulnera las normativas vigentes (28). Es crucial señalar que un producto tan fundamental para la alimentación humana, como lo es la leche, debe estar libre de estos contaminantes emergentes (antibióticos).

Tabla 4. Niveles de residualidad de metabolitos de antibióticos bactericidas; en leche cruda bovina producida, acopiada y comercializada en la campaña del distrito de Cajamarca – 2024

Antibiótico	Muestras	Resultado	Recuento		IC95%
	N		N	%	
Betalactámicos	100	Negativo	81	81%	73,31 – 88,69
		Débil positivo	3	3%	0,00 – 6,34
		Positivo	16	16%	8,81 – 23,19
Cefalexina	100	Negativo	99	99%	97,05 – 100
		Débil positivo	0	0%	0,00 – 0,00
		Positivo	1	1%	0,00 – 2,95
Ceftiofur	100	Negativo	99	99%	97,05 – 100
		Débil positivo	0	0%	0,00 – 0,00
		Positivo	1	1%	0,00 – 2,95

Fuente: Milk Safe 3BTC™

IC: Intervalo de confianza

Mediante la prueba Milk Safe 3BTC™ se estimaron los niveles de residualidad de metabolitos de antibióticos de efecto bactericida en la leche cruda bovina producida, acopiada y comercializada en la campaña del distrito de Cajamarca - 2024. Los resultados indicaron que, de las 31 muestras de leche positivas a antibióticos, el 19% correspondieron principalmente a Betalactámicos. La residualidad estimada para cefalexina y ceftiofur fue del 1% respectivamente, asociada a otros fármacos (Tabla 1).

Análisis, interpretación y discusión de resultados

Tabla 4. El 19% de residuos de Betalactámicos cuantificado el presente estudio es comparable al 23% reportado por **Vanegas N (4)**, aunque inferior al 30% encontrado por **Duy J (14)** en su investigación. A nivel nacional, **Huamán G (5)** y **Choque D (15)** reportan prevalencias de 7,3% y 1,4% respectivamente, para estos antibióticos de efecto bactericida. En el ámbito regional, **Vásquez J (6)** obtuvo un resultado de 13% de positividad para los Betalactámicos. La identificación de los metabolitos de antibióticos presentes en leche cruda bovina y la medición de sus niveles de residualidad es crucial, ya que la presencia de estos compuestos puede representar un riesgo para la salud humana.

El consumo de residuos de antibióticos puede causar reacciones agudas y crónicas debido a su toxicidad (25) (27) o contribuir a la aparición de resistencias antimicrobianas (28). Las consecuencias de estos niveles de residualidad están estrechamente relacionadas con procesos de bioacumulación y biomagnificación de estas sustancias (22). Estudios recientes estiman que el 10% de la población humana es hipersensible a los Betalactámicos, lo que incrementa el riesgo asociado al consumo de leche con altos tenores de este contaminante (28).

La vigilancia zoonosológica, crucial para el cumplimiento de las normativas que abordan este grave problema, debe centrarse no solo en la salud pública, sino también en garantizar nuestro derecho a consumir productos de calidad. Esto, a su vez, contribuye a la competitividad del mercado pecuario tanto a nivel nacional como internacional.

Tabla 5. Niveles de residualidad de metabolitos de antibióticos bacteriostáticos; en leche cruda bovina producida, acopiada y comercializada en la campaña del distrito de Cajamarca – 2024

Antibiótico	Muestras	Resultado	Recuento		IC95%
	N		N	%	
Oxitetraciclina	100	Negativo	88	88%	81,63 – 94,37
		Débil positivo	0	0%	0,00 – 0,00
		Positivo	12	12%	5,63 – 18,37

Fuente: Milk Safe 3BTC™

IC: Intervalo de confianza

A través de la prueba Milk Safe 3BTC™, se determinaron los niveles de residualidad de metabolitos de antibióticos bacteriostáticos en la leche cruda bovina producida, recolectada y comercializada en la campaña del distrito de Cajamarca - 2024. Los resultados revelaron una trazabilidad del 12% para las oxitetraciclinas.

Análisis, interpretación y discusión de resultados

Tabla 5. El presente estudio reporta un nivel de residualidad del 12% para Oxitetraciclina. **Madougou A et al.** (12) informa una cifra alarmante del 86,7% para este compuesto. Nuestros resultados superan en 10 veces los encontrados por **Matailo F et al.** (1), quienes reportaron un 0,9%, aunque **Duy J** (14) encontró casi el doble del reporte de esta investigación, con un 22%. En el ámbito nacional, **Choque D** (15) en Cusco y **Vásquez J** (6) en Chota-Cajamarca informan niveles de 10,1% y 16%, respectivamente.

Diversos estudios científicos han demostrado que las Oxitetraciclinas atraviesan la membrana placentaria y se bioacumula en huesos y dientes del embrión en desarrollo, evidenciando el eminente riesgo al que se exponen las mujeres en estado de gravidez cuando consumen leche con alto niveles de metabolitos de este antibiótico, por su nefasto poder teratogénico (28).

El uso de este medicamento fuera de las indicaciones establecidas por la etiqueta (ELDU) contribuye a su alta residualidad. Su administración inapropiada, ya sea por no ser el tratamiento de primera elección en una enfermedad tan prevalente como lo es la mastitis en vacas en producción, o por no respetarse el tiempo de espera (5 a 10 días dependiendo

de la formulación), es una de las principales causas. Los productores primarios, al buscar evitar pérdidas económicas, suelen no acatar estos períodos de abstinencia. Este problema sanitario se agrava debido a la falta de disponibilidad inmediata de un profesional sanitario, lo que lleva a los propietarios de predios lecheros a asumir funciones de médicos veterinarios sin la formación científica necesaria.

Tabla 6. Porcentaje (%) de las muestras de leche con presencia de antibióticos, clasificadas según su origen y destino, en la ciudad de Cajamarca.

Grupo	Subtotal	General		Bet		Cefa		Ceft		Oxit	
		+	%	+	%	+	%	+	%	+	%
Productor Primario G	15	3	20,00	1	6,67	0	0,00	0	0,00	2	13,33
Productor Primario N	20	6	30,00	4	20,00	1	5,00	0	0,00	2	10,00
Productor Primario S1	16	0	0,00	0	0,00	0	0,00	0	0,00	0	0,00
Productor Primario S2	20	6	30,00	4	20,00	0	0,00	0	0,00	2	10,00
Acopiador Quesero	11	6	54,55	5	45,45	0	0,00	0	0,00	1	9,09
Programa Social	2	0	0,00	0	0,00	0	0,00	0	0,00	0	0,00
Acopiadores Informal	2	2	100,00	0	0,00	0	0,00	1	50,00	2	100,00
Venta ambulatoria	14	8	57,14	5	35,71	0	0,00	0	0,00	3	21,43
Total	100	31	31,00	19	19,00	1	1,00	1	1,00	12	12,00

Fuente: Milk Safe 3BTC®

*Positivo

Bet: betalactámico, Cefa: cefalexina; Ceft: ceftiofur; oxit: oxitetraciclina

Según el origen y destino de la leche, los mayores niveles de residuos de antibióticos se encontraron en las muestras tomadas de venta ambulatoria. De las 14 muestras de este subgrupo, el 57,14% resultaron positivas a la presencia de metabolitos de antibióticos. En estas mismas muestras, se detectaron los mayores porcentajes de Betalactámicos y Oxitetraciclinas, con un 35,71% y un 21,43%, respectivamente (Tabla 3).

Análisis, interpretación y discusión de resultados

Tabla 6. El 57,14% de presencia de metabolitos de antibióticos encontrados en el subgrupo de venta ambulatoria, el 100% en acopiador I y el 54,12% en acopiador Q reflejan la informalidad que caracteriza la cadena de comercialización de la leche cruda, en el ámbito de estudio. Esta problemática también se observa en los informes de **Vásquez J** (38), quien reporta una positividad del 29% en centros de expendio, y **Noa S** (18), quien detecta un alarmante 43% de presencia de residuos de antibacterianos en centros de acopio. En contraste, **Butovskaya E** (13) informa una tasa anual de positividad de solo 0,08%, gracias a los rigurosos estándares de control en este vital y esencial alimento.

La formalización del negocio lechero requiere con urgencia la implementación de normativas claras y rigurosas que regulen la producción primaria. La presencia de metabolitos de antibióticos en la leche cruda debe ser reconocida y tipificada como un fraude alimentario, debido a los riesgos que representa para la salud pública y la seguridad alimentaria. Actualmente, las medidas como la retención del producto resultan ineficaces, ya que rara vez se aplican con rigurosidad. Como consecuencia, la leche contaminada con remanentes de quimioterápicos sigue ingresando al mercado a través de canales informales, especialmente acopiadores y vendedores informales que operan al margen de la regulación. Dado que la contaminación se origina principalmente en los centros de producción, y no en los puntos de acopio o venta, es imperativo establecer mecanismos de control en el origen y sanciones penales más estrictas para los responsables directos de estas prácticas. La ausencia de un marco legal sólido favorece la impunidad y perpetúa la informalidad en la cadena lechera.

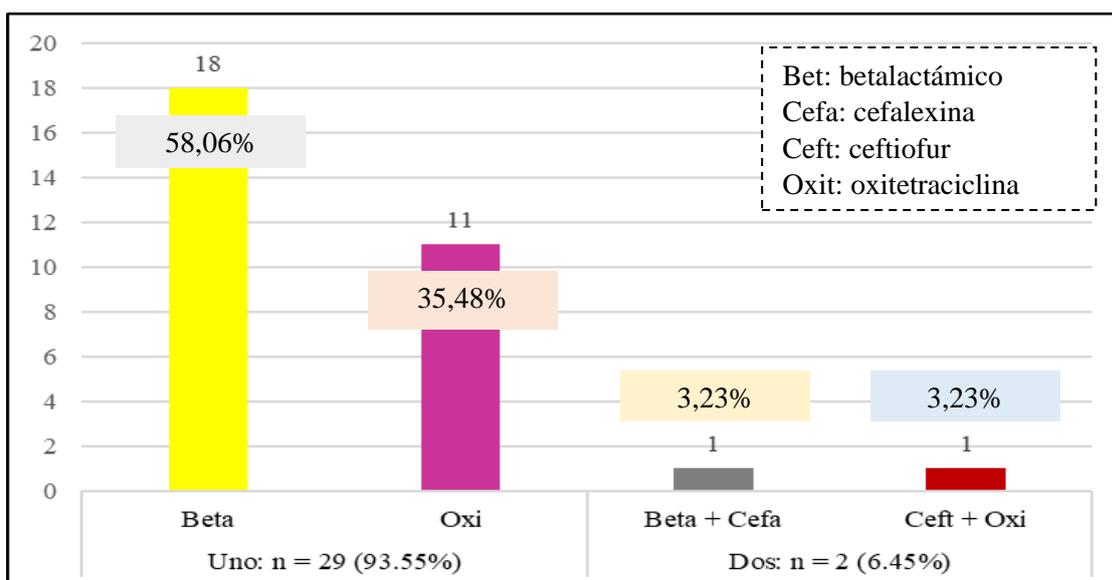


Figura 2. Presentación de antibióticos en las muestras de leche colectadas en la ciudad de Cajamarca

Fuente: Milk Safe 3BTC

Aunque la mayoría de las muestras de leche contenían un solo tipo de antibiótico (93,55%), dos muestras presentaron dos tipos de antibióticos simultáneamente, lo que representó el 6,45% del total, aunque en menor proporción (Figura 2).

Análisis, interpretación y discusión de resultados

Figura 2. El 3,23% encontrado en la asociación de betalactámico con cefalexina y en la combinación de ceftiofur con oxitetraciclina, respectivamente, confirma la informalidad en la prescripción de los antibióticos de uso pecuario.

Aunque la primera asociación es sinérgica (25), refleja el intento fallido y desmedido, tanto del profesional sanitario como del propietario del establo lechero, de acortar los períodos de convalecencia de los bovinos afectados. Este enfoque fomenta el uso simultáneo de múltiples antibióticos y sus respectivas dosis sin considerar las consecuencias sobre cómo estos se excretan, metabolizan o eliminan a través de la leche, decantando en niveles elevados de residuos. Por otro lado, la segunda combinación es completamente antagónica (25), lo que agrava aún más el problema de la residualidad de antibióticos en la leche.

CONCLUSIONES

1. De las 100 muestras evaluadas que conforman el total de la población en estudio, se detectó que el 31% de las mismas presenta residuos de antibióticos en leche cruda bovina producida, acopiada y comercializada en el distrito de Cajamarca 2024.
2. El 19% de residualidad pertenece a antibióticos de efecto bactericida especialmente Betalactámicos.
3. El 12% de residualidad pertenece a antibióticos de efecto bacteriostáticos especialmente Oxitetraciclinas.

RECOMENDACIONES Y/O SUGERENCIAS

1. Se sugiere a los ganaderos

Seguir escrupulosamente las instrucciones del Médico Veterinario en cuanto al uso apropiado y racional de los antibióticos en el ganado vacuno.

Respetar los periodos de carencia o de espera establecidos para cada antibiótico.

Mantener registros precisos y detallados en lo referente al uso de los quimioterápicos.

Capacitaciones permanentes sobre el uso adecuado de antibióticos de uso veterinario.

2. Se sugiere a los centros de acopio y expendio

Implementar controles de calidad para detectar la presencia de residuos de antibióticos en leche. Capacitaciones complementarias enfocada en esta sensible problemática.

Realizar muestreos regulares para detectar la presencia de metabolitos de antibióticos en leche.

3. Se sugiere al personal sanitario

Estandarizar el uso por parte de los profesionales Médicos Veterinarios, la emisión de actas de compromiso (Ver Anexo 11) para crear conciencia sobre el respeto irrestricto de los periodos de retiro de antibióticos en leche cruda bovina y que este documento no solo tenga carácter informativo sino también punitivo en aquellos centros de producción primaria que incumplan la norma legal vigente.

4. Se sugiere a las autoridades regulatorias

Establecer una normativa apropiada a nuestra realidad, la misma que debe ser clara y precisa en el uso racional de antibióticos de prescripción veterinaria.

Capacitar en forma permanente al personal inspector para que puedan identificar y manejar adecuadamente los casos en los que se advierte la presencia de antibióticos en la leche.

Monitoreo y vigilancia zoonosanitaria en forma permanente sobre este álgido problema. Labor ejecutada en forma intersectorial conformada por los entes estatales normativos y fiscalizadores (SENASA), Municipalidad y profesionales de la práctica privada como canal especializado en este tipo de labores.

Crear una Institución de Vigilancia de inocuidad Alimentaria con rango jerárquico que institucionalice normas y castigos a los infractores.

5. Se sugiere a los consumidores

Exigir a los entes normativos y fiscalizadores, se implementen controles estrictos de calidad en las diferentes aristas que conforman la cadena de producción, acopio y comercialización de la leche, adquiriendo así un producto inocuo y nutritivo.

6. Se sugiere a la Universidad Nacional de Cajamarca

Establecer alianzas con productores, acopiadores y comercializadores de leche; para coordinar programas integrales de capacitación y control sobre la presencia de antibióticos en la secreción láctea de vacunos en producción.

Colaborar con otras instituciones, como el Ministerio de Salud, Municipalidad Provincial o Distrital o el Servicio Nacional de Sanidad Agraria (SENASA), para compartir información y recursos sobre el álgido problema que representa la presencia de metabolitos de antibióticos en leche. Publicar estos resultados en revistas científicas y difundirlos a la comunidad académica y a los productores y consumidores, es de una necesidad imperiosa y urgente.

Realizar estudios continuos y de impacto sobre la presencia de residuos de antibióticos en leche y su efecto en la salud pública y la industria láctea.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Matailo S, Zaruma J, Moncada R. Determinación de antibióticos en leche cruda bovina en el centro de acopio de la parroquia Ludo, cantón Sígsig. [artículo de investigación]. Cuenca, Ecuador. Facultad de Química Farmacéutica, Universidad Católica de Cuenca. 2023. <https://doi.org/10.33262/anatomiadigital.v6i3.1.2658>
2. Martínez G, Suarez V, Carabajal R, Vilte F, Tomecek M, Delgado J. Residuos de antibióticos en leche recolectada de tambos y comercios del Valle de Lerma. [artículo de investigación]. Salta, Argentina. Ciencia Veterinaria. 2023. <https://doi.org/10.19137/cienvet202426101>
3. Pérez L, Lepe M, Stormont M. Exploración de betalactámicos, tetraciclinas y sulfonamidas en leche fluida ultrapasteurizada en Ciudad de Guatemala. [artículo de investigación]. Guatemala. Universidad de San Carlos de Guatemala. 2024. <https://doi.org/10.5377/revminerva.v7i3.18903>
4. Vanegas N, Saballos E. Evaluar presencia de antibacterianos en la leche cruda de vacas, en fincas del departamento de Boaco, Nicaragua. [tesis de licenciatura]. Camoapa, Nicaragua. Universidad Nacional Agraria, UNA Camoapa. 2023. <https://repositorio.una.edu.ni/4721/>
5. Huamán G. Residuos de Betalactámicos, Sulfonamidas y Tetraciclinas en leche de vaca que se expende en la Provincia de Cusco. [tesis de licenciatura]. Cusco, Perú. Universidad Nacional de San Antonio Abad del Cusco. 2024. <https://repositorio.unsaac.edu.pe/handle/20.500.12918/9695>
6. Vásquez Guevara J. Antibióticos betalactámicos y tetraciclinas en la leche cruda comercializada en los mercados de la ciudad de Chota-Cajamarca. [tesis]. Cajamarca. UNC de Cajamarca. 2019. <http://hdl.handle.net/20.500.14074/3134>
7. Malapy E. Evaluación de la presencia de residuos de antibióticos en leche cruda acopiada y del plan de control en la Región Cajamarca. [tesis de maestría]. Cajamarca. Unidad de Posgrado de la Facultad de Ingeniería en Ciencias Pecuarias, Universidad Nacional de Cajamarca. 2024. <http://hdl.handle.net/20.500.14074/6906>
8. Mattár S, et al. Detección de antibióticos en leches: un problema de salud pública. [artículo de investigación]. Bogotá (Montería), Colombia. Instituto de Investigaciones Biológicas del Trópico, Facultad de Medicina Veterinaria, Univ. de Córdoba. 2009. <http://www.redalyc.org/articulo.oa?id=42217814009> scielosp.org, pubmed.ncbi.nlm.nih.gov, redalyc.org
9. Garzón E, Ruiz Sánchez A. Estudio sobre el conocimiento del manejo de la leche con residuos farmacológicos en las ganaderías de una vereda del municipio de Ubaté

- [tesis]. Bogotá. Universidad La Salle. 2015. https://ciencia.lasalle.edu.co/medicina_veterinaria/100/repositorio.uniatlantico.edu.co
10. Organización Panamericana de la Salud / Organización Mundial de la Salud. La resistencia antimicrobiana pone en riesgo la salud mundial. [informe técnico institucional]. Washington, DC, Estados Unidos. Oficina Regional para las Américas de la OMS. 2021. <https://www.paho.org/es/noticias/3-3-2021-resistencia-antimicrobiana-pone-riesgo-salud-mundial> (paho.org)
 11. Sachi SS, Ferdous J, Sikder MH, Hussani SMAK. Residuos de antibióticos en leche: pasado, presente futuro. [Artículo de investigación]. Bangladésh. Universidad de Bangladésh de Profesionales de la Salud (UBPS). 2019. <https://doi.org/10.5455/javar.2019.f355>
 12. Morou AM, Mahaman Sani A, Adamou H, Sidikou R, Rabe MM, Chaibou MS, et al. Encuesta sobre la presencia de residuos de antibióticos en muestras de leche cruda en seis sitios del estanque lechero de Niamey-Níger. [estudio descriptivo]. Niamey, Nigeria. Universidad de Abdou Moumouni de Niamey; Laboratoire Central de l'Élevage. Niamey. 2019. <https://doi.org/10.14202/vetworld.2019.1970-1974> (pubmed.ncbi.nlm.nih.gov, researchgate.net)
 13. Butovskaya E, Russo M, Roncada P, Benedetti S, Morandi S. Detección de residuos de antibióticos en leche cruda bovina en Lombardía-Italia: ensayo de inhibición del crecimiento microbiano e integración de la técnica LC-HRMS para un seguimiento preciso. [artículo científico]. Lombardía, Italia. Istituto Zooprofilattico Sperimentale della Lombardia e dell'Emilia Romagna "Bruno Ubertini" (IZSLER). 2023. <https://doi.org/10.1016/j.heliyon.2023.e14872>.
 14. Tenasaca DJ. Determinación de antibióticos betalactámicos, tetraciclinas y sulfonamidas en leche cruda obtenida de pequeños productores. [tesis de licenciatura]. Cuenca, Ecuador. Universidad Politécnica Salesiana. 2020. <https://dspace.ups.edu.ec/handle/123456789/19195>
 15. Choque Quispe D, Chávez J, Mamani J, Huamaní M. Residuos de betalactámicos y tetraciclinas en leche fresca adquirida por comités de vaso de leche de los distritos de San Jerónimo y Andahuaylas-Apurímac. [artículo de investigación], Perú. Rev Investig Vet Perú. 2020. <http://dx.doi.org/10.15381/rivep.v31i3.18432>.
 16. Puma Apaza S. Determinación de residuos de antibióticos en leche fresca comercializada en Sicuani-Puno. [Tesis]. Puno. Universidad Nacional del Altiplano. 2020. <https://repositorio.unap.edu.pe/handle/20.500.14082/19318>

17. Condori Huamán V. Detección de residuos de antibióticos y calidad de la leche fresca comercializada en la ciudad del Cuzco. [tesis]. Cuzco: Universidad Nacional San Antonio Abad del Cuzco, Facultad de Ciencias Agrarias, Escuela Profesional de Zootecnia; 2020. <http://hdl.handle.net/20.500.12918/5069>.
18. Matheus Noa S. Determinación de residuos de antibióticos (sulfamidas, quinolonas y aminoglucósidos) en la leche cruda en los Distritos de Pichigua y Pomacanchi en la Región Cuzco. [tesis]. Cuzco, Perú. Universidad San Antonio Abad. 2023. https://repositorio.unsaac.edu.pe/bitstream/handle/20.500.12918/8055/253T20230613_TC.pdf
19. Huaranca Sosa F. Determinación cualitativa de residuos de antibióticos betalactámicos en leche fresca bovina en la Microcuenca del Distrito de Taraco-Puno. [tesis]. Puno. Universidad Nacional del Altiplano. 2018. <http://tesis.unap.edu.pe/handle/20.500.14082/9047>
20. Guevara Ordoñez I, Amaya López A. Seguridad alimentaria y la teoría del bienestar: Óptimo de Pareto [Investigación teórica]. Quito. Universidad Central del Ecuador. 2013. <https://www.camjol.info/index.php/REICE/article/view/18108>
21. Mamaní C, Pérez L, Gómez R. Calidad y Seguridad Alimentaria. [Tesis de maestría]. Cusco. Universidad Nacional San Antonio Abad del Cuzco. 2024. <https://repositorio.unsaac.edu.pe/handle/123456789/1234>
22. Carriquiriborde P. Principios de Ecotoxicología. [libro]. Ciudad de La Plata, Argentina. Universidad de La Plata (EDULP). 2021. <https://libros.unlp.edu.ar/index.php/unlp/catalog/book/210>.
23. Corbellini C. La mastitis bovina y su impacto sobre la calidad de la leche. [Informe técnico]. Pergamino. Instituto Nacional de Tecnología Agropecuaria (INTA). 1993. <https://www.example.com/enlace-directo>
24. Albanese Hernández C, Riba Martínez F, Rojas Quintuprai S. Características organolépticas de la leche y su influencia en el consumo por los adultos mayores en Santiago de Chile. [Tesis de maestría]. Santiago de Chile. Universidad Gabriela Mistral. 2024. <https://repositorio.ugm.cl/handle/123456789/123>
25. Tamargo Menéndez J. Antibióticos de uso veterinario y su relación con la seguridad alimentaria y salud pública [discurso académico]. Madrid, España. Academia de Ciencias Veterinarias .2007.https://racve.es/files/2013/03/contenido_racve_11584208032013.pdf
26. Paredes V. Farmacología Veterinaria II. [Libro]. Managua, Nicaragua. Editronic S.A. 2024. <https://www.example.com/farmacologia-veterinaria>

27. Villar D, et al. Aproximación al tema de residuos de antimicrobianos y antiparasitarios en leche. Límites permisibles y tiempo de retiro. [monografía técnica]. Medellín, Colombia. Facultad de Ciencias Agrarias, Universidad de Antioquia.2012.<https://revistas.udea.edu.co/index.php/biogenesis/article/view/3260> 24 (Revistas UdeA, Revistas UdeA)
28. Khalifa H, et al. Residuos de medicamentos veterinarios en la cadena alimentaria: una amenaza emergente para la salud pública: fuentes, métodos analíticos, impactos en la salud y medidas preventivas. [revisión]. Emiratos Árabes Unidos. United Arab Emirates University (Departamentos de Medicina Veterinaria y ARIFSID). 2024. <https://doi.org/10.3390/foods13111629> (mdpi.com, pubmed.ncbi.nlm.nih.gov, research.uaeu.ac.ae)
29. Widiastuti R, et al. Residuos de tetraciclina en leche fresca de vaca de tres distritos de Indonesia: evaluación de la presencia y exposición alimentaria. [Artículo de investigación]. Indonesia.VetWorld.2023. <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC10750746/>
30. Martínez Yañez R. Bioética, inocuidad y bienestar animal: Producción de carne y leche. [Investigación teórica]. Guanajuato, México. Universidad de Guanajuato; 2016.https://www.researchgate.net/publication/303313599_Bioetica_Inocuidad_y_Bienestar_Animal_Produccion_de_carne_y_leche
31. Gutiérrez C, Revolorio M. Determinación de residuos de antibióticos β -lactámicos en leche cruda de vaca en una procesadora de lácteos ubicada en la Ciudad de Guatemala. [Tesis de licenciatura]. Ciudad de Guatemala. Universidad de San Carlos de Guatemala, Facultad de Medicina Veterinaria y Zootecnia, Escuela de Medicina Veterinaria. 2017. <https://repositorio.usac.edu.gt/8002/>
32. FAO/OMS. Codex Alimentarius: leche y productos lácteos. [Normas alimentarias]. Roma. Organización de las Naciones Unidas para la Alimentación y la Agricultura. 2011. <http://www.fao.org/3/a-i2085s.pdf>
33. Autoridad Europea de Seguridad Alimentaria (EFSA). Reglamento (UE) 37/2010 sobre sustancias farmacológicamente activas y su clasificación en cuanto a los límites máximos de residuos en alimentos de origen animal. [Reglamento]. Diario Oficial de la Unión Europea. 2009. <https://eur-lex.europa.eu/eli/reg/2010/37/oj>
34. Carrión A. Validación de método de screening para la cuantificación de residuos de antibióticos tetraciclina en leche cruda. [Tesis]. Guayaquil. Escuela Politécnica. 2021. <https://www.dspace.espol.edu.ec/handle/123456789/12345>

35. Instituto Nacional de Defensa de la Competencia y de la Protección de la Propiedad Intelectual (INDECOPI). Norma Técnica Peruana NTP 202.193: Leche y productos lácteos. [Norma técnica]. Lima. Comisión de Normalización y de Fiscalización de Barreras Comerciales no Arancelarias. 2010. <https://www.indecopi.gob.pe/documents/20181/359890/NTP+202.193.pdf>
36. Ministerio de Salud del Perú, Dirección General de Salud Ambiental (DIGESA). NTS N° 120-MINSA/DIGESA-V.01: Norma técnica que establece los límites máximos de residuos para medicamentos de uso veterinario en los alimentos para consumo humano. [Norma técnica]. Lima. Ministerio de Salud; 2016. <https://www.digesa.minsa.gob.pe/normas/NTS-120-2016.pdf>
37. Hernández Chamorro J, García López M, Rodríguez Paz A. Determinación de la calidad composicional y residuos de antibióticos betalactámicos en leche cruda expendida en el sector urbano del Municipio de Ipiales. [artículo científico]. Colombia. Revista Veterinaria. 2010. <https://revistas.unal.edu.co/index.php/remeve/article/view/12345>
38. Noa Lima E. Evaluación de la presencia de residuos de antibióticos y quimioterapéuticos en leche en Jalisco-México. [Estudio analítico]. La Habana, Cuba. Rev. Animal. 2009. <https://www.revistaejemplo.org/articulo123>
39. Martínez Herrera D. Determinación de residuos de antibióticos betalactámicos y tetraciclinas en leche cruda en productores de Cooproleche-Guatemala. [Tesis de licenciatura]. Guatemala. Universidad de San Carlos de Guatemala, Facultad de Medicina Veterinaria y Zootecnia. 2009. <https://www.repositorio.usac.edu.gt/gt>
40. Echandi Areas M, et al. Residuos de penicilina en leche bovina en Costa Rica. [artículo científico]. San José, Costa Rica. Universidad de Costa Rica. 2000. <https://www.scielo.sa.cr/cr>
41. Aguilar Quiroz L. Residuos de antibióticos en leche cruda de vaca comercializada y su relación con las características físico-químicas en el Distrito de Tacna-2019. [tesis de licenciatura]. Tacna. Universidad Nacional Jorge Basadre Grohmann. 2020. <http://repositorio.unjbg.edu.pe/handle/UNJBG/4127>
42. Fernandini Castillo C. Determinación de la presencia de antimicrobianos en leche cruda ofertada al público en el distrito de Trujillo - La Libertad. [tesis de licenciatura]. Trujillo. Universidad Privada Antenor Orrego. 2017. Disponible en: [URL repositorio UPAO]
43. Primo Márquez N. Determinación de antibióticos por cromatografía líquida acoplada a espectrometría de masa en tándem (LC-MS/MS) en leche cruda de vaca en el

- Distrito de Baños Lauricocha-Huánuco. [tesis de licenciatura]. Huánuco. Universidad Hermilio Valdizán. 2015. <https://hdl.handle.net/20.500.13080/691>
44. Castillo Rengifo JM. Determinación de residuos de antibióticos y carga microbiana de la leche cruda, que se expende en la ciudad de Iquitos-2013. [tesis de licenciatura]. Iquitos. Universidad Nacional de la Amazonía Peruana. 2025. <http://repositorio.unapiquitos.edu.pe/handle/20.500.12737/4682>
45. Fasanando Chimoy H. Presencia de antibióticos en leche fresca que consume la población del Distrito de Trujillo. Noviembre-diciembre 2010. [tesis de licenciatura]. Trujillo. Universidad Nacional de Trujillo. 2011. <https://dspace.unitru.edu.pe/items/7dfe4ae6-55ca-4da9-8b4e-47a8021f9475>
46. Guerrero DM, Motta GR, Gamarra BG, Benavides ER, Roque AM, Salazar ME. Detección de residuos de antibióticos β -lactámicos y tetraciclinas en leche cruda comercializada en el Callao. [revista en línea]. Callao. 2025. <https://revistasinvestigacion.unmsm.edu.pe/index.php/farma/article/view/3401>
47. Chuquiruna Chuquimango MA. Evaluación del programa de gestión de residuos de insumos químicos en la inocuidad de leche fresca en la región Cajamarca 2012 – 2015. [tesis de maestría]. Cajamarca. Universidad Nacional de Cajamarca. 2022. <http://hdl.handle.net/20.500.14074/5632>
48. Ávila Tellez S, et al. Anatomía y fisiología de la glándula mamaria. México. Facultad de Medicina Veterinaria y Zootecnia UNAM. 2001.
49. Gobierno Regional de Cajamarca. Agencia Agraria Noticias. Cajamarca: Gore Cajamarca. 2025. Disponible en: sitio web oficial de la Agencia Agraria del Gobierno Regional de Cajamarca.

ANEXOS

Tabla 7. Presencia y asociación de residuos de antibióticos según el sector de procedencia de las muestras de leche en la ciudad de Cajamarca.

Grupo	Resultado	Productor*	Acopiador**	Comercialización***	p
General	Positivo	15	8	8	0.004 [#]
	Negativo	56	7	6	
Betalactámico	Positivo	9	5	5	0.041 [#]
	Negativo	62	10	9	
Cefalexina	Positivo	1	0	0	NA
	Negativo	70	15	14	
Ceftiofur	Positivo	0	1	0	NA
	Negativo	71	14	14	
Oxitetraciclina	Positivo	6	3	3	0.348
	Negativo	65	12	11	

*Productores Primarios: S1, S2, N y G

**Acopiadores: I, PS y Q

***Comercialización: Venta Ambulatoria

#Significativo (Chi Cuadrado, $p < 0.05$)

Se identificó que la variable, presencia de residuos de antibióticos en leche cruda bovina, estuvo asociada en general con todos los grupos según su procedencia, ya sean productores, acopiadores o comercializadores ($p < 0.05$). Además, se observó que solo el antibiótico tipo Betalactámico presentó una asociación significativa con la presencia de residuos en la leche (Tabla 4).

NA: No aplica. Los grupos no fueron incluidos en el análisis estadístico debido a la ausencia de variabilidad (frecuencias de 0 en una categoría). Estos resultados se presentan únicamente como descriptivos.

El valor $p < 0.05$ significó que la relación observada es estadísticamente significativa, lo que indicó que hay una alta probabilidad de que la asociación no sea fruto del azar.

Tabla 7. El estudio encontró que la presencia de residuos de antibióticos en la leche cruda bovina está asociada con los distintos actores involucrados en el proceso de producción de la leche, como los productores, acopiadores y comercializadores. En resumen, la conclusión señala que factores relacionados con la producción y comercialización de la leche influyen en la presencia de estos residuos, siendo los antibióticos Betalactámicos

los más prevalentes. Los porcentajes reportados por **Duy J** (14) y **Vásquez J** (6), con valores de 30% y 13% respectivamente, no solo confirman este hallazgo, sino que también reflejan el incremento global en la prescripción de estos compuestos bactericidas.

A nivel mundial, los residuos de betalactámicos son los más comúnmente detectados en la leche. En diversas regiones del mundo, se han reportado cifras alarmantes sobre la presencia de antibióticos en la leche, alcanzando hasta un 91,11% para betalactámicos (3). En nuestra realidad local, el consumo de Betalactámicos ha superado al de otros fármacos, como las Oxitetraciclinas, que hace 7 u 8 años eran utilizadas masivamente. Factores como la reducción de su costo, inicialmente elevada, gracias a la importación de principios activos más baratos desde China e India, han contribuido a que los Betalactámicos se conviertan en productos más accesibles y populares, no solo entre los profesionales sanitarios, sino también entre los productores de leche.

Tabla 8. Recuento de las muestras de leche con residuos de antibióticos según mecanismo de acción del antibiótico.

Acción	Negativo	Positivo			<i>p</i>
		Recuento	Porcentaje	IC95%	
Bactericida*	81	19	19%	11.31 - 26.69	0.241 ^{NS}
Bacteriostático**	88	12	12%	5.63 - 18.37	

*Betalactámicos, cefalexina y ceftiofur

**Oxitetraciclina

^{NS} No significativo (Prueba exacta de Fisher, $p < 0.05$)

En cuanto al mecanismo de acción de los antibióticos encontrados, tres de ellos fueron de acción bactericida (19%) y uno de acción bacteriostático (12%). Aunque la mayoría de los casos correspondieron a los antibióticos bactericidas, no se observó una asociación estadística significativa ($p > 0.05$) (Tabla 5).

No obstante, lo relevante de la interpretación es que **no se encontró una asociación estadística** entre el tipo de acción (bactericida o bacteriostática) y alguna variable significativa, como la presencia de residuos de antibióticos en la leche u otros factores. El valor $p > 0.05$ significa que no existe una relación significativa entre el mecanismo de acción y la variable estudiada, lo que implica que cualquier diferencia observada podrían haber sido consecuencia del azar, en lugar de una relación real y consistente.

En resumen, la mayoría de los antibióticos encontrados en la leche son bactericidas, pero no se encontró una asociación estadística significativa entre el tipo de acción del antibiótico y otros factores medidos en el estudio.

Tabla 8. El 19% y 12% de residuos encontrados en nuestro estudio para bactericidas y bacteriostáticos, respectivamente, nos llevan a concluir que predominan los antibióticos que destruyen las bacterias, lo que sugiere que, en los casos estudiados, los antibióticos empleados son principalmente los de acción bactericida. Esta misma conclusión es compartida por **Duy J** (14) y **Huamán G** (5).

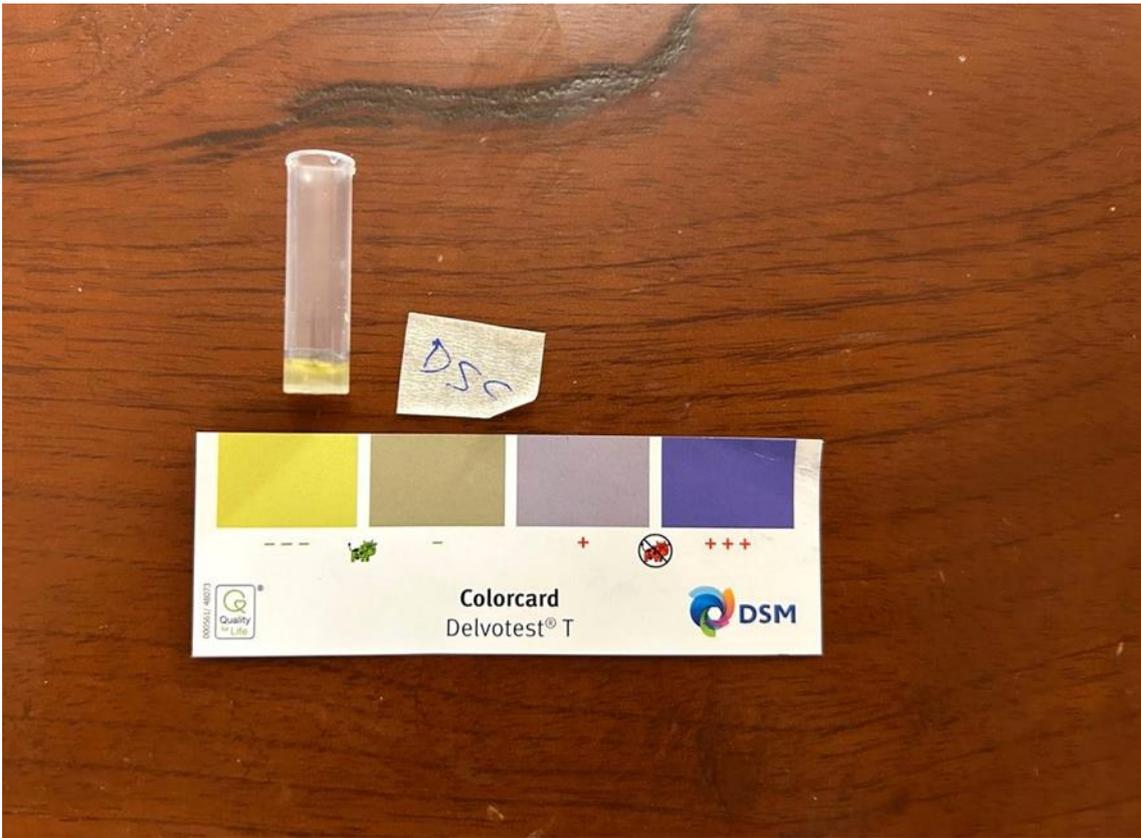
A nivel global, los residuos de Betalactámicos son los más frecuentes en la leche, con un 36,54%, seguidos por las Tetraciclinas, con un 14,01% (3). Además de las condiciones que favorecen el uso frecuente de estos bactericidas, mencionadas en la tabla 4, se debe señalar que las capacitaciones dirigidas a los distintos actores del mercado de la leche (productores, acopiadores y comercializadores) han influido en el uso de estos fármacos. como tratamientos específicos contra la mastitis, la enfermedad más común en el ganado bovino en producción, donde los gérmenes Gram +, sensibles a este tipo de antibióticos, son los más comúnmente implicados y son sensibles a este tipo de drogas.

antibióticos	LMR en leche (µg/kg)	antibióticos	LMR en leche (µg/kg)
Penicilina bencil	4	gentamicina	200
ampicilina	4	Neomicina	1500
amoxicilina	4	Espiramicina	200
tetraciclina	100	tilocina	100
oxitetraciclina	100	Eritromicina	40
clortetraciclina	100	colistina	50
Estreptomina	200	ceftiofur	100
Dihidroestreptomina	200		

Anexo 1. NTS 120 MINSA/DIGESA V 01, “Norma Sanitaria que establece los Límites Máximos de Residuos (LMR) para medicamentos de uso veterinario en los alimentos para consumo humano”.



Anexo 2. DELVOTEST- T. Es una prueba de amplio espectro que identifica el rango más amplio de LMR de antibióticos.



Anexo 3. Negativo PRUEBA DELVOTEST®



Anexo 4. Débil Negativo PRUEBA DELVOTEST®



Anexo 5. Débil Positivo PRUEBA DELVOTEST®



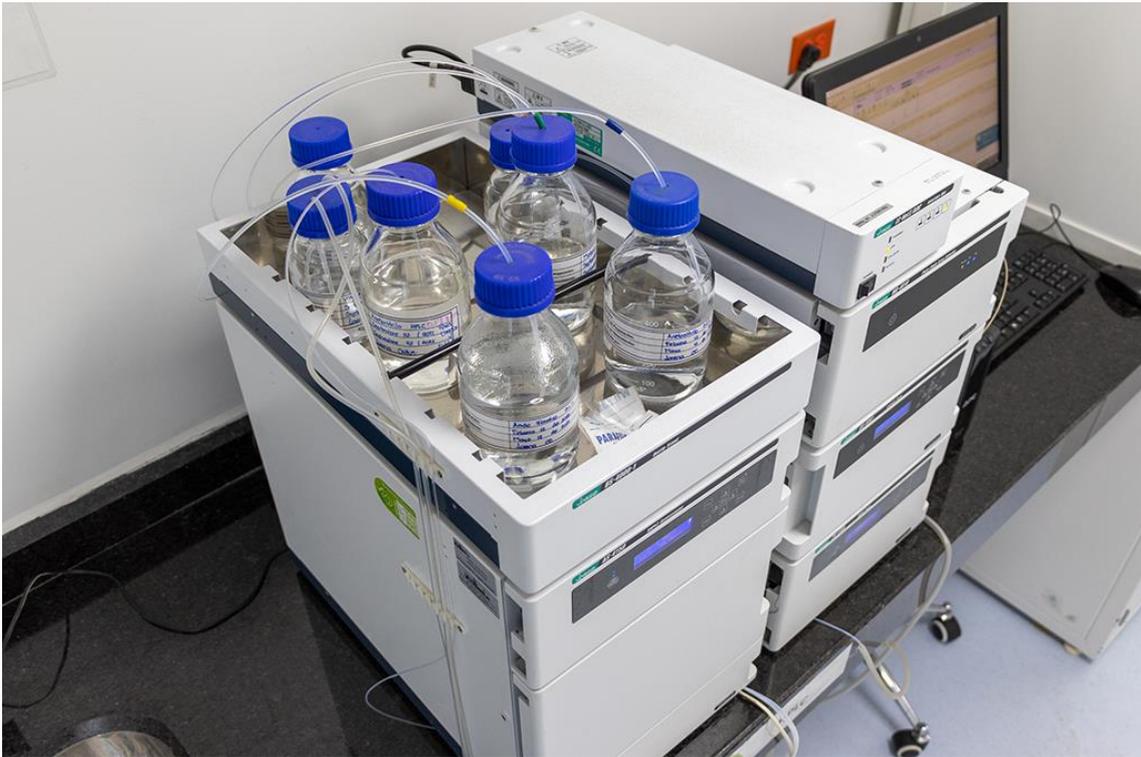
Anexo 6. Positivo PRUEBA DELVOTEST®



Anexo 7. MILK SAFE™ BTC. Test de detección cuantitativa de residuos de antibióticos Betalactámicos (incluida la Cefalexina) y Tetraciclinas. MILK SAFE™ BTS. Test de detección cuantitativa de residuos de antibióticos Betalactámicos, tetraciclinas, macrólidos y sulfonamidas

<div style="text-align: center;">  Test negativo MilkSafe™ 3BTC </div>			<div style="text-align: center;">  Test positivo MilkSafe™ 3BTC </div>		
Date and time	14.11.24 17:41		Date and time	14.11.24 17:32	
Flow Id	268		Flow Id	260	
Route	ELADIO QUISPE HUACCHA		Route	PEDRO LLANOS CALDERÓN	
User			User		
Reader serial number	PR21110162		Reader serial number	PR21110162	
Annotation			Annotation	Control Positivo	
Beta-lactams	2.16	Negativo ✓	Beta-lactams	1.05	Positivo ✗
Cephalexin	2.58	Negativo ✓	Cephalexin	2.25	Negativo ✓
Ceftiofur	2.31	Negativo ✓	Ceftiofur	2.08	Negativo ✓
Tetracyclines	2.29	Negativo ✓	Tetracyclines	2.93	Negativo ✓

Anexo 8. Test negativo y positivo PRUEBA MILK SAFE 3BTC®



Anexo 9. CROMATOGRAFÍA HPLC. Técnica analítica que permite separar mezclas complejas de sustancias de procedencia diversa, con el propósito de identificarlas y cuantificarlas.



MF LIDER
E.I.R.L.

Nº 000004



Rp. _____

Indicaciones _____

MF LIDER E.I.R.L.
Jc. Puno N° 371
Cajamarca
Celular: (076) 976 967710
E-mail: MFLIDER1405@hotmail.com



Anexo 10. Receta Médica



MF LIDER
E.I.R.L.

Nº 000452



ACTA DE COMPROMISO

Yo,, *Proveedor de la Ruta*: de Nestle, con Código; me comprometo a no enviar la leche de mis animales tratados con el antibiótico por espacio de días a sugerencia de mi Asistente de campo; sometiendome a las sanciones establecidas al incurrir en el incumplimiento de estas normas.

PROVEEDOR TITULAR O MIEMBRO DEL GRUPO

NOMBRE: _____

D.N.I. _____

MF LIDER E.I.R.L.
Jc. Puno N° 371
Cajamarca
Celular: (076) 976 967710
E-mail: MFLIDER1405@hotmail.com



MF



Anexo 12. Recopilando información con el instrumento de recolección de datos (1), consentimiento informado (2), muestreo en productores primarios (3) y acopiadores intermedios (4)



Anexo 13. Muestreo en venta ambulatoria

APÉNDICES



Universidad Nacional de Cajamarca
Licenciada con Resolución del Consejo Directivo N° 080 - 2018 - SUNEDU/CD.
Escuela de Posgrado
Creada con Resolución Rectoral N° 22056-90 UNC



"Año del Bicentenario, de la consolidación de nuestra Independencia, y de la conmemoración de las heroicas batallas de Junín y Ayacucho"

Cajamarca, 08 de noviembre de 2024

CARTA N° 049-2024-DEPG-UNC

Señores:

Centros de Producción Primaria (ganaderos),
puntos de venta (ambulatorio) y centros de acopio.

PRESENTE

De mi consideración:

Es grato dirigirme a usted, con la finalidad de hacerle llegar mi cordial saludo y al mismo tiempo presentarle al **Sr. Jorge Ricardo León Cáceres**, alumno del Programa de Maestría en Ciencias, Mención: Salud Pública, quien se encuentra desarrollando su tesis titulada: **"Detección de metabolitos de antibióticos en leche cruda bovina, acopiada y comercializada en la campaña del distrito de Cajamarca - 2024"**. En tal sentido, mucho le agradeceré, tenga a bien brindar las facilidades del caso para que el mencionado profesional, pueda recolectar información, con la finalidad de contribuir con dicha investigación.

Agradezco anticipadamente por la atención que le brinde al presente y aprovecho la oportunidad para reiterar a usted las muestra de mi consideración y estima.

Atentamente



UNIVERSIDAD NACIONAL DE CAJAMARCA
ESCUELA DE POSGRADO
[Firma]
Dra. Leticia N. Zavala González
DIRECTORA

c.c.
- Archivo
LZG/sdn

Apéndice 1. Carta de presentación emitida por la Escuela de Posgrado UNC.

**DETECCIÓN DE METABOLITOS DE ANTIBIÓTICOS EN LECHE
CRUDA BOVINA, ACOPIADA Y COMERCIALIZADA EN LA
CAMPIÑA DEL DISTRITO DE CAJAMARCA – 2024.**

DECLARACIÓN DE CONSENTIMIENTO INFORMADO

D. /Dña., de años y con DNI n°

Manifiesto que he leído y entendido el cuestionario adjunto al acta de toma de muestra, que se me ha entregado, que he respondido las preguntas que me surgieron sobre el trabajo de investigación en referencia y que he recibido información suficiente sobre el mismo.

Comprendo que mi participación es totalmente voluntaria, que puedo retirarme del estudio cuando quiera sin tener que dar explicaciones y sin que esto repercuta en mis responsabilidades.

Presto libremente mi conformidad para participar en el Proyecto de Investigación titulado “DETECCIÓN DE METABOLITOS DE ANTIBIÓTICOS EN LECHE CRUDA BOVINA, ACOPIADA Y COMERCIALIZADA EN LA CAMPIÑA DEL DISTRITO DE CAJAMARCA – 2024”.

He sido también informado/a de que mis datos personales serán protegidos e incluidos en un fichero que deberá estar sometido a la confidencialidad y con las garantías de la Ley 25326 referidos a la protección de las personas físicas en lo que respecta al tratamiento de datos personales, promulgada en octubre del año 2000.

Tomando ello en consideración, OTORGO mi CONSENTIMIENTO para cubrir los objetivos especificados en el proyecto.

Cajamarca de de 20

Apéndice 2. Declaración de consentimiento informado.

CONSENTIMIENTO INFORMADO PARA EL ESTUDIO:

Título del Proyecto: DETECCIÓN DE METABOLITOS DE ANTIBIÓTICOS EN LECHE CRUDA BOVINA, ACOPIADA Y COMERCIALIZADA EN LA CAMPIÑA DEL DISTRITO DE CAJAMARCA – 2024.

Investigador Principal: M.V. Jorge Ricardo León Cáceres

Yo,

(Nombre y apellidos en MAYÚSCULAS)

Declaro que:

- He leído el cuestionario que me han facilitado.
- He podido formular las preguntas que he considerado necesarias acerca del estudio.
- He recibido información adecuada y suficiente por el investigador abajo indicado sobre:
 - Los objetivos del estudio y sus procedimientos.
 - Los beneficios e inconvenientes del estudio.
 - Que mi participación es voluntaria y altruista
 - El procedimiento y la finalidad con que se utilizarán mis datos personales y las garantías de cumplimiento de la legalidad vigente.
 - Que en cualquier momento puedo revocar mi consentimiento (sin necesidad de explicar el motivo y sin que ello afecte a mi atención médica) y solicitar la eliminación de mis datos personales.
 - Que tengo derecho de acceso y rectificación a mis datos personales.

CONSIENTO EN LA PARTICIPACIÓN EN EL PRESENTE ESTUDIO

SÍ NO

(marcar lo que corresponda)

Para dejar constancia de todo ello, firmo a continuación:

Fecha

Firma.....

Nombre investigador

Firma del investigador.....

APARTADO PARA LA REVOCACIÓN DEL CONSENTIMIENTO

Yo,

.....

revoco el consentimiento de participación en el proceso, arriba firmado.

Firma y Fecha de la revocación

INSTRUMENTO DE RECOLECCIÓN DE DATOS



UNIVERSIDAD NACIONAL DE CAJAMARCA

ESCUELA DE POSGRADO

PROGRAMA DE MAESTRÍA EN CIENCIAS

MENCIÓN: SALUD PÚBLICA

TÍTULO DE LA TESIS

DETECCIÓN DE METABOLITOS DE ANTIBIÓTICOS EN LECHE CRUDA BOVINA, ACOPIADA Y COMERCIALIZADA EN LA CAMPIÑA DEL DISTRITO DE CAJAMARCA – 2024.

TESISTA: M.V. JORGE RICARDO LEÓN CÁCERES

OBJETIVO GENERAL

Detectar la presencia y positividad de metabolitos de antibióticos en leche cruda bovina, acopiada y comercializada, en la campiña del distrito de Cajamarca – 2024 y contrastar con los Límites Máximos Permitidos (LMP) según el Codex Alimentario.

ACTA DE TOMA DE MUESTRA

DATOS DEL PROPIETARIO

01	N° Solicitud (N° Cadena de custodia)	
02	Fecha toma de muestra	
03	Propietario de la muestra /establecimiento	
04	RUC/DNI	
05	Dirección	
06	Correo	
07	Teléfono	
08	Tipo de muestreo	Control <input checked="" type="checkbox"/> Vigilancia <input checked="" type="checkbox"/>

CUESTIONARIO

Este cuestionario tiene como objetivo recopilar información básica sobre el uso de antibióticos en la producción de leche.

Los datos obtenidos serán utilizados para mejorar las buenas prácticas en el uso racional de la antibioterapia y reducir el riesgo de emisión de residuos (metabolitos) de quimioterápicos en la leche.

Sírvase, por favor, marcar con un aspa (X) en la respuesta que usted considera pertinente, o en su defecto; detallar, si lo estima necesario.

USO DE ANTIBIÓTICOS

01	¿Conoce usted el concepto de antibiótico?	Si	<input type="checkbox"/>	No	<input type="checkbox"/>
	¿Qué es?				
02	¿Utiliza antibióticos en su ganado?	Si	<input type="checkbox"/>	No	<input type="checkbox"/>
03	¿Qué tipo de antibióticos utiliza?				
	Nombre:				
	Dosis:				
04	¿Para que propósitos utiliza antibióticos?				
	Enfermedades a tratar:				
05	¿Cuál es la frecuencia y duración del tratamiento con antibióticos?				
	Frecuencia:				
	Duración:				
06	¿Cuenta con cuaderno de aplicaciones?	Si	<input type="checkbox"/>	No	<input type="checkbox"/>
07	¿Utiliza la dosis recomendada en la etiqueta?	Si	<input type="checkbox"/>	No	<input type="checkbox"/>
08	¿Sabe usted que los antibióticos se excretan a través de la leche en forma de metabolitos o residuos?	Si	<input type="checkbox"/>	No	<input type="checkbox"/>
09	¿Conoce usted el concepto de metabolito o residuo?	Si	<input type="checkbox"/>	No	<input type="checkbox"/>
	¿Qué es?				
10	¿Conoce usted el concepto de periodo de retiro?	Si	<input type="checkbox"/>	No	<input type="checkbox"/>
	¿Qué es?				
11	¿Respeta el periodo de carencia/retiro?	Si	<input type="checkbox"/>	No	<input type="checkbox"/>
12	¿Conoce el concepto de límite máximo de residuos (LMR)?	Si	<input type="checkbox"/>	No	<input type="checkbox"/>
	¿Qué es?				
13	¿Utiliza Buenas Prácticas Pecuarias (BPP)?	Si	<input type="checkbox"/>	No	<input type="checkbox"/>
14	¿Conoce que antibióticos, su uso está prohibido o restringido, por ley, en el país?	Si	<input type="checkbox"/>	No	<input type="checkbox"/>
	¿Cuáles?				
15	Últimas tres aplicaciones (antibiótico)				
	Nombre del antibiótico	Ingrediente activo (si se conoce)	Dosis	Fecha de aplicación	

CONOCIMIENTOS Y PRÁCTICAS	
16	¿Ha recibido capacitación o asesoramiento sobre el uso de antibióticos en vacunos? Si <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/>
17	¿Conoce los riesgos asociados al uso irracional e indiscriminado de antibióticos en la producción de leche? Si <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/>
¿Cuáles?	
18	¿Tiene conocimiento sobre las regulaciones y normas sobre el uso de antibióticos en la producción de leche? Si <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/>
DISPOSICIÓN A PARTICIPAR	
19	¿Está dispuesto a participar en un programa de monitoreo de residuos de antibióticos en leche? Si <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/>
20	¿Está dispuesto a proporcionar muestras de leche para su análisis y detectar si existe o no, la presencia de residuos de antibióticos? Si <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/>

Observaciones:

.....

.....

Responsable toma de muestra

Nombre

DNI

.....

Representante del establecimiento

Nombre

DNI

Cuestionario adaptado del formato de Acta de Toma de Muestra, emitido por el Servicio Nacional de Sanidad Agraria (SENASA), a través de su Dirección de Insumos Agropecuarios e Inocuidad Alimentaria.

Apéndice 5. Instrumento de recolección de datos modificado



INFORME DE VALIDACIÓN POR JUICIO DE EXPERTOS

Estimado profesional, siendo conocedor(a) de su extraordinaria trayectoria solicito su participación para la validación del presente instrumento para recojo de información, siendo éste un requisito solicitado en toda investigación. Por ello adjunto a este formato el instrumento y el cuadro de operacionalización de variables. Agradezco por anticipado su especial atención.

1. NOMBRE DEL JUEZ	JERSON EDGAR MENDOZA ESTELA
2. PROFESIÓN	MEDICO VETERINARIO
TITULO Y/O GRADO ACADÉMICO OBTENIDO	MAESTRÍA EN SALUD PÚBLICA
ESPECIALIDAD	II ESPECIALIDAD EN MEDICINA Y URUGIA EN P.A.
EXPERIENCIA PROFESIONAL (en años)	24 AÑOS
INSTITUCIÓN DONDE LABORA	UNIVERSIDAD NACIONAL DE CAJAMARCA
CARGO	DOCENTE
3. TÍTULO DE LA INVESTIGACIÓN:	DETECCIÓN DE METABOLITOS DE ANTI BIÓTICOS EN LECHE CRUDA BOVINA, ACELADA Y COMERCIALIZADA EN EL DISTRITO DE CAJAMARCA - 2024.
4. NOMBRE DEL TESISISTA:	M.V. JORGE RICARDO LEÓN CORDERO
5. OBJETIVO GENERAL DE LA INVESTIGACIÓN	DETECTAR LA PRESENCIA POSITIVA DE ANTI BIÓTICOS EN LECHE CRUDA BOVINA, ACELADA Y COMERCIALIZADA EN EL DISTRITO DE CAJAMARCA - 2024 Y ESTABLECER LOS NIVELES DE CONTAMINACIÓN DE LOS ELEMENTOS METABOLITOS (LML) SEGUN EL CODIGO ALIMENTARIO.

7. ASPECTOS DE VALIDACIÓN

Valoración: 0= Debe mejorarse 1= Poco adecuado 2= Adecuado

CRITERIO	INDICADORES	VALORACIÓN
CLARIDAD	Es formulado con lenguaje claro y coherente para el entrevistado. El vocabulario es apropiado al nivel educativo de las unidades de estudio	2
OBJETIVIDAD	Está expresado en indicadores o preguntas precisas y claras	2
ORGANIZACIÓN	Los ítems/preguntas presentan una organización lógica y clara	2
CONSISTENCIA	Responde a los objetivos, a las variables/objeto de estudio	2

COHERENCIA	Existe coherencia entre la variable/objeto de estudio e indicadores/marco teórico. Los ítems corresponde a las dimensiones u objeto de estudio que se evaluarán	1
RESULTADO DE VALIDACIÓN		9

Calificación: Aceptado: (7-10 puntos) Debe mejorarse: (4-6 puntos)
Rechazado: (<3 puntos)



3. SUGERENCIAS

(Realizar todas las anotaciones, críticas o recomendaciones que considera oportunas para la mejora del instrumento)

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....

Fecha

Cajamarca, 15 de 05 de 2024

M.V. Jerson E. Mendoza Estela
CHVP: 4007

Firma y sello del juez experto



INFORME DE VALIDACIÓN POR JUICIO DE EXPERTOS

Estimado profesional, siendo conocedor(a) de su extraordinaria trayectoria solicito su participación para la validación del presente instrumento para recojo de información, siendo éste un requisito solicitado en toda investigación. Por ello adjunto a este formato el instrumento y el cuadro de operacionalización de variables. Agradezco por anticipado su especial atención.

1. NOMBRE DEL JUEZ	Branda Ivon Góngora Loza
2. PROFESIÓN	Lic. Biología y Nutrición
TÍTULO Y/O GRADO ACADÉMICO OBTENIDO	Master en Gobierno y Salud en Salud
ESPECIALIDAD	
EXPERIENCIA PROFESIONAL (en años)	24 años
INSTITUCIÓN DONDE LABORA	Dirección Regional de Salud Cajamarca
CARGO	Coord. de la Est. Sanit. de Aliment. y Nut. Salud.
3. TÍTULO DE LA INVESTIGACIÓN:	DETECCIÓN DE METABOLITOS DE ANTIOTIPIICOS EN LECHE CUCA BRUNDA, BICIGRADA Y COPIRECAU (2019), EN EL SISTEMA DE CAJAMARCA - 2021
4. NOMBRE DEL TESIS:	M. V. Jorge Ricardo León Cáceres
5. OBJETIVO GENERAL DE LA INVESTIGACIÓN	NOTICIA DEL RENDIMIENTO Y PRODUCCIÓN DE METABOLITOS DE ANTIOTIPIICOS EN LECHES CUCA BRUNDA, BICIGRADA Y COPIRECAU EN EL SISTEMA DE CAJAMARCA - 2021

7. ASPECTOS DE VALIDACIÓN

Valoración: 0= Debe mejorarse 1= Poco adecuado 2= Adecuado

CRITERIO	INDICADORES	VALORACIÓN
CLARIDAD	Es formulado con lenguaje claro y coherente para el entrevistado. El vocabulario es apropiado al nivel educativo de los unidades de estudio	2
OBJETIVIDAD	Está expresado en indicadores o preguntas precisas y claras	2
ORGANIZACIÓN	Los ítems/preguntas presentan una organización lógica y clara	2
CONSISTENCIA	Responde a los objetivos, a las variables/objeto de estudio	2
COHERENCIA	Existe coherencia entre la variable/objeto de estudio e indicadores/ítem teórico. Los ítems corresponden a las dimensiones u objeto de estudio que se evaluarán	1
RESULTADO DE VALIDACIÓN		9

Calificación: Aceptado: (7-10 puntos) Debe mejorarse: (4-6 puntos) Rechazado: (<3 puntos)



3. SUGERENCIAS

(Realizar todas las anotaciones, críticas o recomendaciones que considere oportunas para la mejora del instrumento)

.....

.....

.....

Fecha

Cajamarca, 13 de Agosto de 2021

GOBIERNO REGIONAL CAJAMARCA
DIRECCIÓN REGIONAL DE SALUD
LIC. BRANDA I. GÓNGORA LOZA
COORDINADORA DE LA INVESTIGACIÓN

Firma y sello del juez experto



INFORME DE VALIDACIÓN POR JUICIO DE EXPERTOS

Estimado profesional, siendo conocedor(a) de su extraordinaria trayectoria solicito su participación para la validación del presente instrumento para fines de información, siendo éste un requisito solicitado en toda investigación. Por ello adjunto a este formato el instrumento y en cuadro de apreciación de variables. Agradezco por anticipado su especial atención.

3. NOMBRE DEL ASESOR	Enrique Santiago Chlón Huamán
4. PROFESIÓN	Médico Veterinario
TÍTULO Y O GRADO ACADÉMICO OBTENIDO	Maestro en Ciencias mención Salud Pública
ESPECIALIDAD	Segunda especialidad en Epidemiología
EXPERIENCIA PROFESIONAL (en años)	30 años
INSTITUCIÓN DONDE LABORA	Dirección Regional de Salud Cajamarca
CARGO	Responsable de Vigilancia de Enfermedades Metaxenicas y Zoonóticas
7. TÍTULO DE LA INVESTIGACIÓN:	DETECCIÓN DE METABOLITOS DE ANTIBIÓTICOS EN LECHE CRUDA BOVINA, ACOPADA Y COMERCIALIZADA EN EL DISTRITO DE CAJAMARCA - 2024
8. NOMBRE DEL TESISISTA:	Jorge Ricardo León Caceres
9. OBJETIVO GENERAL DE LA INVESTIGACIÓN	Detectar la presencia y positividad de metabolitos de antibióticos en leche cruda bovina, acopiada y comercializada, en el distrito de Cajamarca - 2024 y contrastar con los Límites Máximos Permisibles (LMP) según el Código Alimentario.

7. ASPECTOS DE VALIDACIÓN

Valoración: 0= Debe mejorarse 1= Poco adecuado 2= Adecuado

CRITERIO	INDICADORES	VALORACIÓN
CLARIDAD	Es formulado con lenguaje claro y coherente para el entrevistado. El vocabulario es apropiado al nivel educativo de los unidades de estudio	2
OBJETIVIDAD	Esta expresado en indicadores o preguntas precisas y claras	2
ORGANIZACIÓN	Los ítems/preguntas presentan una organización lógica y clara	2
CONSISTENCIA	Responde a los objetivos, a las variables/objeto de estudio	2
COHERENCIA	Existe coherencia entre la variable/objeto de estudio e indicadores/marcos teórico. Los ítems corresponde a las dimensiones u objeto de estudio que se evaluarán	1
RESULTADO DE VALIDACIÓN		9

Cualificación: Aceptado: (7-10 puntos) Debe mejorarse: (4-6 puntos) Rechazado: (<3 puntos)



3. SUGERENCIAS

(Realizar todas las anotaciones, críticas o recomendaciones que considera oportunas para la mejora del instrumento)

.....

.....

.....

Fecha

Cajamarca, 12 de agosto de 2024

Firma y sello del juez experto



INFORME DE VALIDACIÓN POR JUICIO DE EXPERTOS

Estimado profesional, siendo condecorado de su extraordinaria trayectoria solicito su participación para la validación del presente instrumento para recojo de información, siendo este un requisito solicitado en toda investigación. Por ello adjunto a este formato el instrumento y el cuadro de operacionalización de variables. Agradecer por anticipado su especial atención.

1. NOMBRE DEL JUEZ	ROGERS ELIAS URQUIZA QUIMYA
2. PROFESIÓN	INGENIERO INDUSTRIAL
TÍTULO Y/O GRADO ACADÉMICO OBTENIDO	ING. AGROINDUSTRIAL DA
ESPECIALIDAD	SISTEMAS DE ENJAMBES INDUSTRIAL ALIMENTARIA
EXPERIENCIA PROFESIONAL (en años)	12 AÑOS
INSTITUCIÓN DONDE LABORA	SENASA
CARGO	ANALISTA INGENIERO EN LA UNAL CAJAMARCA
3. TÍTULO DE LA INVESTIGACIÓN:	DESARROLLO DE MARCADO DE INDICADORES EN LA CULCUBA BOUND, BREVES Y GENERALIZADO POR EL POSTO DE CAJAMARCA - 2024
4. NOMBRE DEL TESISISTA:	JOSÉ ELIASEZ LEON CACCEJ
5. OBJETIVO GENERAL DE LA INVESTIGACIÓN	DESARROLLAR Y VALIDAR UN INSTRUMENTO DE RECOLECCIÓN DE DATOS PARA LA OBTENCIÓN DE DATOS EN EL POSTO DE CAJAMARCA Y BOUND EN UN AREA DE INVESTIGACIÓN

7. ASPECTOS DE VALIDACIÓN

Valoración: 0= Debe mejorarse 1= Poco adecuado 2= Adecuado

CRITERIO	INDICADORES	VALORACIÓN
CLARIDAD	Es formulado con lenguaje claro y coherente para el entrevistado. El vocabulario es apropiado al nivel educativo de las unidades de estudio	2
OBJETIVIDAD	Está expresado en indicadores o preguntas precisas y claras	2
ORGANIZACIÓN	Los ítems/preguntas presentan una organización lógica y clara	2
CONSISTENCIA	Responde a los objetivos, a las variables/objeto de estudio	2

COHERENCIA	Existe coherencia entre la variable/objeto de estudio e indicadores/marco teórico. Los ítems corresponden a las dimensiones u objeto de estudio que se evaluarán	1
RESULTADO DE VALIDACIÓN		9

Calificación: Aceptado: (7-10 puntos) Debe mejorarse: (4-6 puntos)
Rechazado: (<3 puntos)



3. SUGERENCIAS

(Realizar todas las anotaciones, críticas o recomendaciones que considere oportunas para la mejora del instrumento)

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....

Fecha

Cajamarca, 17 de 08 de 2024

INFORME DE VALIDACIÓN POR JUICIO DE EXPERTOS
ROGERS ELIAS URQUIZA QUIMYA
ANALISTA INGENIERO EN LA UNAL CAJAMARCA

Firma y sello del juez experto