

## RESIDUOS DE ANTIMICROBIANOS EN LECHE, IMPLICANCIAS EN SALUD E INDUSTRIA

Nora Mestorino.

Laboratorio de Estudios Farmacológicos y Toxicológicos (LEFyT) - Facultad de Ciencias Veterinarias, Universidad Nacional de La Plata (ARG) noram@fcv.unlp.edu.ar

La presencia de residuos químicos en alimentos es una de las mayores preocupaciones de los científicos que trabajamos en el área, pero cada día más, los productores, técnicos, autoridades y especialmente, los consumidores aumentan su inquietud respecto de este tema, su importancia, su incidencia, y la mejor forma de evitarlos. Sin embargo, sigue existiendo un gran desconocimiento sobre el verdadero alcance de su impacto. Es muy importante educar responsablemente y no generar alarma donde realmente no la debe haber.

Es muy difícil definir que es un residuo. Hace años, cuando las técnicas analíticas detectaban solamente elevados niveles, el solo hallazgo de concentraciones de sustancias extrañas en alimentos hablaba claramente de un riesgo para el consumidor. Actualmente, con el gran incremento de la sensibilidad de los métodos de detección, es muy fácil encontrar residuos de sustancias extrañas en alimentos de origen animal. El problema que se presenta en este caso, es saber cuál es el nivel que representa riesgo para salud pública. Es decir, que no siempre la presencia de un residuo tiene efectos sobre los consumidores, existe un nivel, para cada sustancia, por debajo del cual esa sustancia no tiene efecto sobre el consumidor.

Si bien cualquier compuesto administrado voluntaria o inadvertidamente a un animal o ingresado en el mismo vía contaminación ambiental, mantiene sus concentraciones en el animal durante un tiempo más o menos prolongado, existen algunos tipos de sustancias que, en general, persisten más tiempo o tienen

una incidencia en salud pública que obliga a prestarles atención. Entre ellas podemos citar agentes medicamentosos, pesticidas, contaminantes ambientales y tóxicos naturales. Entre los medicamentos veterinarios, podemos mencionar a los antimicrobianos, endo y ectoparasiticidas, antiinflamatorios, hormonas (somatotrofina y anabólicos), detergentes y desinfectantes. Entre los pesticidas: organoclorados y organofosforados. Entre metales pesados y otros elementos en trazas: plomo, cadmio, zinc, arsénico y mercurio fundamentalmente. Entre los contaminantes naturales podemos mencionar a los nitritos, nitratos y nitrosaminas, junto con las micotoxinas. Finalmente los contaminantes ambientales más importantes incluyen a los bifenilos policlorados y dioxinas.

Los pesticidas se aplican para eliminar los insectos, parásitos y plagas, tanto de las plantas como de los animales. Los medicamentos se suministran a los animales como tratamiento o prevención de enfermedades, en tanto que las hormonas (anabólicos) o somatotrofina, para favorecer su crecimiento.

Los contaminantes ambientales alcanzan las fuentes de alimentos, fundamentalmente por vía involuntaria de la deriva ambiental, siendo la leche particularmente susceptible de contaminarse por varias razones: las vacas al pastar ingieren contaminantes, los cuales pueden estar naturalmente presentes en el suelo como el plomo, ser depositados sobre el pasto a partir de escapes industriales (bifenilos policlorados -PCBs, dioxinas), o estar presentes en el terreno como resultado del uso persis-

tente durante años de pesticidas. Otra vía importante para la incorporación de contaminantes, es a través de los alimentos, fundamentalmente para el caso de aflatoxinas y otras micotoxinas como así también de los metales pesados.

Esta exposición, involuntaria o intencional, puede dar lugar a niveles peligrosos de residuos en los alimentos de no ser controlados. La literatura médica describe pocos casos comprobados en los que se ha identificado a los residuos químicos presentes en los alimentos como nocivos para la salud de los consumidores, ya que en la mayoría de los casos los efectos de largo plazo son imposibles de rastrear, o bien se trata de reacciones leves (reacciones de sensibilidad provocadas por las penicilinas) y no de intoxicaciones agudas. Sin embargo la preocupación pública respecto a la presencia de residuos en los alimentos es muy grande justamente por su accionar **SILENCIOSO** y porque está claro que la falta de estudios en humanos no es prueba de la inocuidad de estos productos. Los medicamentos, tales como los promotores de crecimiento, las hormonas y antibióticos son útiles a los ganaderos para mejorar la salud animal y/o la tasa de crecimiento, pero es esencial que no existan residuos peligrosos de estos químicos y que estos no pasen al consumidor. El Dietilestilbestrol ha demostrado producir cáncer en animales de laboratorio y en el hombre, ésta hormona se usaba como pellet que se implantaba en el cuello de aves y bovinos, se añadía en el engorde de bovinos, ya sea mezclada en el alimento o por implantes. Se han encontrado residuos de la hormona en la carne de los animales tratados ofrecida en el mercado. Por el uso de antibióticos, es posible que algunas bacterias existentes en los animales hayan desarrollado resistencia a los mismos por lo que su uso debe ser limitado y controlado.

Después de esta introducción muy general haré una pequeña reseña de cada uno de los grupos de contaminantes químicos, profundizando fundamentalmente en el caso de los antimicrobianos, pesticidas y drogas antiparasitarias, que constituyen básicamente el arsenal de moléculas ensayadas en nuestro laboratorio de Estudios Farmacológicos y Toxicológicos -LEFYT-, de la FCV de la UNLP:

### PLAGUICIDAS

Los residuos de los plaguicidas en los alimentos pueden producir intoxicaciones en el

hombre de variada naturaleza (aguda, subaguda y crónica) de acuerdo con la rapidez de la aparición de los síntomas, la gravedad y duración de los mismos y la velocidad con que se absorbe y acumula la sustancia tóxica. Los organofosforados, no tan persistentes por ser degradados, tienen una manifestación más inmediata y sistémica por disminución de la enzima colinesterasa, mientras que los organoclorados, persistentes y liposolubles, se depositan en los tejidos produciendo en general casos clínicos crónicos, con necrosis hepática aunque también son capaces de producir intoxicación aguda.

Nuestro grupo de trabajo ha realizado varios estudios en vacas lecheras tratadas con organofosforados (ethión, chlorpirifos, trichlorfon), determinando los niveles plasmáticos y lácteos, los que hemos correlacionado con los niveles de colinesterasa plasmática. A partir de los datos obtenidos se han calculado los tiempos de retirada adecuados para cada caso.

### METALES PESADOS

El hombre (como consumidor) se encuentra al final de muchas cadenas alimentarias por lo que termina expuesto a concentraciones elevadas de agentes potencialmente tóxicos, debido al proceso de bioacumulación. Los metales pesados (Pb, Cd, Co, Ni, Mn, Cu, Cr, Fe, Zn, Hg, As) pueden incorporarse a los alimentos como resultado de los diversos procesos (producción, elaboración, distribución, comercialización o preparación doméstica) que atraviesan hasta su consumo. Los alimentos están relacionados con los tres componentes primarios del ambiente: aire, suelo y agua, y desde cualquiera de ellos puede ocurrir su contaminación.

### ANTIBIÓTICOS

Una gran variedad de antibióticos son utilizados en forma terapéutica (para combatir enfermedades) así como también con un fin profiláctico, metafláctico y/o promotor de crecimiento, en los animales productores de alimentos. Así, los residuos de estos agentes antimicrobianos son detectados en los tejidos animales -devenidos alimentos- en concentraciones inaceptables, cuando no se usan conforme a buenas prácticas. Esta situación puede traducirse en problemas en la salud de los consumidores de variada índole y gravedad. Se han establecido límites máximos de residuos (LMR) para los residuos

de antibióticos, que hacen que su uso sea inocuo y eficaz. Los que están sujetos a modificación según las investigaciones avanzan sobre los posibles efectos perjudiciales en la salud pública.

La presencia de antibacterianos en particular en las raciones de animales de consumo, puede generar problemas que se pueden caracterizar como de tres tipos: a. Resistencia bacteriana, b: todos aquellos provenientes de la presencia de residuos en productos de consumo (alergias y toxicidades) y c: un problema que es reportado y al que se alude con menor frecuencia, pero que puede dar lugar a problemas graves, que es la contaminación con antibacterianos en molinos. En este último caso, la preparación de una partida de alimentos con determinado aditivo, debe ir seguida de una limpieza profunda del sistema, dado que los residuos en el sistema de mezcla pueden dar lugar a contaminación con una sustancia indeseada que, eventualmente, pueden ser de alta toxicidad para la especie blanco.

Los efectos tóxicos producidos por los antibióticos pueden agruparse en directos e indirectos. Son efectos directos, aquellos producidos por la utilización de antibióticos en condiciones terapéuticas. Se manifiestan en variadas formas clínicas como: toxicidad en riñón, hígado, sangre, médula, oído, efectos teratogénicos, carcinogénicos y alergias graves. En tanto que, los efectos indirectos son los asociados a los fenómenos de resistencia bacteriana y a las formas de alergia.

La resistencia bacteriana se refiere al desarrollo de cepas de microorganismos que sobreviven a los antibióticos conocidos, con el correspondiente riesgo de dejar inerte a la medicina en el caso de infecciones. En tanto que las alergias se refieren a una reacción clínica en un individuo sensibilizado a una sustancia que resulta inocua para la mayoría de las personas. Se distinguen dos tipos de alergia alimentaria: la *digestiva* (vómitos, diarrea y diferentes trastornos digestivos) y la *específica* (con características clínicas de poca gravedad como las dermatosis). La anafilaxia, un fenómeno alérgico grave, no ha sido documentada. En la mayoría de los casos la evidencia no es concluyente. En general se le asigna poca importancia a los aditivos alimentarios, sobre los que poco se sabe y controla. Sin embargo, probablemente muchas de las alteraciones que surgen por alimentación puedan responsabilizarse a algún

agente de este tipo.

Otro de los aspectos a considerar cuando hablamos de residuos de antibióticos en leche, es la incidencia que ellos tienen en los procesos de industrialización, dado que los cultivos iniciadores para producción de yoghurt y queso son sensibles a concentraciones relativamente bajas de antimicrobianos. Esto puede repercutir claramente en pérdidas económicas.

En La Plata venimos trabajando hace ya unos 20 años con diferentes grupos de antimicrobianos tanto en leche como en tejidos comestibles o diferentes fluidos orgánicos, realizamos estudios sobre el comportamiento farmacocinético de estas moléculas según modelos cinéticos convencionales o bien siguiendo modelos multivariados a los efectos de obtener una visión más acabada de los diferentes procesos que ocurren en el organismo y de esta manera poder analizar los perfiles residuales y fijar los tiempos de retirada más apropiados a cada caso. Uno de los proyectos actuales justamente trata de investigar la incidencia de la producción láctea en el comportamiento farmacocinético de diferentes antibióticos y de esta manera ver como incide la producción en el periodo de retirada o withdrawal time. Otro punto importante, relacionado con la producción, es el estado de salud o grado de enfermedad que padezcan los animales, lo cual indefectiblemente incide en el comportamiento cinético de los diferentes fármacos y en la velocidad de depuración de los mismos a partir de la leche, modificando de esta manera el tiempo de retirada para cada caso.

## ANTIPARASITARIOS

En las últimas décadas, la introducción de moléculas nuevas y/o formas nuevas de administración ha permitido mejorar notablemente la performance productiva de los animales proveedores de alimentos para el hombre, especialmente de carne y de leche.

Los benzimidazoles, las avermectinas, los piretroides y los métodos de tratamiento - pour-on, intrarruminal- son ejemplos de la incorporación de tecnología a la producción animal.

Los antiparasitarios citados, se han difundido por su amplio espectro de acción para controlar parásitos de importancia económica en veterinaria (helminthos y artrópodos) y al

margen de la seguridad que otorgan para los animales y el hombre. Las enfermedades parasitarias más importantes que controlan en los rumiantes son, entre los ectoparásitos, sarna, garrapata, mosca de los cuernos y piojos; y gastroenteritis verminosa, bronquitis verminosa y distomatosis, entre las parasitosis internas. El uso de estos compuestos hace que tomen contacto con diferentes tejidos comestibles de los animales; así se ve expuesto a ellos el ser humano. De allí, es muy importante que se respeten los tiempos indicados, entre que se suprime la administración del compuesto a los animales y su faena u ordeño (conocido como "período de retiro o supresión"), para garantizar al consumidor que los alimentos que ingiera no contengan residuos por encima de los límites máximos establecidos (LMR).

Este grupo también forma parte de los fármacos analizados en nuestro laboratorio, en particular avermectinas y benzimidazoles.

### ANABÓLICOS

La biosíntesis de proteínas en el organismo animal tiene muy bajo rendimiento. El bovino necesita, para fijar una parte de proteína muscular, metabolizar nueve partes más, las que se degradan para lograr el proceso de síntesis de la carne. Los anabólicos mejoran notablemente el rendimiento de éste proceso. Las hormonas sexuales tienen un papel importante en el crecimiento celular del músculo y en el aumento de la eficiencia en el ciclo metabólico del nitrógeno.

Se definen como anabólicos a aquellas sustancias capaces de incrementar la retención de nitrógeno, aumentando la acumulación de proteína en los animales. Desde el punto de vista bioquímico pueden clasificarse en tres grandes grupos:

**a) hormonas naturales:** son esteroides derivados del ciclopentano-perhidro-fenantreno; como el  $17\beta$ -estradiol, la testosterona, la progesterona;

**b) estilbenos:** como dietilestilbestrol (DES), hexestrol, dienestrol, que son estrógenos sintéticos con dos anillos bencénicos unidos por doble ligadura, y los

**c) xenobióticos "no estilbénicos":** como el zeranól, derivado de un núcleo tetrabencénico, obtenido por reducción de la zeraleno-na -una micotoxina producida por el hongo,

*Gibberella zeae*- y la trenbolona, un esteroide triénico sintético -presentado como acetato.

Para las hormonas naturales -que son producidas por el organismo animal- el nivel de actividad anabólica es a dosis muy superiores que el de la función hormonal, lo cual permite establecer criterios para su inocuidad. Tienen el riesgo de producir efectos hormonales indeseados en el consumidor, pero cuando se usan de acuerdo a las indicaciones son totalmente seguros.

El grupo de los derivados del estilbeno conlleva un gran riesgo para el hombre pues, a su alto poder estrogénico, se suma una absorción elevada por vía oral. Así, la ingesta periódica de productos derivados de animales tratados se manifiesta en efectos tóxicos, que producen alteraciones sexuales -inclusive con cambios anatómicos-, desarrollos tumorales y efectos teratogénicos. Están prohibidos en casi todos los países del mundo.

Para el tercer grupo se debe asegurar que sus niveles de acción anabólica sean muy inferiores a los de su actividad hormonal, además de la ausencia de efectos mutagénicos y carcinogénicos.

### MICOTOXINAS

Las micotoxinas son metabolitos secundarios tóxicos producidos por ciertos hongos. Pueden contaminar los alimentos -del hombre y los animales- produciendo enfermedades denominadas **micotoxicosis**. Los hongos productores de micotoxinas están ampliamente difundidos en el medio ambiente, son capaces de crecer sobre una gran variedad de substratos y bajo las más diversas condiciones ambientales, contaminando con frecuencia los alimentos, en especial los de origen vegetal. La invasión fúngica puede producirse durante cualquiera de las etapas de producción, procesado, transporte o almacenamiento del alimento. Cabe aclarar que la presencia de hongos en un producto no implica necesariamente la presencia de micotoxinas, sólo alerta sobre la posibilidad de contaminación.

En 1960 se produjo en Inglaterra una epizootia en pavos que causó miles de muertes. Se la denominó "turkey X disease", pero al poco tiempo hubo otros brotes similares que afectaron a otras aves de corral. Se pudo compro-



bar que la causa de esta enfermedad era la presencia de metabolitos tóxicos producidos por un hongo (*Aspergillus flavus*), que contaminaba las raciones de maní. Estas nuevas sustancias fueron denominadas "aflatoxinas" (acrónimo de *aspergillus flavus toxin*). Tiempo después se demostró que la aflatoxina B<sub>1</sub> es un potente hepatocancerígeno, lo cual alertó sobre el peligro potencial que representa la presencia en los alimentos de éstos hongos productores de micotoxinas. Rápidamente se identificaron un sinnúmero de hongos -frecuentes en los alimentos- capaces de producir toxinas con diversos efectos tóxicos, algunos mortales.

Constituyen un problema sanitario -debido a la ocurrencia natural y la probabilidad de exposición de los animales y el hombre- la zeralenona, los tricotecenos, la ocratoxina, la citrinina, el ácido penicílico, la patulina, la esterigmatocistina, el ácido micofenólico, la toxina PR, el zeralenol y las fumonisinas. Se han identificado como agentes etiológicos de micotoxicosis en el hombre y los animales: las aflatoxinas, la zeralenona, la ocratoxina y los tricotecenos. En tanto que se ha probado su responsabilidad sólo en epizootias para la esterigmatocistina y la citrinina. Todo hace presuponer que ambas listas se engrosarán, a medida que avance la investigación en el tema.

Como se puede apreciar, existen innumerables contaminantes químicos y muchísimas vías de acceso a los diferentes tejidos y emuntorios de la economía animal. Ahora bien, que debemos hacer para controlar la presencia de los mismos en los alimentos de origen animal, fundamentalmente en la leche?, tema central de esta presentación:

Hay una serie de medidas que concretaré en la siguiente propuesta:

**Para prevenir la presencia de residuos químicos en la leche debería aplicarse en el tambo el Sistema HACCP, lo cual es totalmente posible de realizar, solo hay que comenzar.**

Como conclusión final podemos enunciar una serie de recomendaciones a tener en cuenta:

**1.-** Cuando se deba medicar animales, como prevención o con fines terapéuticos, solo hacerlo bajo prescripción veterinaria, siguiendo concienzudamente las instrucciones de las etiquetas, particularmente en cuanto a do-

sificación, vía de administración y tiempo de retirada. Es fundamental respetar los períodos de retirada de cada fármaco, los cuales a su vez deben ser fijados para las diferentes formulaciones y condiciones de explotación.

**2.-** Marcar e identificar muy bien los animales tratados (tener buenos registros de todo lo que acontece en nuestra explotación) y por supuesto separarlos del resto de los animales del rodeo, descartando la leche de los mismos.

**3.-** Usar tests de screening de drogas en leche.

**4.-** Utilizar productos medicamentosos de calidad comprobada. Asegurarse que los medicamentos utilizados tengan etiquetas de acuerdo con las regulaciones vigentes.

**5.-** Almacenar adecuadamente y lejos de los animales o de la sala de ordeño, todos los productos químicos, medicamentos o no.

**6.-** En el caso particular de los antiparasitarios, implementar estrategias de control y tratamiento de pasturas.

**7.-** Chequear periódicamente los granos, forrajes, etc. para corroborar ausencia o no de hongos. Descartar los alimentos enmohecidos.

**8.-** Mantener protegidos, limpios y secos todos los equipos para elaborar o almacenar alimentos para los animales.

**9.-** Utilizar solo pesticidas aprobados y de acuerdo a las especificaciones de la etiqueta.

**10.-** Una manera de controlar la contaminación con metales pesados sería que la producción industrial y los establecimientos agropecuarios estuvieran lo suficientemente separados (lo cual no siempre es posible)

**11.-** La leche y los productos lácteos solo deberían estar en contacto con superficies inertes.

**12.-** Educar y entrenar al personal a cargo de la administración de medicamentos a los animales.

**13.-** Reunirse con el veterinario una vez al año a efectos de evaluar la marcha de este protocolo.

**10.**-Sería adecuado lograr un sistema integrado, en el cual se combinen diferentes métodos y responsabilidades por parte de todos los interesados (productores, autoridades y consumidores).

Todas las medidas tendientes a mejorar el conocimiento sobre mastitis y las medidas de manejo y terapéutica que hagan descender su frecuencia, serán de efectos beneficiosos sobre los resultados finales de calidad de leche. El uso criterioso de agentes químicos, especialmente antimicrobianos, que incluye el meticuloso respeto de los períodos de retirada, es uno de los factores más importantes a tener en cuenta en la mejora de la calidad. Podemos decir que nos encontramos frente a una escalera, la escalera de la seguridad. El primer peldaño es la seguridad del paciente, cuando se administra un medicamento a un ser vivo, lo primero es no dañarlo. El segundo es la seguridad del operador, aquél que está en contacto directo con los animales y los medicamentos que éstos reciben, es esencial que el operador tome todos los recaudos necesarios para no entrar en con-

tacto con el agente químico, ni a través de la piel (guantes), ni a través del aparato respiratorio (máscaras) cuando se trata de sustancias en aerosoles o polvos. La seguridad del consumidor, que ha adquirido importancia en estos últimos años es una pieza esencial en la escalera de la seguridad sobre la que nos hemos extendido a lo largo de este trabajo. Finalmente, la seguridad del medio ambiente, sobre la que, lentamente, pareciera que la sociedad se concientiza. La colaboración entre productores, técnicos y científicos de ámbitos agropecuarios, industriales y académicos y autoridades, informándose y fomentando la mejora del conocimiento del tema a través de un activo proceso de extensión que ahorre esfuerzos y los haga más eficientes, será de directo impacto en la disminución de la contaminación química de los productos lácteos y contribuirá a que la leche siga gozando, durante mucho tiempo, de su fama de alimento completo, puro y sano con que siempre la hemos conocido. Y finalmente, probablemente lo más importante que deba quedar de esta charla: Cumplir rigurosamente con los períodos de retirada.

## **PROGRAMAS DE INSEMINACIÓN ARTIFICIAL A TIEMPO FIJO SERIADAS SIN EL USO DE TOROS**

**Baruselli, P.S.; Vieira, L.M.**

Departamento de Reprodução Animal, FMVZ-USP, São Paulo, SP, Brazil.

### **INTRODUÇÃO**

O sistema de produção de proteína de origem animal sofre constante pressão da grande demanda do mercado mundial. Principalmente no caso da carne bovina que, com a diminuição global de áreas disponíveis para criação e a necessidade de maior eficiência por área, necessitam de constantes estudos para aumentar a eficiência do modelo tradicional de produção.

A produtividade de carne bovina está diretamente relacionada com a eficiência reprodutiva do rebanho. A obtenção de elevada eficiência reprodutiva dos rebanhos tem sido associada a boas técnicas de manejo nutricional e sanitário e com a utilização programada de biotecnologias da reprodução. O

Brasil, um dos líderes no mercado mundial de exportação de carne bovina, encontra-se em lugar de destaque no desenvolvimento científico e na aplicação comercial de biotecnologias da reprodução, dentre elas, a inseminação artificial em tempo fixo (IATF). Com o avanço do emprego da IATF, que atingiu 10 milhões de procedimentos em 2015, observou-se aumento significativo do emprego da inseminação artificial (100% de aumento nos últimos 10 anos), com impacto direto no progresso do melhoramento genético dos rebanhos pela intensificação da utilização de sêmen de reprodutores com elevado mérito genético. Verificou-se, também, aumento da eficiência reprodutiva do rebanho pela antecipação da concepção no período pós-parto (de 1 a 2 meses) e pelo aumento do número de fêmeas gestantes ao final da estação de