



## RESIDUOS DERIVADOS DEL USO DE MEDICAMENTOS VETERINARIOS: FACTORES QUE CONDICIONAN SU APARICIÓN Y MECANISMOS DE CONTROL

*Dra. Laura Moreno Torrejon*

Laboratorio de farmacología, Facultad de Ciencias Veterinarias (UNCPBA), Tandil, Buenos Aires, Argentina

### Introducción

Los avances alcanzados en la producción agropecuaria asociados a la tecnificación, han permitido lograr en la actualidad niveles de eficiencia que hubieran sido imposibles de alcanzar en otras épocas. Entre los mismos, se encuentra la disponibilidad de un gran arsenal de productos agroquímicos (pesticidas, plaguicidas, etc.) y medicamentos veterinarios (antibióticos, antiparasitarios, etc.).

La utilización de medicamentos veterinarios ha facilitado el desarrollo de sistemas intensivos de producción, dirigidos a la obtención de alimentos en cantidades superiores a las obtenidas usualmente sin estos. No se puede pensar en sistemas intensivos de producción animal eficientes, sin la utilización de medicamentos en alguna de las etapas productivas. Sin embargo, el uso irracional de medicamentos puede producir efectos indeseables como la aparición de residuos químicos en los alimentos derivados. Dado que no existen animales que no hayan recibido una sustancia química exógena (xenobiótico) en alguna etapa de su desarrollo, es importante asegurar que el nivel de residuos químicos en los alimentos sea inocuo desde el punto de vista toxicológico.

La problemática de los residuos químicos en alimentos adquiere suma importancia desde tres enfoques diferentes:

- **Salud Pública:** Teniendo en cuenta la calidad higiénico-sanitaria, como cualidad primera, ningún alimento debe suponer un riesgo para la salud del consumidor. Agentes bacterianos, parasitarios y residuos químicos son los principales responsables de las alteraciones de los alimentos en general.
- **Comercio Internacional de Alimentos:** las medidas de control para garantizar la inocuidad y calidad de los alimentos de exportación son cada vez mayores, en parte potenciadas por "crisis" originadas por la presencia de residuos (dioxinas en carne de pollo [Bélgica], clenbuterol en hígado bovino [Portugal], nitrofuranos en miel [Argentina], etc.).
- **Procesamiento de los alimentos:** en ciertos casos la presencia de residuos en un alimento puede afectar su posterior procesamiento industrial (alimentos fermentados), incrementando los costos de producción.

La presencia de concentraciones residuales de fármacos en un alimento no indica de por sí un riesgo para la Salud Pública. El nivel de tolerancia o límite máximo de residuos (LMR), establece la máxima concentración de un xenobiótico permitida en un alimento. Por encima del LMR existe el riesgo potencial de desarrollo a largo plazo de efectos tóxicos. En consecuencia, los países importadores de alimentos prohíben la entrada de los mismos si detectan la presencia de concentraciones no permitidas de residuos. Esto ha impulsado el desarrollo de técnicas analíticas con mayores niveles de detección y especificidad. El

Tiempo de Espera de un medicamento, establece el tiempo que debe transcurrir entre el tratamiento y el envío del animal tratado a faena ó de los alimentos derivados (leche, huevos, miel, etc.) a consumo. Las Buenas Prácticas en el uso de Medicamentos Veterinarios (BPMV), implican el respeto de los TE, lo cual asegura una reducción en las concentraciones orgánicas de los xenobióticos hasta niveles aceptables para el consumo humano.

Los efectos perjudiciales de la presencia de residuos en alimentos sobre la salud del consumidor pueden ser variados. Alergias, interacciones farmacológicas (sinergismo o inhibiciones terapéuticas), resistencia microbiana, teratogenicidad, mutagenicidad, carcinogenicidad y cambios morfo-fisiológicos por inducción de sustancias hormonales, son algunos de los graves trastornos que pueden sufrir los consumidores que involuntariamente ingieren alimentos contaminados con residuos. Sin embargo, si se respeta el "tiempo de espera" de un medicamento, se asegura que los productos comestibles no contengan concentraciones peligrosas del principio activo administrado (concentraciones por encima del LMR), asegurando la inocuidad del alimento. Es prioritario entonces, establecer el "tiempo de espera" para los diferentes medicamentos de uso veterinario destinados a animales de producción, estableciendo un parámetro objetivo que garantice la calidad higiénico-sanitaria de los productos animales destinados a consumo humano.

### Origen de los residuos

Según el Comité de Residuos de Productos Veterinarios del Codex Alimentarius (CCRVDF) para poder conocer algunos de los parámetros utilizados en el establecimiento de las restricciones de uso para todas las sustancias que, directa o indirectamente, forman parte del proceso de obtención de alimentos destinados al consumo humano, se define:

#### Producto o Medicamento Veterinario

Es cualquier sustancia administrada a los animales productores de alimentos, tales como animales productores de carne o leche, aves de corral, peces o abejas, utilizados con fines terapéuticos, profilácticos o diagnósticos, o para la modificación de sus funciones fisiológicas o su comportamiento.

#### Residuos

Son todas las sustancias exógenas presentes en los alimentos de origen animal, producto del contacto del animal con diversos compuestos químicos durante su vida.

Revisando esta definición, podemos diferenciar a los residuos presentes en los alimentos de acuerdo a su origen, dividiéndolos en aquellos que son el resultado de la acción directa por parte del productor sobre los animales (como

es el caso de los productos veterinarios), y una segunda categoría, proveniente del entorno productivo, el cual refleja la situación ambiental donde se desarrolla la producción. En base a esta diferenciación, se define a los residuos de drogas veterinarias.

### Residuos de drogas veterinarias

Son todas las sustancias químicas, ya sean componentes originales de formulaciones utilizadas en medicina veterinaria y/o sus metabolitos, que permanecen en cualquier alimento derivado del animal al que se administró el producto veterinario en cuestión, así como los residuos de las impurezas presentes en la formulación utilizada.

Analizando esta definición, podemos extraer las siguientes conclusiones:

- El principio activo es sólo una parte de los residuos, ya que los procesos de detoxificación del organismo generan productos con menor, igual o mayor toxicidad.
- Se incluye no sólo al principio activo, sino que se considera a las impurezas que puedan estar presentes en la formulación utilizada.

En base a esto, se hace evidente que la responsabilidad sobre la aparición de residuos de drogas veterinarias en los alimentos destinados al consumo alimentario humano recae en el correcto uso de los productos veterinarios por parte de los productores/profesionales veterinarios.

### Aspectos legales para el control de residuos

La evaluación toxicológica de las drogas de uso animal requieren estudios multidisciplinarios. El principal objetivo de este tipo de estudios se centra en conocer la toxicidad potencial de la droga madre y/o metabolitos, la cantidad de los mismos presente en diferentes tejidos, cuales son los tejidos que "marcan" mejor la presencia de residuos y que tiempo es necesario esperar para que el nivel de residuos se encuentre por debajo de los límites establecidos. Previamente, una serie de aspectos deben ser considerados para dar un enfoque práctico a la verificación y vigilancia de los residuos como son: el desarrollo y validación de métodos analíticos; la implementación de programas de calidad en laboratorios; la especificación de los criterios de evaluación para cada compuesto; los criterios estadísticos tenidos en cuenta en el diseño de los experimentos; programas de muestreos, programas de educación con enfoques preventivos; legislación y sistemas de vigilancia adecuada.

Es necesario determinar para los fármacos veterinarios utilizados en producción animal, los niveles o dosis sin efectos observables, la ingesta diaria admisible y los límites máximos de residuos, para finalmente establecer los "tiempos de espera", a fin de asegurar la inocuidad de los alimentos derivados de los animales tratados.

En el marco Internacional, la primera referencia es el Codex Alimentarius, por ser actualmente el marco legal que rige el comercio internacional de acuerdo a lo resuelto por la Organización Mundial del Comercio (OMC) en 1994 y, subsidiariamente, se deberán cumplir las normas de los países importadores en particular, siempre que sus exi-

gencias no contravengan las normas Codex y supongan simples barreras para arancelarias.

### Conceptos implicados en el control de residuos

*Nivel sin efectos observables o Dosis NOEL (del inglés Non observable Effect Level).* Es la dosis de un principio activo que no produce efecto alguno cuando es suministrada por vía oral a la especie más sensible, es decir que no se producen cambios en la actividad fisiológica, en el peso de los órganos del cuerpo, en la velocidad de crecimiento, la estructura celular o la actividad enzimática. Para su determinación es necesario desarrollar estudios de toxicidad crónica en rata y otro mamífero no roedor. La dosis sin efectos observables se expresa en miligramos de sustancia química por kilogramo de peso vivo. Esta dosis NOEL corresponde a la dosis que no genera ningún efecto negativo en la especie de laboratorio más sensible. Pero esto no implica la absoluta seguridad para la totalidad de la población humana, ni asegura que los efectos a largo plazo no lleguen a aparecer en determinados sectores de la población. Es por esto que se utiliza un factor de seguridad, valor que reduce significativamente a la NOEL. En base a esto, definimos a la ingesta diaria admisible.

*Ingesta diaria admisible (IDA).* Corresponde a un valor estimado de la concentración de una sustancia química determinada presente en un alimento, que puede ser ingerida diariamente durante toda la vida, sin presentar efectos apreciables en la salud humana.

Se obtiene dividiendo a la Dosis NOEL por un factor de seguridad (como mínimo, de 100). La Ingesta diaria admisible (IDA) corresponde a la cantidad de una sustancia presente en la totalidad de los alimentos que consume un individuo durante toda su vida, sin que aparezcan efectos nocivos en su salud. Debido a que la alimentación humana se basa en una gran variedad de alimentos, esta IDA es dividida en base a las proporciones de los alimentos que forman una dieta estandarizada. En base a esto se establecen los límites máximos de residuos.

*Límite máximo de residuos (LMR).* Es la máxima concentración de una sustancia química determinada que puede admitirse en un alimento sin que signifique un riesgo para la salud. Se calcula para cada tejido en particular dividiendo al producto de la IDA y el peso corporal promedio humano (60 kg) por la ingesta diaria estimada para ese tejido en particular, y se expresa en miligramos o microgramos del compuesto por kilo de alimento fresco).

*Tejido/s marcador/es.* Es aquel tejido para el cual el LMR es fijado y que debe ser analizado a los fines de control de residuos. Frecuentemente es el tejido donde los metabolitos permanecen por más tiempo. Por lo general, se fijan dos tejidos marcadores: músculo o grasa para facilitar el control en el comercio internacional e hígado o riñón para el control del comercio nacional.

*Metabolito/s marcador/es.* Se define como el metabolito representativo del riesgo toxicológico del conjunto de los metabolitos procedentes de la droga madre en el tejido



marcador/es, leche, huevo o miel.

Una vez que se establecen los límites máximos de residuos, es necesario establecer en qué momento, a partir de la aplicación de un producto veterinario, tanto el principio activo como sus metabolitos se hayan eliminado hasta encontrarse en un valor inferior al LMR. Este es el fundamento del establecimiento de los períodos de retirada.

*Tiempo de espera, período de restricción, suspensión o retirada.* Es el período que debe transcurrir entre la última administración de un producto veterinario y la faena o la recolección de los productos comestibles provenientes de los animales tratados, destinados al consumo alimentario humano.

Este lapso asegura que el contenido de residuos en los alimentos se ajuste al límite máximo de residuos. El establecimiento de períodos de restricción requiere del apoyo de estudios específicos de farmacocinética y determinación cualicuantitativa del principio activo y sus metabolitos en estudio sobre los tejidos, así como la validación estadística de los resultados obtenidos.

El período de restricción se establece, por lo tanto, para un principio activo en una formulación determinada, es decir que cada producto veterinario tendrá su período de restricción, de acuerdo a los estudios de eliminación de residuos que se realicen, y este período de restricción asegurará que, a partir de la correcta utilización del producto en estudio, los residuos resultantes se encuentren por debajo de los límites máximos de residuos.

La IDA, así como el tejido marcador, los metabolitos marcadores y los LMR son fijados por el Codex Alimentarius sobre la base de las recomendaciones del JECFA (comité Mixto FAO-OMS de expertos en aditivos alimentarios). Los países que participan de la OMC deben seguir las reglas fijadas por el Codex en el comercio internacional de los alimentos. Cada país elabora por su parte normativas específicas que muchas veces son las adoptadas internacionalmente con excepciones para los alimentos de consumo interno. Asimismo, a las autoridades sanitarias de cada país les corresponde exigir la determinación de los TE para cada medicamento comercializado.

#### **Factores que condicionan el nivel de residuos**

La presencia de residuos de medicamentos veterinarios en los alimentos derivados de una determinada producción animal, va a depender de una serie de factores que influyen en su aparición y en el nivel de los mismos. Estos los podemos agrupar en dos grupos:

##### *a) Factores inherentes a la administración del medicamento:*

Naturaleza del producto. Los fármacos pueden ser administrados en diferentes formulaciones farmacéuticas, con variaciones en la liberación del principio activo y, en consecuencia, en el proceso de absorción. Al mismo tiempo, las propiedades físico-químicas del fármaco (pKa, liposolubilidad, hidrosolubilidad, etc) determinan la cuantía del proceso de absorción y por lo tanto, la

biodisponibilidad y el perfil de residuos tisulares.

Vía y lugar de administración. El proceso de absorción de un fármaco va a variar en función de la vía de administración empleada y, en consecuencia, el perfil de residuos tisulares se verá afectado por la vía de administración utilizada. Además de la vía de administración, el lugar anatómico de la misma puede condicionar la absorción del principio activo y los residuos tisulares.

Dosis y tiempo transcurrido. Si a un animal se administra un medicamento a la dosis indicada para conseguir el fin terapéutico, preventivo o diagnóstico que se pretende y se respeta el "tiempo de espera", no deberían detectarse residuos del principio activo por encima del máximo tolerado en los productos derivados del mismo. El problema aparece cuando: no se respetan las BPMV en la especie a la cual va destinada el medicamento; no se respetan las indicaciones del marbete (uso "extralabel"), el medicamento se emplea en una especie a la cual no está destinado; o también puede ocurrir que no se hayan establecido los "tiempos de espera" necesarios.

##### *b) Factores inherentes al animal:*

Independientemente de los factores previamente mencionados, otros inherentes al animal al cual se aplica el medicamento pueden condicionar el nivel de residuos en los tejidos y o alimentos obtenidos. Entre estos se incluyen: la raza, la edad, el sexo, el estado corporal y la localización anatómica de un tejido concreto. Estos factores pueden en mayor o menor medida afectar el perfil de residuos tisulares de un medicamento. La escasa información disponible, hace que estos factores se vean por lo general subestimados. Sin embargo, hay evidencias para ciertas moléculas que la distribución de residuos difiere entre animales "gordos" y "flacos", lo cual indicaría la necesidad, en ciertos casos puntuales, de ajustar los PR de acuerdo a las características de los animales tratados, a fin de asegurar la presencia de residuos por debajo de los LMR establecidos.

En función de lo expuesto, podemos concluir que si bien el uso de medicamentos veterinarios en producción animal no solo es beneficioso sino que muchas veces se torna esencial, cuando se hace un mal uso o abuso de los mismos la presencia de residuos químicos en alimentos derivados de los animales tratados puede acarrear efectos perjudiciales para la salud del consumidor, barreras para la comercialización de los alimentos y/o su industrialización. Por lo tanto, dentro de las responsabilidades que le caben a los veterinarios, responsables sanitarios de diferentes sistemas productivos, se destaca el uso de medicamentos veterinarios respetando las Buenas Prácticas Veterinarias. Dentro de ellas presenta especial relevancia el respeto de los Tiempos de Espera establecidos para cada medicamento. De esta forma no se violarán los límites de residuos permitidos y al mismo tiempo se asegurará la calidad higiénico-sanitaria de los alimentos, garantizando el uso sustentable de una valiosa herramienta productiva como son los medicamentos.

#### **Bibliografía**

- \* Adams, H.R. 1995. Veterinary Pharmacology and



Therapeutics. Iowa State Uni. Press/Ames. USA.

\* Baggot, J.D. 1977. Principles of drug disposition in domestic animals: The basis of veterinary clinical pharmacology. Ed. Saunders, Philadelphia. USA

\* Barbosa, J., Cruz, C., Martins, J., Silva, J. M. Neves, C., Alves, C. et al. (2005). Food poisoning by clenbuterol in Portugal. *Food Additives and Contaminants*, 22, 563-566.

\* Barragry, T. 1994. *Veterinary drug therapy*. Ed. Lea y Febiger. Philadelphia. USA.

\* Bénézit J.J. (2002). Las consecuencias de los temas sanitarios sobre los intercambios internacionales. Seminario Franco-Argentino "La Seguridad Sanitaria de los Alimentos". Buenos Aires 13 de marzo. Bolsa de Cereales. Argentina.

\* Butaye, P., Devriese, L. A., Haesebrouck, F. (2001). Differences in antibiotic resistance patterns of *Enterococcus faecalis* and *Enterococcus faecium* strains isolated from farm and pet animals. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, 45, 1374-1378.

\* Código de Normas SENASA. 2000. Ministerio de Economía y Obras y Servicios Públicos. SAPyA. Buenos Aires, Argentina.

\* Comisión del Codex Alimentarius. (1995). Programa conjunto FAO/OMS sobre Normas Alimentarias sobre Residuos de Medicamentos Veterinarios en los alimentos, sección 4: 80-82.

\* Comisión del Codex Alimentarius. Límites Máximos de Residuos para medicamentos Veterinarios en los alimentos. (2006). p 32.

\* Davicino, R. 2000. Residuos de Medicamentos, Anabólicos y Plaguicidas en carne, leche y miel. Publicación del Colegio Médico Veterinario Provincia Córdoba y Web: [ayv.unrc.edu.ar/actualización](http://ayv.unrc.edu.ar/actualización).

\* EFSA (2007). Opinion of the scientific panel on contaminants in the food chain on a request from the European Commission related to hormone residues in bovine meat and meat products. *The EFSA Journal* 510, 1-62.

\* EMEA, CVMP. (1994). Position paper: Approach towards Harmonisation of Withdrawal Periods, 111/5934/94-EN, Nov.

\* Fernández Suárez, A. (2002). Residuos de Antihelmínticos en carne y leche. Reunión de especialistas en Parasitología Veterinaria de Argentina, Brasil, Chile, Paraguay y Uruguay. 11° Encuentro de Veterinarios endoparasitólogos rioplatenses. Tandil. (BsAs). Argentina.

\* Imperiale, F. y cols. (2004). *Journal of Agricultural and Food Chemistry*, 52 (20): 6205-6211.

\* Lifschitz, A., Virkel, G., Sallovitz, J., Sutra, J., Galtier, P., Alvinerie, M., Lanusse, C. (2000). Comparative distribution of ivermectin and doramectin to parasite location tissues in cattle. *Veterinary Parasitology*, 87, 327-338.

\* McEwen, S.; Black, W.; Meek, A. (1992). *Canadian Veterinary Journal*, 33, 527-234.

\* Ministerio de Economía y Obras y Servicios públicos. SENASA. 2002. Reglamento de Inspección de productos, subproductos y derivados de origen animal. Ed. De la Canal y Asoc. Bs Aires.

\* Notari, R. (1987). *Biopharmaceutics and clinical pharmacokinetics*. Marcel Dekker, Inc., 4 th. Edition. New York, USA.

\* Padilha, T. (1996). Residuos de anti-helmínticos na carne e leite. En *Controle dos nematódeos gastrintestinais em ruminantes*. 1era edición. Ed. EMBRAPA-CNPGL. Brasil.

\* Prescott, F. Baggot, J.D. 1988. *Terapéutica antimicrobiana veterinaria*. Ed. Acribia. Zaragoza