

LA PRESENCIA DEL PROFESOR DR. FREDERICK AHUMADA A LAS
XXII JORNADAS URuguayAS DE BUfATRfA FUE POSfBLE GRACfAS
A LA COLABORACION DEL LABORATORIO RIO DE JANEIRO.

RESIDUOS DE FARMACOS EN ALIMENTOS DE ORIGEN ANIMAL
ORIGENES, RIESGOS Y PREVENCIÓN

Frédérick Ahumada *

RESUMEN

Se plantean conceptos relacionados a los residuos de fármacos de uso veterinario, a la ingesta diaria admisible de éstos por el ser humano, a la concentración admisible de residuos en el animal y a los aspectos que se deben tomar en consideración para evaluar la situación.

Se efectúa un análisis de la información necesaria para evaluar a los fármacos como potenciales fuentes de residuos, tales como: su modalidad de empleo y características farmacodinámicas y farmacocinéticas, criterios analíticos, su toxicología y estudios de agotamiento de residuos en la práctica.

Se describen los riesgos originados en seres humanos, animales o industria, por la leche, carne o sub productos, contaminados con fármacos, destacándose las alteraciones de tipo microbiológico o por reacciones antígeno anticuerpo.

Se analizan y discuten la participación del Médico Veterinario, Instancias Estatales, Industria Lechera y de Alimentos e Industria Químico Farmacéutica en torno a las medidas destinadas a disminuir o abolir la presencia de fármacos en alimentos de origen animal.

*Dr. Med. Vet.

GENERALIDADES

Para facilitar la comprensión de los distintos aspectos a tratar, es necesario recordar algunas definiciones tales como: "fármaco de uso veterinario" es cualquier sustancia aplicada o administrada a un animal productor de alimentos, por ejemplo de carne y leche, aves, peces o abejas, ya sea que se emplee con fines terapéuticos, profilácticos o de diagnóstico o para la modificación de las funciones fisiológicas o del comportamiento. Asimismo que: los "residuos de fármacos de uso veterinario" incluyen los compuestos de origen y/o sus metabolitos en cualquier parte constituyente del producto de origen animal y los residuos de impurezas afines del fármaco en cuestión, todo esto basado en lo establecido por el comité del código sobre residuos de fármacos de uso veterinarios de FAO/CMS en 1988.

Es importante tener presente que cuando es posible y pertinente existe calculada para el hombre una "ingesta diaria admisible", que está basada en la determinación de una concentración de efecto nulo observada a partir de datos toxicológicos o de estudios en seres humanos y la aplicación de un factor conveniente de inocuidad.

Lo primero que implica la existencia de una metodología analítica adecuada, es el conocimiento de la ingesta estimada de un alimento en particular por el ser humano, da la posibilidad de determinar la "concentración admisible de residuos" en el respectivo tejido o producto de origen animal.

Si se determina en estudios que la concentración de residuos es superior a la definida como admisible, esto puede condicionar modificaciones en la forma de empleo del fármaco, ya sea en su dosificación o en sus periodos de carencia o abstinencia, los que deberán ser ampliados.

En la determinación de esta característica deben tomarse en consideración diversos factores que pueden incidir favorable o desfavorablemente en el resultado final. Habitualmente fármacos de baja toxicidad tienen enfoques mas permisivos, lo que en algunas situaciones no se cumple. Por ejemplo hay antimicrobianos como penicilinas y derivados que son de muy baja toxicidad, pero que por la intensidad de su actividad antibiótica puede ejercer una presión selectiva en la flora intestinal, del respiratorio o genito urinario que da origen a la aparición de cepas resistentes. Esto hace necesario que en los cálculos finales, se tomen en cuenta todos los factores que puedan estar involucrados.

PRINCIPALES ASPECTOS RELACIONADOS AL ORIGEN DE RESIDUOS

Es importante destacar que existe una variada gama de información sobre los factores, que es de gran importancia en la determinación: 1) Del grado de probabilidad de originar presencia de residuos en alimentos de origen animal, 2) De la toma de decisión sobre metodologías analíticas a utilizar, que orientas sobre la presencia y origen de residuos, 3) Del grado de riesgo que implica la presencia de los residuos originados y 4) Del grado de confiabilidad que pueden tener los estudios de apego de residuos que se efectúen en condiciones prácticas y cupos de cumplimiento de las recomendaciones a que dan lugar es uno de los principales orígenes de residuos.

Características generales de los fármacos evaluados:

Debe existir una adecuada caracterización del fármaco de uso veterinario, tanto de un sustancia activa principal, como de sus impurezas mas importantes.

Necesitan detalles de las características químicas y físicas de fármaco.

El proceso de elaboración debe ser conocido, permitiendo la obtención de productos aplicables, con continuidad de su calidad.

Si existe un no cumplimiento de una o mas de estas características, puede el origen de errores que redunden en la presencia de residuos de fármacos de uso veterinario en alimentos de origen animal.

Modalidades de empleo de los fármacos:

Se debe contar con información fidedigna sobre los objetivos con que se utiliza el fármaco, su vehículo, forma farmacéutica, dosis utilizada, ritmo horario de administración, duración del tratamiento, método de administración, la especie objetivo y el período de abstención o resguardo recomendado.

Incluso es de importancia el conocimiento de lo que se puede denominar como buenas prácticas veterinarias o de cría en diferentes condiciones locales o de terreno.

Farmacocinética de los medicamentos de uso veterinario:

Se debe contar con estudios farmacocinéticos en condiciones que deben simular su utilización de la manera más práctica posible. Debe ser estudiada desde el momento de administración hasta cuando los animales entran en la cadena alimentaria humana.

Tanto las características generales de los fármacos, las modalidades de empleo y su farmacocinética colaborarán a dirimir el mayor o menor grado de riesgo de presencia de residuos en alimentos de origen animal.

Características de las metodologías analíticas:

Los métodos analíticos deben ser capaces de dar apoyo a los estudios para detectar, cuantificar e identificar los residuos, así como dar adecuada base a su farmacodinámica, farmacocinética y toxicología. Debe dar garantía de exactitud, precisión, especificidad, sensibilidad, duplicabilidad, fiabilidad y una buena relación de costo eficacia. Los métodos utilizados con esta finalidad son: microbiológicos, cromatografía en placa fina, cromatografía líquida a alta presión, cromatografía gaseosa, cromatografía gaseosa y espectroscopia de masa, radioinmuno ensayo y métodos enzimológicos.

La gran sensibilidad y especificidad de estos métodos permite identificar en leche, sangre, orina, huevos, riñón, hígado y músculo esquelético cantidades cada vez mas pequeñas de residuos, por ejemplo: cloranfenicol por métodos microbiológicos es detectable hasta 4 microgramos por mililitro, o hasta 1 por radioinmuno ensayo, o 0,025 por cromatografía gaseosa. Esto facilita tanto su control como el estudio de los orígenes de los residuos.

Estudios de agotamiento de residuos en la práctica:

La potencialidad de que un fármaco de uso veterinario de origen a residuos, está muy relacionada entre otros aspectos, a un incorrecto período de abstención o carencia.

Es por esto que los estudios de agotamiento de residuos que se efectúan en ensayos prácticos deben ajustarse a los siguientes criterios:

El modo de administración, la dosis y la formulación de fármaco deben ser los mismos propuestos para los animales productores de alimentos.

Los grupos de animales estudiados deben ser suficientemente grandes, para poder permitir un buen análisis estadístico.

Después de tratar a los animales con fármacos, se recogerán muestras de tejidos y líquidos biológicos en tiempos determinados, para que finalmente existan antecedentes para recomendar un período de abstención o resguardo determinado, el que deberá ser respetado.

GRADO DE RIESGO QUE IMPLICA LA PRESENCIA DE RESIDUOSUtilidad de datos toxicológicos como predictores:

Los datos toxicológicos de los fármacos de uso veterinario, permiten inferir el grado de riesgo para el consumidor, que implica la presencia de residuos en los alimentos ingeridos por lo que:

Se debe contar con datos toxicológicos de los residuos de mayor importancia encontrados en las especies productoras de alimentos, ya sea del compuesto original o de sus metabolitos o de ambos.

La evaluación de la inocuidad de un residuo dependerá de su concentración, de su biodisponibilidad y de su toxicidad potencial.

Cuando los medicamentos también se emplean en seres humanos, se deberá contar con mayor información, la que puede proporcionar pruebas importantes de posibles reacciones adversas.

Potencial alergénico de los fármacos de uso veterinario al estar presentes en alimentos:

La discutida situación de que los residuos de medicamentos de uso veterinario den origen a reacciones alérgicas ha dado origen a que en 1990 la FAO/OMS planteara los siguientes criterios para establecer una relación causal entre residuos y alergia:

Que los residuos se encuentran en los alimentos causantes de la reacción.

Que el paciente no fuera alérgico a esos alimentos, cuando estos no contenían residuos de fármacos de uso veterinario.

Que pueda demostrarse que la causa de la reacción es un mecanismo inmunológico.

Que el residuo del medicamento encontrado en los alimentos corresponda al usado en los animales.

Peligros de los alérgenos para la salud pública y animal:

La ingesta de cantidades insignificantes de fármacos y en particular de antibióticos, puede dar origen a reacciones de hipersensibilidad. Como ejemplo se pueden dar la situación de que un 4 al 7 % de las personas son hipersensibles a la penicilina, de ellas aproximadamente un 0,04% hace una reacción de choque anafiláctico. Reacciones de hipersensibilidad, con dermatitis han sido descritas posteriormente a la ingesta de leche contaminada con penicilina. Carne también ha sido descrita originando estos problemas, pero en menor cantidad.

No solamente en seres humanos están descritas situaciones de alergia sino que también en los animales domésticos, mereciendo especial mención los bovinos, los que presentan como principales áreas afectadas los bronquios, bronquiolos y venas pulmonares, siendo sus principales signos tos, disnea y colapso con los que coexisten fenómenos fisiopatológicos tales como edema pulmonar enfisema hemorrágico, todo esto mediado por sustancias tales como histamina, dopamina, serotonina y prostaglandina dos alfa.

Problemas originados por antimicrobianos en el consumidor:

La presencia de residuos de antimicrobianos en alimentos de origen animal puede condicionar alteraciones de origen microbiológico en el consumidor tanto seres humanos como animales tales como:

Alteración de la flora intestinal, con desaparición de cepas sensibles y predominio de bacterias resistentes, hongos y levaduras.

Esto puede dar origen a una reducción en la síntesis de vitaminas o bien contribuir el desarrollo de bacterias patógenas.

Se puede favorecer un incremento en la presión de selección de cepas mutantes resistentes.

Problemas condicionados por antimicrobianos en industria:

La industria láctea es la principal afectada, condicionando la presencia de antimicrobianos en la leche recepcionada en planta, una variada gama de problemas tales como:

Demora en la acidificación de los productos lácteos sometidos a fermentación.

Demora y alteraciones en los procesos de coagulación.
Disminución en la retención de agua.
Desarrollo de microorganismos indeseados.
Productos lácteos elaborados presentan un cuerpo débil, textura blanda u arenosa y sabor alterado.
Se produce interferencia en la formación del aroma en la mantequilla.

PREVENCIÓN DE LA PRESENCIA DE RESIDUOS DE FÁRMACOS EN ALIMENTOS DE ORIGEN ANIMAL

En gran medida el conocimiento de las causas de presencia de residuos, permite al evitarlas la disminución de la problemática.

Causas identificadas por la Food and Drug Administration de presencia de residuos:

Falla en la observancia del periodo de carencia (61%)
Uso de fármacos no aprobados (10%)
Falta de registros de los tratamientos (6%)
Dosis recomendada sobrepasada (6%)
Contaminación con medicamentos en mezcladora de alimentos mal limpiada (2%)
Consumo de alimentos con medicamentos por error (1%)

Prevención de la presencia de residuos en animales de carne:

Identificación de prácticas que condicionan la presencia de residuos ilegales.
Colección y análisis de muestras, para la identificación de la fuente de residuos (agua, alimentos, dosificación de medicamentos, etc.)
Obtener corrección de la situación, mediante programas educativos.
Divulgación de los hallazgos de inspección, resultados de muestras y de acciones correctivas.

Prevención de la presencia de residuos en leche:

Más nuevos fármacos aprobados para utilizar en vacas de lechería y/o aprobación de los actuales.
Identificación de los niveles de tolerancia adecuados para los antimicrobianos en la leche, preferente a los "valores cero".
Desarrollo de prueba de identificación de residuos que sean exactas, prácticas y reconocidas por las entidades reguladoras.
Interacción real, positiva y productiva, entre los veterinarios, entidades reguladoras oficiales, los ganaderos, la industria láctea y la química farmacéutica.

SUMMARY

RESIDUES OF DRUGS IN FOOD-PRODUCING ANIMALS. SOURCES, RISKS AND CONTROL. The problem of residues of drugs of veterinary use, its normal daily ingestion by consumer population, the normal concentration in food animal and aspects related with the evaluation of the situation is discussed. The scientific information available to evaluate drugs as a potential source of residues is discussed. This information is concerned with the route of administration, pharmacodynamic and pharmacokinetics characteristics, analytical criteria, its toxicology and withdrawal time in practical conditions. The risks in public health, in animals and dairy industry are discussed, as a consequence of drug residues in milk and meat with an special remark on microbiological and immunological problems. The roll of veterinary profession, government regulatory agencies, dairy and meat industry and veterinary pharmaceutical industry related with the actions to assuring residue-free milk, beef, and veal are discussed.-

BIBLIOGRAFIA

1. ALAIS, C. Ciencias de la leche. 2a. Edici n, Reverte, Barcelona, 1985.
2. ALLISON, J.R.D. Antibiotic residues in Milk. Br. Vet. J. 141(1): 9-16, 1985.
3. BISHOP, J.R. y C.H. WHITE, Antibiotic residue in Milk-A review. J. of Food Prot. 47(8): 647-652, 1984.
4. FONCEA, M.A. Determinación de residuos de antibióticos en leche y evaluación terapéutica de dos preparados intramamarios administrados en vacas en lactancia con mastitis clínica. Tesis de Licenciatura. Facultad de Ciencias Veterinarias. Universidad Austral de Chile. Valdivia, Chile, 1990.
5. HAMANN, J.; A. TOLLE y W. HEESCHY, Antibiotic and Sulfonamides. Federation Internacionales de Leiterie Bulletin (113):43-56, 1979.
6. MAGARIÑOS, H. Sustancias inhibidoras en leche cruda, Valdivia, Universidad Austral de Chile, Centro Tecnológico de la Leche, 16 p. (C.T.L.), Publicación N  17, 1979.
- 7.- MILHAUD, G. Traitement des mammites: Pharmacocin tique des médicaments utilisés et conséquences. Rec. Med. Vet. 161 (6-7): 579-585, 1985.
8. TRITSCHLER, J.P.; R.T. DUBY; S.P. OLIVER y R.W. PANGE Microbiological screening test to detect antibiotic residues in cull dairy cows. J. of Food Prot. 50(2):97-102, 1987.
- 9.- VON BAER, H. y F. VIAL. Calidad higi nica de la leche cruda. 2as. Jornadas Médico Veterinarias, Valdivia, Chile, 1976.
10. ZIV, G. Drug selection and use in Mastitis: Systemic vs Local Therapy, J. Am. Vet. Med. Assoc. 176(10): 1109-1115, 1980.