



IDENTIFICACIÓN DE RIESGOS QUÍMICOS ASOCIADOS AL CONSUMO DE LECHE CRUDA BOVINA EN COLOMBIA

CONTRATO 081 DE 2010

República de Colombia
Instituto Nacional de Salud
Subdirección de Investigación

**Prosperidad
para todos**



IDENTIFICACIÓN DE RIESGOS QUÍMICOS ASOCIADOS AL CONSUMO DE LECHE CRUDA BOVINA EN COLOMBIA

Bogotá 2011

IDENTIFICACIÓN DE RIESGOS QUÍMICOS ASOCIADOS AL CONSUMO DE LECHE CRUDA BOVINA EN COLOMBIA

Ministerio de Salud y Protección Social
Unidad de Evaluación de Riesgos para la Inocuidad de los Alimentos UERIA
Instituto Nacional de Salud INS
2011
Bogotá D.C., 2011
Impresión: Imprenta Nacional de Colombia

©Queda prohibida la reproducción parcial o total de este documento, por cualquier medio escrito o visual, sin previa autorización del Instituto Nacional de Salud.

Interventoría:
Sandra Liliana Fuentes Rueda - Ernesto Moreno Naranjo
Interventores Contrato interadministrativo 081-2010 MPS – INS

ISBN: 978-958-13-0152-2



Libertad y Orden

MAURICIO SANTAMARÍA SALAMANCA
Ministro de Salud y Protección Social

JAVIER HUMBERTO GAMBOA BENAVIDES
Viceministro Técnico

BEATRIZ LONDOÑO SOTO
Viceministra de Salud

RICARDO ANDRÉS ECHEVERRI
Viceministro Laboral

GERARDO LUBÍN BURGOS BERNAL
Secretario General

LENIS ENRIQUE URQUIJO VELÁSQUEZ
Director General de Salud Pública

OFICINA ASESORA DE COMUNICACIONES

JUAN GONZALO LÓPEZ CASAS
Director General Instituto Nacional de Salud

EDITH OLIVERA MARTINEZ
Secretaria General

LUIS ALBERTO GÓMEZ GROSSO
Subdirector de Investigación

DIANA XIMENA CORREA LIZARAZO
Coordinadora Unidad de Evaluación de Riesgos para
la Inocuidad de los Alimentos

OFICINA DE COMUNICACIONES INS



**Prosperidad
para todos**



GRUPO DE REDACCIÓN
(por orden alfabético)

Natalia Milena ACOSTA AMADOR
Microbióloga, Especialista en Epidemiología

Yolanda del Carmen CASTILLA
Ingeniero de Alimentos, Especialista en Ciencia y Tecnología de Alimentos, Especialista en Aseguramiento de la Calidad Microbiológica de los Alimentos, MSc. en Salud Pública

Mónica Sofía CORTES MUÑOZ
Bacterióloga y Laboratorista Clínico

Diana Ximena CORREA LIZARAZO
Ingeniero de Alimentos, MSc. en Ciencia de los Alimentos

Juan Oviedo LOPERA
Ingeniero de Alimentos, MSc. en Biotecnología, Doctor en Ciencias Farmacéuticas

Yuly Andrea GAMBOA MARÍN
Bacterióloga y
Laboratorista Clínico

Jazmín Mercedes MANTILLA PULIDO
Médico Veterinario, MSc en Salud Animal

Maria Pilar MONTOYA GUEVARA
Microbióloga Agrícola y Veterinaria

John Alexander VÁSQUEZ CASALLAS
Zootecnista

REVISORES CIENTÍFICOS

Revisores Internacionales

Antonio MARTÍNEZ LÓPEZ, Biólogo, Msc. Ciencia y Tecnología de los Alimentos, PhD. Biología.

Silvia Liliana RESNIK, Licenciada en Ciencias químicas, Ph.D en Ciencias Químicas.

Fernando SAMPEDRO PARRA, Licenciado en Ciencia y tecnología de Alimentos, Ph.D en Tecnología de Alimentos.

Revisores Nacionales

Teresa PÉREZ HERNÁNDEZ, Química Farmacéutica, Especialista en Epidemiología, MSc. en Toxicología.

Ana TORRADO PACHECO, Química, MSc. en Ciencias, énfasis en Química.

Resumen ejecutivo

En el presente documento científico se relacionan los peligros químicos que pueden encontrarse en la leche cruda bovina y su concentración máxima admisible según referentes internacionales. En la revisión bibliográfica realizada por los expertos se identificaron los probables contaminantes químicos presentes en la leche como residuos de medicamentos veterinarios, residuos de plaguicidas, micotoxinas, contaminantes ambientales dentro de los que se encuentran metales pesados, dioxinas, furanos, binifenilos policlorados e hidrocarburos aromáticos policíclicos.

Para el desarrollo del presente documento se revisaron las evaluaciones toxicológicas de los peligros químicos realizadas por organismos de reconocida trayectoria internacional en la temática (JECFA, JMPR, IARC, OIE, EFSA, EPA)¹; y se revisaron las normativas o recomendaciones de los organismos internacionales en cuanto a ingesta admisible o residuos máximos y prohibiciones de uso y se compararon con la legislación vigente en Colombia.

Asimismo, se recopiló información sobre estos contaminantes químicos en la leche bovina en Colombia, donde se evidencia la presencia de residuos de medicamentos veterinarios en especial antibióticos β -lactámicos, de plaguicidas como los residuos de aldrín, HBC, lindano, heptacloro y heptacloro epóxido, DDT e isómeros, dieldrin y entre las micotoxinas, aflatoxina M1 (AFM1).

A partir de la información revisada se sugiere realizar estudios piloto para evaluar la exposición a los contaminantes químicos en la leche bovina en Colombia. Así mismo, el diseño de encuestas de consumo direccionadas a la evaluación de la exposición de estos contaminantes.

Se considera necesario realizar la caracterización de las zonas de producción lechera de acuerdo con los riesgos ambientales a las que están expuestas y con éstos generar medidas de prevención adecuadas y económicas en concordancia con los propuestos en los Conpes 3676 y 3675.

En concordancia con las actividades adelantadas para el desarrollo del Sistema General de Información (SGI) del Sistema de Medidas Sanitarias y Fitosanitarias (MSF) del país, y para evitar duplicidad de esfuerzos y recursos, sería conveniente concentrar la información existente y facilitar el acceso a bibliografía científica por parte de los interesados.

Este documento propone revisar la legislación actual frente a sustancias químicas prohibidas en otras partes del mundo y de uso frecuente en Colombia con dos objetivos a saber: proteger la salud de la población y facilitar la exportación de productos nacionales.

¹ JECFA: Comité Mixto FAO/OMS de Expertos en Aditivos Alimentarios, JMPR: Comité Mixto FAO/OMS de Expertos para Residuos de Pesticidas, IARC: Agencia Internacional para la Investigación del Cáncer, OIE: Organización Mundial de Sanidad Animal, EFSA: Agencia Europea de Seguridad Alimentaria, EPA: Agencia de Protección Ambiental de EE.UU.

INDICE

1	JUSTIFICACIÓN, ALCANCE, OBJETIVOS Y TÉRMINOS DE REFERENCIA	13
1.1	JUSTIFICACIÓN DEL MINISTERIO DE LA PROTECCIÓN SOCIAL	13
1.1.1	TÉRMINOS DE REFERENCIA	14
2	INTRODUCCIÓN	14
3	IDENTIFICACIÓN DE PELIGROS QUÍMICOS EN LECHE	17
3.1	MEDICAMENTOS VETERINARIOS	17
3.1.1	Antimicrobianos	18
3.1.2	Antiparasitarios	24
3.1.3	Antiinflamatorios	26
3.1.4	Promotores de crecimiento y ayudantes de producción	29
3.2	PLAGUICIDAS	31
3.3	CONTAMINANTES AMBIENTALES	41
3.3.1	Metales pesados y metaloides	41
3.3.2	Dioxinas, furanos y bifenilos policlorados	44
3.3.3	Hidrocarburos aromáticos policíclicos (HAPs)	46
3.4	MICOTOXINAS	47
3.5	OTROS CONTAMINANTES	52
4	MÉTODOS DE DETECCIÓN DE CONTAMINANTES QUÍMICOS EN LECHE	54
6	VALORES DE REFERENCIA PARA CONTAMINANTES QUÍMICOS EN LECHE	62
7	PUNTOS DE INGRESO DE CONTAMINANTES QUÍMICOS EN LA CADENA DE PRODUCCIÓN DE LA LECHE	66
8	CONCLUSIONES	70
9	RECOMENDACIONES	74
7.	GLOSARIO	76
5	SIGLAS	77
6	BIBLIOGRAFÍA	78
7	ANEXOS	87

ÍNDICE DE TABLAS

Tabla 1. Clasificación de los antimicrobianos más utilizados en la producción bovina, según su estructura química	18
Tabla 2. Presencia de residuos de antimicrobianos en leche – Estudios internacionales (1990 – 2010)	20
Tabla 3 Presencia de antimicrobianos en leche - Estudios realizados en Colombia	22
Tabla 4 Medicamentos veterinarios prohibidos en bovinos.	23
Tabla 5 Antimicrobianos autorizados en bovinos para producción de leche	23
Tabla 6. Presencia de antiparasitarios en leche - Estudios Internacionales	25
Tabla 7. Autorización de uso de antiparasitarios en bovinos	25
Tabla 8. Antiinflamatorios en leche - Estudios internacionales	27
Tabla 9. Autorización de uso de antiinflamatorios	27
Tabla 10. Promotores de crecimiento en leche – Estudios Internacionales	29
Tabla 11. Promotores de crecimiento autorizados en bovinos para producción de leche	30
Tabla 12. Clasificación de los plaguicidas según su toxicidad	32
Tabla 13. Clasificación de los plaguicidas según su función y su composición química	32
Tabla 14. Residuos de plaguicidas en leche – Estudios Internacionales	34
Tabla 15. Residuos de plaguicidas en leche – Estudios realizados en Colombia	37
Tabla 16. Plaguicidas prohibidos o de uso restringido internacionalmente	37
Tabla 17. Normatividad relacionada con los Plaguicidas prohibidos o de uso restringido en Colombia	40
Tabla 18. Metales pesados y metaloides en leche bovina – Estudios internacionales	42
Tabla 19 Intoxicación con leche contaminada con metales pesados	43
Tabla 20. Dioxinas y furanos en leche – Estudios internacionales	45
Tabla 21. HAPs en leche – Estudios internacionales	47
Tabla 22 Micotoxinas y las especies de hongos que la producen	47
Tabla 23. Productos de bioconversión rumial y transferencia de micotoxinas desde el alimento bovino a leche	49
Tabla 24. Micotoxinas en leche – Estudios internacionales	49
Tabla 26 . Presencia de algunas micotoxinas en alimentos destinados para el consumo humano y animal	52
Tabla 27. Métodos de análisis de contaminantes químicos	54
Tabla 28. Resúmenes toxicológicos de antimicrobianos realizados por agencias internacionales	56
Tabla 29. Resúmenes toxicológicos de antiparasitarios realizado por agencias internacionales	56
Tabla 30. Resúmenes toxicológicos de las hormonas realizados por agencias internacionales	58
Tabla 31. Resúmenes toxicológicos de las hormonas realizados por agencias internacionales	58
Tabla 32. Toxicidad de los plaguicidas en animales y humanos	58
Tabla 33. Evaluaciones sobre contaminantes ambientales y micotoxinas reportadas por la JECFA	61
Tabla 34 . Valores de referencia para límites máximos de residuos (LMR) para residuos de medicamentos veterinarios en leche	62
Tabla 35 . Valores de referencia para límites máximos de residuos (LMR) para residuos de plaguicidas en leche	63
Tabla 36. Valores de referencia para contaminantes ambientales y micotoxinas en leche	64
Tabla 37. Valores de referencia para contaminantes ambientales en leche	64

ÍNDICE DE FIGURAS

Figura 1. Fuentes de contaminantes químicos que afectan al bovino	17
Figura 2. Producción primaria de la leche y algunas de las vías de comercialización de la leche cruda que existen en Colombia	66
Figura 3. Contaminación de la leche en el proceso productivo	67
Figura 4. Regiones ganaderas para producción lechera y regiones de explotación minera en Colombia	69

INDICE DE ANEXOS

Anexo 1 Diagrama del Destino de los Medicamentos en el Organismo Animal.....	87
Anexo 2 Estructura Química de Algunos Peligros Químicos	88
Anexo 3. Clasificación de los Antiparasitarios.....	92

1 JUSTIFICACIÓN, ALCANCE, OBJETIVOS Y TÉRMINOS DE REFERENCIA

1.1 JUSTIFICACIÓN DEL MINISTERIO DE LA PROTECCIÓN SOCIAL

“La leche bovina es un alimento cuya composición varía en función de la raza, alimentación, edad, período de lactación, época del año y sistema de ordeño, entre otros factores. Su principal componente es el agua, seguido fundamentalmente por grasa, proteínas e hidratos de carbono. Contiene, además, moderadas cantidades de vitaminas (A, D, y vitaminas del grupo B, especialmente B2, B1, B6 y B12) y minerales (fósforo, calcio, zinc y magnesio). Por todo lo anterior, este es un alimento con alto valor nutricional.

En 2005 el Instituto Colombiano de Bienestar Familiar (1) reportó que un 47,2% de los colombianos entre 2 y 64 años de edad consumen diariamente leche líquida (higienizada o no), siendo éste uno de los productos más importantes en la canasta familiar. Su obtención, procesamiento, transporte y comercialización está normado por el Decreto 616 de 2006 del Ministerio de la Protección Social (2) y otras disposiciones reglamentarias, que buscan garantizar al consumidor final elementos mínimos de calidad e inocuidad en el producto que se consume y que incluyen controles rigurosos para la comercialización de leche cruda que no haya sido sometida a un tratamiento de higienización. No obstante lo anterior, en Colombia el consumo de leche sin pasteurizar es una práctica común, en la cual se identifican dos situaciones: su consumo inmediatamente después del ordeño y hervida antes de su ingesta.

El mercado de la leche cruda en Colombia es objeto de regulación por parte de las entidades sanitarias del país, ya que este producto es uno de los de mayor impacto en salud pública por ser un alimento de alto riesgo (3). Ello debido a que su calidad e inocuidad, se ve comprometida desde la producción primaria hasta que llega al consumidor final, por peligros biológicos, químicos y físicos. La inadecuada manipulación de la leche cruda, las malas prácticas de ordeño en la producción primaria, la baja capacidad de frío, ya que hay una capacidad instalada pero es insuficiente, y la ausencia en algunas áreas que se pueden considerar como cuencas o microcuencas productoras para el enfriamiento de la leche cruda, conllevan al crecimiento microbiano en menor tiempo, poniendo en riesgo a la población que la consume, además de las condiciones ambientales que inciden directamente en la calidad del producto.

Así, dentro de los peligros más relevantes que afectan la leche, se mencionan los microorganismos patógenos, la presencia de toxinas, las sustancias químicas tales como residuos de plaguicidas usados en la producción agrícola de forrajes y en control de plagas que afectan los cultivos, residuos de medicamentos veterinarios usados para el manejo sanitario de los bovinos, metales pesados, los cuales pueden causar alteración microbiológica y físico-química en este producto.

La presencia de compuestos o sustancias químicas son potencialmente dañinos para los consumidores (4, 5), por lo cual organizaciones tales como FAO y OMS, han indicado la importancia de realizar estudios de evaluación de riesgos en peligros químicos en alimentos (6).

Finalmente, es necesario resaltar que la leche bovina es consumida por todos los grupos étnicos de la población, con lo cual los grupos de alto riesgo como los niños, mujeres

gestantes y ancianos están expuestos a los peligros presentes en este alimento generando un alto riesgo en salud pública. En Colombia la leche bovina es usada por las madres lactantes para complementar la alimentación del bebé; de acuerdo con la información reportada por la encuesta ENSIN 2005 (1) un 69,8% la población infantil entre los 6 y 23 meses de la zona rural consume leche, mientras en la zona urbana el porcentaje de niños es del 77,3%.

Por las razones expuestas anteriormente se realiza este documento para la revisión de los peligros químicos que pueden estar presentes en la leche cruda y se describen los riesgos potenciales que pueden incidir en salud pública.

Nota 1. En reunión con el grupo de evaluación de riesgos y el Ministerio de Protección Social, como gestor, se definió que el alcance del presente documento son los peligros químicos en leche cruda bovina para consumo humano. El objetivo de este documento es realizar la evaluación de riesgos cualitativos de los peligros químicos presentes en leche cruda bovina para consumo humano, que pueden afectar la salud de los consumidores.

1.1.1 TÉRMINOS DE REFERENCIA

El Ministerio de Protección Social como gestor de riesgo formuló las siguientes preguntas y necesidades al panel de expertos de Leche Cruda:

- a. **¿Cuáles son las sustancias químicas que pueden encontrarse en la leche cruda y su concentración máxima admisible según referentes internacionales?**
- b. **Determinar la procedencia de los peligros químicos identificados que pueden estar presentes en la leche cruda (Endógeno/animal o Exógeno/ambiental)**
- c. **Generar recomendaciones y estrategias de prevención para reducir el riesgo procedente de los peligros químicos.**

2 INTRODUCCIÓN

Según la Encuesta Nacional de la Situación Nutricional en Colombia-2010 (ENSIN) en Colombia el 61% de la población entre 5 y 64 años consume diariamente productos lácteos, siendo las regiones de menor consumo la Pacífica, Amazonia y Orinoquía. Para esta misma población, el consumo de leche (líquida o en polvo) corresponde al 48,7% por día (7). Según la ENSIN 2005 la leche líquida ocupa entre el 5º y el 6º lugar de los alimentos más consumidos, siendo el grupo de individuos entre 2 y 3 años los que más la consumen (310,4 g/individuo/día) (1).

Por su parte, según la Encuesta Nacional Agropecuaria (ENA) en el año 2009, se produjeron diariamente 15.752.509 litros de leche en el país, de los cuales el 81% fue vendida o comercializada así: 41% a la industria, 36% a los intermediarios y 4% a otros. Del 19% restante, 9% fue procesado en finca y el otro 10% consumido en la misma (8). Fuentes oficiales estiman que la producción de leche líquida en el país en el 2010 correspondió a 17.219.523 litros diarios (9).

Según el Decreto 616 del 2006, “la leche es el producto de la secreción mamaria normal de animales bovinos, bufalinos y caprinos lecheros sanos, obtenida mediante uno o más ordeños completos, sin ningún tipo de adición destinada al consumo en forma de leche líquida o a elaboración posterior” y, adicionalmente, el Decreto 1880 de 2011 define la

leche cruda como aquella “que no ha sido sometida a ningún tipo de termización ni de higienización” (2, 10).

Producción Lechera en Colombia

En Colombia se presentan dos tipos de sistemas de producción de leche, el especializado (LE) y el doble propósito - DP (Carne y Leche), cada uno establecido en regiones diferentes del territorio nacional. El sistema productivo especializado en leche se localiza en las zonas del trópico alto (altiplano cundiboyacense, altiplano nariñense, altiplano norte y nordeste de Antioquia) donde la temperatura ambiente se encuentra en promedio entre 12 y 15°C. Este sistema se caracteriza por presentar la mayor adaptación de las razas *Bos taurus* (Holstein, Jersey, Normando, Pardo Suizo, Guernsey y *Ayrshire*), un uso intensivo de los factores de producción (tierra, capital y mano de obra), uso de fertilizantes, riego, rotación de praderas, utilización de suplementos alimenticios y ejecución de dos ordeños en el día (11).

El sistema de doble propósito es característico de zonas tropicales bajas; frecuentemente se encuentra en zonas marginales distantes y con pobre dotación de recursos biofísicos y de infraestructura física. Se localiza principalmente en las regiones Caribe, eje cafetero y de los llanos orientales. En este sistema predominan las razas Normando y Gyr además de los cruces de *Bos indicus* con *Bos taurus*. El sistema de producción es extensivo basado en pasturas de mala calidad nutricional que limita la productividad y rentabilidad (12). La producción puede estar destinada a autoconsumo, comercialización como leche cruda o industrialización (8).

Por sus características fisicoquímicas, principalmente la liposolubilidad, la leche es un medio de fácil contaminación por agentes externos de tipo químico (13) tales como gases emitidos a la atmósfera, residuos industriales, residuos de medicamentos, micotoxinas, residuos de plaguicidas, entre otros. Algunas de las sustancias químicas incluidas en los grupos anteriores son resistentes a la degradación, persisten en el ambiente y pueden pasar al bovino, acumularse en tejidos, como en la grasa, y eliminarse por las secreciones del animal dentro de las que se encuentra la leche (14). A diferencia de los peligros biológicos, cuyo recuento puede disminuir durante la cadena productiva mediante procesos tecnológicos (temperaturas y otras medidas de inactivación), los peligros químicos varían poco y se mantienen hasta el producto terminado y comercializado (15, 16).

Algunas de las fuentes de contaminación química están relacionadas con factores a los que está expuesto el bovino provenientes del medio ambiente (agua, aire, suelo), la alimentación animal (pradera, heno, concentrado, ensilaje y otros), los procesos relacionados con el mejoramiento productivo y el manejo sanitario del animal (control de enfermedades y parásitos en el animal; control de insectos en los establos, etc.) (13, 17). Estos contaminantes pueden llegar al animal por ingestión, contacto directo o administración (medicamentos veterinarios) (18, 19).

Por ser una práctica económica que emplea poca mano de obra, en los sistemas de producción bovina en Colombia la alimentación está constituida principalmente por forrajes de pastoreo. No obstante, esta actividad se ve afectada por los efectos de las variaciones climáticas y las condiciones químicas y físicas del suelo (20). A través de los forrajes y de los suelos contaminados, pueden transferirse al animal sustancias químicas como metales pesados e hidrocarburos aromáticos policíclicos. También, el uso de

plaguicidas y abonos en la producción agrícola deja residuos en el suelo que luego son absorbidos por los pastos y piensos que consumen los animales (13, 21, 22). En el mismo sentido, los alimentos concentrados y piensos destinados para la alimentación del ganado lechero pueden contaminarse con micotoxinas (6, 23) principalmente por deficiencias en su almacenamiento.

Los riesgos en salud causados por los peligros microbiológicos suelen ser de tipo agudo, mientras aquellos de origen químico son de tipo crónico, causados principalmente por exposiciones sucesivas durante largo tiempo a concentraciones bajas del tóxico. Se pueden presentar eventos de intoxicaciones agudas por sustancias químicas presentes en altas concentraciones en los alimentos, lo cual puede ocurrir de manera accidental o intencional, pero estos eventos no son comunes (24).

Teniendo en cuenta lo anteriormente expuesto, este documento pretende identificar los peligros químicos que pueden estar presentes en la leche en Colombia, su procedencia, la concentración máxima admisible según referentes internacionales y las acciones para reducir la probabilidad de su presencia en la leche cruda.

3 IDENTIFICACIÓN DE PELIGROS QUÍMICOS EN LECHE

La leche puede contaminarse durante el proceso de producción dado que el bovino puede estar expuesto a trazas de metales pesados, dioxinas, furanos, bifenilos policlorados e hidrocarburos aromáticos policlorados (22, 25, 26). También puede contaminarse con residuos provenientes de medicamentos veterinarios aplicados al bovino, o con residuos de plaguicidas y toxinas presentes en los piensos y pastos con que son alimentados (13). La fuente de los contaminantes químicos que pueden llegar al bovino y excretarse en la leche se presentan en la Figura 1.

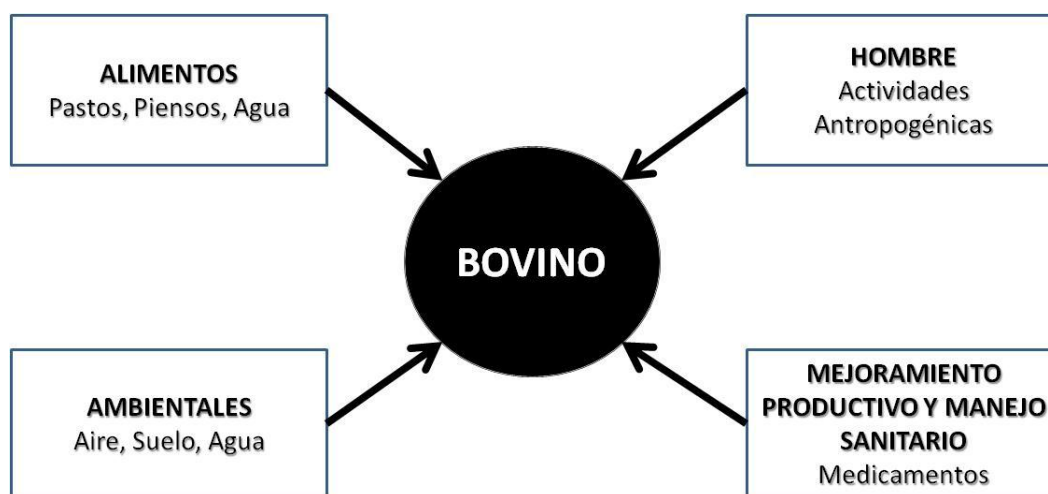


Figura 1. Fuentes de contaminantes químicos que afectan al bovino

La inadecuada manipulación de la leche durante el ordeño, el almacenamiento, el transporte, la distribución y la comercialización también pueden afectar la inocuidad de la leche. En estas etapas, la contaminación química está relacionada principalmente con detergentes y desinfectantes asociados con los procesos de limpieza y desinfección, por transferencia de los materiales en contacto con el alimento y por una posible adulteración con sustancias no permitidas por la regulación (14).

Teniendo en cuenta los peligros químicos que se pueden presentar en la leche y su relevancia, la presente evaluación se enfocará en las siguientes categorías: residuos de medicamentos veterinarios, residuos de plaguicidas, contaminantes ambientales, micotoxinas y, adicionalmente, se mencionarán otros contaminantes no evaluados en el presente documento.

3.1 MEDICAMENTOS VETERINARIOS

Según el *Codex Alimentarius* se entiende por medicamento veterinario toda sustancia aplicada o administrada a cualquier animal destinado a la producción de alimentos, como los que producen carne o leche, las aves de corral, peces o abejas, tanto con fines terapéuticos como profilácticos o de diagnóstico, o para modificar las funciones fisiológicas o el comportamiento (27). Dentro de este grupo, se encuentran los antimicrobianos, antiparasitarios, promotores de crecimiento, antiinflamatorios, entre otros (28-32). En Colombia, estos productos deben estar registrados de acuerdo con la Resolución ICA 1056 de abril 17 de 1996 (33).

Los residuos de medicamentos veterinarios que representan un peligro químico en la leche cruda son aquellos que se encuentran como principios activos intactos o como metabolito a consecuencia de la farmacocinética que exhiben luego de ser administrados (Ver Anexo 1) (34). También se consideran residuos de medicamentos veterinarios los excipientes que puedan tener alguna actividad biológica dentro del organismo (35). Los principales factores que afectan la excreción mamaria de los medicamentos veterinarios son su principio activo, el excipiente, la dosis y la vía de administración.

3.1.1 Antimicrobianos

Los antimicrobianos son sustancias o compuestos químicos, ya sean de origen natural o sintético, los cuales en concentraciones adecuadas poseen la capacidad de inhibir el crecimiento (efecto bacteriostático) o que causa la muerte celular (efecto bactericida) (Tabla 1) (36). Dentro de los antimicrobianos se encuentran los antibióticos, cuyo sustrato es netamente natural y algunos quimioterapéuticos con acción antimicrobiana obtenidos sintéticamente como las sulfonamidas (37). Estos productos ejercen una acción específica sobre alguna estructura o función del microorganismo, tienen elevada potencia biológica actuando a bajas concentraciones y su toxicidad es selectiva, con una mínima toxicidad para las células somáticas (38); su estructura química se presenta en el anexo 2.

Estos productos son utilizados en la producción lechera como sustancias terapéuticas para el tratamiento de la mastitis y otras enfermedades de origen infeccioso, como promotores de crecimiento y por su actividad profiláctica en vacas no lactantes (32, 39-41). Son administrados al bovino a través de varias vías: intramuscular, intravenosa, oral e intramamaria siendo esta la más común (42). En la Tabla 1 se presenta la clasificación de los antibióticos según su estructura química usados en la producción bovina

Tabla 1. Clasificación de los antimicrobianos más utilizados en la producción bovina, según su estructura química

GRUPO	Mecanismo de acción	Ejemplos
Aminoglucosidos	Inhiben la síntesis de proteínas bacterianas	Amikacina, kanamicina, neomicina, gentamicina, espectinomina, estreptomina
beta-lactámicos	Inhiben la síntesis de la pared bacteriana	Penicilina G, penicilina V, amoxicilina, flucloxacilina, cefoxitina, ceftriaxona, imipenem, cloxacilina, ampicilina, cefalexina, cefuroxima, cefalosporina (ceftiofur), cefoperazona, benzatínica
Fenicoles	Inhiben la síntesis de proteínas bacterianas	Cloranfenicol, Tiamfenicol, Florfenicol
Lincosamidas	Inhiben la síntesis de proteínas bacterianas	Clindamicina Lincomicina
Macrólidos	Inhiben la síntesis de proteínas bacterianas	Eritromicina, Azitromicina Claritromicina, Espiramicina, Miacamicina
Péptidos	Inhiben la síntesis de la pared bacteriana	Polimixina B, Bacitracina
Quinolonas	Inhiben la síntesis del DNA bacteriano	Norfloxacino, Ciprofloxacina Enoxacina, Ofloxacina, Ácnalidíxico
Sulfonamidas	Bloquean el metabolismo celular bacteriano inhibiendo enzimas	Co-trimoxazol Trimetoprim, Sulfanilamida, Sulfadiazina, Sulfatiazol

Tetraciclinas		Inhiben la síntesis de proteínas bacterianas	Tetraciclina, Minociclina Doxiciclina, Limeciclina, Oxitetraciclina
Otros	Fosfomicina	Inhibe la síntesis de la pared bacteriana	Fosfomicina
	Trimetoprim y sulfonamidas	Inhibe la síntesis de ADN, RNA	Trimetoprim sulfa

Fuente. Errecalde, 2004 (43)

Presencia de antimicrobianos en leche en el contexto internacional

En estudios internacionales sobre presencia de antimicrobianos en leche realizados en los últimos veinte años (ver tabla 2) se observa que la mayoría de las investigaciones se centran en beta-lactámicos, tetraciclinas y sulfonamidas. Esto puede deberse a su uso continuo en la industria pecuaria o debido a que la mayoría de los métodos de detección disponibles poseen una mayor sensibilidad para productos como la penicilina que para cualquier otro agente antimicrobiano (44). Los resultados de estos estudios evidencian que los tratamientos térmicos realizados como pasteurización no eliminan los residuos de antimicrobianos en la leche (44-47). En países como Brasil y Costa Rica se presentaron residuos de cloranfenicol en leche, evidenciando así un problema de control en el uso de este producto en bovinos; hay que tener en cuenta que, de acuerdo con la OIE, este producto ha sido prohibido para uso en animales de abasto en países como Argentina, Brasil, Colombia, Costa Rica, Cuba, Paraguay y Uruguay (15).

Tabla 2. Presencia de residuos de antimicrobianos en leche – Estudios internacionales (1990 – 2010)

Sustancia Química	Hallazgo/Resultado	País	Año*	Fuente
Antimicrobianos	Se realizaron muestreos de leche cruda en hogares (n=420), en comercialización informal (n=434) y de leche pasteurizada en diferentes puntos de venta (n=110). La prevalencia fue del 8% en leche cruda y 8,2% en leche pasteurizada. El autor concluye que la presencia de estos productos se debe principalmente a no respetar el tiempo de retiro del medicamento.	Kenia	1999-2000	(45)
Antimicrobianos	Se analizaron residuos de antibióticos en 129 muestras de leche cruda, de las cuales 24 (18,60%) resultaron positivas.	México	NR	(32)
Antimicrobianos	De un total de 248 muestras de leche cruda de cinco regiones en Trinidad y Tobago, el 6,5% fueron positivas para residuos de antimicrobianos.	Trinidad y Tobago	NR	(48)
Antimicrobianos (Sulfonamidas, Nitrofuranos)	Se analizaron 96 muestras de leche pasteurizada en cuatro empresas pasteurizadoras (24 muestras por empresa) resultando positivas a Sulfonamidas el 47.2%, 58.3%, 44.7% y 50% en cada una de ellas, con concentraciones de sulfamida entre 1,8 a 180 µg/kg. Los medicamentos más encontrados fueron sulfafiazol y sulfamerazina. En una muestra de leche se detectaron 27,2 µg/g de cloranfenicol.	México	NR	(46)
Antimicrobianos	Se analizaron 216 muestras de leche cruda provenientes de mercados (n=150) y de tiendas y fincas (n=66), encontrándose 31 (20,67%) y 14 (21,21%) muestras positivas respectivamente.	Perú	1990 1991	- (49)
Antimicrobianos (Gentamicina)	Se evaluó la persistencia de la gentamicina después de un tratamiento intramamario, indicando que estos residuos podrían estar presentes en la leche para consumo humano. Las muestras de leche cruda fueron tomadas de 34 vacas mastíticas tratadas con diferentes concentraciones del antibiótico (0,3 - 0,8 g/dosis). Con dosis entre 0,6 y 0,8 g, la leche del 82,35 % de las vacas, presentó el antibiótico entre el quinto y noveno día posterior al tratamiento médico.	China	NR	(50)
Antimicrobianos (Tetraciclinas)	Se analizaron 170 muestras de leche cruda. En 59 muestras de 113 provenientes de carro-tanques y en 27 muestras de 57 de tanques de almacenamiento, se detectaron residuos de oxitetraciclina	República Checa	2007	(51)
Antimicrobiano	44 muestras de leche cruda de un total de 216 dieron positivo a la presencia de antibióticos.	Venezuela	NR	(52)
Antimicrobianos (beta-lactámicos y tetraciclinas)	99 (16,1%) de 616 muestras de leche cruda resultaron positivas a la presencia de antimicrobianos, de las cuales el 88,8% dieron positivas a la presencia de beta-lactámicos y el 61,6% a tetraciclinas	Perú	2007	(53)
Antimicrobianos (Amoxicilina y penicilina G)	Se recolectaron 100 muestras de leche cruda, de las cuales 5 resultaron positivas a residuos de antibióticos	Irán	2010	(54)
Antimicrobianos (beta-lactámicos)	Se analizaron 53 muestras de leche cruda, de las cuales 26 resultaron positivas a penicilina G; 3 a amoxicilina y 2 cefalosporinas	Italia	2001	(55)
Antimicrobianos	De 200 muestras de leche cruda analizadas, 45 (22,5%) presentaron residuos de antibióticos	Venezuela	NR	(56)
Antimicrobianos	Se analizaron 40 muestras de leche cruda, de las cuales el 40% (16 muestras) presentaron	Perú	2009	(57)

Sustancia Química	Hallazgo/Resultado	País	Año*	Fuente
(beta-lactámicos)	residuos de antimicrobianos.			
Antimicrobianos (tetraciclina, neomicina, beta-lactámicos, gentamicina, cloranfenicol, estreptomina y dihidroestreptomina)	Se evaluaron 260 muestras, de las cuales 80 (30,8%) presentaron residuos de antimicrobianos, distribuidas así: 48 (18,5%) presentaron residuos de tetraciclina, 29 (17,4%) de neomicina, 9 (3,5%) de beta-lactámicos, 6 (2,3%) de gentamicina, 4 (1,5%) de cloranfenicol, y 1 (0,4%) de estreptomina y dihidroestreptomina.	Brasil	NR	(58)
Antimicrobianos	De un total de 250 muestras de leche cruda analizadas se encontró que el 3,1% contenía residuos de antimicrobianos	Ghana	NR	(59)
Antimicrobianos (Betalactámicos)	De 53 muestras analizadas, 26 (13,8%) presentaron residuos de penicilina, 3 (1,6) de amoxicilina y 2 (1,1%) de cefarina.	Italia	2001	(60)
Antimicrobianos (cloramfenicol)	Se analizó un total de 286 muestras de leche cruda, de las cuales solo una contenía residuos de cloramfenicol	Eslovenia	1999-2000	(61)
Antimicrobianos (beta-lactámicos y sulfonamidas)	Se analizó un total de 200 muestras divididas así: 25% leche sin pasteurizar, 25% leche pasteurizada, 25% leche en polvo de instituciones infantiles y el otro 25% leche en polvo vendida comercialmente. El 9% de las muestras de leche sin pasteurizar presentó residuos de antimicrobianos y el 1% de las muestras de leche pasteurizada.	Costa Rica	1992	(44)
Antimicrobiano (betalactámicos y tetraciclinas)	Se analizó un total de 264 muestras de leche, 144 de leche pasteurizada y 120 de leche cruda. 20 de las 144 muestras de leche pasteurizadas y 6 de las 120 de leche sin pasteurizar resultaron positivas a la presencia de antimicrobianos.	México	2007-2008	(47)

*Año: Se refiere al año del estudio

NR: No registrado en la publicación

Presencia de antimicrobianos en leche en Colombia

En la Tabla 3 se presenta la información de estudios realizados en Colombia, sobre la presencia de estas sustancias químicas en leche cruda.

Tabla 3 Presencia de antimicrobianos en leche - Estudios realizados en Colombia

Sustancia química	Hallazgo/Resultado	Nombre comercial de la técnica	Región	Año*	Fuente
Antimicrobianos	De un total de 445 muestras de leche cruda y pasteurizada (el autor no especifica el número total de muestras de cada una), 111 (25%) de las muestras resultaron positivas a la presencia de antimicrobianos.	Kit Bio-X-Total Diagnostic	Córdoba (Montería)	NR	(41)
Antimicrobianos	De un total de 2.110 muestras de leche cruda, el 7,73% resultaron positivas a la presencia de antimicrobianos	Test microbiano Copan Test Milk de laboratorios CHR	Sucre	NR	(62)
Antimicrobianos beta-lactámicos	n = 165 muestras. Se evidenció que 23,64% de leche analizada presentaban residuos de antibióticos beta-lactámicos	Prueba de Snap	Distrito Capital (Bogotá)	1998	(63)

Año: Se refiere al año del estudio

NR: No registrado en la publicación

En Colombia, los estudios anteriores ponen en evidencia la presencia de antimicrobianos como beta-lactámicos, tetraciclinas y fenicoles en leche.

En el 2010 la UERIA recopiló la información de los resultados de las acciones de Inspección, Vigilancia y Control (periodo 2000 – 2010) de 11 Direcciones Territoriales de Salud (DTS) del país, de las cuales solo 5 (Cundinamarca, Distrito Capital, Norte de Santander, Nariño, Quindío, Risaralda y Vichada) reportaron resultados de análisis de antibióticos en leche cruda. En estas 5 DTS, 10 muestras resultaron positivas a la presencia de residuos de medicamentos veterinarios de un total de 486 analizadas para este fin. Cabe resaltar que el total general de muestras recolectadas de leche cruda para ese periodo correspondió a 2.429 (64). Adicionalmente, el Laboratorio Distrital de Salud de Bogotá reportó 9 muestras positivas de un total de 5.870 muestras de leches pasteurizadas y UHT analizadas para antibióticos (no se especifica el tipo de antibiótico encontrado), siendo el único laboratorio de las 11 Direcciones Territoriales de Salud del país visitadas que informó este tipo de análisis en el periodo de 2000 a 2010.

Autorización de uso de antimicrobianos en bovinos para producción de leche

En la siguiente tabla se presentan los antimicrobianos y la posición de ICA, OIE, JECFA, EU y FDA al respecto:

Tabla 4 Medicamentos veterinarios prohibidos en bovinos.

Medicamento	ICA	OIE	JECFA	UE	FDA
Cloranfenicol	Prohibido	Prohibido en: Argentina, Brasil, Colombia, Costa Rica, Paraguay, Uruguay	No permitido	Prohibido	Prohibido
Dapsona	No hay registro	No reporta	No permitido	Prohibido	No permitido
Dimetridazol	No hay registro	No reporta	No permitido	Prohibido	No permitido
Metronidazol	No hay registro	No reporta	No permitido	Prohibido	No permitido
Nitrofuranos (incluida la furazolidona)	Prohibido	No reporta	No permitido	Prohibido	No permitido
Vancomicina	No hay registro	No reporta	No permitido	No reporta	No permitido

Adaptado de UE, 2010; FAO/WHO, 2011; FDA 2011; OIE, 2011; ICA; 2011 (65-71)

Tabla 5 Antimicrobianos autorizados en bovinos para producción de leche

Grupo	Principio Activo	ICA *	JECFA	UE	FDA
□□lactámicos	Penicilina	Registro	Permitido como Bencilpenicilina	Permitido como Bencilpenicilina	Permitido
	Cefalosporina (Ceftiofur)	Registro	Permitido	Permitido	Permitido
	Cefalosporina (Cefalexina)	Registro	No permitido	Permitido	Descontinuado
	Cefalosporina (Cefapirina)	Registro	No permitido	Permitido	Permitido
	Cefalosporina (Cefazolina)	Registro	No permitido	Permitido	Descontinuado
	Cefalosporina (Cefoperazona)	Registro	No permitido	Permitido	No permitido
	Cefquinoma	Registro	No permitido	Permitido	No Permitido
	Cefacetriilo	No hay registro	No permitido	Permitido	No permitido
	Cefalonio	No hay registro	No permitido	Permitido	No permitido
	Amoxicilina	Registro	No Permitido	Permitido	Permitido
	Ampicilina	Registro	No Permitido	Permitido	Permitido
	Dicloxacilina	No hay registro	No permitido	Permitido	Permitido
	Cloxacilina	Registro	No permitido	Permitido	Permitido
	Nafcilina	Registro	No permitido	Permitido	Descontinuado
Oxaciclina	No hay registro	No permitido	Permitido	Descontinuado	
Ácido clavulánico	Registro	No Permitido	Permitido	No permitido	
Tetraciclinas	Clortetraciclina	No hay registro para Bovinos	Permitido	Permitido	Permitido
	Oxitetraciclina	Registro	Permitido	Permitido	Permitido
	Doxiciclina	Registro	No permitido	Permitido	Permitido
	Tetraciclina	Registro	Permitido	Permitido	Permitido
Amino-glucosidos	Dihidroestreptomici na	Registro	Permitido	Permitido	Permitido
	Espectinomici na	No hay	Permitido	Permitida	Permitido

Grupo	Principio Activo	ICA *	JECFA	UE	FDA
		registro para Bovinos			
	Estreptomina	Registro	Permitido	Permitido	Permitido
	Kanamicina	Registro	No permitido	Permitido	Permitido
	Gentamicina	Registro	Permitido	Permitido	Permitido
	Neomicina	Registro	Permitido	Permitido	Permitido
	Paromomicina	No hay registro	No permitido	Permitido	No permitido
	Polimixina	Registro	No permitido	No permitido	Permitido
Macrólidos	Espiramicina	Registro	Permitido	Permitido	No permitido
	Eritromicina	Registro	No en Bovinos	Permitido	Permitido
	Tilmicosina	Registro	Permitido	Permitido	Permitido
	Tilosina	Registro	Permitido	Permitido	Permitido
Quinolonas	Flumequina	Registro	Permitido	Permitido	No Permitido
	Difloxacin	No hay registro para Bovinos	No permitido	Permitido	Permitido
	Enrofloxacin	Registro	Permitido	Permitido	Permitido
	Marbofloxacin	No hay registro	No permitido	Permitido	Permitido
	Danofloxacin	Registro	Permitido	Permitido	Permitido
Lincosamoidas	Lincomicina	Registro	Permitido	Permitido	Permitido
Sulfonamidas	Sulfadimidina	Registro	Permitido	Permitido	No permitido
	Sulfabenzamina	Registro	No permitido	Permitido	No permitido
	Sulfamerazina	Registro	No permitido	Permitido	Permitido
	Sulfadiazina	Registro	No permitido	Permitido	Permitido
Polipeptidos	Bacitracina	No hay registro para Bovinos	Presente	Permitido	Permitido
	Colistina	Registro	Permitido	Permitido	Permitido
Tianfenicol	Florfenicol	Registro	No permitido	Permitido	Permitido
Otros	Gamitromicina	No registro	No permitido	Permitido	No permitido
	Novobiocina	No hay registro	Permitido	Permitido	Permitido
	Pirlimicina	No hay registro	Permitido	Permitido	Permitido
	Rifaximina	No hay registro	No permitido	Permitido	No permitido
	Trimetoprim	Registro	No permitido	Permitido	Permitido

Adaptado de UE, 2010; FAO/WHO, 2011; FDA 2011; ICA; 2011 (65-69)

*De acuerdo a registro 2011

3.1.2 Antiparasitarios

Son sustancias utilizadas en la producción primaria de leche para el tratamiento de múltiples enfermedades causadas por parásitos internos (endoparásitos) y externos (ectoparásitos) (18, 29). Se clasifican con base en el tipo de parásito que afectan y en el hecho de si también poseen efectos larvicidas y ovidas dentro del mismo espectro (ver anexo 3) (28). Los productos utilizados para el control y tratamiento de parásitos internos

se denominan antihelmínticos y protozoocidas (28, 72); su estructura química se presenta en el anexo 2.

Los antihelmínticos constituyen en la actualidad el principal método de control de los nemátodos de los rumiantes. Para su uso se deben tener en cuenta factores como la edad del animal, el estado inmunológico y la carga parasitaria, entre otros (72). Estos productos poseen varias vías de administración como la parenteral (intramuscular o subcutánea), oral, intraruminal, percutánea y bolos ruminales (73). Los protozoocidas, son utilizados para el control y tratamiento de protozoarios (74), principalmente coccidias como *Eimeria bovis* y *Eimeria zuernii* y de otros protozoos como las trichomonas, entre otras (75).

Presencia de antiparasitarios en leche en el contexto internacional

En la Tabla 6 se presentan algunos hallazgos relacionados con antiparasitarios en leche dentro de los cuales se observa la presencia de residuos de antihelmínticos y anticoccidiales.

Tabla 6. Presencia de antiparasitarios en leche - Estudios Internacionales

Principio activo	Hallazgos/Resultado	Región	Fuente
Ivermectina (Antihelmíntico)	De 96 muestras de leche cruda analizadas, el 8,3% presentó concentraciones de ivermectina.	Chile	(76)
Bitionol, nitroxinil, Oxiclozanida (Antihelmíntico)	Se evaluaron 24 muestras de leche cruda, en las cuales los niveles de residuos estuvieron por debajo del Límite Máximo de residuos de Japón (300µg/kg)	Japón	(77)
Decoquinato (anticoccidial)	Se analizaron 90 muestras de leche, y en una de ellas se encontró una concentración de 0,016µg/ml	México	(78)

Presencia de antiparasitarios en leche en el contexto nacional

En el contexto nacional hasta la fecha de esta revisión no se encontraron estudios que evidencien la presencia de antiparasitarios en leche en Colombia.

Autorización de uso de Antiparasitarios en bovinos para producción de leche

En La siguiente tabla se presentan los antiparasitarios y la posición de ICA, JECFA, EU y FDA al respecto:

Tabla 7. Autorización de uso de antiparasitarios en bovinos

Principio Activo	ICA Colombia (2011)	JECFA	UE	FDA
Abamectina	Registro	Permitido	Permitido	No permitido
Albendazol	Registro	Permitido	Permitido	Permitido
Cialotrina (ectoparásitos)	No hay registro	Permitido	Permitido	No permitido
Ciflutrina (ectoparásitos)	No hay registro	Permitido	Permitido	No permitido
Cipermetrina (ectoparásitos)	Registro	Permitido	Permitido	No permitido
Clorsulón	Registro	No permitido	Permitido	Permitido
Closantel	Registro	Permitido	Permitido	No permitido

Principio Activo	ICA Colombia (2011)	JECFA	UE	FDA
Deltametrina(ectoparásitos)	Registro	Permitido	Permitido	No permitido
Diazinón(ectoparásitos)	Registro	No permitido	Permitido	No permitido
Diclazuril	Registro (terneros)	No en rumiantes	Permitido	No en rumiantes
doramectina(endo-ectoparásitos)	Registro	Permitido	Permitido	Permitido
Eprinomectina	Registro	Permitido	Permitido	Permitido
Febantel/Fenbendazole/Oxfendazole	Registro	Permitido	Permitido	Permitido
Fenvalerato	Registro	No permitido	Permitido	No permitido
Fluazurón (ectoparásitos)	Registro	Permitido	Permitido	No permitido
Flumetrina (ectoparásitos)	Registro	No permitido	Permitido	No permitido
Halofuginona (Protozoacida)	No registro	No permitido	Permitido	Permitido
Imidocarb (Protozoacida)	Registro	Permitido	Permitido	Permitido
Ivermectina(endo-ectoparásitos)	Registro	Permitido	Permitido	Permitido
Levamisol	Registro	Permitido	Permitido	Permitido
Monensina (anticoccidial)	No hay registro	Permitido	Permitido	Permitido
Morantel	No hay registro	No permitido	Permitido	Permitido
Moxidectina(endo-ectoparásitos)	Registro	Permitido	Permitido	Permitido
Netobimin	Registro	No permitido	Permitido	No permitido
Oxiclozanida	No hay registro	No permitido	Permitido	No permitido
Permetrina(ectoparásitos)	Registro	No permitido	Permitido	No permitido
Tiabendazol	No hay registro para bovinos	Permitido	Permitido	Permitido
Toltrazuril	Registro	No permitido	Permitido	No permitido

Adaptado de UE, 2010; FAO/WHO, 2011; FDA 2011; ICA; 2011 (65-69)

3.1.3 Antiinflamatorios

Los medicamentos veterinarios antiinflamatorios son compuestos químicos que se utilizan en bovinos principalmente para aliviar el malestar y la pirexia asociados con enfermedades agudas y que generan cuadros inflamatorios, así como para reducir el edema mamario y mejorar la tasa de recuperación en mastitis clínicas agudas. Su modo de aplicación en el animal puede ser oral, intramuscular, subcutáneo o intravenoso. Los antiinflamatorios pueden ser esteroidales y no esteroidales según su estructura química (79).

No Esteroidales (AINES): son fármacos químicos utilizados en medicina veterinaria como antipiréticos y analgésicos para el tratamiento de diferentes patologías. Su mecanismo de acción es la inhibición de la producción de prostaglandinas, tromboxanos, ciclooxygenasa y otros mediadores de inflamación (80). Dentro de los AINES, la fenilbutazona está aprobada por la FDA para uso en caninos y equinos pero se restringe su uso en vacas lactantes ya que puede ser excretada en leche; sin embargo es utilizado usualmente en vacas con problemas de mastitis para evitar la inflamación de la ubre (81). La flunixinina y el ketoprofeno son utilizados también para disminuir la inflamación de la ubre en casos de mastitis (80).

Antiinflamatorios esteroidales: son corticoesteroides (hormonas naturales producidas por las glándulas suprarrenales) utilizados para disminuir la inflamación. Estos corticoesteroides se clasifican en mineralcorticoides y glucocorticoides; ambos con actividad antiinflamatorias e inmunosupresora. (79). Los medicamentos veterinarios que contienen fármacos de este grupo se utilizan como antiinflamatorios y para el tratamiento de condiciones alérgicas y adicionalmente en bovinos, para el tratamiento de la cetosis y

la inducción del parto (79). Varios productos de aplicación intramamaria que se usan en vacas en producción de leche contienen un corticoide acompañado de antibióticos.

Presencia de antiinflamatorios en leche en el contexto internacional

En diversos estudios internacionales se reporta que existe la posibilidad de encontrar residuos en leche de este tipo de medicamentos cuando las vacas lactantes son sometidas a un tratamiento veterinario (ver tabla 8).

Tabla 8. Antiinflamatorios en leche - Estudios internacionales

Sustancia química	Hallazgos/Resultado	País	Año	Fuente
Ketoprofeno (AINES)	n=18 muestras de leche cruda. Concentración promedio: 2,5µg/L El límite permitido no está aún establecido; luego de 12 horas del tratamiento, la concentración en la leche era muy baja para ser determinada.	Bélgica	2003	(82)
Flunixinina (AINES)	n=18 muestras de leche cruda. Concentración promedio: 6,7µg/L la cual es inferior a los límites establecidos la Unión Europea y después de 12 horas se detectó en muy baja concentración.	Bélgica	2003	(82)
5-Hidroxi flunixinina (AINES)	n=18 muestras de leche cruda. Concentración promedio: 590 µg/L inferior al límite máximo permitido según la Unión Europea *.	Bélgica	2003	(82)
Fenilbutazona (AINES)	n=56 muestras de leche cruda. Concentración promedio: 1,98µg/L No se ha establecido LMR para esta sustancia. El estudio concluyó que este compuesto está ligado ampliamente a las proteínas lácteas por tanto es muy probable que se excrete en la leche.	Estados Unidos	1998	(81)
Dexametasona (Antiinflamatorios Esteroidales)	n=25 muestras de leche cruda. Concentración promedio: 3,8ng/mL. La concentración supera el LMR establecidos por la Unión Europea** para la medición en el primer ordeño posterior al tratamiento.	Bélgica	2003	(83)
	n=25 muestras de leche cruda. Concentración promedio: 0,21ng/mL. El análisis de residualidad al cuarto ordeño post-tratamiento, no supera los límites máximos establecidos. Se muestra como un compuesto que se elimina rápidamente entre ordeños.	Bélgica	2003	(83)

*El Límite Máximo de Residuos (LMR) para 5-Hidroxi flunixinina es de 40 µg/kg con un tiempo de retiro de 2 días post tratamiento (84).

**El LMR para Dexametasona es de 0,3 µg/kg con un tiempo de retiro de 1 día post tratamiento (84).

Año: Se refiere al año del estudio

Presencia de antiinflamatorios en leche en el contexto nacional

En el contexto nacional hasta la fecha de esta revisión no se encontraron estudios que evidencien la presencia de antiinflamatorios en leche en Colombia.

Autorización de uso de antiinflamatorios en bovinos para producción de leche

En la siguiente tabla se presentan los antiinflamatorios y la posición de ICA, UE y FDA.

Tabla 9. Autorización de uso de antiinflamatorios

Compuesto	Sustancia	ICA	UE	FDA
AINES	Fenilbutazona	Permitido	Permitido*	Prohibido
	Funixina	Permitido	Permitido*	Permitido

Corticoesteroides (Antiinflamatorios)	Ketoprofeno	Permitido	Permitido*	Permitido
	Betametasona	Permitido	Permitido*	Permitido
	Dexametasona	Permitido	Prohibido	Permitido
	Prednisola	Permitido	Permitido*	Permitido

Adaptado de UE, 2010; FDA 2011; ICA; 2011 (65-69)

* Permitido con un límite máximo de residuos en leche

Los valores de referencia de las sustancias permitidas se encuentran en la tabla 34

La Unión Europea recomienda un control estricto en el uso de los antiinflamatorios no esteroideos (AINES) en alimentos producidos por animales, ya que por ejemplo la funixina y el ketoprofeno tienen un efecto potencial teratogénico y carcinogénico y pueden causar otros efectos adversos a la salud humana tales como anemia aplásica, desordenes gastrointestinales, agranulocitosis y cambios en la función renal (85). La exposición prolongada de algunos AINEs se ha asociado a la presentación de tumores de riñón en ratones y de hígado en ratas (85).

En humanos se han evidenciado efectos adversos en la salud por causa de la fenilbutazona como: anemia aplásica, granulocitosis y hemorragias gastrointestinales (81).

3.1.4 Promotores de crecimiento y ayudantes de producción

Promotores de crecimiento

Se considera como promotor del crecimiento a cualquier compuesto que al ser incorporado en pequeñas cantidades en la dieta (sin variar considerablemente su composición) logra acelerar el crecimiento del animal, lo que se refleja en un aumento de su peso y talla, requiriendo menos tiempo y alimentación. Su uso en animales lactantes está prohibido en la mayoría de los países ya que pueden ser excretados en leche, pero pueden ser utilizados de forma ilegal con otros fines en fincas (79, 86).

Los principales promotores del crecimiento utilizados mundialmente son:

Estrógenos y progesterona: son compuestos naturales (hormonas) importantes para la función reproductiva en mamíferos y se producen de acuerdo con el ciclo estral de animal. Todos los alimentos de origen animal contienen estas sustancias y sus metabolitos, pero su concentración depende de la edad, alimentación, especie y estado fisiológico (87, 88). Actualmente son utilizados como promotores de crecimiento o para programas de reproducción en fincas(86).

Clenbuterol: es un compuesto químico (beta adrenérgicos agonistas) utilizado como promotor de crecimiento (79). El riesgo de contaminación en leche se genera por el mal uso que se puede dar a los medicamentos aprobados que contienen este producto por su efecto como repartidor de energía y anabólico, similar al de la ractopamina. Además, estas sustancias se utilizan en vacas, como tocolíticos para relajar el músculo liso uterino (89).

Zeranol: es un compuesto químico no esteroidal utilizado en producción animal como promotor de crecimiento, que se destaca por tener un tiempo de retiro de cero días en carne, aunque no está indicado para vacas en producción de leche (18).

Ayudantes de producción

Estas sustancias son compuestos hormonales que tienen un efecto positivo en la lactogénesis y por tanto aumentan la producción de los hatos lecheros (86). La somatotropina bovina (STb) es el único producto usado con este fin en Colombia (69). Este compuesto químico es una hormona (polipeptido), también conocida como hormona del crecimiento, sintetizada por la glándula hipófisis. Su uso es cuestionado como ayudante de producción en los sistemas de producción de leche ya que no es claro aun si tiene un efecto adverso sobre la salud humana (90).

Presencia de promotores de crecimiento en leche en el contexto internacional

A continuación se presentan los reportes de la presencia de estos compuestos químicos en leche cruda en el mundo.

Tabla 10. Promotores de crecimiento en leche – Estudios Internacionales

Sustancia química	Hallazgos/Resultado	País	Año	Fuente
-------------------	---------------------	------	-----	--------

Estradiol (Promotor de crecimiento)	Concentración promedio: 4,97pg/ml n=334 muestras de leche cruda. La concentración está entre los niveles normales en leche ya que es una hormona que por lo general es excretada.	Estados Unidos	2007	(91)
Estradiol (Promotor de crecimiento)	Concentración promedio: 60pg/ml n=1 muestra leche cruda almacenada en tanque y 15pg/ml n=1 muestra de leche descremada almacenada en tanque. Como es una hormona ligada a la grasa láctea, su concentración baja si se disminuye este componente.	Estados Unidos	1979	(92)
17beta Estradiol (Promotor de crecimiento)	Concentración promedio: 12pg/ml n=1 muestra de leche cruda almacenada en tanque y 7pg/ml n=1 muestra de leche descremada almacenada en tanque. Baja la concentración a medida que disminuye la grasa en la leche.	Estados Unidos	1979	(92)
Progesterona (Promotor de crecimiento)	Concentración promedio: 12ng/ml n=334 muestras de leche cruda. La concentración está entre los niveles normales en leche ya que es una hormona que por lo general es excretada.	Estados Unidos	2008	(91)
Clenbuterol BETA antagonista	8 estudios donde se administró Clenbuterol a vacas lactantes de forma intramuscular e intravenosa, mostraron una residualidad en leche cruda entre el 0,9 y 3% de la dosis administrada. El residuo en leche permaneció hasta 15 días posterior al tratamiento , encontrándose concentraciones entre 0,18mg/L a 1,58mg/L	Alemania	1977 - 1993	(93)
Somatotropina (ayudante de producción)	Concentración promedio: 0,005ng/ml n=334 muestras de leche cruda. Se evidenció que es un compuesto hormonal que puede encontrarse en la leche; no se ha establecido aún el límite máximo de residuo.	Estados Unidos	2008	(91)

Año: Se refiere al año del estudio

Los estudios anteriores demuestran que los promotores de crecimiento son excretados en leche.

Presencia de promotores de crecimiento en leche en el contexto nacional

En el contexto nacional hasta el momento no se encontraron estudios que evidencien la presencia de promotores de crecimiento en leche en Colombia.

Autorización de uso de promotores de crecimiento y ayudantes de producción en bovinos para producción de leche

No obstante lo anterior, se debe tener en cuenta que en Colombia el uso de promotores de crecimiento y ayudantes de producción como el clenbuterol, zeranol y la somatotropina para bovinos, está permitido, mientras que la Unión Europea lo prohíbe y la FAO recomienda restringir su uso, como se observa en la siguiente tabla:

Tabla 11. Promotores de crecimiento autorizados en bovinos para producción de leche

Compuesto	Sustancia	ICA	UE	FDA
Promotores de crecimiento	Estrógenos	Permitido	Prohibido	Prohibido
	Progesterona	Permitido	Prohibido	Permitido
	Clenbuterol	Permitido	Prohibido	Prohibido
	Zeranol	Permitido	Prohibido	Permitido

Ayudantes de producción	Somatotropina bovina	Permitido	Prohibido	Permitido
-------------------------	----------------------	-----------	-----------	-----------

Adaptado de UE, 2010; FDA 2011; ICA; 2011 (65-69)

La somatotropina bovina no ha sido aprobada por Nueva Zelanda, Canadá ni en la UE. Sin embargo, en EEUU, el tratamiento para vacas en lactancia fue aprobado en 1994. Adicionalmente otros 24 países han aprobado el uso de la somatotropina bovina. El comité mixto de la FAO/OMS en aditivos alimentarios evaluó en 1998 la seguridad de la somatotropina bovina consumida por humanos y encontró que ninguna concentración residual en alimentos de origen animal representa riesgo

3.2 PLAGUICIDAS

Grupo de productos químicos ampliamente utilizados para combatir las plagas que afectan las cosechas o aquellas que son vectores de enfermedades transmisibles (94). Todos ellos son biocidas, con algún grado de toxicidad para los seres humanos, lo cual ha sido motivo de preocupación desde mediados del siglo XX, debido al uso generalizado e indiscriminado de estos productos (95).

Los plaguicidas se clasifican en función de algunas de sus características principales, como toxicidad, persistencia, estructura química y uso. En 1978, la Organización Mundial de la Salud (OMS) estableció una clasificación basada en su peligrosidad o grado de toxicidad, definida ésta como la capacidad del plaguicida de producir un daño agudo a la salud a través de una o múltiples exposiciones, en un periodo de tiempo relativamente corto (96).

Tabla 12. Clasificación de los plaguicidas según su toxicidad

Clase	Toxicidad	Ejemplos
Clase IA	Extremadamente peligroso	Paration, dieldrin
Clase IB	Altamente peligroso	Endrin, diclorvos
Clase II	Moderadamente peligroso	DDT, clordano
Clase III	Ligeramente peligroso	Malation

Fuente: (97)

La toxicidad aguda se mide a través de la dosis letal media (DL₅₀) o de la concentración letal media (CL₅₀). Es importante señalar que estos indicadores no proporcionan información sobre los efectos crónicos, ni sobre la citotoxicidad de algún compuesto (97).

Por su vida media, los plaguicidas se clasifican en permanentes, persistentes, moderadamente persistentes y no persistentes. También se pueden clasificar de acuerdo con la plaga a controlar (insecticidas, fungicidas, herbicidas) o con su familia química (organoclorados, organofosforados, carbamatos, piretroides, compuestos bupiridílicos, sales minerales) (95).

La Tabla 13 resume los tres principales grupos de plaguicidas de uso agrícola, cada uno con la clasificación según la composición química.

Tabla 13. Clasificación de los plaguicidas según su función y su composición química

Plaguicidas	Clasificación según su composición	Algunos ejemplos
Insecticidas	Organoclorados, Organofosforados, Carbamatos, Piretroides, Otros	Acefato, aldicarb, aldrin, dieldrin, amitraz, buprofezin, carbarilo, ciflutrin, cihalotrin (incluye lambda-cihalotrin), cipermetrin, ciromazina, clorantraniliprol, clordano, deltametrin, diflubenzuron, endosulfán, espinetoram, espirotetramato, etoprofos, fenamifos, fenitrotion, fenvalerato, forato, fosmet, heptacloro, imadacloprid, indoxacarb, lindano, metaflumizone, metamidofos, metidation, metomilo, metoxifenozida, novaluron, oxamilo, oxidemeton-metilo, pirimifos-metilo, profenofos, spirodiclofen, tebufenozida, tiacloprid,
Herbicidas	Inorgánicos: sulfamato amónico, boratos Orgánicos: Aceites derivados del petróleo, derivados organoarsenicales, ácidos fenoxialifáticos, amidas sustituidas, nitroanilinas, ureas sustituidas, carbamatos, tiocarbamatos, triazinas, triazoles, derivados de la piridina, uracilos sustituidos, ácidos alifáticos, ácidos aril alifáticos, derivados fenólicos, nitrilos sustituidos, bupiridilios.	2,4-D, Aminopirialid, Bentazona, Cletodim, Dimetenamid-P, Diquat, Glifosato, Glufosinato-Amonio, Paraquat
Fungicidas	Inorgánicos: Azufre, cobre Orgánicos: Ditiocarbamatos, triazoles, triazinas, aromáticos sustituidos, dicarboxiimidias, dinitrofenoles, quinonas, organoestánicos	Bitertanol, Boscalid, Carbendazim, Ciprodinil, Difenconazol, Dimetomorf, Ditiocarbamatos, Famoxadona, Fenhexamide, Fenbuconazol, Fenpropimorf, Fludioxonil, Fluopicolide, Flusilazol, Flutolanil, Kresoxim-Metilo, Piraclostrobin, Pirimetanil, Procloraz, Propiconazol, Protiocanazol, Quinoxyfen, Tebuconazol, Triadimefon, Triadimenol, Trifloxistrobin

Adaptado de: Albert *et al.* (2005); Garrido *et al.* (1998); Ramirez y Lacasaña, 2001; OMS,2004 (98-101)

En Colombia, los plaguicidas son definidos en el Decreto 502 de 2003 del Ministerio de la Protección Social, como "cualquier sustancia o mezcla de sustancias destinadas a prevenir, destruir o controlar cualquier plaga, las especies no deseadas de plantas o animales que causan perjuicio o que interfieren de cualquier otra forma en la producción, elaboración, almacenamiento, transporte o comercialización de alimentos, productos agrícolas, madera y productos de madera" (102). El término incluye las sustancias destinadas a utilizarse como reguladoras del crecimiento de las plantas, defoliantes, desecantes, y las sustancias aplicadas a los cultivos antes o después de la cosecha para proteger el producto contra el deterioro durante el almacenamiento y transporte (103, 104).

La FAO (1997) considera los residuos de plaguicidas como "cualquier sustancia especificada presente en alimentos, productos agrícolas o alimentos para animales como consecuencia del uso de un plaguicida. El término incluye cualquier derivado de un plaguicida, como productos de conversión, metabolitos y productos de reacción, y las impurezas" (105).

Algunos compuestos organoclorados, como el Dicloro Difenil Tricloroetano (DDT), fueron los primeros en ser utilizados en fumigaciones masivas para combatir la malaria y han tenido que ser prohibidos debido a su capacidad de bioacumulación y persistencia en el ambiente (95). El riesgo representado por la presencia generalizada de estos agentes ha sido demostrada en algunos episodios de epidemias tóxicas humanas, productoras de alta morbi/mortalidad, que se describe para casi todas las familias químicas (106, 107). Estos episodios han sido causados por la ingestión de alimentos contaminados (108) y por actividades profesionales de manipulación. Otras causas de preocupación sanitaria son verificar su capacidad carcinogénica (109) y la de ocasionar alteraciones reproductivas, entre otras (110).

La exposición a los plaguicidas puede tener efectos agudos o crónicos. Una de las principales rutas de exposición del hombre a los plaguicidas es a través del consumo de alimento de origen animal y vegetal, siendo la leche considerada como un indicador de grado de exposición a organoclorados (110, 111) debido a la propiedad de estos compuestos de acumularse en grasas y tejidos grasos (112, 113). El paso del medio ambiente a la leche se da al suministrar a los animales (bovinos), piensos que fueron tratados sin esperar los tiempos de carencia recomendados. También, al efectuar aplicaciones en cultivos próximos a zonas donde pastan los animales o en el control de insectos y parásitos en los campos o establos. Los plaguicidas presentes en la leche son generalmente de origen externo, es decir, provenientes de alimentos (pienso y heno), el agua y el ambiente donde están los animales productores de leche (114).

Presencia de plaguicidas en leche en el contexto internacional

Se han realizado diversos estudios que permiten obtener un panorama de los residuos de plaguicidas en la leche, presentados en la Tabla 14.

Tabla 14. Residuos de plaguicidas en leche – Estudios Internacionales

Tipo de plaguicida	Residuos	Residuo (mg/Kg)	Hallazgos/resultados	País /Año	Fuente
Organo-fosforados	Diclorvos	0,006 a 0,020	n = 242 Leche cruda El 8,67% de las muestras presentaron niveles detectables. Los valores encontrados fueron menores al LMR No se encontraron residuos de: Diazinon, Paration, Fention, Fenitroton	España 2004- 2005	(115)
	Metil Paration	0,005 a 0,009			
	Cumafos	0,029 a 0,220			
Organo-fosforados	Acefato, Clorpirifos, Clospirifos metil, Diazinon, Metamidofos, Metidation, Forate y metil Pirimifos	No especifica	n = 135 Leche cruda 37 muestras presentaron trazas y 10 concentraciones de los diferentes plaguicidas entre 0,005 a 0,0018 mg/Kg	Italia 2006	(116)
Organo-fosforados y herbicidas trazinicos	Diazinon, Diclorvos, Metil Paration, Paration, Fention, Fenitroton, Cumafos, Atrazina, Simazina, Terbutilazina	No se especifican concentraciones de las muestras positivas	n = 242 Leche cruda El 19% de las muestras analizadas dieron positivas así: 14 a Diclorvos, 12 a Atrazina, 15 a Terbutilazina, 12 a Simazina, 5 a Cumafos y 2 a Metil paration.	España Estudio 2002- 2003	(117)
Organoclorado, organofosforados, carbamatos, herbicidas, fungicidas, piretroides	Endosulfán (isómeros alfa y beta)	0,01 a 0,015	n = 38 Leche cruda De 79 plaguicidas estudiados solo se presentaron niveles para Endosulfán y Alfa-HCH. En 5 muestras de leche cruda se presentaron residuos de Endosufan. n = 94 Leche pasteurizada Se encontraron 9 muestras con Endosulfán y una con alfa-HCH.	Brasil 1997- 1998	(118)
	Endosulfán (isómeros alfa y beta)	0,01			
	Alfa – HCH	0,01			
Organoclorados	HCH e isómeros, Endosulfán (alfa y beta), DDT e isómeros, Heptacloro epóxido, Endrín, Aldrín, Dieldrín, Metoxicloro	< LMR	n = 20 Leche cruda. Todas las muestras presentan residuos de por los menos un plaguicida. Una (1) presentó Clordano por encima del LMR. Se detectaron residuos de las siguientes sustancias: HCH isómeros alfa, beta, delta y Lindano, para HCB, Endosulfán, dieldrín, DDT (isómeros p-p' DDE, p-p'DDD y p-p'DDT).	Argentina	(119)
	Clordano e isómeros	0,0048 (isomero trans)			

Tipo plaguicida de	Residuos	Residuo (mg/Kg)	Hallazgos/resultados	País /Año	Fuente
Organoclorados	HCH isómeros alfa y Lindano	0,001 para alfa HCH 0,003 para Lindano	n = 24 Leche pasteurizada En el 79% de las muestras se encontró al menos uno de los plaguicidas estudiados; en ningún caso se superó el valor de LMR.	Argentina Estudio 2000	(120)
	Heptacloro y Heptacloro epóxido	0,0048			
	Aldrín y Dieldrín	0,003			
	Clordano e isómeros	0,001			
	Endosulfán e isómeros	0,009			
	DDT e isómeros	0,011			
Organoclorados	Aldrin y dieldrin	0,0001 a 0,01	n = 31 Leche cruda El 100% de las muestras analizadas presentaron residuos de DDT e isómeros, 96,7% de Heptacloro y su metabolito, 93,6% de Endrin, 71% de HCH isómeros alfa y beta, 67,7% de Aldrin y Dieldrin y 48,4% de Lindano. 16 muestras presentaron niveles de Endrin mayores al LMR, en Heptacloro y su metabolito 2 muestras fueron superiores al LMR y para aldrin y dieldrin, 2 muestras superaron el LMR.	México Estudio 1998	(121)
	HCH e isómeros	0,001 a 0,004			
	Lindano	0,001 a 0,002			
	Endrin	0,0001 a 0,008			
	Heptacloro y Heptacloro epóxido	0,0002 a 0,009			
	DDT e isómeros	0,001 a 0,03			
Organoclorados	HBC	0,008 a 0,0015	n=120 de leche cruda. 60 de bovinos y 60 de bufalo.	Egipto 2008 2009	(122)
	Lindano	0,012 a 0,046			
	Aldrin	0,030 a 0,072			
	Heptacloro y Heptacloro epóxido	0,016 a 0,082			
	DDT e isómeros	0,022 a 0,001			
	Endrin	0,010 a 0,016			
Organoclorados	HBC	0.01	n=50 de leche cruda de vaca de 3 litros cada una en diferentes fechas.	México 1999	(16)
	Lindano	0.006			
	Aldrin				
	Heptacloro y Heptacloro epóxido	0.024			
	DDT e isómeros	0.261			
Organoclorados	Lindano	0,04	n=38 Treinta y ocho muestras de leche de bovino y 28 muestras de	Grecia	(123)

Tipo de plaguicida	Residuos	Residuo (mg/Kg)	Hallazgos/resultados	País /Año	Fuente
	Heptacloro y Heptacloro epóxido	0,22	tres tipos de queso se recogieron en toda Grecia durante 1991 y 1992, y se analizaron para insecticidas organoclorados. Once muestras de leche (28,9% de las muestras analizadas) contenían residuos de uno o más de los siguientes: el lindano, el isómero α -hexaclorociclohexano (α -BHC), 1,1-bis [p-clorofenil] -2,2-dicloroetileno (pp'-DDE), y el paratión-metilo en concentraciones por debajo del máximo permitido.	1991-1992	
Organoclorados	HBC	43,58% (Prevalencia)	n=39 de leche cruda Los niveles de residuos de los plaguicidas organoclorados (α -HCH, lindano, heptacloro epóxido, aldrín, endrín, dieldrín, o, p'-TDE, p, p'-TDE, p, p'-DDE y p, p'-DDT) se determinaron en la leche. El mayor porcentaje de incidencia de los diez insecticidas se midió para el lindano, seguido de α -HCH y Aldrin. Por otra parte, el nivel medio más alto residuo se fue para el α -HCH.	España 1992	(124)
	Lindano	66,66% (Prevalencia)			
	Aldrín	23,07% (Prevalencia)			
	DDT e isómeros	10,25% (Prevalencia)			

En los estudios referenciados en la tabla anterior, casi en la totalidad de las muestras analizadas por los investigadores se evidencia presencia de residuos de plaguicidas, principalmente insecticidas organofosforados y organoclorados; sin embargo las concentraciones halladas en su mayoría no superan los límites máximos permitidos para estos compuestos, lo cual indica que la presencia de dichas sustancias, no representa una amenaza para la salud.

Es de destacar que los estudios se centran principalmente en organoclorados y organofosforados por las capacidades analíticas pero faltan a nivel internacional estudios sobre residuos de otros plaguicidas que podrían encontrarse en la leche.

Presencia de plaguicidas en leche en el contexto nacional

En la tabla 15 se muestran los estudios encontrados en Colombia hasta la fecha de esta revisión en donde se presentan indicios de la presencia de residuos de plaguicidas en leche, en especial de organoclorados.

Tabla 15. Residuos de plaguicidas en leche – Estudios realizados en Colombia

Tipo de Plaguicida	Residuos	Residuos (mg/Kg)	Muestras	Municipio/ Año estudio	Fuente
Organoclorados	HBC	0,01	n=47 de leche pasteurizada	Cartagena 2009	(125)
	Lindano	2,63			
	Aldrín	0,02			
	Heptaclo y Heptaclo epóxido	0,01			
	DDT e isómeros	0.261			
Organoclorados	Dieldrín	0,008	n=25 de leche cruda	Bogotá 1987	(126)
	Heptaclo y Heptaclo epóxido	0,008			
	DDT e isómeros	0,014			

Autorización de uso de plaguicidas

Los plaguicidas prohibidos o de uso restringidos por la Unión Europea, algunos países de Latinoamérica y la Agencia de Protección Ambiental de los Estados Unidos, se muestran a continuación; para el caso de Colombia en la tabla 17 se presenta la normatividad relacionada con la prohibición o restricción de estos productos:

Tabla 16. Plaguicidas prohibidos o de uso restringido internacionalmente

Principio activo	Tipo	Unión Europea	Registro América Latina*	EPA*
1,2 dibromoethane	Insecticida	Prohibido	Prohibido	Prohibido

Principio activo	Tipo	Unión Europea	Registro América Latina*	EPA*
Acefato	Insecticida	Prohibido	Argentina, Colombia, Cuba, Chile, Ecuador, México, Paraguay, Perú, Uruguay	Prohibido
Alanicarb	Insecticida Acaricida	Sustancia activa nueva	Brasil	Prohibido
Aldicarb	Nematicida	Severamente restringido	Argentina, Chile, Ecuador, Honduras, México, Paraguay, Uruguay	Uso restringido
Aletrin(a)	Insecticida Acaricida	Prohibido	Cuba, Honduras, México	permitido
Ametrina	Herbicida	Prohibido	Argentina, Bolivia, Colombia, Cuba, Ecuador, Honduras, México, Paraguay, Perú, Uruguay	Prohibido
Atrazina	Herbicida	Severamente restringido	Argentina, Chile, Colombia, Cuba, Ecuador, México, Paraguay, Perú, Uruguay	Prohibido
Bendiocarb	Insecticida	Prohibido	Cuba, Honduras, México, Perú, Paraguay (registro cancelado)	NR
Bioresmetrina	Insecticida	Prohibido	Argentina, Brasil, Colombia, Cuba, Ecuador, Chile, México, Uruguay	NR
Bromo-propilato	Acaricida	Aceptado para algunos usos	Brasil, Cuba	Prohibido
Butacloro	Herbicida	Prohibido	Bolivia, Colombia, Cuba, Ecuador, Perú, Venezuela	NR
Cianazina	Herbicida	Prohibido	Chile, Brasil, Colombia, México	NR
Clorfenapir	Insecticida	Prohibido	Colombia, Cuba, Chile, Argentina, Brasil, México, Paraguay, Uruguay	NR
Clorfenvinfos	Insecticida	Severamente restringido	Colombia, Cuba, Ecuador, México	NR
Clozolinato	Fungicida	Prohibido	Chile	Permitido
Cumacloro	Fungicida	Prohibido	Brasil	NR
Cumatetralilo	Rodenticida	Prohibido	Cuba, Ecuador, Chile, Honduras, México, Perú, Cuba, Uruguay	NR
Diclofluanida	Fungicida	Prohibido	Colombia, Perú, México, Nicaragua, Argentina	NR
Diclorprop	Herbicida	Prohibido	Argentina, Perú, Uruguay	Permitido
Dienocloro	Insecticida	Prohibido	Ecuador, México	Permitido
Difetialona	Rodenticida	Prohibido	Colombia, Cuba, México, Uruguay	Prohibido
Diocilsufo-succinato sódico	Coadyuvante	Prohibido	Uruguay	Prohibido
Disulfoton	Fungicida, Insecticida	Prohibido	Colombia, Cuba, México, Brasil	Prohibido

Principio activo	Tipo	Unión Europea	Registro América Latina*	EPA*
Endosulfán	Insecticida	Severamente restringido	Argentina, Bolivia, Brasil, Cuba, Ecuador, Chile, México, Perú, Paraguay, Honduras, Uruguay.	Prohibido
EPTC	Herbicida	Prohibido	Colombia, Chile, Uruguay, México	Prohibido
Etion	Insecticida, acaricida	Prohibido	Cuba, México, Argentina, Uruguay	Uso restringido
Fenaminosulf	Fungicida	Prohibido	Chile	Prohibido
Fenotrin	Insecticida	Prohibido	Brasil, Cuba, México	Uso restringido
Fenoxaprop	Herbicida	Prohibido	Brasil, Bolivia, Colombia, Cuba, Ecuador, México, Paraguay, Uruguay.	NR
Fenpropatrin	Acaricida	Prohibido	Brasil, Colombia, México Paraguay.	NR
Fentin-acetato	Fungicida	Prohibido	Brasil, México, Perú, Uruguay.	Prohibido
Fentin-hidróxido	Fungicida	Prohibido	Colombia, Costa Rica, Ecuador, Perú, Uruguay.	NR
Fention	Insecticida	Severamente restringido	Argentina, Colombia, Cuba, México, Paraguay, Uruguay.	Prohibido
Fenvalerato	Insecticida y medicamento veterinario	Prohibido	Argentina, Bolivia, Brasil, Colombia, Cuba, Chile, Ecuador, México, Paraguay y Perú.	Prohibido
Ferbam	Fungicida	Prohibido	Chile, México, Perú, Uruguay.	Prohibido
Flocumafen	Rodenticida	Prohibido	Chile, Ecuador, Honduras, México, Brasil, Paraguay.	NR
Fluazifop-butil	Herbicida	Prohibido	Colombia, Chile, Brasil, Honduras, México, Perú.	Prohibido
Fomesafen	Herbicida	Prohibido	Argentina, Brasil, Colombia, Cuba, Chile, Ecuador, Honduras, México, Paraguay, Perú	Prohibido
Fonofos	Insecticida y acaricida	Prohibido	Ecuador, México.	NR
Forato	Insecticida	Prohibido	Ecuador, México (uso restringido).	NR
Fosfamidon	Insecticida	Prohibido	México	Prohibido
Foxim	Insecticida y acaricida	Prohibido	Cuba, Honduras, México	NR
Flocumafen	Rodenticida	Prohibido	Chile, México, Brasil, Perú, Uruguay	NR
Fluazifop-butil	Herbicida	Prohibido	Chile, Brasil, México, Perú.	NR
Hexazinona	Herbicida	Severamente restringido	Brasil, Colombia, Cuba, Chile, Ecuador, Honduras, México, Paraguay, Uruguay.	NR
Imazapir	Herbicida	Prohibido	Argentina, Colombia, Cuba, Chile, Ecuador, Brasil, Perú, México, Paraguay, Uruguay.	Uso restringido
Isofenfos	Insecticida	Prohibido	México.	Prohibido

Principio activo	Tipo	Unión Europea	Registro América Latina*	EPA*
Isoprotilolano	Fungicida, Insecticida	Prohibido	Colombia, Costa Rica, Cuba, Perú, Uruguay.	NR
Metidation	Insecticida	Severamente restringido	Argentina, Cuba, Chile, Ecuador, México, Paraguay, Perú, Uruguay.	NR
Paration	Insecticida Acaricida	Prohibido	Uruguay.	Prohibido
Paration-metil	Acaricida	Prohibido	Brasil, Colombia, Cuba, Honduras, México, Uruguay.	Prohibido
Permetrin	Insecticida, acaricida	Prohibido	Colombia, Cuba, Chile, Brasil, Ecuador, Costa Rica, México, Paraguay, Perú, Argentina.	Prohibido
Pirazofós	Fungicida e insecticida	Prohibido	Brasil, Colombia, México, Paraguay, Perú.	Permitido
Pirimifos-etil	Insecticida	Prohibido	Colombia, Chile, Ecuador.	Permitido
Piridafention	Insecticida, acaricida	Aceptado para algunos usos	Brasil, Paraguay.	Uso restringido
Piroquilona	Fungicida	Prohibido	Brasil.	NR
Profenofos	Insecticida	Prohibido	Colombia, Chile, Ecuador, Honduras, Paraguay, Perú, Brasil.	Prohibido
Prometrina	Herbicida	Severamente restringido	Argentina, Bolivia, Colombia, Cuba, Paraguay, Perú, Brasil, México, Uruguay.	Uso restringido
Propoxur	Insecticida	Prohibido	Brasil, Cuba, Ecuador, Honduras, México	Pendiente registro
Protiofós	Insecticida, acaricida	Prohibido	Brasil	Prohibido
Terbacilo (Terbacil)	Herbicida	Severamente restringido	Colombia, México,	Pendiente registro
Tetrametrin	Insecticida	Prohibido	Cuba, México	Uso restringido

*países donde estos plaguicidas cuentan con registro
NR: No registrado en la publicación

Tabla 17. Normatividad relacionada con los Plaguicidas prohibidos o de uso restringido en Colombia

Plaguicida	Acto Administrativo	Observaciones
Productos formulados con base en Endosulfán	Consejo de Estado Expediente 5483101 de 2001 (127)	Se prohíbe su producción, comercialización, venta y distribución.
Plaguicidas con base en canfecloro o toxafeno solo o en combinación con otras sustancias químicas	Resolución 02971 de 2000 del Ministerio de Salud (128).	Se prohíbe su producción, comercialización, venta y distribución.
Plaguicidas con base en Lindano, solo o en combinación con otras sustancias químicas	Resolución 04166 de 1997 del Ministerio de Salud (129).	Se prohíbe su producción, comercialización, venta y distribución.
Dieldrin, Clordano, Dodecacloro o Mirex Pentacloro Fenol, Dicofol, DDT, BHC, Heptacloro, Lindano y sus compuestos relacionados	Resolución 10255 de 1993 del Ministerio de Salud (130).	Se prohíbe su producción, comercialización, venta y distribución.

Plaguicida	Acto Administrativo	Observaciones
Parathion, Metil Parathion	Resolución 2471 de 1991 del ICA (131).	Restringe los usos de parathion, únicamente a plagas de algodón y pastos tecnificados y del metil parathion a plagas del algodón y arroz tecnificado
Tebuconazol	Resolución 2308 de 1990 del ICA (132).	Prohíbe su importación, producción, venta y aplicación en el territorio nacional
Paraquat	Resolución 3028 de 1989 del ICA (133).	Prohíbe su aplicación por vía aérea en el territorio nacional.
Endrin	Resolución 1849 de 1985 del ICA (134).	Prohíbe su importación, producción y venta

3.3 CONTAMINANTES AMBIENTALES

En esta categoría se encuentran los metales pesados, dioxinas, furanos, bifenilos policlorados e hidrocarburos aromáticos policíclicos, los cuales provienen de fuentes naturales (135) o de actividades antropogénicas que incluyen procesos industriales, manejo de desechos sólidos y líquidos, actividades agrícolas, entre otros (17, 135-138). Estas actividades han favorecido la emisión de estos agentes contaminantes hacia los ecosistemas, lo que puede conllevar a su incorporación en la leche (138-141).

3.3.1 Metales pesados y metaloides

El término "metales pesados" se asocia con elementos metálicos que tienen una densidad relativamente alta, considerados tóxicos y que pueden encontrarse en bajas concentraciones en medios naturales (elementos traza) (142, 143); los metaloides son aquellos elementos que tienen propiedades de metales y no metales como el arsénico (144). Los metales y metaloides pesados tienen una densidad atómica mayor de 4 g/cm³ (142, 143) y aquellos considerados contaminantes ambientales de importancia en salud pueden clasificarse como: esenciales o micronutrientes como cobre (Cu), Zinc (Zn), Cobalto (Co); no esenciales como el bario (Ba), y otros tóxicos como el Cromo (Cr), el Cadmio (Cd), Arsénico (As), Plomo (Pb), Selenio (Se), Mercurio (Hg) y Estaño (Sn) (142-144).

Estos contaminantes se encuentran en matrices ambientales (ecosistemas acuáticos, suelo, agua y aire) (136, 145) y pueden provenir de diferentes fuentes como baterías, lodos, emisiones del transporte, pinturas, textiles, industrias metalúrgicas, combustión de materiales calefactores, fertilizantes y curtiembres entre otros (136). Algunas industrias, durante sus procesos de producción, han sido emisoras de metales pesados al medio ambiente durante muchos años (146).

Debido a las diversas fuentes de contaminación ambiental, la leche es susceptible a contaminarse con los metales pesados y metaloides como As, Cd, Pb, Hg, Se y Zn (18). Estos pueden llegar al animal por consumo directo de agua contaminada o indirecto por regadío de pastos y contaminación del suelo (17, 147-149). No obstante, puede existir variación en la concentración de éstos en función de las actividades humanas cercanas a las áreas de producción (150). El ganado bovino puede intoxicarse con arsénico por ingestión de herbicidas, insecticidas o medicamentos (151).

Contexto internacional:

Presencia de metales pesados en leche

En los siguientes estudios presentados en la tabla 18 se evidencia la presencia de metales pesados en leche bovina.

Tabla 18. Metales pesados y metaloides en leche bovina – Estudios internacionales

Metal Pesado	Rangos encontrados	Muestras	País / Año	Fuente
Cd	0,34-1,01 ng/g	(n=61) leche cruda Solo las muestras provenientes de dos granjas evaluadas superan los límites permitidos por el <i>Codex Alimentarius</i> (0,02 mg/kg)	Francia 2008-2009	(152)
Pb	0,009-0,126 µg/g			
Cu	0,28-1,7122 µg/g			
Zn	20,62-30,96 µg/g			
Al	1460-1985 µg/L	(n=180) leche cruda (n=60), leche en tiendas (n=60) y leche procesada (n=60). No hubo diferencias significativas para el Cd entre las muestras de leche cruda, de tiendas y procesada. No obstante, la concentración de Pb y Al fue mayor en la leche procesada que la obtenida en las granjas. Las muestras estuvieron por debajo de los límites establecidos por la legislación de Croacia: Pb <100 µg/L, Cd <10 µg/L.	Pakistán 2006	(153)
Cd	42,9-60,2 µg/L			
Ni	189-243 µg/L			
Pb	41,8-58,7 µg/L			
Pb	0,040-0,960 mg/kg,	(n=60) en leche cruda Algunas muestras superan el LMR del <i>Codex Alimentarius</i> para Pb.	Egipto 2006-2007	(154)
Cd	0,070- 0,112 mg/kg			
Cr	0,028-0,066 mg/kg			
Ni	0,002- 0,009 mg/kg			
Zn	3,001-3,940 mg/kg			
As	0,21 y 10,6 ng/g Promedio: 3 ng/g	(n=60) Leche cruda obtenida por ordeño manual. Solo una muestra excedió el límite internacional (10 ng/g) (155), las restantes cumplieron con los límites establecidos en Argentina (100 µg/Kg).	Argentina NR	(156)
Pb	0,5998- 0,8714 mg/kg	(n=120) El rango de concentración en leche cruda respecto a Pb superó el LMR establecido por el <i>Codex Alimentarius</i> de 0,02 mg/kg	México 2002	(157)
Cd	0,3142- 0,2794 mg/kg			
Zn	3,1990- 4,0177 mg/kg			
Cu	0,3396- 0,4816 mg/kg			
As	242,82–684,00 µg/kg	(n=40) 12 muestras presentaron niveles de arsénico superiores a los reportados por otros autores. Las concentraciones de Pb son inferiores al LMR (0,02 µg/kg).	Italia NR	(141)
Pb	0,10–9,92 µg/kg			
Cd	<0,01-22,80 µg/kg			
Zn	< 24,73–4961 µg/kg			
Se	< 1,5–82,08 µg/kg			
Cr	<1,5–82,08 µg/kg			
Cu	<0,136–737,58 µg/kg			

*<LD= Menor al límite de detección

** NR: No se registra en la publicación el año de realización del estudio

El plomo, es el único metal pesado que actualmente cuenta con un Límite Máximo de Residuos (0,02 mg/kg) para la leche establecido por el *Codex Alimentarius* y la Unión Europea. Algunos

autores señalan que la presencia y concentración de estos metales puede deberse al tipo y hábitos de alimentación del bovino, al uso de aditivos, suplementos nutricionales y a la contaminación procedentes de fuentes externas (158), o por la práctica fraudulenta de adicionar agua contaminada para aumentar el volumen de leche con el fin de obtener beneficios comerciales (153).

En Italia en el 2005, Caggiano *et al.* (138) midieron Cd, Cr, Hg, Mn y Pb en leche y otros alimentos para determinar la correlación entre la concentración de metales en el alimento y la leche. El Cr y el Pb mostraron las mayores concentraciones (0,2 µg/g base seca) y concluyeron, además, que hay diferencia significativa en los niveles de plomo en el verano respecto al invierno (0,17 ± 0,06 y 0,22 ± 0,06 µg/g en peso seco).

En Paquistán Javed *et al.* (2009) (159), evaluaron los residuos de Cd, Cr, Ni y Pb en un total de 1.080 muestras de leche cruda y procesada. Este estudio mostró altas concentraciones de metales principalmente atribuibles al empleo de agua residual destinada para fines agrícolas; se observó además que el ganado tenía acceso directo al agua del alcantarillado. Otra fuente de contaminación proviene de los metales pesados que son absorbidos por el suelo, los vegetales y forrajes, los cuales son consumidos por el animal.

Tajkarimi *et al.* (2004), analizaron plomo en 97 muestras de leche cruda en tanques ubicados en 15 regiones diferentes de Irán. En este estudio, el 90% de las muestras los resultados fueron inferiores a los niveles establecidos por el *Codex Alimentarius* de 20 ng/mL. Los niveles de contaminación más altos en la leche coinciden con las regiones más industrializadas y con tener el aire más contaminado del país (160).

Eventos asociados a consumo de leche contaminada con metales pesados

En la tabla 19, se referencian dos casos de intoxicación crónica y aguda por consumo de metales pesados, específicamente arsénico en leche; uno de estos se presentó en Japón e involucró la muerte de 100 niños y el otro en Nueva Zelanda.

Tabla 19 Intoxicación con leche contaminada con metales pesados

Metal pesado	Hallazgos/Resultados	País	Año	Fuente
As	Brote de intoxicación accidental por arsénico a través de leche en polvo que afectó a niños japoneses, causando más de 100 muertes; actualmente sobreviven más de 600 víctimas quienes con más de 50 años aún sufren secuelas graves, como retraso mental, enfermedades neurológicas y otras discapacidades.	Japón	1955	(161)
As	Se presentó una intoxicación por leche cruda, proveniente de una vaca que había bebido de una fuente de agua mineral contaminada con este metal pesado.	Nueva Zelanda	1939	(162)

La información de la intoxicación por leche en polvo es limitada debido a que la documentación de las exposiciones o los niveles de dosis, y no hay evidencia para determinar la dosis-respuesta o relaciones dosis-efecto de la exposición al arsénico; sin embargo, a partir de los

análisis disponibles, la concentración de arsénico en la leche, se calcula que fue en alrededor de 7,4 mg/L, lo cual corresponde a dosis diarias ligeramente por encima de 500 mg de peso corporal/kg y los casos de intoxicación a las pocas semanas de la exposición presentaron una dosis total de alrededor de 60 mg (161).

Presencia de metales pesados en leche en el contexto nacional

En la búsqueda realizada en el contexto nacional, no se identificaron reportes de envenenamiento con leche contaminada con metales pesados. En el país no está permitida la utilización de arsénico en herbicidas, insecticidas, medicamentos veterinarios ni en sales mineralizadas.

3.3.2 Dioxinas, furanos y bifenilos policlorados

Las dioxinas, cuyo nombre genérico es policloro dibenzo-p-dioxinas (PCDD), son el nombre con el que se conoce a un grupo de 75 compuestos formados por un núcleo básico de dos anillos de benceno unidos por dos átomos de oxígeno, en el cual puede haber como sustitutos de uno a ocho átomos de cloro. (163, 164). Por su parte, los furanos, cuyo nombre genérico es policloro-dibenzofuranos (PCDF), son un grupo de 135 compuestos de estructura química, con efectos tóxicos y fuentes de generación similares a las dioxinas (163, 164). Los bifenilos policlorados (PCBs) están conformados por aproximadamente 209 análogos (165).

Las dioxinas (PCDD) y furanos (PCDF) (165) llamados en conjunto dioxinas (PCDD/Fs), son productos químicos con propiedades biológicas y toxicológicas similares (166-168). En las zonas industrializadas estos residuos son contaminantes persistentes presentes en el aire, agua, suelo y alimentos (137). La síntesis de dioxinas y furanos (PCDD/Fs) ocurre durante la incineración de residuos, emisiones de vehículos y durante la combustión de carbón, turba y madera (169); también proceden de productos de desecho como son los lodos de depuradora o lixiviados de vertederos (170-172).

La dioxinas y furanos se encuentran dentro del grupo de contaminantes orgánicos persistentes (COPs) (173), que al ser liberados a la atmósfera se depositan en el suelo y la vegetación donde se fijan fuertemente por procesos de adsorción. Por sus características de estabilidad se degradan lentamente acumulándose en el ambiente en donde permanecen sin ser alterados por largos períodos de tiempo (163, 164, 174). Su tiempo de vida media es alto, especialmente en el suelo (140). Por su persistencia pueden viajar grandes distancias siendo arrastrados por las corrientes atmosféricas, marinas o de agua dulce, y mediante la migración a larga distancia de los organismos que los han bioacumulado y que entran a la cadena alimenticia (163, 174). Los PCDD/Fs y los PCBs tienden a acumularse debido a que son lipofílicos y de baja biodegradabilidad (175). Los alimentos de origen animal son los principales vehículos que aportan estas sustancias a la ingesta (176, 177).

Los bovinos pueden ingerir pasto contaminado con dioxinas y furanos y pudiendo rápidamente absorber estas sustancias en el tracto gastrointestinal; posteriormente, se acumulan en el hígado y tejido adiposo llegando a la grasa de la leche de las vacas lactantes (163, 164, 174, 175, 178). Se estima que las tasas de transferencia de dioxinas y furanos a la leche son bajas (1%), debido a que solo cierta proporción es metabolizada y se excretan por orina (140).

Presencia de dioxinas y furanos en leche en el contexto internacional

En los estudios presentados en la tabla 20 se evidencia la presencia de dioxinas y furanos en leche bovina.

Tabla 20. Dioxinas y furanos en leche – Estudios internacionales

Residuo encontrado	PCDD/Fs	Hallazgos	País Año	Fuente
0,05 y 16,4 pg-EQT*/g de grasa		n = 79 Leche colectada en 63 granjas. Promedio: 1,67 pg-EQT/g de grasa. Once de las muestras analizadas excedieron los límites máximos permitidos por la Organización Mundial de la Salud (3,0 pg-EQT/g de grasa). Teniendo en cuenta que los PCDD/F, presentes en la alimentación animal, tienden a concentrarse en la grasa de la leche, su detección en este alimento parece un buen método para evaluar la presencia y los niveles de estos contaminantes en el medio ambiente.	Italia 2008	(179)
0,16 y 0,76 pg-EQT/g de grasa		n = 239 leche cruda Promedio: 0,33 pg-EQT/g de grasa. cuatro muestras con concentraciones superiores a las permitidas por la Unión Europea	Francia 2005	(175)
0,004–0,709 pg-EQT/g en grasa láctea		n = 44 Leche cruda y derivados. Concentración promedio detectada: 0,071±0,159 pg-EQT/g. Los autores concluyen que de los diversos alimentos analizados, la mayor contribución a la ingesta de dioxinas proviene del consumo de leche bovina y pescado.	Italia NR	(137)
0,18-1,1 ng I-EQT/kg en grasa láctea		n = 30 Leche cruda recolectada en granjas, pequeñas cooperativas de producción lechera y tanques de recolección de plantas de procesamiento industrial. Las concentraciones detectadas de PCDD/F (0,63±0,26 ng I-EQT/kg en grasa láctea) en leche proveniente de fuentes puntuales presentan niveles ligeramente superiores comparados con los encontrados en las muestras de la zonas rurales distantes (0,36±0,093 ng I-EQT/kg en grasa láctea) y un grado intermedio en las plantas de procesamiento (0,51±0,19 ng I-EQT/kg en grasa láctea). Sugiriendo una asociación entre fuentes puntuales y la presencia de estos contaminantes.	Suiza 2001	(167)
0,86–1,59 pg-EQT/g de grasa		n =35 Leche pasteurizada. El valor promedio de los niveles de PCDD/Fs fue de 1,0±0,30 pg-EQT/g de grasa; estos niveles son similares a los reportados por otros países industrializados de la UE.	Bélgica 2001	(177)

* EQT: Equivalente de Toxicidad

Durand *et al.* (2008), concluyeron que las muestras de leche que presentaron concentraciones superiores a las permitidas por la Unión Europea para PCDDs y PCBs están relacionadas con el consumo de maíz contaminado por cercanía a un proceso de incineración (chatarización) (175).

Los estudios anteriores evidencian que los PCDD/Fs pueden estar presentes en la leche cruda y que a pesar de los tratamientos térmicos a los que puede ser sometida, no son eliminados quedando residuos de estos contaminantes químicos en el alimento.

Presencia de dioxinas y furanos en leche en el contexto nacional

En el contexto nacional hasta el momento no se encontraron estudios que evidencien la presencia de dioxinas y furanos en leche en Colombia. Una de las causas de la no existencia de estos estudios es la falta de una adecuada capacidad analítica en el país.

3.3.3 Hidrocarburos aromáticos policíclicos (HAPs)

Los HAPs son compuestos con estructura aromática, considerados contaminantes ubicuos (180), poseen características tóxicas, son poco biodegradables y pueden bioacumularse (181). Existen más de 100 diferentes tipos, los cuales se encuentran generalmente como mezclas complejas (182) y se forman en combustiones naturales (erupciones volcánicas e incendios forestales) y por procesos antropogénicos (residuos industriales, tratamiento de aguas residuales, incineración de residuos, tráfico y sistemas de calefacción) (181). Pueden encontrarse en todo el medio ambiente (aire, agua y suelo) y también en el alquitrán, petróleo crudo, creosota y alquitrán para techado, y algunos se usan en medicamentos o para fabricar tintas, plásticos y plaguicidas (183).

Estos compuestos en general son volátiles y relativamente persistentes por lo que son fácilmente transportables en la atmósfera a larga distancia o pueden ser transportadas en partículas sólidas (por ejemplo polvo y hollín) (183). Tienen baja solubilidad en agua pero son solubles en solventes orgánicos (184).

De acuerdo a reportes de la Agencia para sustancias tóxicas y registro de enfermedades (Agency for Toxic Substances & Disease Registry -ATSDR) en Estados Unidos se han encontrado niveles de HAPs en zonas rurales entre 0,02 y 1,2 ng/ m³ y mayores niveles de contaminación en zonas urbanas, con niveles entre 0,15 y 19,3 ng/m³. Además se han encontrado estos compuestos en diversos alimentos entre ellos, la leche (183, 185).

Presencia de HAPs en leche en el contexto internacional

Igual de los PCDD/Fs, los HAPs pueden estar presentes en la leche cruda e higienizada. Los estudios referidos en la tabla 21, muestran que los tratamientos térmicos eliminan estos compuestos. De acuerdo con Naccari *et al.* (2011) y Kishikawa *et al.* (2003), la concentración de residuos de HAPs en los diferentes tipos de leche está directamente relacionada con el porcentaje de grasa contenida en la misma (181, 186), siendo la leche semidescremada la de menor contenido de HAPs respecto de la entera (181); su estructura química de los HAPs se presenta en el anexo 2.

En la tabla 21, se muestra la presencia de HAPs en la leche según los reportes internacionales.

Tabla 21. HAPs en leche – Estudios internacionales

Residuo encontrado	Hallazgos	País Año	Fuente
0,23–2,01 µg/kg	n = 14 leche comercial Concentración promedio detectada: 0,99±0,37 µg/kg. Los autores mencionan que la concentración de PAHs en la leche, está directamente relacionada con el contenido de triglicéridos.	Japón NR	(186)
5,428– 7,753 ng/g	n = 36 muestras. 9 muestras de leche cruda, 9 de pasteurizada, 9 semidescremada UHT y 9 entera UHT. El análisis de los niveles residuales de HAPs en leche cruda (5,428 ng/g de leche) indican que son significativamente menores respecto a los encontrados en leche pasteurizada (6,519 ng/g) y ultrapasteurizadas semidescremada y entera (5,951 ng/g y 7,753 ng/g respectivamente)	Italia NR	(181)

La Comunidad Europea y el *Codex Alimentarius* no presentan valores de referencia respecto al nivel de HAPs en leche bovina (187, 188)

Presencia de HAPs en leche en el contexto nacional

En el contexto nacional hasta el momento no se encontraron estudios que evidencien la presencia de HAPs en leche en Colombia.

3.4 MICOTOXINAS

Las toxinas de origen microbiológico más estudiadas por su relación con la inocuidad de los alimentos son las definidas como “metabolitos secundarios tóxicos, producidos por determinados mohos” (189). Las micotoxinas que se encuentran con mayor frecuencia en los alimentos son: aflatoxinas, ocratoxinas, tricotocenos, fumonisinas y zearalenona (190) y ácido ciclopiazónico (CPA). En la tabla 22 se relacionan algunas de las micotoxinas y las especies de hongos que la producen.

Tabla 22 Micotoxinas y las especies de hongos que la producen

Micotoxina	Hongo	Fuente
Aflatoxinas	<i>A. flavus</i> , <i>A. parasiticus</i> y <i>A. nomius</i>	(191-193)

Ocratoxina A	<i>P. verrucosum</i> y <i>A. ochraceus</i> , <i>Aspergillus niger</i> (<i>A. carbonarius</i> , <i>A. niger</i> , <i>A. lacticoffeatus</i> y <i>A. sclerotium</i>), <i>Aspergillus</i> sección <i>Circumdati</i> (<i>A. cretensis</i> , <i>A. flocculosus</i> , <i>A. pseudoelegans</i> , <i>A. roseoglobulosus</i> , <i>A. westerdijkiae</i> , <i>A. sulphureus</i> , y <i>Neopetromyces muricatus</i>)	(194-196)
Zearalenona	<i>F. graminearum</i>	(197)
T-2 toxin	<i>F. sporotrichioides</i>	(197, 198)

Las micotoxinas de mayor importancia son:

- Aflatoxina B₁ (AFB₁), producida por *A. flavus* (199) es considerada la de mayor toxicidad. AFB₁ es consumida por los animales a través de concentrados y forrajes contaminados; en rumiantes, una vez es ingerida una parte es degradada en el rumen y la fracción restante es absorbida en el tracto digestivo y posteriormente es metabolizada y transformada en el hígado en AFM₁, la cual posteriormente se excreta por vía biliar, o entra en la circulación sistémica y puede ser excretada en la orina o en la leche; se estima que la cantidad excretada de AFM₁ en la leche bovina puede representar entre el 2-6% de la aflatoxina B₁ ingerida (200, 201) .
- AFM₁ es considerada el principal metabolito excretado en leche de bovino y otros rumiantes, no obstante AFM₂ y AFM₄ provenientes de transformación hepática de otras aflatoxinas pueden ser excretadas en cantidades bajas en leche; Así mismo el principal metabolito de AFB₁, afatoxicol también puede ser excretado en la leche (202).
- La ocratoxina A (OTA), es un metabolito secundario producido por diferentes especies de *Aspergillus* (*A. ochraceus*, *A. melleus*, *A. sulphureus*, *A. carbonarius*, *A. awamori*, *Aspergillus* sección *niger*) y *Penicillium* (*P. verrucosum*, *P. crysogenum* y *P. nordicum*) (203-205). OTA se convierte rápidamente en un metabolito menos tóxico denominado ocratoxina α , debido a la acción de la flora ruminal; no obstante, cantidades muy pequeñas de OTA se absorben y aunque ciertos factores influyen en la división de los microorganismos del rumen favoreciendo el paso de pequeñas cantidades de OTA a la leche bovina (202).
- Zearalenona es convertida por la flora ruminal en metabolitos menos tóxicos como hidroxi- α -zearalenol (aproximadamente el 90%) y en menor medida, el beta-zearalenol, los cuales pueden ser excretados en la leche; sin embargo, frecuentemente los niveles se encuentran por debajo del límite de detección (202, 206), debido a esto la leche no representa un peligro para la salud humana como resultado de la zerealenona presente en la alimentación de los bovinos (207). Las fumonisinas son poco metabolizadas en el rumen y pueden ser transferidas a la leche bovina en bajas concentraciones (208, 209).

Aunque la excreción de micotoxinas en la leche es baja, cambios en la barrera sangre-leche debido a las infecciones sistémicas y locales, como mastitis pueden afectar su integridad permitiendo el paso de las micotoxinas a la leche (202). así mismo cuando la flora del rumen se ve afectada en el curso de las enfermedades metabólicas, como acidosis ruminal, se disminuye la capacidad de degradación lo que favorece el paso inesperado de toxinas no metabolizadas (200, 203).

Las micotoxinas pueden aparecer en leche debido a que los bovinos ingieren alimentos contaminados. En el concentrado predominan las aflatoxinas, fumonisinas, zerealenona, tricoticenos (DON) y ergot alcaloides; en las pasturas, los lolitremos, y tricoticenos; y en el ensilaje, la patulina, ácido micopenólico, entre otros (202). En la tabla 23, se muestran los productos de la bioconversión rumial y las micotoxinas que se transfieren a la leche “carry-over” provenientes del alimento del animal; en este sentido, si hay cambio durante el metabolismo del rumen se indica en la siguiente columna si se presenta reducción de la potencia biológica (202).

Tabla 23. Productos de bioconversión rumial y transferencia de micotoxinas desde el alimento bovino a leche

Micotoxina	Principal producto del metabolismo del rumen	Reducción de potencia biológica	Tasa de transferencia estimada
Aflatoxina B ₁	Aflatoxicol	Menor	ND 0-12,4 µg/L
	Modificada	Menor	2-6,2 %
Acido ciclopiazonico	Sin cambio	Sin cambio	ND 6,4-0,7 µg/L
Fumonisina B ₁	Sin cambio	Sin cambio	0-0,05%
Ocratoxina A	Ocratoxina-α	Significativa	n.d
Toxina T-2	Varios	Significativa	0,05-2%
DON (tricoticenos no relacionados)	De-epoxi-DON (DOM)	Significativa	DON: 0,0001-0,0002 DOM: 0,0004-0,0024
Zerealenona	α- zerealenol	Ninguna	0,06-0,08%
Patulina	Sin cambio	Significativa	ND
Ergovalina	Sin cambio	Significativa	ND
Lolitrema	Sin cambio	Significativa	ND

ND: No detectado Fuente: Tomado de Fink-Gremmels, 2008 (202)

Presencia de micotoxinas en leche en el contexto internacional

En la tabla 24 se resumen algunos estudios relacionados con la presencia de micotoxinas en leche bovina.

Tabla 24. Micotoxinas en leche – Estudios internacionales

Micotoxinas	Concentración	Resultados	País/ Año	Fuente
AFM1	19-126 ng/L	n= 96 leche pasteurizada La concentración promedio fue de 77,92 ng/kg. Todas las muestras presentaron concentraciones menores al límite establecido por la FDA de 500ng/L; sin embargo, el 80.6% de las muestras presentan concentraciones mayores al límite máximo establecido por la Unión Europea de 50ng/L	Irán 2008	(210)
AFM1	0,6-58,7 ng/L	n=61 muestras de leche fresca El 98,4% de la muestras presenta niveles de AFM ₁ menores a los límites aceptados por la Unión Europea	Croacia 2009	(211)

AFM1	0,006-0,525 µg/L		n=63 muestras de leche cruda El 15,9% estaban contaminadas. Seis de las diez muestras presentaban valores superiores a 0,05 µg/L, valor de referencia de la Unión Europea	Camerún 1991-1995	(212)
AFM1	0,012-0,249 µg/L		n=210 muestras de leche UHT El 55,2% de las muestras presentan AFM ₁ , el 33,3% superaban el nivel máximo permitido por la Unión Europea (0,05 µg/L), ninguna de las muestras excedió los límites de la regulación de Estados Unidos (0,5 µg/L)	Irán 2007-2008	(213)
AFM1	20-690 ng/L 8-765 ng/L		n=74 leche cruda n=10 leche pasteurizada El 59% de las muestras de leche cruda y el 80% de las muestras de leche pasteurizada presentaron concentraciones mayores a los niveles permitidos por Europa (50 ng/kg)	Siria 2005-2006	(214)
AFM1	60,1 ng/L con desviación estándar de 57,4		n=75 leche cruda El 36% de las muestras tuvo concentraciones mayores a las establecidas por la Unión Europea y el <i>Codex Alimentarius</i> (50 ng/L)	Irán 2007-2008	(192)
AFM1	0,002–0,08 lg/L		n=100 leche cruda La concentración media fue de 0,026 µg/L. Entre las muestras de leche cruda contaminada, 29 muestras contenían sólo la cantidad detectable de AFM ₁ (0,002-0,02 µg/L) y 19 muestras contenían AFM ₁ por encima del límite de cuantificación (0,02 µg/L); sin embargo, ninguna muestra excedió el límite legal Coreano (0,5 µg/L)	Corea del sur 2007	(215)
AFM1	No detectado- >50 µg/kg		n=9 leche cruda 5 muestras presentaban niveles de AFM ₁ entre 10-50 µg/kg. Todos los casos se encontraron por encima del límite máximo de residuo de 0.05 µg/kg propuesto por la Unión Europea.	México 2006-2007	(216)
AFM1	0,057 µg/kg con desviación estándar de 0,014.		n=319 leche cruda El 54% de las muestras presentaron contaminación con AFM ₁ . Los niveles de contaminación de las granjas lecheras en invierno fueron más altos que en el verano, debido a que el 30% y 16% respectivamente, presentaron concentraciones que superaban 0,05 µg/kg. Mostrando un asociación entre el nivel de M ₁ y la estación.	Irán 2004	(217)
AFM1	0,039 µg/L con desviación estándar de 0.045		n=98 leche cruda Todas las muestras presentaron concentraciones inferiores a las establecidas por el <i>Codex Alimentarios</i> (0,5 µg/L)	Iran 2003-2004	(218)
AFM1	0.044 µg/L 0.087 ± 0.174 0.042 ± 0.120 0.004 ± 0.005		n=120 leche cruda, distribuida así: Urbana (n=40); Semiurbana (n=40) y Rural (n=40) El 52,5% (63/120) de las muestras estaban contaminadas con AFM ₁ . La concentración de AFM ₁ fue mayor en muestras de leche provenientes de las zonas urbanas y semiurbanas que las provenientes de las zonas rurales	Pakistán 2007	(219)

AFM1	0,01-0,70 µg/L	n=168 leche cruda Todas las muestras analizadas estaban contaminadas con AFM ₁ . El 96,4% de las muestras tenía un nivel de AFM ₁ por debajo del límite de tolerancia de Estados Unidos, el 3% mostraron mayor concentración de AFM ₁ que el límite máximo Estados Unidos y el 99,4% superaron el límite de la Unión Europea (0,05 µg/L).	Pakistán 2005	(220)
AFM1	0,2651- 1,9985 µg/L	n=42 leche cruda 10 (24%) estaban contaminadas con AFM ₁ y 3 (7%) superaban el límite de la Unión Europea (0,05 µg/L).	Brasil 2001-2002	(221)
Aflatoxina M1 Ocratoxina A	AFM1=26 ng/L o menor OTA=5-8 ng/L	(n=264) con 9 muestras positivas para AFM1 y 3 muestras positivas para OTA Las granjas positivas presentaban menores rendimientos de leche.	Francia 2003	(222)
Aflatoxina M ₁	0,2651- 1,9985 µg/L	n=42 leche cruda 10 (24%) estaban contaminadas con AFM ₁ y 3 (7%) superaban el límite de la Unión Europea (0,05 µg/L).	Brasil 2001-2002	(221)
Ocratoxina A	0,07 – 0,11 ppb	(n=63) distribuidas así: 39 de bovinos, 15 de cabras y 9 de ovejas, procedentes de granjas orgánicas (n=20) procedentes de venta al por menor Tres de sesenta y tres muestras fueron positivas, estas eran procedentes de las granjas orgánicas; en contraste, las muestras procedentes de venta al por menor no presentaron muestras positivas. Sugiriendo que ciertas prácticas de agricultura orgánica podrían influir en la presencia de ocratoxina en la leche.	Italia NR	(203)
Fumonisina 1	26-43 ug/kg	(n=10) leche de bovino (cruda, fresca entera, de alta calidad y orgánica)	Italia NR	(208)
Zearalenona	0-2,5 ng/ml	A dosis de zearalenona de 544,5 mg/día, durante 21 días se produjo concentraciones máximas de 2,5 ng zearalenona/ml y 3,0 ng α-zearalenona/ml en la leche. A una dosis de 1,8 g de zearalenona por un día, los niveles máximos en leche fueron de 4,0 ng zearalenona/ml, 1,5 ng α-zearalenona/ml, y 4,1 ng beta-zearalenona/ml observados durante los 2 primeros días; los niveles máximos después de una dosis de un día de 6,0 g zearalenona fueron 6,1, 4,0 y 6,6 ng/ml de leche en los días 2-3.	NR	(207)

NR: No registrado en la publicación

Presencia de micotoxinas en leche en el contexto nacional

Por su toxicidad la AFM₁ se ha estudiado en Colombia, ya se han presentado casos de leche contaminada con aflatoxina M1 (223). Sin embargo, para realizar estudios futuros sobre la presencia de micotoxinas en leche, es importante tener en cuenta el tipo de alimentación empleado en cada zona del país. El estudio realizado por Díaz *et al.* (2006), evaluó la presencia de AFM1 en 241 muestras de leche pasteurizada homogenizada de Bogotá, reportando que el 69,2% de las muestras analizadas en 2004 y el 79,4% de las muestras en 2005 presentaron niveles de AFM1 superiores a 10 ng/L (límite de cuantificación de la técnica), con un rango entre 10,6 y 288,9 ng/L.

Utilizando para el cálculo de exposición los niveles de contaminación de la leche según Díaz *et al.* Durante los años 2004 y 2005, la población colombiana no estaría expuesta a AFM1 por el consumo de leche. Si a esta exposición se le suma la probable contaminación de la leche en

polvo y del queso, considerando que un 1kg de leche en polvo utiliza entre 8,3 y 8,5 litros de leche y un kilogramo de queso entre 5 y 10 litros de leche dependiendo del tipo de queso, el cálculo de exposición muestra que hasta los niños que consumen la mayor cantidad de estos productos en relación a su peso no están expuestos. Sin embargo, en el caso de la exportación tanto la leche en polvo como los quesos podrían superar las legislaciones, como por ejemplo las de la UE.

La forma de prevenir la contaminación por AFM1 es identificar la presencia de aflatoxinas en las materias primas destinadas a producir los concentrados para animales. El límite según la Unión Europea es de 0,05 mg/Kg en materia prima para alimentación animal, y en pienso completo para ganado lechero 0,005 mg/Kg.

Duarte S. *et al.* 2006 (224), presentaron los resultados de detección en Colombia sobre contaminación con micotoxinas en sustratos destinados para el consumo humano y animal como se muestra en la tabla 26:

Tabla 25 . Presencia de algunas micotoxinas en alimentos destinados para el consumo humano y animal

Micotoxina	Alimento / Sustrato	Muestras positivas/ muestras analizadas	Rango de contaminación (ppb)	Fuente
Aflatoxinas	Maíz y subproductos, cereales, arroz y subproductos, pasabocas, semillas de leguminosas	22/248	1,0 – 103,3 ng/g	(225)
Zearalenona	Materias primas y alimentos concentrados para aves y cerdos	60/200	29 -3956 µg/kg	(226)
Fumonisina B1	Maíz y subproductos	78/120	24 -2964 µg/kg	(227)

Adaptado de Duarte et al. 2006 (224)

No se han encontrado estudios en Colombia de Ocratoxina A en leche.

3.5 OTROS CONTAMINANTES

Dentro de los proceso de producción láctea, la utilización de productos para limpieza y desinfección de las instalaciones, equipos, tanques y/o recipientes de almacenamiento, pueden llegar a contaminar la leche. Adicionalmente se puede presentar contaminación con sustancias químicas prohibidas debido a las malas prácticas de producción y adulteración

Durante el proceso de obtención de leche en las etapas de ordeño se pueden acumular sólidos de la leche principalmente de proteínas, grasas, carbohidratos y minerales, así como polvo y microorganismos en los equipos y utensilios utilizados. La limpieza y desinfección es un aspecto crítico en los sistemas de producción de leche (228, 229). Los desinfectantes más empleados en la industria de los alimentos son los clorados, agentes tensioactivos y amonios cuaternarios. Además, también es común en algunos lugares el uso de desinfectantes yodados (yodoforos) utilizados en desinfección de la ubre antes y después del ordeño para evitar cualquier propagación y crecimiento microbiano en la ubre que pueda causar mastitis (230, 231). (18); se han reportado aumentos en las concentraciones de yodo en la leche cuando se utilizó un

desinfectante yodado antes y después del ordeño (232, 233), además se evidenció que el uso de desinfectantes yodados antes del ordeño sobre la ubre aumenta las concentraciones de yodo en la leche comparado con leche obtenida de vacas sin la aplicación de este tipo de desinfectantes (232), además también se reportó que con el consumo de estas leches altas en yodo se aumentó el yodo eliminado en la orina de seres humanos (234).

Los agentes tensioactivos tienen una toxicidad realmente baja, pudiendo producir irritaciones en pieles delicadas. Los derivados del cloro tienen una acción tóxica debido a su poder desnaturalizante de las proteínas celulares y a la reacción de los aminoácidos que se originan de la digestión de las proteínas por el cloro. El cloro resulta mortal para el hombre, en dosis de 0,5 a 1 gramo de hipoclorito de sodio o calcio. Niveles inferiores a 25 mg por kilogramo de leche no tienen acción sobre flora microbiana productora de ácido láctica (235).

La acción tóxica del yodo es similar a la del cloro, siendo la dosis letal para el hombre de unos 2 gramos. No obstante lo anterior, los residuos de yodo presentes en la leche pueden ser nocivos debido a su acción sobre la glándula tiroides. Niveles inferiores a 10 mg/Kg de yodo en la leche no tienen efecto inhibitor sobre la flora bacteriana láctica (235).

La toxicidad de los derivados del amonio cuaternario, está dada por la interferencia que produce sobre muchas funciones celulares, procesos enzimáticos y permeabilidad celular. La dosis letal para el hombre es de 1 a 3 gramos y cantidades entre 1 a 2 mg/Kg de leche pueden inhibir a microorganismos formadores de ácido láctico (235).

En la etapa de limpieza de las cantinas y tanques de almacenamiento se puede encontrar plomo muy probablemente debido a la contaminación con recipientes o aguas de lavado antes, durante o posterior al proceso de industrialización.

La leche puede contaminarse con trazas de aluminio y/o de ftalatos provenientes de los recipientes en los cuales es almacenada (236); los tanques de almacenamiento u otros equipos pueden contaminar la leche con metales de alta toxicidad provenientes de la soldadura, como trazas de estaño y plomo, con los cuales se hacen reparación a cantinas metálicas. Si el tiempo de almacenamiento se prolonga en estos recipientes, puede aumentar la posibilidad que estos contaminantes pasen a la leche (235).

Durante la producción, comercialización y distribución de la leche, se ha evidenciado el uso fraudulento de algunos adulterantes: de leche como: agua, almidón, suero de leche, neutralizantes y conservantes. Estos últimos tienen un mayor impacto en la salud debido a sus características de neutralización de ácido láctico y efectos bacteriostáticos respectivamente. (237-240).

Los neutralizantes, tienen por objeto enmascarar o neutralizar el ácido láctico que se produce con el tiempo, por acción de los microorganismos. Los principales neutralizantes son carbonatos, bicarbonatos y soda (238, 240, 241). Los conservantes tienen un efecto bacteriostático, entre los más conocidos están, el formol, formaldehído y peróxido de hidrógeno. El formol y formaldehído son sustancias empleadas para preservar la leche y en consecuencia son adulterantes en leches de baja calidad (238, 240, 242). El peróxido de hidrogeno también es usado para enmascarar la acidificación de la leche, su efecto es corto debido a que se descompone fácilmente (238, 241, 243).

4 MÉTODOS DE DETECCIÓN DE CONTAMINANTES QUÍMICOS EN LECHE

Para la determinación de los contaminantes químicos presentes en la leche cruda, mencionados en este documento, se pueden utilizar las metodologías recomendadas por la Comisión del Codex Alimentarius (CAC) con sus comités de Residuos de Medicamentos Veterinarios en los Alimentos (CCRVDF), de Residuos de Plaguicidas (CCPR) y de Contaminantes en Alimentos (CCCF), los protocolos de la Agencia de Protección Ambiental (EPA), los manuales generales con los métodos de análisis de residuos de la Asociación Oficial de Análisis Químico de los Estados Unidos (AOAC); los manuales de Análisis de Pesticidas (PAM) de la FAO y los manuales de la Agencia de Medicamentos y Alimentos de los Estados Unidos (FDA). En este sentido, las pruebas de tamizaje permiten 4detección rápida de residuos de antimicrobianos en leche, se puede emplear en forma rutinaria por su bajo costo, lo cual puede complementarse con el uso de métodos confirmatorios oficiales. Un resumen de las técnicas de análisis para detección y cuantificación de los contaminantes químicos se presentan en la siguiente tabla.

Tabla 26. Métodos de análisis de contaminantes químicos

PELIGRO		TÉCNICAS DE DETECCIÓN	FUENTE
Medicamentos Veterinarios	Antiinflamatorios no esteroideos	Cromatografía líquida-Espectrometría de masas	(82, 244)
	Antiinflamatorios esteroideos	Cromatografía líquida-Ionización química por presión atmosférica- Espectrometría de masas. Métodos aun no validados	(83)
	Anabólicos (promotores de crecimiento)	Radioinmuno ensayo (progesterona)	(87, 91)
		Cromatografía líquida	(23, 245)
		Inmunoensayo enzimático	(88)
	Ayudante de producción	Cromatografía de gases	(88)
		Inmunoensayo electroquimioluminiscencia	(91)
	Antimicrobiano (Bencilpenicilina)	Cromatografía de gases	(246)
	Antimicrobiano: Ceftiofur, clortetraciclina, oxitetraciclina, tetraciclina dihidroestreptomina, estreptomina, gentamicina espectinomina tilmicosina, neomicina	Cromatografía líquida (CL)	(246)
	Antimicrobiano (Lincomicina, pirlimicina)	Cromatografía de gases (CG) / Espectrometría de masas (EM)	(246)
Antimicrobiana (Espiramicina)	Inhibición del crecimiento microbiano	(246)	
Antiparasitarios (Diaminazina, doramectina, febantel, fenbendazol, imidocarb)	Cromatografía de líquidos (CL)	(246)	
Plaguicidas	Cromatografía de gases y líquida de alta eficiencia (HPLC)	(174, 247, 248)	
Metales pesados	Espectrometría de absorción atómica acoplada con espectrometría de masas inductible	(174)	

PELIGRO		TÉCNICAS DE DETECCIÓN	FUENTE
		Espectrometría de absorción atómica	(174)
Contaminantes ambientales	Dioxinas y furanos	Cromatografía de gases de alta resolución – espectrometría de masas del alta resolución	(174, 248)
	HAPs	Cromatografía líquida de alta eficiencia con detector de fluorescencia (HPLC)	(249)
Micotoxinas	Aflatoxina M1	Cromatografía líquida con detector de fluorescencia o masas	(250)
	Ochratoxina A	Cromatografía líquida con detector de fluorescencia (HPLC)	(250, 251)
	Zearalenona	Cromatografía líquida con detector de fluorescencia (HPLC), Cromatografía de gases o espectrometría de masas	(250)

5 EVALUACIÓN TOXICOLÓGICA

Se han incluido en esta sección las referencias de evaluación en cuanto a la toxicidad de los peligros químicos mencionados anteriormente.

5.1 Medicamentos Veterinarios

Tabla 27. Resúmenes toxicológicos de antimicrobianos realizados por agencias internacionales

Grupo	Principio Activo	Efectos en salud
Betalactamicos	Ampicilina	En un estudio realizados en ratas, se presento muerte en las que recibieron la dosis oral, los roedores que recibieron una dosis intra-venosa de 2000mg/kg presentaron temblores musculares, disnea y convulsiones leves
		Otro estudio en ratas y ratones a los que se les administro una dosis oral de 20-240 mg/kg. Presentaron salivación excesiva y leve diarrea
	Amoxicilina	Los antibióticos beta-lactámicos son muy poco tóxicos. Solamente se refieren antecedentes de hipersensibilidad y reacciones alérgicas.
	Ceftiofur	No es genotóxico, cancerígeno, teratógeno ni embriotóxico.
	Oxitetraciclina	Estudios en animales encontraron irritación tisular, en el punto de la aplicación, Al ser administrado por vía oral, se evidencio efectos gastrointestinales como náuseas, vómitos y diarreas.
	Doxiciclina y tetraciclinas	Al administrar tetraciclina a hembras caninas durante las últimas 2 a 3 semanas de preñez, se presentaron manchas en los dientes de los cachorros la nacer, Se ha reportado que la doxiciclina tiene efectos menos tóxicos sobre la flora intestinal normal y posee menor toxicidad para gatos y caballos que otras tetraciclinas.
Aminoglucosidos	Dihidroestreptomicina	Los tratamientos prolongados se caracterizan por la aparición de fenómenos de nefro y ototoxicidad. También están descritos fenómenos de parálisis neuromuscular. Estos efectos dependen del aminoglucósido específico que se esté administrando, la concentración de la droga en sangre y su pico, la duración de la terapia, el estado de hidratación y el funcionamiento del riñón previo al tratamiento. Los fenómenos de toxicidad son raros en terapias de menos de 7 días de duración.
	Estreptomicina	El gato es particularmente sensible a la ototoxicidad producida por aminoglucósidos. Dosis de 175 mg / Kg en cerdos produce muerte
Quinolonas	Enrofloxacin	En animales, se ha descrito daños al cartílago articular de carnes y potros, también en algunas especies de laboratorio. Ha sido descrito cristaluria en animales carnívoros tratados con fluoroquinolonas. OIE

Adaptado de: FAO/OMS, 2011; OIE, 2011; IARC, 1995 (66, 68, 252)

Tabla 28. Resúmenes toxicológicos de antiparasitarios realizado por agencias internacionales

Principio Activo	Metodología	Resultados
------------------	-------------	------------

Principio Activo	Metodología	Resultados
Albendazol	Los datos de los límites sugieren que el albendazol no posee efectos tóxicos en dosis terapéuticas durante un periodo corto de tiempo (hasta 5 días)	
Abamectina*	Especie: mono, dosis: 8 mg/kg	Émesis
	Especie: mono, dosis: 24 mg/kg	Émesis, midriasis, sedación
	Especie: ratas, dosis: 2,5 mg/kg	Temblores
	Especie: ratón, dosis: 8 mg/kg	Disminución en la ganancia de peso
	Especie: canino	Pérdida de peso extrema a dosis de 2 mg/kg/día (se discontinuó); a 1,0 mg/kg/día se observó midriasis; a 0,5 mg/kg/día se observó midriasis intermitente
Febantel/Fenbendazole/Oxfendazole	En ratas se llevó a cabo una prueba de 30 meses de duración, con dosis de 20, 100 y 500 ppm en el pienso, determinándose un NOEL de 100 ppm (que corresponde aproximadamente a 5 mg/kg).	No se observaron efectos oncogénicos En caninos, las manifestaciones de toxicidad, diarrea, vómitos e inapetencia, comienzan a aparecer a partir de dosis de 150 mg/kg, quedando demostrado un margen de seguridad de entre 5 y 10 veces la dosis terapéutica.
Ivermectina(endo-ectoparásitos)	En ratas de 3 meses a una dosis de 0,4, 0,8, y 1,6 mg/kg	Se presentó esplenomegalia e hiperplasia a una concentración superior a 0,8 mg/kg/día y un NEL=0,4 mg/kg/día
	En perros de 3 meses, a una dosis 0,5, 1,0, y 2,0 mg/kg	Temblores ataxia y anorexia 2,0 mg/kg/día. NEL = 0,5 mg/kg/ día.
	En <i>Mono Rhesus</i> de 2 semanas a 0,1, 0,3, 0,6 y 1,2 mg/Kg	No se evidencian efectos hasta, 0,1 mg/kg/día. (neonatal) NEL>, 0,1 mg/kg/día
	<i>Mono Rhesus</i> de 2 semanas con una dosis de 0,04 y 0,1 mg/kg/día	No se evidencian efectos hasta .1mg/kg/día. (neonatal) NEL> 0,1 mg/kg/día
	Toxicidad reproductiva	
	En ratones a una dosis de 0,1, 0,2, 0,4, 0,8 mg/kg	Mortalidad, temblores, Convulsiones, Maternotoxicidad, a 0,2 0,4 y 0,8 mg/kg Toxicidad desarrollo a 0,02 mg/kg
	En ratas a 2,5, 5, 10 mg/kg	Sedación, paladar hendido a Maternotoxicidad y 5 10 mg/kg en el desarrollo.
	En conejos a dosis de 1,5, 3, 6 mg/kg	Sedación y disminución del peso corporal a 6 mg/kg. Disminución del peso fetal, aumento del número de fetos muertos, manos deformadas y paladar hendido Maternotoxicidad 3 mg/kg. Toxicidad durante el desarrollo 1,5, 3 y 6 mg/kg.
Levamisol	La toxicidad del levamisol es mayor que la de otros grupos de antiparasitarios, como los benzimidazoles o las ivermectinas. De todas maneras los signos de intoxicación son inusuales a menos	

Principio Activo	Metodología	Resultados
		que se excedan las dosis terapéuticas. La intoxicación del levamisol presenta los signos típicos colinérgicos como: salivación, temblor muscular, ataxia, defecación y colapso. En caso de muerte a causa de la intoxicación con levamisol, esta se produce por asfixia, debido a insuficiencia respiratoria.

Adaptado de: FAO/OMS, 2011; OIE, 2011 (66, 68)

5.2 Promotores de crecimiento

En cuanto a los promotores de crecimiento, algunos de los efectos en salud reportados son:

Tabla 29. Resúmenes toxicológicos de las hormonas realizados por agencias internacionales

Hormonas	Efectos en salud	Fuente
Hormonas sexuales (estrógenos y progesterona)	Estudios in vivo han demostrado rompimiento del ADN y daños oxidativos desencadenados por el 17-βestradiol, por lo cual se considera que esta hormona tiene efecto genotóxico desencadenando, por ejemplo, la proliferación de células cancerígenas mamarias.	(253)
	Se ha relacionado el consumo de leche y carne con altos niveles de estrógenos y/o progesterona como factores desencadenantes de cáncer de mama, cáncer de ovarios y cáncer de cuello uterino.	(254)
Somatotropina	Se ha relacionado el consumo de somatotropina con tumores cancerígenos y diabetes debido al aumento del GF-1 (factor de crecimiento insulínico) en los tejidos animales.	(255)
Clenbuterol	En humanos el consumo de clenbuterol está relacionado con temblores musculares, taquicardia, dolor muscular, nerviosismo, dolor de cabeza, vértigo, náuseas, vómito y fiebre.	(79)
Zeranol	Puede causar alteraciones en los órganos reproductivos de animales de laboratorio o domésticos alterando la función reproductiva. Se ha demostrado que puede alterar la fertilidad y aumentar la reabsorción embrional; así como producir cambios en el tamaño de las glándulas adrenales, tiroideas y pituitaria; y también cambios en los niveles séricos de progesterona y estrógenos.	(256)

5.3 Antiinflamatorios

Algunas referencias de estudios de toxicidad en animales y humanos relacionados con antiinflamatorios

Tabla 30. Resúmenes toxicológicos de las hormonas realizados por agencias internacionales

Antiinflamatorios	Efectos en salud	Fuente
AINES (Flunixin-Ketoprofeno)	Efecto potencial teratogénico y carcinogénico en animales de laboratorio. Pueden causar otros efectos adversos a la salud como: anemia aplásica, desórdenes gastrointestinales, agranulocitosis y cambios en la función renal. Exposición prolongada de algunos AINES han causado tumores de riñón en ratones y tumores de hígado en ratas	(85)
AINES (Fenilbutazona)	En humanos se han evidenciado efectos adversos en la salud como: anemia aplásica, agranulocitosis y hemorragias gastrointestinales	(81)
Corticoesteroides	Estudios en ratas y perros han mostrado atrofia de las glándulas suprarrenales y cambios metabólicos (Disruptor endocrino).	(257)

5.4 Plaguicidas

Tabla 31. Toxicidad de los plaguicidas en animales y humanos

Plaguicida	Animales	Humanos	Sistemas y/o órganos afectados	Fuente
Acefato	Clasificado como posible agente carcinógeno. Se basa en una mayor incidencia de carcinomas hepatocelulares y los adenomas en ratones hembras.		Hígado	(258)
Aldicarb	Estudios en ratas y ratones. No se ha encontrado evidencia significativa como inductor de crecimiento de tumores en estudios consumo	No es clasificado como agente carcinogénico para humanos		(259)
Aldrin	Probado por vía oral en ratas y ratones. El estudio en ratones se consideró inadecuado para su evaluación y los de ratas fueron negativos en dos casos e insuficientes en otros dos. Aldrin se metaboliza en dieldrin	El estudio epidemiológico se llevó a cabo en trabajadores (riesgo ocupacional) y no permite establecer el riesgo de desarrollar cáncer	Efectos en órganos en desarrollo, endocrinos (glándulas y hormonas), hepáticos, sistema inmune y neurológicos (sistema nervioso)	(260)
Atrazina	En animales expuestos a la atrazina se ha observado daño del hígado, el riñón y el corazón, también se ha demostrado que produce alteraciones en los niveles de hormonas que afectan la ovulación y la capacidad para reproducirse	Un Comité de Evaluación del Cáncer patrocinado por la EPA ha determinado que es improbable que cause cáncer en seres humanos. La IARC y el CDC han determinado que la atrazina no es clasificable en cuanto a carcinogenicidad en seres humanos	Sistema cardiovascular o problemas reproductivos.	(261, 262)
Clordano e isómeros	Animales a los que se les administró brevemente altas cantidades de clordano en forma oral fallecieron o sufrieron convulsiones. En animales de laboratorio, la exposición prolongada causó daño del hígado. En animales expuestos antes de nacer o a través de la leche materna se observaron alteraciones en el comportamiento más adelante.	La IARC determinó que no es posible clasificarlo en cuanto a carcinogenicidad en seres humanos. En ratones tratados con bajos niveles de clordano en los alimentos se observó cáncer del hígado. La EPA ha establecido un límite de 2 ppb de clordano en el agua potable.	El clordano afecta el sistema nervioso, el sistema digestivo y el hígado en seres humanos y en animales	(263)
Clorpirifos metil	Los estudios en animales no han demostrado que el clorpirifos produce cáncer. La EPA ha clasificado al clorpirifos como un posible carcinógeno humano			(264)
DDT e isómeros (metabolitos DDE, DDD)	A corto plazo la exposición a grandes cantidades de DDT en los alimentos ha afectado el sistema nervioso, mientras que la exposición prolongada a cantidades menores afecta el hígado. A corto plazo la exposición oral de pequeñas cantidades de DDT o sus productos de degradación pueden tener efectos nocivos sobre la reproducción	Es un posible carcinogénico para humanos		(265)
Diazinon	La IARC y la EPA no han clasificado al diazinón en relación a carcinogenicidad	Los síntomas leves de exposición incluyen dolor de cabeza, mareo, debilidad, sensación de ansiedad, constricción de las pupilas y visión borrosa. Los síntomas más graves incluyen náusea y vómitos, calambres abdominales, pulso lento, diarrea, constricción casi total de las pupilas, dificultad para respirar y coma.	Sistema nervioso.	(266)

Plaguicida	Animales	Humanos	Sistemas y/o órganos afectados	Fuente
Diclorvos	Estudios en animales demostraron que respirar niveles altos puede producir efectos en el sistema nervioso. En estudio en ratas y ratones se observó un aumento en la proporción de cáncer del páncreas y de leucemia en ratas, y un aumento en cáncer del estómago en ratones hembras después de recibir diclorvos en la comida por 2 años	La IARC y la EPA determinaron que es posiblemente carcinogénico en seres humanos.	Sistema nervioso.	(267)
Dieldrin	Fue probado por vía oral en ratones y ratas. Se ha demostrado hepatocarcinogenicidad en ratones. Los datos disponibles en ratas no han proporcionado evidencia de carcinogenicidad en niveles de hasta 50 ppm en la dieta (que corresponde a una ingesta de 2,5 mg / kg peso corporal / día)	El estudio epidemiológico se llevó a cabo en trabajadores (riesgo ocupacional) y no permite establecer una relación causal entre Dieldrin y el riesgo de desarrollar cáncer causal el riesgo de desarrollar cáncer	Efectos en órganos en desarrollo, endocrinos (glándulas y hormonas), hepáticos, sistema inmune y neurológicos (sistema nervioso)	(268)
Endosulfán (□□y□□)	Los estudios en animales sugieren que la exposición prolongada puede también dañar los riñones, los testículos y el hígado y puede posiblemente afectar la habilidad del cuerpo para combatir infecciones	Afecta al sistema nervioso central evitando que funcione en forma normal. En adultos expuestos a altos niveles se observó hiperactividad, náusea, mareo, dolor de cabeza o convulsiones. La intoxicación seria puede causar la muerte	Sistema nervioso. No es mutagenico ni carcinogénico	(269)
Endrín	Estudios en animales han confirmado que el principal lugar de acción del endrín es el sistema nervioso y se han observado defectos de nacimiento, especialmente formación anormal de ciertos huesos. Causa cancer en animales de laboratorio	La exposición puede producir efectos nocivos como: lesiones graves al sistema nervioso (cerebro y médula espinal) y la muerte. La EPA ha determinado que la endrina no es clasificable en relación a carcinogenicidad en seres humanos porque no hay suficiente información que permita la clasificación.	Cerebro y médula espinal	(270)
HCH isómeros (incluido Lindano)	e Animales alimentados con γ -y α -HCH sufrieron convulsiones, y animales que recibieron beta-HCH cayeron en coma. Todos los isómeros pueden producir efectos en el hígado y el riñón. Disminución de la capacidad para combatir la infección se informó en los animales alimentados con γ -HCH, y lesiones en los ovarios y los testículos se informó en los animales que recibieron γ -HCH y beta-HCH (4). A largo plazo de la administración oral de α -HCH, beta-HCH, γ -HCH o HCH de calidad técnica a roedores de laboratorio produce cáncer de hígado (24)	El Departamento de Salud y Servicios Humanos de Estados Unidos (DHHS) y la IARC determinaron que el HCH causa cáncer en los seres humanos. La EPA sugiere que el lindano (γ -HCH) es carcinogénico, pero la evidencia no es suficiente para evaluar su potencial carcinógeno en seres humanos. También ha clasificado al HCH técnico, el α -HCH y beta-HCH como posibles carcinógeno humano, y δ -y ϵ -HCH como no clasificables en cuanto a carcinogenicidad en seres humanos.		(271)
Heptacloro epóxido	y Daños en el hígado, excitabilidad y disminución de la fertilidad se han observado en animales que ingirieron heptacloro	No hay información fiable sobre los efectos en la salud de los seres humanos. La IARC y la EPA han clasificado al heptacloro como un posible carcinógeno humano. La EPA también considera al epóxido de heptacloro como un posible carcinógeno humano		(272, 273)
Metidation	Incidencia de adenomas hepáticos, carcinoma y adenomas y carcinomas combinados en ratones machos. Metidación fue probado en cinco estudios de los efectos genotóxicos, con resultados negativos	Los estudios realizados por la EPA no han demostrado carcinogenicidad		(274)

Plaguicida	Animales	Humanos	Sistemas y/o órganos afectados	Fuente
Metilparation	Estudios en animales han descrito una reducción de la habilidad para combatir infecciones. No hay evidencia de carcinogenicidad	La exposición a niveles muy altos de metilparation en el aire o el agua por un período breve puede causar mareo, confusión, dolores de cabeza, dificultad para respirar, opresión del pecho, respiración jadeante, vómitos, diarrea, calambres, visión borrosa, sudor, pérdida del conocimiento y la muerte. Los cambios en la condición mental pueden durar varios meses después que la exposición a altos niveles de metilparation ha terminado. La EPA y la IARC han determinado que no es clasificable en cuanto a carcinogenicidad en seres humanos	Sistema nervioso y cerebro	(109, 275)
Metoxicloro	En animales, la exposición a niveles muy altos produjo temblores y convulsiones. Debido a que es degradado rápidamente en el cuerpo, es improbable que sufra estos efectos, a menos que esté expuesto a niveles muy altos. Los estudios en animales demuestran que la exposición al metoxicloro en los alimentos o en el agua daña los ovarios, el útero, y altera el ciclo sexual en hembras. En machos, daña los testículos y la próstata. La fertilidad disminuye tanto en machos como en hembras. Estos efectos pueden ocurrir tanto en adultos como en animales en desarrollo y podrían ocurrir después de inhalar metoxicloro o por contacto con la piel. Estos efectos son causados por un producto de su degradación que actúa como si fuera una hormona sexual natural. Estos efectos no se han descrito en seres humanos, pero es posible que ocurran	Hay muy poca información acerca de los efectos del metoxicloro sobre la salud de seres humanos. La Agencia Internacional para la Investigación del Cáncer (IARC) y la EPA han determinado que el metoxicloro no es clasificable en cuanto a su carcinogenicidad en seres humanos.		(268, 276, 277)

5.5 Contaminantes ambientales

Tabla 32. Evaluaciones sobre contaminantes ambientales y micotoxinas reportadas por la JECFA

Compuesto evaluado	Año de publicación JECFA	Fuente
Plomo	2000-WTR 896	(278)
Mercurio	2004-WTR 922	(279)
Arsénico	1989-WTR 776	(280)
Cadmio	2006-WTR 930	(249)
Dioxinas, furanos y PCBs	2002-WHO FOOD ADDITIVES SERIES: 48	(281)
PCBs	1990-WTR 789	(282)
HAPs	2006-WTR 930	(249)
Micotoxinas	2002-WTR 906	(250)

6 VALORES DE REFERENCIA PARA CONTAMINANTES QUÍMICOS EN LECHE

Los valores de referencia para los contaminantes químicos objeto del presente documento se presentan en las siguientes tablas

Tabla 33 . Valores de referencia para límites máximos de residuos (LMR) para residuos de medicamentos veterinarios en leche

Medicamento	Clase funcional	LMR Codex Alimentarius µg/kg	Año de adopción	IDA JECFA * µg/kg pc día	LMR UE** µg/kg	LMR FDA Ppm
Albendazol	Antiparasitario			0-50	100	
Amitraz	Antiparasitario				10	
Amoxicilina	Antimicrobiano				4	
Ampicilina	Antimicrobiano				4	0.01(RI)
Bacitracina	Antimicrobiano				100	0.5
Benzilpenicilina	Antimicrobiano	4	1999	<30	4	
Cefapirina	Antimicrobiano				60	0.02
Cefazolin	Antimicrobiano				100	
Ceftiofur	Antimicrobiano	100	1999	0-50	100	0.1
Clortetraciclina	Antimicrobiano	100	2003	0-30	100	
Colistin	Antimicrobiano	50	2008	0-7	50	
Cipermetrina	Antiparasitario			0-20	20	
Diazinon	Antiparasitario				20	
Dihidrostreptom icina	Antimicrobiano	200	2003	0-50	200	0.125
Enrofloxacina	Antimicrobiano			0-2	100	
Eprinomectina	Antiparasitario	200	2003	0-10	20	12
Eritromicina	Antimicrobiano			0-0.7	40	
Fenbendazol	Antiparasitario			0-7	10	0-6
Gentamicina	Antimicrobiano	200	2001	0-20	100	
Imidocarb	Antiparasitario			0-10	50	
Lincomicina	Antimicrobiano	150	2003	0-30	50	
Meloxicam	Antiinflamatorio no Esteroidal				15	
Metamizol	Antiinflamatorio no Esteroidal				50	
Moxidectin	Antiparasitario			0-2	40	40
Nafcillina	Antimicrobiano				30	
Neomicina	Antimicrobiano	1500	2005	0-60	1.500	0.15
Netobimin	Antiparasitario				100	
Novobiocina	Antimicrobiano				50	0.1
Oxacilina	Antimicrobiano				30	
Oxfendazol	Antiparasitario			0-7	10	

Medicamento	Clase funcional	LMR Codex <i>Alimetarius</i> µg/kg	Año de adopción	IDA JECFA * µg/kg pc día	LMR UE** µg/kg	LMR FDA Ppm
Oxytetraciclina	Antimicrobiano			0-30	100	0,3
Pirlimicina	Antimicrobiano	100	2006	0-8	100	0,4
Prednisolona	Corticoide/ Glucocorticoide				6	
Sulfonamidas	Quimioterapeutico /Antibiotico	25	1995	0-50	100	
Tetraciclina	Antimicrobiano			0-30	200	
Tiabendazol	Antiparasitario	100	1995	0-100	100	0.05 (RI)

RI: Residuo Insignificante

*Adaptado de: JECFA, 2007 (283)

**Adaptado de: CE, 2009 (284)

Tabla 34 . Valores de referencia para límites máximos de residuos (LMR) para residuos de plaguicidas en leche

Plaguicida	Tipo/Clase funcional	LMR Codex <i>Alimetarius</i> mg/kg *	Año de Adopción	IDA JMPR mg/kg/pc **	LMR UE***	LMR FDA ppm
Acefato	Insecticida	0,02	2005	0-0,03		0,1
Aldicarb	Insecticida	0,01		0,0001		
Aldrin y Dieldrin	Insecticida	0,006		0,0001		
Aminopirialid	Herbicida	0,02	2008	0-0,9	0,02ppm	0,03
Amitraz	Insecticida	0,01				0,03
Bentazona	Herbicida	0,05	1997	0-0,1	0,002ppm	0,02
Buprofezin	Insecticida	0,01	2010	0-0,009	0,05ppm	0,01
Carbarilo	Insecticida	0,05	2004	0-0,008	0,5ppm	1
Ciflutrin	Insecticida	0,04	2008	0-0,04	0,02ppm	5
Cipermetrin	Insecticida	0,05	2009	0-20	0,05ppm	2,5
Clofentezina	Acaricida	0,05	2008	0-0,02	0,05ppm	0,01
Clorantraniliprol	Insecticida	0,01	2009	0-2	0,01ppm	0,05
Deltametrin	Insecticida	0,05	2004	0,01	0,05ppm	0,02
Diquat	Herbicida	0,01	1999	0,002	0,05ppm	0,02
Dicofol	Acaricida	0,1	1999	0,002	0,02ppm	0,75
Endosulfán	Insecticida	0,01	2007	0,006	0,05ppm	2
Espinetoram	Insecticida	0,01	2009	0 – 0,05	0,01ppm	7,5
Fenbutatin Oxido	Acaricida	0,05	1995	0,03	0,05mg/kg	0,1
Fenitrotion	Insecticida	0,01	2008	0-0,006		
Flutolanil	Fungicida	0,05	2004	0,09		
Forato	Insecticida	0,01	2006	0-0,0007		
Glifosato	Herbicida	0,05	2006	0-1		
Glufosinato- Amonio	Herbicida	0,02	2003	0,02		

Plaguicida	Tipo/Clase funcional	LMR Codex Alimentarius mg/kg *	Año de Adopción	IDA JMPR mg/kg/pc **	LMR UE***	LMR FDA ppm
Heptacloro	Insecticida	0,006		0,0001		
Indoxacarb	Insecticida	0,1	2010	0-0,01	0,1ppm	4
Lindano	Insecticida	0,01	2004	0,005		
Metamidofos	Insecticida	0,02	2005	0-0,004		
Metidation	Insecticida	0,001	1995	0,001		
Metoxifenoazida	Insecticida	0,05	2010	0-0,1		
Paraquat	Herbicida	0,005	2006	0-0,005		
Piperonil Butoxido	Sinergista	0,05	2004	0,2		0,25
Piraclostrobin	Fungicida	0,03	2006	0-0,03		
Pirimicarb	Aficida	0,01	2007	0-0,02		
Pirimifos-Metilo	Insecticida	0,01	2005	0-0,03		
Profenofos	Insecticida	0,01	2009	0-0,03		
Propiconazol	Fungicida	0,0	2008	0-0,07		
Triadimefon	Fungicida	0,01	2008	0-0,03		
Triadimenol	Fungicida	0,01	2008	0-0,03		
Trifloxistrobin	Fungicida	0,02	2006	0-0,04		

*Adaptado de: Codex Alimentarius, 2009 (285)

**Adaptado De: JMPR, 2011 (286)

***Adaptado de: CE, 2009 (284)

Tabla 35. Valores de referencia para de contaminantes ambientales y micotoxinas en leche

Contaminante y micotoxinas	Compuesto	LMR UE	LMR Codex Alimentarius	LMR FDA	Referencia
Metales pesados	Plomo	0,2 mg/kg	0,2 mg/kg	-	(147, 287-290)
Dioxinas y furanos	Suma de dioxinas y furanos (EQT PCDD/F-OMS)*	3,0 pg/g grasa	-	-	(291)
PCBs	Bifenilos policlorados	6,0 pg/g grasa	-	-	(187)
Micotoxinas	Aflatoxina M ₁ (AFM ₁)	0,05 µg/kg	0,05-0,5 µg/kg	0,5 µg/kg	(187, 189, 288)

*EQT, equivalentes de toxicidad

En Colombia, hasta el momento, no se cuenta con reglamentación oficial de niveles máximos de micotoxinas en leche, sin embargo, existe un límite establecido por un organismo privado de hasta 0,5 µg/kg de AFM₁ en leche (292). En la tabla 37 se muestran los valores de referencia para estos contaminantes (187, 250, 293).

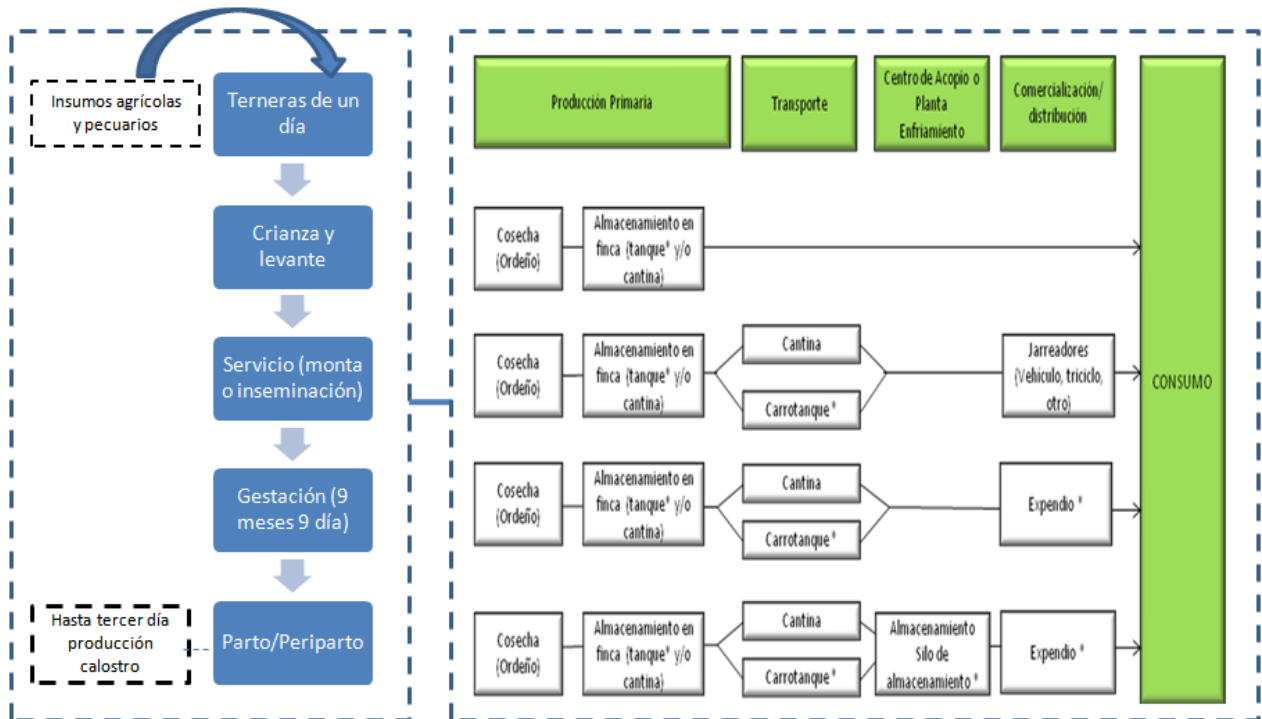
Tabla 36. Valores de referencia para contaminantes ambientales en leche

Contaminante o micotoxina	ISTP (ingesta semana tolerable provisional)	Fuente
As	0,015 mg/kg de peso corporal	(294)
Cd	7 µg/kg de peso corporal	(295)
Pb	50 µg/kg de peso corporal	(296)
Metilmercurio	1,6 µg/kg de peso corporal	(295)

Dioxinas, furanos y PCBs	7 µg/kg de peso corporal	(279)
Ocratoxina A	112 ng/kg de peso corporal	(250)

7 PUNTOS DE INGRESO DE CONTAMINANTES QUÍMICOS EN LA CADENA DE PRODUCCIÓN DE LA LECHE

En la figura 2 se representan las principales etapas desde la producción primaria a la comercialización de la leche cruda que existen en Colombia.



*Etapa en las cuales la leche debería ser almacenada bajo condiciones de refrigeración (presentación alpina)

Figura 2. Producción primaria de la leche y algunas de las vías de comercialización de la leche cruda que existen en Colombia

La producción primaria abarca la cría, el levante y la etapa productiva de los animales e involucra el control de enfermedades zoonóticas y no zoonóticas, y el manejo de insumos agropecuarios (297). Los procesos relacionados con el mejoramiento productivo y el manejo sanitario del animal involucran una gran proporción de los medicamentos veterinarios que son utilizados en las fincas (13, 17). La presencia de residuos de medicamentos veterinarios o sus metabolitos en la leche puede obedecer a utilizar una frecuencia de tratamiento diferente a la aprobada, a no identificar las vacas tratadas o hacer una mala identificación de las mismas, y a no respetar el período de retiro consignado en el rotulo del medicamento administrado entre otros (32, 39, 46, 298-300).

Durante el proceso de obtención, almacenamiento y comercialización, la leche cruda puede estar expuesta a peligros químicos tales como residuos de plaguicidas, medicamentos veterinarios, metales y otros contaminantes ambientales, debido a factores que afectan directamente al animal o por factores externos (117). En la figura 3 se muestran los lugares de ingreso al proceso productivo de los distintos contaminantes químicos.

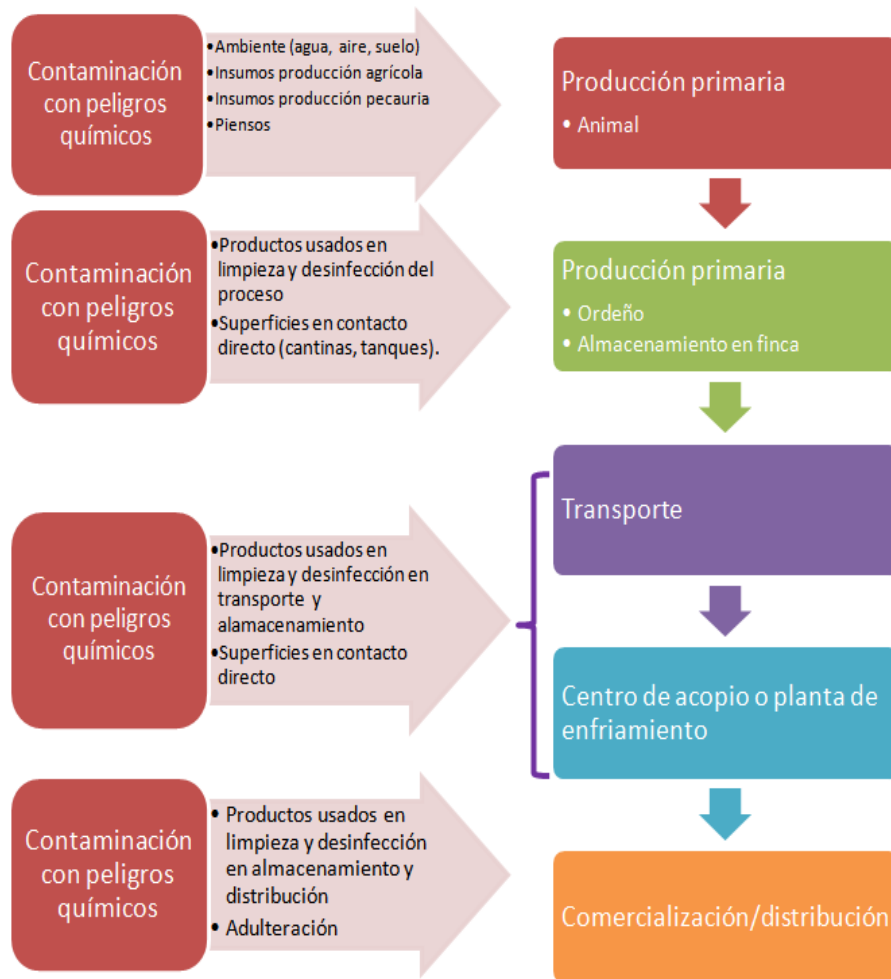


Figura 3. Contaminación de la leche en el proceso productivo

Los metales pesados han sido usados en general en explotación minera desde hace más de 2000 años (301) y la exposición a estos contaminantes continua en regiones como América Latina, donde el arsénico es utilizado en la inmunización de la madera; el plomo es usado como un aditivo de la gasolina y el mercurio y sus compuestos se siguen utilizando en actividades de minería (302).

En Colombia, la distribución de las regiones lecheras y las zonas mineras se observan en la Figura 4, donde se señalan las Cuencas lecheras del trópico alto, constituidas por el Altiplano Cundiboyacense (Valle de Ubaté y Chiquinquirá), Santander, Norte de Santander, Nariño y Cauca, Oriente Antioqueño y Alto Putumayo; así como las Cuencas lecheras del trópico bajo comprendidas en Cesar, Magdalena, Córdoba, Atlántico, Sur de la Guajira, Sucre y Bolívar, Antioquia, Caldas, Caquetá, Huila, Quindío, Risaralda (303). Las regiones de explotación minera comprenden los departamentos de la Guajira, Atlántico, Sucre, Bolívar, Norte de Santander, Antioquia, Chocó, Caldas, Boyacá, Cundinamarca, Tolima, Valle del Cauca, Huila, Nariño, Putumayo, Vaupés y Guainía (304).

En este sentido, se puede observar que de los 19 departamentos en Colombia que constituyen las cuencas lecheras, 14 coinciden con zonas de explotación minera, motivo por el cual puede existir un alto riesgo de contaminación de la leche debido que el ganado esta expuesto a metales pesados asociados a las actividades de minerías en zonas cercanas.

Con respecto a plaguicidas, según la Secretaria Seccional de Salud y Protección Social de Antioquia en este departamento, en el año 2010, se duplicaron los casos por intoxicaciones por Endosulfán en población expuesta a esta sustancia en los municipios del Suroeste Antioqueño (305). A pesar de que el Endosulfán es un plaguicida prohibido en la legislación colombiana, (el ICA retiró todos los registros para su comercialización de productos formulados con mezclas de Endosulfán (127), en la región cafetera del Suroeste Antioqueño se comercializa y se usa ilegalmente para combatir la broca, con los nombres de: Thionol 35 EC, Endosulfán RP 35, Thionex 35 EC, Thiodan 15 UI, Thiodan 30 UL, Thiodan 35 EC, Thiodan 35 SC, entre otros, al parecer proveniente de Ecuador y Venezuela donde es legal su comercialización.

REPÚBLICA DE COLOMBIA

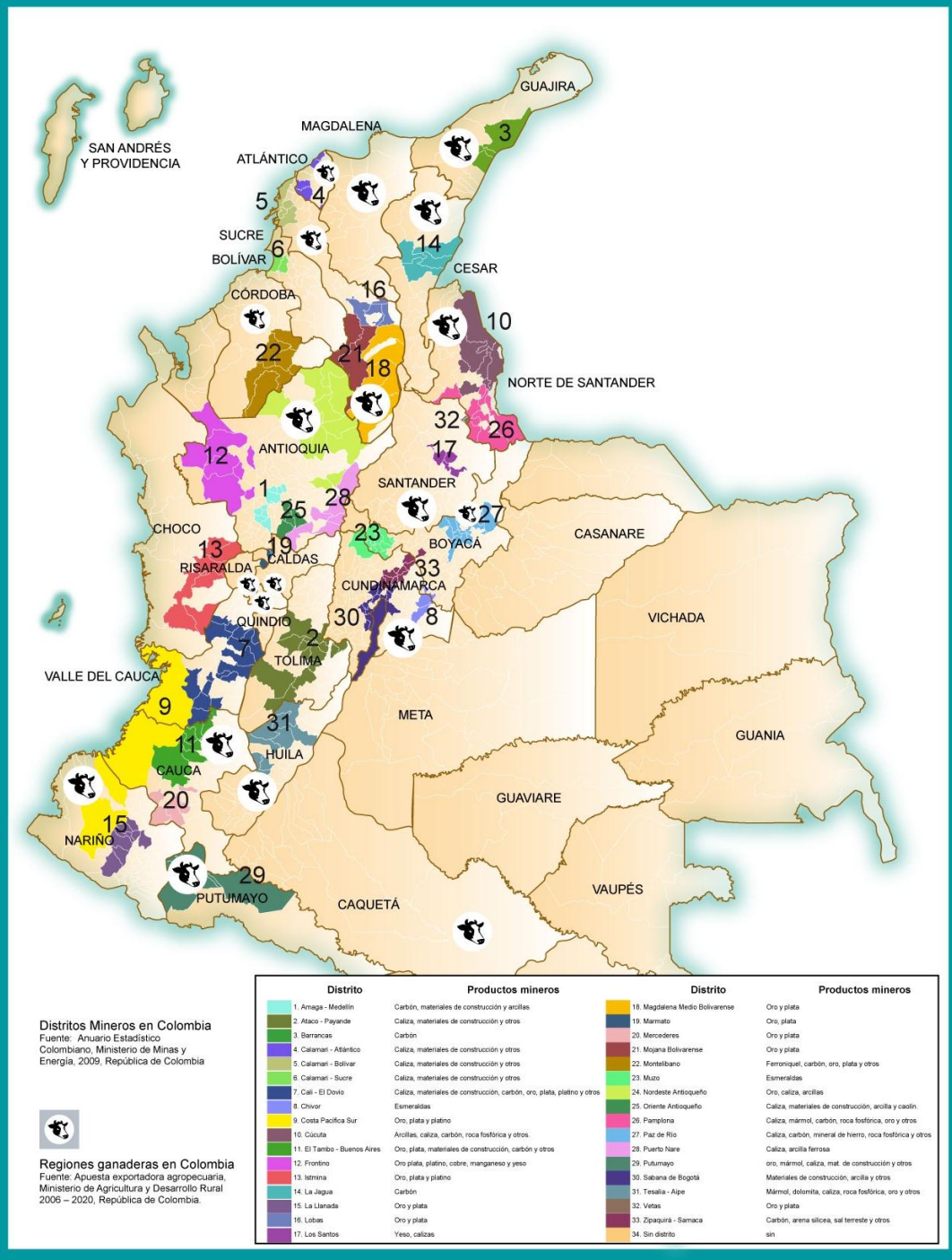


Figura 4. Regiones ganaderas para producción lechera y regiones de explotación minera en Colombia
Fuente: Anuario Estadístico Colombiano, Ministerio de Minas y Energía, 2009. República de Colombia y Apuesta exportadora agropecuaria, Ministerio de Agricultura y Desarrollo Rural 2006 – 2020, República de Colombia. (303, 304).

8 CONCLUSIONES

- ✓ Las sustancias químicas que pueden encontrarse en la leche cruda según la revisión bibliográfica realizada por los expertos incluyen residuos de medicamentos veterinarios, residuos de plaguicidas, micotoxinas y contaminantes ambientales dentro de los que se encuentran metales pesados, dioxinas, furanos, binifenilos policlorados e hidrocarburos aromáticos policíclicos. Los valores de referencia para presencia y límites máximos de residuos de éstas sustancias se presentan en las tablas 34 a 37.
- ✓ Los peligros químicos identificados en el presente documento pueden proceder de diversas fuentes entre las que se encuentran los factores a los que está expuesto el bovino provenientes del medio ambiente (agua, aire, suelo), la alimentación animal (pradera, heno, concentrado, ensilaje, otros), los procesos relacionados con el mejoramiento productivo y el manejo sanitario del animal (control de enfermedades y parásitos en el animal; control de insectos en los establos, etc.)(13, 17). Estos contaminantes pueden llegar al animal por ingestión, contacto directo o administración.
- ✓ Internacionalmente, los estudios sobre presencia de antimicrobianos en leche se centran en beta-lactámicos, tetraciclinas y sulfonamidas debido a su uso continuo en la industria pecuaria y a que la mayoría de los métodos de detección disponibles poseen una mayor sensibilidad para productos como la penicilina que para cualquier otro agente antimicrobiano.
- ✓ Los plaguicidas presentes en la leche son generalmente de origen externo, es decir, provenientes de alimentos (pienso y heno), el agua y el ambiente donde están los animales productores de leche. El paso a la leche se da al suministrar a los animales (bovinos), piensos que fueron tratados sin esperar los tiempos de carencia recomendados. También, al efectuar aplicaciones en cultivos próximos a zonas donde pastan los animales o en el control de insectos y parásitos en los campos o establos.
- ✓ La presentación de contaminantes químicos en leche se presenta principalmente por deficiencias en la aplicación de las Buenas Prácticas Ganaderas durante su producción, almacenamiento, transporte, distribución y comercialización.
- ✓ Los estudios internacionales de presencia de plaguicidas en leche se centran principalmente en organoclorados y organofosforados, sin embargo, las concentraciones halladas en su mayoría no superan los límites máximos permitidos para estos compuestos, lo cual indica que la presencia de dichas sustancias no representa una amenaza para la salud.
- ✓ Las actividades antropogénicas que incluyen procesos industriales, manejo de desechos sólidos y líquidos, actividades agrícolas, entre otros han favorecido la emisión de contaminantes ambientales (metales pesados, dioxinas, furanos, bifenilos policlorados e hidrocarburos aromáticos policíclicos) hacia los ecosistemas, lo que puede conllevar a su incorporación en la leche.

- ✓ la leche es susceptible a contaminarse con los metales pesados y metaloides como As, Cd, Pb, Hg, Se y Zn. Estos pueden llegar al animal por consumo directo de agua contaminada o indirecto por regadío de pastos y contaminación del suelo.
- ✓ El plomo, es el único metal pesado que actualmente cuenta con un Límite Máximo de Residuos (0,02 mg/kg) para la leche establecido por el *Codex Alimentarius* y la U.E.
- ✓ Los estudios internacionales evidencian que las dioxinas y furanos pueden estar presentes en la leche cruda y que a pesar de los tratamientos térmicos a los que puede ser sometida, no son eliminados quedando residuos de estos contaminantes químicos en el alimento. Estos compuestos se encuentran dentro del grupo de contaminantes orgánicos persistentes que al ser liberados a la atmósfera se depositan en el suelo y la vegetación donde permanecen sin ser alterados por largos períodos de tiempo.
- ✓ Las micotoxinas que se encuentran con mayor frecuencia en los alimentos son: aflatoxinas, ocratoxinas, tricotocenos, fumonisinas y zearalenona. De estas, las de mayor importancia son la Aflatoxina (AFB1 y AFM1), Ocratoxina A (OTA) y la Zearalenona.
- ✓ Utilizando para el cálculo de exposición los niveles de contaminación de la leche según *Díaz et al.* Durante los años 2004 y 2005, la población colombiana no estaría expuesta a AFM1 por el consumo de leche. Si a esta exposición se le suma la probable contaminación de la leche en polvo y del queso, considerando que un 1kg de leche en polvo utiliza entre 8,3 y 8,5 litros de leche y un kilogramo de queso entre 5 y 10 litros de leche dependiendo del tipo de queso, el cálculo de exposición muestra que hasta los niños que consumen la mayor cantidad de estos productos en relación a su peso no están expuestos. Sin embargo, en el caso de la exportación tanto la leche en polvo como los quesos podrían superar las legislaciones, como por ejemplo las de la UE.
- ✓ La utilización de productos para limpieza y desinfección de las instalaciones, equipos, tanques y/o recipientes de almacenamiento, pueden llegar a contaminar la leche. Adicionalmente se puede presentar contaminación con sustancias químicas prohibidas debido a las malas prácticas de producción y adulteración.
- ✓ **Medidas prevención**

Aplicables a lo largo de toda la cadena

- Realizar monitoreo constante de calidad del agua utilizada para todos los procesos de limpieza y desinfección durante las etapas de ordeño, almacenamiento y transporte, con el fin de asegurar que esté libre de cualquier residuo químico que potencialmente pueda pasar a la leche y representar un peligro para el consumidor
- Implementar programas de limpieza y desinfección durante las etapas de la cadena productiva donde se contemplen los tiempos de exposición de los desinfectantes y su concentración; adicionalmente se deberá seguir las instrucciones de las casas comerciales de tal manera que se reduzca el riesgo por prácticas inadecuadas en el manejo de estas sustancias. El programa deberá incluir el cómo y cuándo debe realizarse este proceso.

- Desarrollar programas de educación y sensibilización dirigidos a los productores enfocados a la prevención de presencia de los peligros químicos en la leche.
- Se debe caracterizar el tipo de emisiones industriales en zonas rurales productoras de leche con el fin de conocer si son fuente de contaminación.

Aplicables en la producción primaria

- Para producir leche se deben tener en cuenta los cuatro principios básicos de toda explotación pecuaria eficiente, es decir: animales sanos, alimentación adecuada, buen manejo y estricta sanidad.
- El agua para consumo animal debe ser limpia y fresca, que esté siempre disponible para el ganado en bebederos adecuados, de fácil acceso y en cantidad abundante. Evitar que los animales beban de aguas contaminadas por procesos industriales, explotaciones de minas, entre otros.
- Propender por que en los Planes de Ordenamiento Territorial, las zonas de producción lechera identificadas no se encuentren en cercanías a incineradores, terrenos expuestos a quemas o similares para evitar la contaminación con dioxinas, furanos, HAPs.
- Usar combustibles libres de plomo principalmente en las producciones lecheras o sus cercanías para evitar la contaminación de los suelos y aguas.
- Controlar el uso de pinturas y materiales con contenido de plomo en las fincas ganaderas. De igual forma propender por mantener ambientes libres de polvo, ya que en algunas construcciones antiguas el polvo de plomo es común y puede llegar al área de ordeño y así a la leche.
- Generar campañas para el control y concientización del uso racional de los medicamentos veterinarios respecto a dosificación y tiempos de retiro.
- Se sugiere realizar programas o acciones de control como registros o planes de verificación de los tiempos de retiro de los medicamentos veterinarios y los tiempos de carencia de plaguicidas utilizados en pastos y cultivos destinados a la alimentación animal.
- Usar equipos de ordeño con materiales adecuados que eviten la transferencia de contaminantes químicos a la leche.
- Las industrias productoras y comercializadoras de alimentos para animales deben realizar controles de sus productos monitoreando presencia de hongos y sus toxinas
- En finca el productor debe garantizar un almacenamiento adecuado de piensos, evitando la proliferación de hongos productores de micotoxinas.
- Controlar el uso de tuberías de PVC (Policloruro de vinilo) en la producción lechera, ya que este plástico que lleva cloro en su composición (el 57% del plástico virgen es cloro) está hecho a base de sustancias plastificantes del vinilo como los ftalatos, compuestos que han resultado cancerígenos en animales de laboratorio y que además son estrogénicos.
- Los materiales de los recipientes para el almacenamiento de la leche, como cantinas, deberán ser aptos para estar en contacto con alimentos. Se debe evitar materiales como el aluminio, cobre, plástico, entre otros.

Aplicables el Almacenamiento de la leche

- Garantizar que las soldaduras utilizadas en la elaboración de tanques y equipos de almacenamiento, estén diseñadas de tal manera que no permitan la contaminación de la leche con los materiales fundidos (generalmente metales o termoplásticos).
- Garantizar que los procedimientos de monitoreo de temperaturas, se realicen con equipos (termómetros y termocuplas) que no representen un riesgo químico para la leche cruda (por ejemplo contaminación con mercurio).
- Disponer de espacios diferentes para el almacenamiento de la leche y de los productos químicos utilizados en finca.

Transporte

- Utilizar vehículos para el transporte de la leche que cumplan con los requisitos para el transporte de alimentos.
- El transporte de leche se debe realizar evitando entrada de contaminantes ambientales. Usar combustibles libres de plomo principalmente en las producciones lecheras o sus cercanías para evitar la exposición de la leche en los vehículos transportadores.

Comercialización y Distribución

- Se debe adelantar un programa de seguimiento de monitoreos durante el proceso de comercialización y distribución con el fin de evitar la adulteración de la leche cruda con agua y/o conservantes químicos como formol o agua oxigenada así como de cualquier otro tipo de adulterante.

Es importante tener en cuenta que el ICA desarrolló en el 2007 un manual de buenas prácticas ganaderas en la producción de leche en el marco del decreto 616, el cual puede servir de base para la implementación de medidas sanitarias enfocadas a prevenir la contaminación de la leche durante el manejo de los animales, el proceso de ordeño, almacenamiento del producto y comercialización (306).

9 RECOMENDACIONES

a. Con base en los estudios de ocurrencia internacional, y la poca información del país, se recomienda realizar estudios de ocurrencia que deberán contar con un diseño robusto, métodos de análisis validados y sistemas de muestreo que permitan cuantificar los peligros químicos comenzando con:

- En Medicamentos Veterinarios:

-

Realizar estudios en las zonas más representativas de producción lechera en Colombia para cuantificar, mediante pruebas confirmatorias, la presencia de residuos de medicamentos veterinarios permitidos.

Se sugiere la realización de estudios enfocados a determinar la incidencia de mastitis en las zonas más lecheras de Colombia (Cundinamarca, Boyaca y Antioquia) y la presencia de residuos de medicamentos veterinarios en la leche producida en estos mismos hatos.

- En Plaguicidas:

Realizar un estudio para evaluar la presencia de residuos de endosulfán en suelos de pasturas de ganado bovino en el departamento de Antioquia, debido a su capacidad de bioacumulación en tejidos grasos y a su persistencia en el ambiente.

- Metales pesados:

Realizar un estudio comparativo de ocurrencia de metil mercurio en leche producida en la zona aurífera del norte de Colombia respecto a Cundinamarca (zona no minera), con el objeto de determinar la presencia de metales pesados y asociarla con la producción minera

- Micotoxinas:

Realizar un estudio piloto en concentrados para bovinos lecheros que permitan cuantificar los niveles de aflatoxinas e identificar las materias primas más contaminadas.

b. El MPS y el MADR deberían revisar y actualizar la normativa para los contaminantes químicos de aquellas sustancias que se encuentra prohibido su uso en regulaciones internacionales identificadas en este documento.

c. Para realizar adecuadas evaluaciones se requiere contar con datos de ocurrencia de los contaminantes químicos y para evitar la duplicación de esfuerzos y recursos se solicitará a la industria, a la academia, organismos estatales y otras entidades privadas información existente sobre la ocurrencia de los contaminantes químicos. Para ello, la

UERIA como entidad referente en el país redactará procedimientos e instrumentos para unificar la recolección de la información

Las vías para recopilar información que se proponen, asegurando la confidencialidad cuando sea requerida, son:

- Industria: Gremios, cámaras, asociaciones
- Academia: universidades, centros de investigación
- Colciencias
- Además se propone una participación activa del Comité Nacional del *Codex Alimentarius* de Colombia para que intervenga en la obtención de dicha información.
- Para realización de los estudios propuestos, se deben proveer recursos y entre los mecanismos a considerar se deberían incluir priorizaciones a nivel de investigación tanto, por parte de la academia como por los otros actores de la cadena láctea
- Se debe reforzar en las entidades encargadas de la IVC a lo largo de la cadena la toma de muestras en leches crudas con el fin de evaluar la presencia y los niveles de los diferentes peligros químicos (prohibidos y permitidos) tales como medicamentos veterinarios, plaguicidas, metales pesados, entre otros, ya que en el país no existe una línea base de éstos.

7. GLOSARIO

BUENAS PRÁCTICAS AGRÍCOLAS EN EL USO DE PLAGUICIDAS (BPA) en el contexto de las buenas ppracticcas agrícolas, se entiende los usos inocuos autorizados a nivel nacional, en las condiciones existentes, de los plaguicidas necesarios para un control eficaz y fiable de las plagas. Comprende una gama de niveles de aplicaciones de plaguicidas hasta la concentración de uso autorizado más elevada, de forma que quede la concentración mínima posible del residuo. Los usos inocuos autorizados se determinan a nivel nacional y prevén usos registrados o recomendados en el país que tiene en cuenta las consideraciones de salud pública y profesional, y la seguridad del medio ambiente. Las condiciones existentes comprenden cualquier fase de la producción, almacenamiento, transporte, distribución y elaboración de alimentos para consumo humano y piensos.

CONTAMINANTE: Cualquier agente biológico, químico, materia extraña y otras sustancias añadidas accidental o intensionalmente a los alimentos y que pueden comprometer la inocuidad o aptitud de los alimentos.

FARMACOLOGÍA: Ciencia que estudia los fármacos; esto es, todo aquel agente químico que cause un efecto medible, deseable o indeseable, sobre los funciones que llevan a cabo los seres vivos

LECHE HIGIENIZADA: el producto obtenido al someter la leche cruda o la leche termizada a un proceso de pasteurización, ultra-alta-temperatura UAT (UHT), ultra pasterización y/o, esterilización para reducir la cantidad de microorganismos u otros tratamientos que garanticen productos inocuos microbiológicamente.

LÍMITE MÁXIMO PARA RESIDUOS DE PLAGUICIDA (LMR): es la concentración máxima de residuos de un plaguicida (expresada en mg/kg), recomendada por la Comisión del *Codex Alimentarius*, para que se permita legalmente su uso en la superficie o la parte interna de productos alimenticios para consumo humano y de piensos. Los LMR se basan en datos de BPA y tienen por objeto lograr que los alimentos derivados de productos básicos que se ajustan a los respectivos LMR sean toxicológicamente aceptables.

RESIDUOS DE PLAGUICIDAS: cualquier sustancia especificada presente en alimentos, productos agrícolas o alimentos para animales como consecuencia del uso de un plaguicida. El término incluye cualquier derivado de un plaguicida, como productos de conversión, metabolitos y productos de reacción, y las impurezas.

EQT: (Equivalente de Toxicidad) Contribución de un componente específico (o componentes) a la toxicidad de una mezcla de sustancias relacionadas. Para expresar los resultados de los análisis de dioxinas se asigna un factor de equivalencia de toxicidad (TEF) a cada dioxina respecto a la 2,3,7,8-tetraclorodibenzo-p-dioxina o 2,3,7,8-TCDD, considerada una de las más tóxicas, con el objetivo de proporcionar un solo valor a un estudio que analice la mezcla de algunos compuestos.

5 SIGLAS

FAO	Organización de la Naciones Unidas para la Agricultura y la Alimentación
FDA	Agencia de Medicamentos y Alimentos de Estados Unidos (Food and Drug Administration FDA)
MPS	Ministerio de Protección Social
ENSIN	Encuesta Nacional de la Situación Nutricional en Colombia
EQT	Equivalente de toxicidad (TEQ en ingles)
EPA	Environmental Protection Agency
AMSF	Acuerdo de Medidas Sanitarias y Fitosanitarias
BPA	Buenas Prácticas Agrícolas
BPG	Buenas Prácticas Ganaderas
BPM	Buenas Prácticas de Manufactura
ETS	Entidades Territoriales de Salud
ICA	Instituto Colombiano Agropecuario
INS	Instituto Nacional de Salud
IVC	Inspección, vigilancia y control
HACCP	Sistema de Análisis de Peligros y Puntos Críticos de Control
MADR	Ministerio de Agricultura y Desarrollo Rural
MSF	Medidas sanitarias y fitosanitarias
OMC	Organización Mundial del Comercio
OMS	Organización Mundial de la Salud
PCDD/Fs	Dioxinas y Furanos
HAPs	Hidrocarburos aromáticos policíclicos
AFM1	Aflatoxina M1
AFB1	Aflatoxina B1
JECFA	Comité Mixto FAO/OMS de Expertos en Aditivos Alimentarios
UE	Unión Europea

6 BIBLIOGRAFÍA

1. ICBF. Instituto Colombiano de Bienestar Familiar. Encuesta Nacional de la Situación Nutricional en Colombia (ENSIN), 2005. Disponible en: http://scp.com.co/ArchivosSCP/ENSIN_ICBF_2005.pdf.
2. MPS. Ministerio de la protección social de Colombia. Decreto No. 616. 28 de Febrero de 2006. Reglamento técnico sobre los requisitos que debe cumplir la leche para consumo humano que se obtenga, procese, envase, transporte, comercializa, expendia, importe o exporte en el país.
3. CONPES. (Consejo Nacional de Política Económica y Social), MADR, MPS, MAVDT, MCIT, DNP. 3376: Política sanitaria y de inocuidad para las cadenas de carne bovina y de la leche. *República de Colombia, Departamento Nacional de Planeación*. 2005.
4. Adesiyun A, Webb L, Rahaman S. Microbiological quality of raw cow's milk at collection centers in Trinidad. *J Food Prot*. 1995;58(2):139-46.
5. Headrick M, Korangy S, Bean N, Angulo F, Altekruze S, Potter M, Klontz K. The epidemiology of raw milk associated foodborne disease outbreaks reported in the United States ,1973-1992. *Am J Pub Health*. 1998;88(8):1219-21.
6. FAO. Manual Sobre la Aplicación del Sistema de Análisis de Peligros y de Puntos Críticos de Control (APCC) en la Prevención y Control de las Micotoxinas. Roma. 2003:2-15.
7. ICBF. Instituto Colombiano de Bienestar Familiar de Colombia. Encuesta Nacional de la Situación Nutricional en Colombia (ENSIN) 2010.
8. MADR/CCI. Ministerio de Agricultura y Desarrollo Rural/Cooperación Colombiana Internacional. Encuesta Nacional Agropecuaria (ENA) 2009.
9. MADR/CCI. Ministerio de Agricultura y Desarrollo Rural/Cooperación Colombiana Internacional. Encuesta Nacional Agropecuaria (ENA) 2010.
10. MPS/MADR. Ministerio de la Protección Social/Ministerio de Agricultura y Desarrollo Rural de Colombia. Decreto 1880 de 2011 "Por el cual se señalan los requisitos para la comercialización de leche cruda para consumo humano directo en el territorio nacional"
11. Holmann F, Rivas L, Carulla J, Giraldo LA, Guzman S, Martinez M, Rivera B, Medina A, Farrow A. Evolución de los Sistemas de Producción de Leche en el Trópico Latinoamericano y su interrelación con los Mercados: Un Análisis del Caso Colombiano. *CIAT Consorcio Tropileche Cali*, 53p. 2003.
12. Holmann F, Rivas L, Carulla J, Rivera B, Giraldo LA, Guzmán S, Martínez M, Medina A, Farrow A. Producción de leche y su relación con los mercados: caso Colombiano. *X Seminario Manejo y Utilización de Pastos y Forrajes en Sistemas de Producción Animal Fundapastos Guanare Venezuela*. 2006:149-56.
13. Khaniki G. Chemical Contaminants in Milk and Public Health Concerns: A Review. *Int J Dairy Sci*. 2007;2(2):104-15.
14. Gonzales F, Godoy B. Riesgos asociados al consumo de leche. *Centro Especial de Investigación Planta de Tecnología de los Alimentos Universidad Autónoma de Barcelona*. 2009.
15. OIE. Representación regional de la OIE para las Américas. Productos farmacológicos armonizados.2009. Disponible en: http://www.rr-americas.oie.int/es/proyectos/Camevet/fichas/farmacos/CLORA_NFENICOL.htm. Consulta Agosto 2011.
16. Waliszewski S, Aguirre A, Infanzon R, Siliceo J. Variación de los niveles de plaguicidas organoclorados durante el tratamiento térmico de la leche de vaca. *Revista internacional de contaminación ambiental*. 2000;16(2):61-6.
17. Licata P, Trombetta D, Cristani M, Giofrè F, Martino D, Calò M, Naccari F. Levels of "toxic" and "essential" metals in samples of bovine milk from various dairy farms in Calabria, Italy. *Environ Inter*. 2004;30(1):1-6.
18. FSANZ. (Food Standards Australia New Zealand). A Risk Profile of Dairy Products in Australia.2006. Disponible en: www.foodstandards.gov.au/srcfiles/P296%20Dairy%20PPPS%20FAR%20Attach%20%20FINAL%20-%20mr.pdf. Consulta Febrero 2011.
19. Sumano H, Ocampo L. Farmacología Veterinaria. 3 Edición. Mc. GrawHill Interamericana.1997, P 46-48.
20. Sánchez L. Nuevas estrategias para conservación de forrajes en el trópico. Primera Reunión de la Red Temática de Recursos Forrajeros. Conrorca, Tibaitatá. Memorias. Mosquera, 15 p. 2004.
21. Waliszewski S, Villalobos-Pietrini R, Gómez-Arroyo S, Infanzón R. Persistent organochlorine pesticide levels in cow's milk samples from tropical regions of Mejico. *Food Addit Contam*. 2003;20(3):270-5.
22. Pinto M, Montes L, Anrique R, Carrillo R, Tamayo R, Cristi R. Residuos de plaguicidas organoclorados en leche de vaca y su relación con alimentos para uso animal como fuentes de contaminación. *Arch Med Vet*. 1990;22:143-53.
23. Kuiper-Goodman T. Approaches to the risk analysis of mycotoxins in the food supply. *Alimentación, Nutrición y Agricultura*. 1999;23:10-6.
24. FAO/OMS. Análisis de riesgos relativos a la inocuidad de los alimentos. Guía para las autoridades nacionales de inocuidad de los alimentos. Estudio FAO Alimentación y nutrición 87. Organización Mundial de la Salud Organización de las Naciones Unidas para la Agricultura y la Alimentación, Roma. 2007.
25. Bro-Rasmussen F. Contamination by persistent chemicals in food chain and human health. *The Science of the Total Environment*. 1996;188 suple:S45-S60.
26. Heeschen W, Blüthgen A. Organochlorine compounds (including polychlorinated biphenyls (PCB)) and carry-over mechanisms. *DTW Deutsche tierärztliche Wochenschrift*. 1985;92(6):221.
27. FAO/OMS. Comisión del Codex Alimentarius. Manual de procedimientos, 20a edición. 2011.
28. Sumano L, Ocampo C. Farmacología Veterinaria 3era Edición. Mc. GrawHill Interamericana. 1997.
29. Botana L. Farmacología y Terapéutica Veterinaria. Mc. GrawHill Interamericana. 2002.
30. Prado G, Carabias R, Rodríguez E, Herrero E. Presencia de residuos y contaminantes en leche humana. *Revista Española de Salud Pública*. 2002;76(2):121-32.

31. Parra M, Peláez Suárez L, Londoño Arango J, Pérez Almarío N, Rengifo Benítez G. Los residuos de medicamentos en la leche, Problemática y estrategias para su control. *Manual Técnico de Corporación Colombiana de Investigación Agropecuaria (Corpoica)*. 2003.
32. Camacho L, Salazar M, Lagunas B, Segura I, Ruiz P, Cortez I, Martínez O. Residuos de antibióticos en leche cruda comercializada en la región Tierra Caliente, de Guerrero México. *Revista Electrónica de Veterinaria*. 2010;11(2).
33. ICA. Instituto Colombiano Agropecuario de Colombia. Resolución 1056 de 1996 "Por la cual se dictan disposiciones sobre el control técnico de los Insumos Pecuarios y se derogan las Resoluciones No. 710 de 1981, 2218 de 1980 y 444 de 1993".
34. Riviere J. Comparative Pharmacokinetics: Principles, Techniques and Applications. Wiley Blackwell. Second edition. 2011.
35. EMEA. The European Agency for the Evaluation for Medicinal Products Veterinary Medicines Evaluation Unit. EMEA/MRL/130/96-FINAL. Committee for Veterinary Medicinal Products. 1996.
36. Alanís J. Revisión bibliográfica sobre los antibióticos Macrólidos y su interés en Medicina Veterinaria. Tesis de grado. Universidad Michoacana De San Nicolás De Hidalgo. 2007.
37. Cabrera C, Mejía C. Los mecanismos de resistencia a antibióticos: ¿Podremos lograr un equilibrio entre el uso – abuso de los antibióticos y así lograr la disminución de la resistencia bacteriana a estos medicamentos? *Revista Colombiana Salud Libre*. 2008;3(1):83-104.
38. Seija V, Vignoli R. Principales grupos de antibióticos. *Tema bacteriología y virología médica*. 631-47.
39. Noa P, Pérez N, Gutiérrez R, Escobar A. Residuos Químicos en Leche: Importancia y problemática actual. *UAM-X Ciudad de México, México*. 1998:55.
40. Ramírez A, Gutiérrez R, González C, Escobar I, Castro G, Díaz G, Noa M. Detección de antibióticos en leche comercializada en la ciudad de México. *Rev Salud Anim*. 2001;23:37-41.
41. Máttar S, Calderón A, Sotelo D, Sierra M, Tordecilla G. Detección de Antibióticos en Leches: Un Problema de Salud Pública. *Rev Salud Pública*. 2009;11(4):579-90.
42. Albright J, Tuckey S, Woods G. Antibiotics in Milk-A Review 1. *J Dairy Sci*. 1961;44(5):779-807.
43. Errecalde J. Uso de antimicrobianos en animales de consumo. Incidencia del desarrollo de resistencias en salud pública. Estudio 162, FAO Producción y Sanidad Animal. Roma. 2004. Pp 10 - 12.
44. Monge R, Arias L, Ellner R. Detección de residuos de agentes antimicrobianos en leche de ganado bovino. Sección de Microbiología de Alimentos, Facultad de Microbiología. Universidad de Costa Rica, San José, Costa Rica. 1992.
45. Kang'ethe E, Aboge G, Arimi S, Kanja L, Omoro A, McDermott J. Investigation of the risk of consuming marketed milk with antimicrobial residues in Kenya. *Food Control*. 2005;16(4):349-55.
46. Gutiérrez R, Pérez N, Mario D, Gonzales G. Determination of the presence of 10 antimicrobial residues in Mexican pasteurized milk. INCI; 2005. p. 291-4.
47. Noa-Lima E, Noa M, González DG, Landeros P, Reyes W. Evaluación de la presencia de residuos de antibióticos y quimioterapéuticos en leche en Jalisco, Mexico. *Rev Salud Anim*. 2009;31(1):29-33.
48. Adesiyun A, Stoute S, David B. Pre-processed bovine milk quality in Trinidad: prevalence and characteristics of bacterial pathogens and occurrence of antimicrobial residues in milk from collection centres. *Food Control*. 2007;18(4):312-20.
49. Llanos G. Determinación de residuos de antibióticos en la leche fresca que consume la población de Cajamarca, Perú. *Revista Amazónica de Investigación Alimentaria*. 2002;2(2).
50. Tan X, Jiang Y, Huang Y, Hu S. Persistence of gentamicin residues in milk after the intramammary treatment of lactating cows for mastitis. *Zhejiang UnivSci B* 2009;10(4):280-4.
51. Navrátilová P, Borkovcová I, Drašková M, Janštová B, Vorlová L. Occurrence of tetracycline, chlortetracycline, and oxytetracycline residues in raw cow's milk. *Czech J Food Sci*. 2009;27(5):379-85.
52. Rivero R, Farias J, Santoro R. Aislamiento de Gram negativos en leches crudas con antibióticos. *Revista Científica*. 1994;4(1).
53. Ortiz C, Vera R, Cairo JC. Frecuencia de -lactámicos y tetraciclinas en leche fresca en la Cuenca de Arequipa. *Rev Invest Vet Perú*. 2008;19(2).
54. Movassagh MH, Karami AR. Determination of Antibiotic Residues in Bovine Milk in Tabriz, Iran. *Global Veterinaria* 2010;5(3):195-7.
55. Ghidini S, Zanardi E, Varisco G, Chizzolini R. Prevalence of molecules of β -lactam antibiotics in bovine milk in Lombardia an Emilia Romagna (Italy) *Ann Fac Medic Vet di Parma*. 2002;12:245-52.
56. Reyes JF, Urdaneta AG, Corser PI, Cagnasso MA, Leal KV. Aislamiento de bacterias gram positivas de leche cruda con residuos de antimicrobianos. *Arch Latinoam Nutr*. 2002;52(1):68-73.
57. Guerrero D, Motta R, Gamarra G, Benavides E, Roque M, Salazar M. Detection of residues of β -lactamic antibiotics and tetracyclines in raw milk marketed in Callao. *Ciencia e Investigación* 2009;12(2):79-82.
58. Zanella G, Mikcha J, Bando E, Siqueira V, Machinski M. Occurrence and Antibiotic Resistance of Coliform Bacteria and Antimicrobial Residues in Pasteurized Cow's Milk from Brazil. *J Food Prot*. 2010;73(9):1684-7.
59. Addo K, Mensah G, Aning K, Nartey N, Nipah G, Bonsu C, Akyeh M, Smits H. Microbiological quality and antibiotic residues in informally marketed raw cow milk within the coastal savannah zone of Ghana. *Trop Med Int Health*. 2011;16(2):227-32.
60. Ghidini S, Zanardi E, Varisco G, Chizzolini R. Residues of β -lactam antibiotics in bovine milk: confirmatory analysis by liquid chromatography tandem mass spectrometry after microbial assay screening. *Food Addit Contaminants* 2003;20(6):528-34.
61. Cerkvenik V. Analysis and monitoring of chloramphenicol residues in food of animal origin in Slovenia from 1991 to 2000. *Food Addit Contaminants*. 2002;19(4):357-67.
62. Balbero J, Balbero V. Determinación de residuos de antibióticos en leche de vaca en plantas procesadoras de productos lácteos en el departamento de Sucre. Tesis Universidad de Sucre Colombia 2006.
63. Boada G. Estudio sobre la presencia de residuos de antibióticos beta-lactámicos en la leche para consumo en Bogotá. Tesis (Zootecnista) Universidad Nacional de Colombia. Facultad de Medicina Veterinaria y de Zootecnia. 1998.
64. MPS. Ministerio de la Protección Social de Colombia. Sistema de Inspección, Vigilancia y Control de las Direcciones Territoriales de Salud (IVC) 2010.
65. CEE. Reglamento (UE) No 37/2010 de la comisión de 22 de diciembre de 2009 relativo a las sustancias farmacológicamente activas y su clasificación por lo que se refiere a los límites máximos de residuos en los productos

- alimenticios de origen animal. Disponible en: <http://fecaexca.net/images/descarga/002/reglamento.pdf>.
66. FAO/WHO. Niveles máximos de residuos en drogas veterinarias según lo recomendado por JECFA. Disponible en: <http://www.fao.org/ag/agn/jecfa-vetdrugs/search.html>. Consulta 19 agosto 2011.
67. FDA. Approved products. Veterinary drugs. Disponible en: http://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/drugsatfda/index.cfm?fuseaction=Search.Search_Drug_Name. Consulta agosto 2011.
68. OIE. Productos farmacológicos de uso veterinario. Disponible en: http://www.rr-americas.oie.int/es/proyectos/Camevet/fichas/es_fichas_farmacos.htm. Consulta agosto 2011.
69. ICA. Instituto Colombiano Agropecuario. Registro de Medicamentos Veterinarios en Colombia. Subgerencia de Protección Animal. Dirección Técnica de Inocuidad e Insumos Veterinarios. 2011.
70. ICA. Instituto Colombiano Agropecuario. Resolución 1023 de 1981 "Por la cual se adoptan disposiciones para la utilización y comercialización de productos antimicrobianos de uso veterinario"
71. ICA. Instituto Colombiano Agropecuario. Resolución 1082 de 1985 "Por la cual se prohíbe el uso y comercialización de la Furazolidona, la Nitrofurazona y la Furaltadona para uso animal"
72. Márquez D. Residuos químicos en alimentos de origen animal: problemas y desafíos para la inocuidad alimentaria en Colombia. *Revista Corpoica – Ciencia y Tecnología Agropecuaria* 2008;9(1):124-35.
73. Márquez D. Resistencia a los antihelmínticos en nematodos de ruminantes y estrategias para su control. Corporación Colombiana de Investigación Agropecuaria, Corpoica y Colciencias. 2007.
74. Kouznetsov V, Meléndez C. Búsqueda de nuevos agentes antiprotozoarios selectivos. *MedUNAB*. 2010;12(1):33-45.
75. Booth N, McDonald L. Farmacología y terapéutica veterinaria. Zaragoza. Acribia. 1987.
76. Pérez L, Palma C, Villegas R, Vega M, Pérez R. Metodología analítica y detección de residuos de ivermectina en muestras de leche de rebaños de la provincia de Ñuble, Chile. *Arch Med Vet*. 2006;38(2):143-50.
77. Sakamoto M, Takeba K, Sasamoto T, Kusano T, Hayashi H, Kanai S, Kanda M, Nagayama T. Determination of bithionol, bromophen, nitroxylin, oxyclozanide, and tribromsalan in milk with liquid chromatography coupled with tandem mass spectrometry. *J AOAC Int*. 2010;93(4):1340-6.
78. Quintero J, Rosiles R, Bautista J, González-Monsón N, Sumano H. Oral pharmacokinetics and milk residues of decoquinate in milking cows. *Journal of veterinary pharmacology and therapeutics*. 2009;32(4):403.
79. Courtheyn D, Le Bizec B, Brambilla G, De Brabander H, Cobbaert E, Van de Wiele M, Vercammen J, De Wasch K. Recent developments in the use and abuse of growth promoters. *Analytica Chimica Acta*. 2002;473(1-2):71-82.
80. Dowling G, Gallo P, Malone E, Regan L. Rapid confirmatory analysis of non-steroidal anti-inflammatory drugs in bovine milk by rapid resolution liquid chromatography tandem mass spectrometry. *J Chromatogr A*. 2009;1216(46):8117-31.
81. De Veau E, Pedersoli W, Cullison R, Baker J. Pharmacokinetics of phenylbutazone in plasma and milk of lactating dairy cows. *Journal of veterinary pharmacology and therapeutics*. 1998;21:437-43.
82. Daeseleire E, Mortier L, De Ruyck H, Geerts N. Determination of flunixin and ketoprofen in milk by liquid chromatography-tandem mass spectrometry* 1. *Anal Chem Acta*. 2003;488(1):25-34.
83. Cherlet M, De Baere S, De Backer P. Quantitative determination of dexamethasone in bovine milk by liquid chromatography-atmospheric pressure chemical ionization-tandem mass spectrometry. *J Chromatogr B*. 2004;805(1):57-65.
84. CEE. Reglamento (CEE) No 2377/90 del consejo de 26 de junio de 1990 por el que se establece un procedimiento comunitario de fijación de los límites máximos de residuos de medicamentos veterinarios en los alimentos de origen animal.
85. Goodman A, Rall T, Palmer N. Goodman and Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics, 8th ed., McGraw Hill, Singapore, 1992.
86. Aumaitre A. Quality and safety of animal products. *Livestock Production Science*. 1999;59(2-3):113-24.
87. Gillis EH, Gosling JP, Sreenan JM, Kane M. Development and validation of a biosensor-based immunoassay for progesterone in bovine milk. *J Immunol Methods*. 2002;267(2):131-8.
88. Daxenberger A, Ibarreta D, Meyer HHD. Possible health impact of animal oestrogens in food. *Human Reproduction Update*. 2001;7(3):340.
89. Stoffel B, Meyer H. Effects of the beta-adrenergic agonist clenbuterol in cows: lipid metabolism, milk production, pharmacokinetics, and residues. *J Animal Sci*. 1993;71(7):1875.
90. Raymond R, Bales CW, Bauman RDDE, Clemmons D, Kleinman R, Lanna D, Nickerson S, Sejrson K. Recombinant Bovine Somatotropin (rbST): A Safety Assessment. 2009.
91. Vicini J, Etherton T, Kris-Etherton P, Ballam J, Denham S, Staub R, Goldstein D, Cady R, McGrath M, Lucy M. Survey of retail milk composition as affected by label claims regarding farm-management practices. *J Am Diet Assoc*. 2008;108(7):1198-203.
92. Wolford S, Argoudelis C. Measurement of Estrogens in Cow's Milk, Human Milk, and Dairy Products. *J Dairy Sci*. 1979;62(9):1458-63.
93. FAO. Residues of some veterinary drugs in animals and foods. FAO Food and Nutrition Paper (41/9). Clenbuterol. 1997.
94. Waliszewski S, Pardo V, Waliszewski K, Chantiri J, Aguirre A, Infanzon R, Rivera J. Organochlorine pesticide residues in cow's milk and butter in Mexico. *Sci Total Environ*. 1997;208(1-2):127-32.
95. Pico Y, Viana E, Manes J. Determination of organochlorine pesticide content in human milk and infant formulas using solid phase extraction and capillary gas chromatography. *J Agric Food Chem*. 1995;43(6):1610-5.
96. OMS/OPS. División Salud y Ambiente. Plaguicidas y salud en las Américas, Washington, 1993.
97. OMS/OPS. Centro Panamericano de Ecología Humana y Salud. Serie Vigilancia, 9. Plaguicidas organoclorados. México, 1990.
98. Albert L, Benítez J, Botello A, Rendón-von Osten J, Gold-Bouchot G, Agraz-Hernández C. Impacto ambiental de los plaguicidas en los ecosistemas costeros. Golfo de México. Contaminación e Impacto Ambiental: Diagnóstico y Tendencias. 2005:157-76.
99. Garrido T, Costa C, Fraile J, Orejudo E, Niferola J, Ginebreda A, Olivella L, Figueras M. Análisis de la presencia de plaguicidas en diversos acuíferos de Cataluña. Jornadas sobre la contaminación de las aguas subterráneas: un problema pendiente. Valencia 1998.
100. Ramírez J, Lacasaña M. Plaguicidas: clasificación, uso, toxicología y medición de la exposición. *Arch Prev Riesgos Labor*. 2001;4(2):67-75.

101. OMS. Prevención de los riesgos para la salud derivados del uso de plaguicidas en la agricultura. 2004. Disponible en: http://www.who.int/occupational_health/publications/en/pwh1sp.pdf.
102. MADR. Ministerio de Agricultura y Desarrollo Rural de Colombia. Decreto 502 de 2003 "Por el cual se reglamenta la Decisión Andina 436 de 1998 para el registro y control de plaguicidas químicos de uso agrícola".
103. Decisión 436: Norma Andina para el Registro y Control de Plaguicidas Químicos de Uso Agrícola. Disponible en: <http://www.comunidadandina.org/normativa/dec/d436.HTM>.
104. Manual Técnico Andino para el registro y control de plaguicidas químicos de uso agrícola. 26/06/2002 3.169 (GACETA OFICIAL). Disponible en: <http://www.senasa.gob.pe/RepositorioAPS/0/0/JER/NORMASANDINASSOBREPLAGUICIDAS/Manual%20t%C3%A9cnico%20andino%20para%20el%20registro%20y%20control%20de%20plaguicidas.pdf>.
105. FAO. Límites máximos del Codex para residuos de plaguicidas. Disponible en: <http://www.fao.org/waicent/faostat/Pest-Residue/pest-s.htm>.
106. Clifford PA, Bassen JL, Mills PA. Chlorinated organic pesticide residues in fluid milk. *Public Health Rep.* 1959;74(12):1109.
107. Platonow N, Saschenbrecker P, Funnell H. Residues of polychlorinated biphenyls in cattle. *Can Vet J.* 1971;12(5):115.
108. Liaska B. Effects of Processing on Pesticide Residues in Milk. *J Anim Sci.* 1968;27(3):827.
109. IARC. Miscellaneous Pesticides. Disponible en: <http://monographs.iarc.fr/ENG/Monographs/vol30/volume30.pdf>.
110. Torres-Sánchez L, López-Carrillo L. Human health effects and p, p'-DDE and p, p'-DDT exposure: the case of Mexico. *Cien Saude Colet.* 2007;12(1):51-60.
111. Waliszewski S, Gómez-Arroyo S, Infanzón R, Carvajal O, Villalobos-Pietrini R, Trujillo P, Maxwell M. Persistent organochlorine pesticide levels in bovine fat from México. *Food Additives Contaminants.* 2004;21(8):774-80.
112. Herrero-Mercado M, Waliszewski S, Caba M, Martínez-Valenzuela C, Gómez Arroyo S, Villalobos Pietrini R, Cantú Martínez P, Hernández-Chalate F. Organochlorine Pesticide Gradient Levels Among Maternal Adipose Tissue, Maternal Blood Serum and Umbilical Blood Serum. *Bull Environ Contam Toxicol.* 2011;86(3):289-93.
113. Lim S, Ahn SY, Song IC, Chung MH, Jang HC, Park KS, Lee KU, Pak YK, Lee HK. Chronic exposure to the herbicide, atrazine, causes mitochondrial dysfunction and insulin resistance. *PLOS one.* 2009;4(4):e5186.
114. Melgar M, Santaefemia M. Estudio de la contaminación por plaguicidas organofosforados y triazinas en leche procedente de diversas rutas de recogida. *Rev Toxicol.* 2006;23(1):7.
115. Melgar M, Santaefemia M, Garcia M. Organophosphorus pesticide residues in raw milk and infant formulas from Spanish northwest. *Journal of Environmental Science and Health Part B.* 2010;45:595-600.
116. Pagliuca G, Serraino A, Gazzotti T, Zironi E, Borsari A, Rosmini R. Organophosphorus pesticides residues in Italian raw milk. *J Dairy Res.* 2006;73(3):340.
117. Santaefemia M, Melgar M, Cepeda A, García M. Estudio de la contaminación por plaguicidas en rutas de abastecimiento de una industria láctea. *Revista de Toxicología.* 2005;22.
118. Ciscato C, Gerbara B, de Souza H. Pesticide residues in cow milk. *J Environ Sci Health Part B.* 2010;37:323-30.
119. Ruiz A, Wierna N, Bovi Mitre G. Plaguicidas organoclorados en leche cruda comercializada en Jujuy (Argentina). *Rev Toxicol.* 2008;25:61-6.
120. Lorenzatti E. Evaluación de la contaminación con plaguicidas en productos lácteos. *Revista FAVE: Sección ciencias veterinarias (Argentina).* 2003;2(1):49-56.
121. Real M, Ramírez A, Pérez E, Noa M. Residuos de plaguicidas organoclorados en leche cruda y pasteurizada de la zona metropolitana de Guadalajara, México. *Rev Salud Anim Vol.* 2005;27(1):48-54.
122. Abou Donia M, Abou Arab A, Enb A, Senaity M, Abd N. Chemical composition of raw milk and the accumulation of pesticides residues in milk products *Global Veterinaria.* 2010;4(1):6-14.
123. Mallatou H, Pappas C, Kondyli E, Albanis T. Pesticide residues in milk and cheeses from Greece. *Science of the Total Environment.* 1997;196(2):111-7.
124. Losada A, Fernández N, Diez MJ, Terán MT, García JJ, Sierra M. Organochlorine pesticide residues in bovine milk from León (Spain). *Sci Total Environ.* 1996;181(2):133-5.
125. Castilla-Pinedo Y, Alvis-Estrada L, Alvis-Guzmán N. Exposición a organoclorados por ingesta de leche pasteurizada comercializada en Cartagena, Colombia. *Rev salud pública.* 2010;12(1).
126. Vargas A, Vallejo M. Residuos de insecticidas organoclorados en leche humana y de vaca en Colombia. *Bol Of Sanit Panam.* 1990;108(3):220-8.
127. Consejo de Estado de Colombia. Sentencia nº 11001-03-24-000-1999-5483-01(5483) de Sección 1ª, 23 de Marzo de 2001. Disponible en: <http://consejo-estado.vlex.com.co/vid/-52575499>. Consulta agosto 2011.
128. MS. Ministerio de Salud de Colombia. Resolución 02971 de 2000 "Por la cual se prohíbe la importación, fabricación, formulación, comercialización y uso de los productos plaguicidas con base en canfecloro o toxafeno solo o en combinación con otras sustancias químicas".
129. MS. Ministerio de Salud de Colombia. Resolución 04166 de 1997 "Por la cual se prohíbe la importación, fabricación, formulación, comercialización y uso de los productos plaguicidas con base en Lindano, solo o en combinación con otras sustancias químicas".
130. MS. Ministerio de Salud de Colombia. Resolución 10255 de 1993 del Ministerio de Salud "Por la cual se prohíbe la importación, producción, formulación, comercialización, uso y manejo de los siguientes productos: DIELDRIN, CLORDANO, DODECACLORO o MIREX, PENTACLORO FENOL, DICOFOL, DDT, BHC HEPTACLORO LINDANO y sus compuestos relacionados, y se exceptúan temporalmente de esta prohibición, el LINDANO formulado para uso como ECTOPARASITICIDA en salud humana, hasta tanto el Ministerios de Salud determine que hay sustitutos eficaces en esta aplicación y el ENDOSULFAN hasta tanto se disponga de evidencia técnica de un sustituto de eficacia comparable contra el *hypotenemus hampei* (Broca del Café)".
131. ICA. Instituto Colombiano Agropecuario. Resolución 2471 de 1991 del ICA "Por el cual se restringe los usos de PARATHION, únicamente a plagas de algodón y pastos tecnificados y del METIL PARATHION únicamente a plagas del algodón y arroz tecnificado".
132. ICA. Instituto Colombiano Agropecuario. Resolución 2308 de 1990 "Por el cual se prohíbe la importación, producción, venta y aplicación en el territorio nacional de los fungicidas en uso agrícola que contengan el ingrediente activo Terbuconazol".

133. ICA. Instituto Colombiano Agropecuario. Resolución 3028 de 1989 del ICA "Por el cual se prohíbe la aplicación por vía aérea en el territorio nacional de los herbicidas que contienen el ingrediente Activo PARAQUAT".
134. ICA. Instituto Colombiano Agropecuario. Resolución 1849 de 1985 del ICA. "Por el cual se prohíbe la importación, producción y venta de los insecticidas de uso agrícola que contengan el ingrediente activo Endrin".
135. Pan J, Plant JA, Voulvoulis N, Oates CJ, Ihlenfeld C. Cadmium levels in Europe: implications for human health. *Environmental geochemistry and health*. 2010;32(1):1-12.
136. Patra R, Swarup D, Kumar P, Nandi D, Naresh R, Ali S. Milk trace elements in lactating cows environmentally exposed to higher level of lead and cadmium around different industrial units. *Sci Total Environ*. 2008;404(1):36-43.
137. Taioli E, Marabelli R, Scortichini G, Migliorati G, Pedotti P, Cigliano A, Caporale V. Human exposure to dioxins through diet in Italy. *Chemosphere*. 2005;61(11):1672-6.
138. Caggiano R, Sabia S, D'Emilio M, Macchiato M, Anastasio A, Ragosta M, Paino S. Metal levels in fodder, milk, dairy products, and tissues sampled in ovine farms of southern Italy. *Environmental research*. 2005;99(1):48-57.
139. González-Montaña JR. Metales pesados en carne y leche y certificación para la Unión Europea (UE). *Revista Colombiana de Ciencias Pecuarias*. 2009;22:305-10.
140. Jurjanz S, Rychen G, Feidt C. Dairy Livestock Exposure to Persistent Organic Pollutants and Their Transfer to Milk: A Review. *Impact of Pollution on Animal Products*. 2008:63-83.
141. Licata P, Trombetta D, Cristani M, Giorè F, Martino D, Calò M, Naccari F. Levels of "toxic" and "essential" metals in samples of bovine milk from various dairy farms in Calabria, Italy. *Environment International*. 2004;30(1):1-6.
142. Swaileh K, Abdulkhalig A, Hussein R, Matani M. Distribution of toxic metals in organs of local cattle, sheep, goat and poultry from the West Bank, Palestinian Authority. *Bulletin of environmental contamination and toxicology*. 2009;83(2):265-8.
143. Duruibe J, Ogwuegbu M, Egwurugwu J. Heavy metal pollution and human biotoxic effects. *International Journal of Physical Sciences*. 2007;2(5):112-8.
144. Carretero M, Pozo M. Minería aplicada, salud y medio ambiente. 2007. Disponible en: http://books.google.com.co/books?id=X6aHoUtXW44C&pg=PA274&dq=metales+pesados+metaloides&hl=es&ei=FI06Tqe6M4y4tweqydCLAw&sa=X&oi=book_result&ct=result&resnum=2&ved=0CC8Q6AEwAQ#v=onepage&q=metales%20pesados%20metaloides&f=false. Consulta Agosto 2011.
145. Raikwar M, Kumar P, Singh M, Singh A. Toxic effect of heavy metals in livestock health. *Vet World*. 2008;1(1):28-30.
146. Vidovic M, Sadibasic A, Cupic S, Lausevic M. Cd and Zn in atmospheric deposit, soil, wheat, and milk. *Environmental research*. 2005;97(1):26-31.
147. OMS. Lead in drinking-water. Documento de referencia para la elaboración de las Guías de la OMS para la calidad del agua potable. Ginebra (Suiza), Organización Mundial de la Salud (WHO/SDE/WSH/03.04/9). 2003.
148. Lemarchand C, Rosoux R, Berny P. Organochlorine pesticides, PCBs, heavy metals and anticoagulant rodenticides in tissues of Eurasian otters (*Lutra lutra*) from upper Loire River catchment (France). *Chemosphere*. [doi: DOI: 10.1016/j.chemosphere.2010.06.026]. 2010;80(10):1120-4.
149. Singh A, Sharma R, Agrawal M, Marshall F. Health risk assessment of heavy metals via dietary intake of foodstuffs from the wastewater irrigated site of a dry tropical area of India. *Food Chem Toxicol*. 2010;48(2):611-9.
150. Diacono E, Faye B, Meldebekova A, Konuspayeva G. Plant, Water and Milk Pollution in Kazakhstan. *Impact of Pollution on Animal Products*. 2008:107-16.
151. McClanahana S, Amesa T, Murphy M. Arsenic poisoning of beef cattle herd. *Large Animal Practice*. 2000;21(3):24-7.
152. Maas S, Gimbert F, Lucot E, Crini N, Badot PM. Trace metals in raw cows' milk and assessment of transfer to Comté cheese. *Food Chemistry*. 2010.
153. Kazi TG, Jalbani N, Baig JA, Kandhro GA, Afridi HI, Arain MB, Jamali MK. Assessment of toxic metals in raw and processed milk samples using electrothermal atomic absorption spectrophotometer. *Food and Chemical Toxicology*. 2009;47(9):2163-9.
154. Enb A, Donia MAA, Abd-Rabou N, Abou-Arab A, El-Senaity M. Chemical composition of raw milk and heavy metals behavior during processing of milk products. *Global Vet*. 2009;3:268-75.
155. IDF. International Dairy Federation. Levels of trace elements in milk and milk products. *Questionnaire 2386/E*. Brussels. 1986.
156. Pérez Carrera A, Fernández Cirelli A. Problemática del arsénico en la llanura sudeste de la provincia de Córdoba. biotransferencia a leche bovina. *vet investigación veterinaria*. 2007;9(1).
157. Rodríguez HR, Alejo ES, Sánchez MR, Vidales JA, Contreras1 KAA, Turanzas GM, Carlos J, Ortiz R, de Nuevo León A. Metales pesados en leche cruda de bovino. *Salus*. 2005.
158. Sola-Larranaga C, Navarro-Blasco I. Chemometric analysis of minerals and trace elements in raw cow milk from the community of Navarra, Spain. *Food Chemistry*. 2009;112(1):189-96.
159. Javed I, Jan I, Muhammad F, Zargham Khan M, Aslam B, Sultan J. Heavy Metal Residues in the Milk of Cattle and Goats During Winter Season. *Bulletin Environ Contamination Toxicol*. 2009;82(5):616-20.
160. Tajkarimi M, Ahmadi Faghih M, Poursoltani H, Salah Nejad A, Motallebi AA, Mahdavi H. Lead residue levels in raw milk from different regions of Iran. *Food Control*. 2008;19(5):495-8.
161. Dakeishi M, Murata K, Grandjean P. Long-term consequences of arsenic poisoning during infancy due to contaminated milk powder. *Environmental Health*. 2006;5(1):31.
162. Bencko V, Slámová A. Best practices for promoting farmers' health: the case of arsenic history. *Journal of Public Health*. 2007;15(4):279-88.
163. EFSA. Monitoring of Dioxins in Food and Feed. *EFSA Journal* 2010;8(3):1385.
164. Gallego M, Roy J, Mendoza M, Hernández D, Rodríguez F, Pérez M. Las dioxinas en la producción animal *Situación actual producción animal*. 2005;11:60-71.
165. Pereira MS. Polychlorinated dibenzo-p-dioxins (PCDD), dibenzofurans (PCDF) and polychlorinated biphenyls (PCB): main sources, environmental behaviour and risk to man and biota. *Quím Nova*. 2004;27(6):934-43.
166. Fries GF. A review of the significance of animal food products as potential pathways of human exposures to dioxins. *Journal of animal science*. 1995;73(6):1639.
167. Schmid P, Gujer E, Zennegg M, Studer C. Temporal and local trends of PCDD/F levels in cow's milk in Switzerland. *Chemosphere*. 2003;53(2):129-36.
168. IARC. Polychlorinated dibenzo-para-dioxins and polychlorinated dibenzofurans. In: IARC Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans. Vol 69. Lyon, France: Oxford University press. 1997.

169. Buerhring G, Philpott S, Chot Y. Human have antibodies reactive with bovine Leukaemia virus. *Aids Research and human renovirus*. 2003;19:1005-113.
170. Reglamento (CE) nº 850/2004/Convenio de Estocolmo. Breve perfil de las sustancias COP.2004.
171. Jimenez S, Lleó A. La incineración como tratamiento aplicable a diferentes residuos. En: La salud, prioridad en el VI Programa de Medio Ambiente de la Unión Europea. Monografía XI de la Real Academia Nacional de Farmacia R. A. Nacional de Farmacia. Madrid 1998.
172. AESAN. Dioxinas, furanos y PCBs. Disponible en: http://www.aesan.msc.es/AESAN/web/cadena_alimentaria/subd_etallo/org_dioxi_furanos_pcb_shtml. Consulta Agosto 2011.
173. Cok I, Donmez MK, Sat ro lu MH, Ayd nuraz B, Henkelmann B, Shen H, Kotalik J, Schramm KW. Concentrations of polychlorinated dibenzo-p-dioxins (PCDDs), polychlorinated dibenzofurans (PCDFs), and dioxin-like PCBs in adipose tissue of infertile men. *Arch Environ Contam Toxicol* 2008;55(1):143-52.
174. EPA-NAS/COT. (Environmental Protection Agency). Subcommittee for AEGLs. FURAN. INTERIM ACUTE EXPOSURE GUIDELINE LEVELS (AEGLs). INTERIM 4; 2/2009. Disponible en: http://www.epa.gov/oppt/aeql/pubs/furan_interim_feb_2009.pdf.
175. Durand B, Dufour B, Fraisse D, Defour S, Duhem K, Le-Barillec K. Levels of PCDDs, PCDFs and dioxin-like PCBs in raw cow's milk collected in France in 2006. *Chemosphere*. 2008;70(4):689-93.
176. EFSA. EFSA (2010). Monitoring of Dioxins in Food and Feed." EFSA Journal 8(3): 1385.
177. Focant JF, Pirard C, Massart AC, De Pauw E. Survey of commercial pasteurised cows' milk in Wallonia (Belgium) for the occurrence of polychlorinated dibenzo-p-dioxins, dibenzofurans and coplanar polychlorinated biphenyls. *Chemosphere*. 2003;52(4):725-33.
178. Ramos L, Eljarrat E, Hernandez L, Alonso L, Rivera J, Gonzalez M. Levels of PCDDs and PCDFs in farm cow's milk located near potential contaminant sources in Asturias (Spain). Comparison with levels found in control, rural farms and commercial pasteurized cow's milks. *Chemosphere*. 1997;35(10):2167-79.
179. Esposito M, Cavallo S, Serpe FP, D'Ambrosio R, Gallo P, Colarusso G, Pellicano R, Baldi L, Guarino A, Serpe L. Levels and congener profiles of polychlorinated dibenzo-p-dioxins, polychlorinated dibenzofurans and dioxin-like polychlorinated biphenyls in cow's milk collected in Campania, Italy. *Chemosphere*. 2009;77(9):1212-6.
180. Simoneit BRT. Biomass burning -- a review of organic tracers for smoke from incomplete combustion. *Applied Geochemistry*. 2002;17(3):129-62.
181. Naccari C, Cristani M, Giofre F, Ferrante M, Siracusa L, Trombetta D. PAHs concentration in heat-treated milk samples. *Food Research International*. 2010.
182. ASTDR. Hidrocarburos aromáticos policíclicos (HAP), disponible en http://www.atsdr.cdc.gov/es/phs/es_phs69.html.
183. ATSDR (Agency for Toxic Substances & Disease Registry). Hidrocarburos aromáticos policíclicos (HAPs) Septiembre 1996. Disponible en: http://www.atsdr.cdc.gov/es/phs/es_phs69.html, <http://www.cvs.saude.sp.gov.br/pdf/toxfaq120.pdf>.
184. WHO. Environmental health criteria 202. 1998. Disponible en: www.inchem.org/documents/ehc/ehc/ehc202.htm#SubSectionNumber:4.1.1. Consulta julio 2011.
185. Vives I, J G, R G. Hidrocarburos aromáticos policíclicos y la salud humana. . *Apuntes de ciencia y tecnología* 2001;3:45-51.
186. Kishikawa N, Wada M, Kuroda N, Akiyama S, Nakashima K. Determination of polycyclic aromatic hydrocarbons in milk samples by high-performance liquid chromatography with fluorescence detection. *J Chromatogr B Analyt Technol Biomed Life Sci*. 2003 Jun 15;789(2):257-64.
187. Reglamento (CE) No 1881/2006 de la comisión. Diario Oficial de las Comunidades Europeas.2006.
188. CX/FAC 06/38/36. 2005. Documento de debate sobre la contaminación por hidrocarburos aromáticos policíclicos (HAP).
189. FAO, Van Egmond H, Jonker M. Reglamentos a nivel mundial para las micotoxinas en los alimentos y las raciones en el año 2003: Food & Agriculture Org.; 2004.
190. JECFA (Join Expert Comité on food additives) 47. Aflatoxin M1. Disponible en: <http://www.inchem.org/documents/jecfa/jecmono/v47je02.htm>. 2001.
191. van Egmond H. Mycotoxins in dairy products. *Food Chem*. 1983;11(4):289-307.
192. Rahimi E, Bonyadian M, Rafei M, Kazemeini HR. Occurrence of aflatoxin M1 in raw milk of five dairy species in Ahvaz, Iran. *Food Chem Toxicol*. 2010;48(1):129-31.
193. Van Egmond H. Current situation on regulations for mycotoxins. Overview of tolerances and status of standard methods of sampling and analysis. *Food Addit Contam*. 1989;6(2):139-88.
194. Creppy EE. Update of survey, regulation and toxic effects of mycotoxins in Europe. *Toxicol Lett*. 2002 Feb 28;127(1-3):19-28.
195. Samson RA, Houbraken J, Kuijpers AFA, Frank JM, Frisvad JC. New ochratoxin A or sclerotium producing species in *Aspergillus* section *Nigri*. *Stud Mycol*. 2004;50:45-61.
196. Houbraken A. New ochratoxin A producing species of *Aspergillus* section *Circumda* *Studies in mycology*. 2004;50:23-43.
197. Sherif SO, Salama EE, Abdel-Wahhab MA. Mycotoxins and child health: the need for health risk assessment. *Int J Hyg Environ Health*. 2009 Jul;212(4):347-68.
198. FAO. Manual on the application of the HACCP system in mycotoxin prevention and control. FAO, Food and Nutrition Paper 73, Rome, Italy. 2001.
199. FAO/OMS. Evaluation of certain mycotoxins in food. Fifty-sixth report of the Joint FAO/WHO Expert Committee on Food Additives. Report series 906
200. Fink-Gremmels J. The role of mycotoxins in the health and performance of dairy cows. *The Veterinary Journal*. 2008;176(1):84-92.
201. Prandini A, Tansini G, Sigolo S, Filippi L, Laporta M, Piva G. On the occurrence of aflatoxin M1 in milk and dairy products. *Food Chem Toxicol*. 2009 May;47(5):984-91.
202. Fink-Gremmels J. Mycotoxins in cattle feeds and carry-over to dairy milk. *Food additives and contaminants*. 2008;25(02):172-80.
203. Pattono D, Gallo PF, Civera T. Detection and quantification of Ochratoxin A in milk produced in organic farms. *Food Chemistry*. 2011;127(1):374-7.
204. González-Osnaya L, Soriano J, Moltó J, Ma es J. Simple liquid chromatography assay for analyzing ochratoxin A in bovine milk. *Food Chem*. 2008;108(1):272-6.
205. Mobashar M, Hummel J, Blank R, Südekum KH. Ochratoxin A in Ruminants—A Review on Its Degradation by Gut Microbes and Effects on Animals. *Toxins*. 2010;2(4):809-39.
206. Välimaa AL, Kivistö AT, Leskinen PI, Karp MT. A novel biosensor for the detection of zearalenone family mycotoxins in milk. *Journal of Microbiological Methods*. 2010;80(1):44-8.

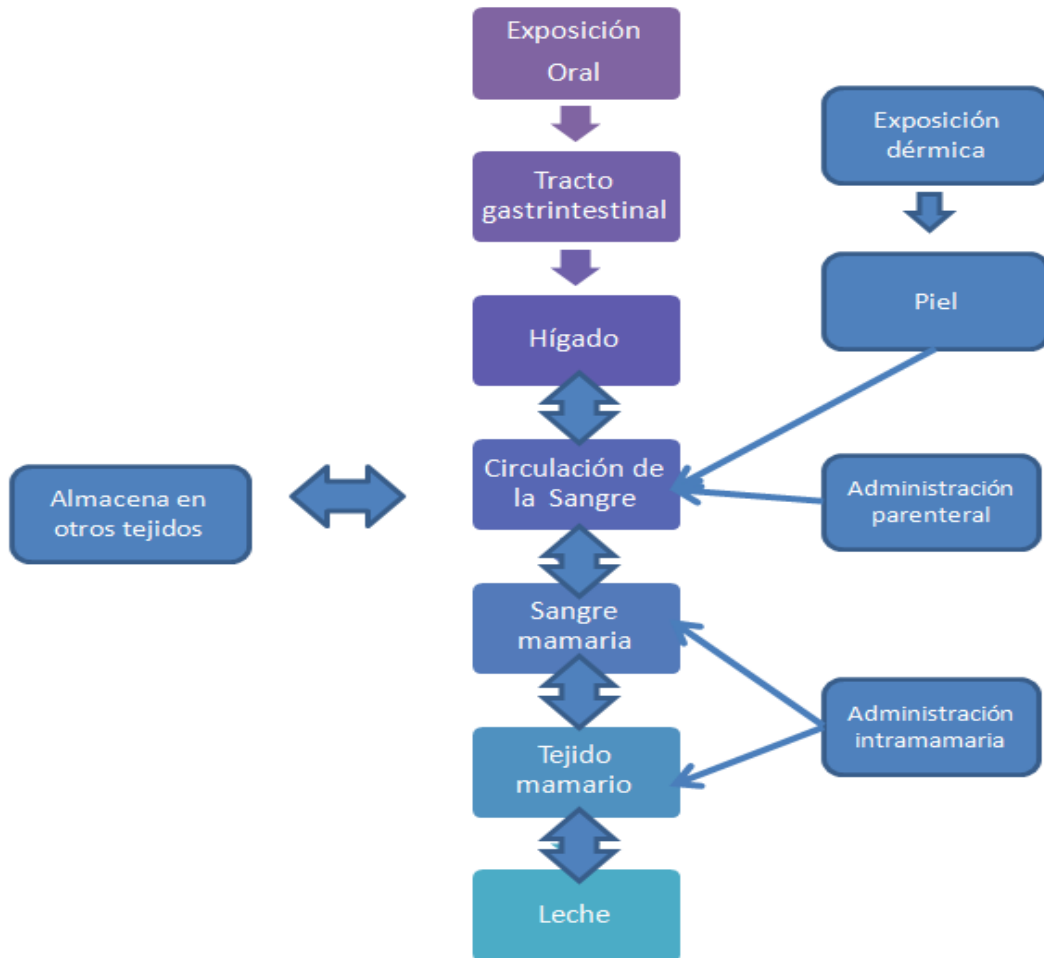
207. Prelusky D, Scott P, Trenholm H, Lawrence G. Minimal transmission of zearalenone to milk of dairy cows *J Environ Sci Health* 1990;25(1):87-103.
208. Gazzotti T, Lugoboni B, Zironi E, Barbarossa A, Serraino A, Pagliuca G. Determination of fumonisin B1 in bovine milk by LC-MS/MS. *Food Control*. 2009;20(12):1171-4.
209. Voss K, Smith G, Haschek W. Fumonisin: Toxicokinetics, mechanism of action and toxicity. *Animal Feed Science and Technology*. 2007;137(3-4):299-325.
210. Sani M, Nikpooyan H, Moshiri R. Aflatoxin M1 contamination and Antibiotic residue in milk in Khorasan province, Iran. *Food Chem Toxicol*. 2010;48:2130-2.
211. Bilandzic N, Varenina I, Solomun B. Aflatoxin M1 in raw milk in Croatia. *Food Control*. 2010;21(9):1279-81.
212. Tchana A, Moundipa P, Tchouanguep F. Aflatoxin Contamination in Food and Body Fluids in Relation to Malnutrition and Cancer Status in Cameroon. *Int J Environ Res Public Health* 2010;7(1):178.
213. Heshmati A, Milani J. Contamination of UHT milk by aflatoxin M1 in Iran. *Food Control*. 2010;21(1):19-22.
214. Ghanem I, Orfi M. Aflatoxin M1 in raw, pasteurized and powdered milk available in the Syrian market. *Food Control*. 2009;20(6):603-5.
215. Lee J, Kwak B, Ahn J, Jeon T. Occurrence of aflatoxin M1 in raw milk in South Korea using an immunoaffinity column and liquid chromatography. *Food Control* 2009;20:136-8.
216. Pérez J, Gutiérrez S, Vega G, Díaz G, Urbán M, Coronado M, Escobar A. Ocurrencia de aflatoxina m1 en leches cruda, ultrapasteurizada y orgánica producidas y comercializadas en el altiplano mexicano. *Rev Salud Anim*. 2008;30(2):103-9.
217. Tajkarimi M, Aliabadi-Sh F, Salah Nejad A, Poursoltani H, Motallebi A, Mahdavi H. Aflatoxin M1 contamination in winter and summer milk in 14 states in Iran. *Food Control*. 2008;19(11):1033-6.
218. Tajkarimi M, Shojaee Aliabadi F, Salah Nejad M, Poursoltani H, Motallebi A, Mahdavi H. Seasonal study of aflatoxin M1 contamination in milk in five regions in Iran. *Int J Food Microbiol*. 2007;116(3):346-9.
219. Hussain I, Anwar J, Munawar MA, Asi MR. Variation of levels of aflatoxin M1 in raw milk from different localities in the central areas of Punjab, Pakistan. *Food Control*. 2008;19(12):1126-9.
220. Hussain I, Anwar J. A study on contamination of aflatoxin M1 in raw milk in the Punjab province of Pakistan. *Food Control*. 2008;19(4):393-5.
221. Sassahara M, Pontes Netto D, Yanaka E. Aflatoxin occurrence in foodstuff supplied to dairy cattle and aflatoxin M1 in raw milk in the North of Parana state. *Food Chem Toxicol*. 2005;43(6):981-4.
222. Boudra H, Barnouin J, Dragacci S, Morgavi DP. Aflatoxin M1 and ochratoxin A in raw bulk milk from French dairy herds. *J Dairy Sci*. 2007 Jul;90(7):3197-201.
223. Diaz G, Espitia E. Occurrence of aflatoxin M1 in retail milk samples from Bogotá, Colombia. *Food Additives & Contaminants: Part A*. 2006;23(8):811-5.
224. Duarte-Vogel S, Villamil-Jiménez LC. Micotoxinas en la Salud Pública. *Revista de Salud Pública*. 2006;8:129-35.
225. Diaz G, Perilla N, Rojas Y. Occurrence of aflatoxins in selected Colombian foods. *Mycotoxin Research*. 2001;17(1):15-20.
226. Diaz GJ, Cespedes AE. Natural occurrence of zearalenone in feeds and feedstuffs used in poultry and pig nutrition in Colombia. *Mycotoxin Research*. 1997;13(2):81-7.
227. Perilla N, Diaz G. Incidence and levels of fumonisin contamination in Colombian corn and corn products. *Mycotoxin Research*. 1998;14(2):74-82.
228. Orth R. The importance of disinfection for the hygiene in the dairy and beverage production. *International biodeterioration & biodegradation*. 1998;41(3-4):201-8.
229. Mauck J, Holley R, Jakubowski J. Guidelines for cleaning and sanitizing in fluid milk processing plants. The dairy practices council 29. 2001.
230. Simões M, Simões LC, Vieira MJ. A review of current and emergent biofilm control strategies. *LWT*. 2010;43(4):573-83.
231. Vlkovalova H, Babak V, Seydlova R, Pavlik I, Schlegelova J. Biofilms and Hygiene on Dairy Farms and in the Dairy Industry: Sanitation Chemical Products and their Effectiveness on Biofilms- a Review. *Czech Journal of Food Science*. 2008;26(5):309-23.
232. Galton D. Effects of an automatic postmilking teat dipping system on new intramammary infections and iodine in milk. *J Dairy Sci*. 2004;87(1):225-31.
233. Galton D, Petersson L, Erb H. Milk iodine residues in herds practicing iodophor premilking teat disinfection. *J Dairy Sci*. 1986;69(1):267-71.
234. Soriguer F, Gutierrez-Repiso C, Gonzalez-Romero S, Oliveira G, Garriga MJ, Velasco I, Santiago P, de Escobar GM, Garcia-Fuentes E. Iodine concentration in cow's milk and its relation with urinary iodine concentrations in the population. *Clinical Nutrition*. 2011;30(1):44-8.
235. Magariños H. Producción higiénica de la leche cruda. *Editorial Producción y Servicios Incorporados, Mateo Flores, Guatemala*. 2000;95pp.
236. Sola-Larra aga C, Navarro-Blasco I. Chemometric analysis of minerals and trace elements in raw cow milk from the community of Navarra, Spain. *Food Chemistry*. 2009;112(1):189-96.
237. Adam A. Milk adulteration by adding water and starch at khartoum state. *Pak J Nutr*. 2009;8(4):439-40.
238. Chacón A. Comprobación de la eficacia de la pasteurización y determinación de la presencia de agentes adulterantes y contaminantes en leches fluidas expendidas en un centro de consumo ubicado en el municipio Cárdenas. *Tesis pregrado*. 2009;Tachira, San Cristobal.
239. Lateef M, Faraz A, Mustafa M, Akhtar P, Bashir M. Detection of Adulterants and Chemical Composition of Milk Supplied to Canteens of Various Hospitals in Faisalabad City. *Pakistan J Zool Suppl Ser*. 2009;83(9):139-42.
240. Reyes J, Bon F, Moreno J, Rubio C, Valdivia A. Adulteración de leche pasteurizada con suero de quesería en la ciudad de Aguascalientes. *Avances en Investigación Agropecuaria Universidad de Colima*. 2007;11(2):23-34.
241. García J. Estandarización de un método para determinar el contenido de sodio por la técnica de absorción atómica en el laboratorio de aguas y alimentos de la secretaria de salud publica de Risaralda. Trabajo de grado presentado como requisito para optar al título de tecnóloga en Química. *Tesis Inédita Bogotá, Colombia*. 2007.
242. López N, Páez R. Influencia del formaldehído sobre las características físico-químicas y microbiológicas de la leche cruda; Influence of formaldehyde on the physico-chemicals and microbiological parameters of raw milk. *Veterinaria Tropical* 1997;22(1):43-55.
243. Quej O. Efectos del agua oxigenada sobre la leche en San Pedro Carchá, Alta Verapaz, Guatemala. Infopressca. Disponible en: <http://www.infopressca.com/sanpedrocarcha/investigacion.php>. 2008.

244. *Codex Alimentarius*/JECFA. Discussion paper on methods of analysis for residues of veterinary drugs in foods. JECFA Nineteenth Session. 2010.
245. Prasad C, Kumar S, Adkinson W, McGregor JU. Hormones in foods: abundance of authentic cyclo (His-Pro)-like immunoreactivity in milk and yogurt. *Nutr Res.* 1995;15(11):1623-35.
246. *Codex Alimentarius*. Compendio de métodos de análisis identificados como idóneos para respaldar los LMR del CODEX elaborado por el comité del CODEX sobre residuos de medicamentos veterinarios en los alimentos. 2010.
247. Norma general del *Codex Alimentarius* para los contaminantes y las toxinas presentes en los alimentos. CODEX STAN 193-1995 (Rev. 1-1997).
248. AOAC. Official Methods of Analysis of AOAC International. Milk and dairy products. 1995.
249. FAO/WHO. Evaluation of certain food additives and contaminants, WHO Technical Report Series 930. Disponible en: http://whqlibdoc.who.int/trs/WHO_TRS_930_eng.pdf.
250. FAO/WHO. Evaluation of certain food additives and contaminants, WHO Technical Report Series 906. Disponible en: http://whqlibdoc.who.int/trs/WHO_TRS_906.pdf.
251. WHO. Selected mycotoxins: ochratoxins, trichothecenes, ergot. Environmental health criteria 105. 1990. Disponible en: <http://www.inchem.org/documents/ehc/ehc/ehc105.htm>.
252. IARC. Ampicillin. 1995. Disponible en: <http://monographs.iarc.fr/ENG/Monographs/vol50/mono50-12.pdf>. Consulta Julio 2011.
253. FAO/WHO. Joint FAO/WHO Expert Committee on Food Additives, Evaluation of certain veterinary drug residues in food, WHO Technical Report Series. 2000;893 (1): 21-54.
254. Ganmaa D, Sato A. The possible role of female sex hormones in milk from pregnant cows in the development of breast, ovarian and corpus uteri cancers. *Medical hypotheses.* 2005;65(6):1028-37.
255. FAO/WHO. Joint FAO/WHO Expert Committee on Food Additives, Evaluation of certain veterinary drug residues in food, WHO Technical Report Series. 1999; 888 (1): 12-45.
256. FAO/WHO. Zeranol. Twenty-sixth meeting of the Joint FAO/WHO Expert Committee on Food Additives. WHO Food Additive Series. 23. Disponible en: <http://www.inchem.org/documents/jecfa/jecmono/v23je04.htm>.
257. FAO/WHO. Dexamethasone (JECFA Food Additives Series 33). Disponible en: <http://www.inchem.org/documents/jecfa/jecmono/v33je09.htm>. Consulta agosto 2011.
258. EPA. Integrated Risk Information System. Acephate. Disponible en: <http://www.epa.gov/iris/subst/0354.htm>. Consulta Julio 2011.
259. EPA. Integrated Risk Information System. Aldicarb. Disponible en: <http://www.epa.gov/iris/subst/0003.htm>. Consulta Julio 2011.
260. ATSDR. Aldrin/Dieldrin. Disponible en: <http://www.atsdr.cdc.gov/substances/toxsubstance.asp?toxid=56>. consulta Julio 2011.
261. ATSDR. Atrazine. Disponible en: <http://www.atsdr.cdc.gov/substances/toxsubstance.asp?toxid=59>. Consulta Julio 2011
262. IARC. Atrazine. Disponible en: <http://monographs.iarc.fr/ENG/Monographs/vol73/mono73-8.pdf>. Consulta Julio 2011.
263. IARC. Chlordane and heptachlor. Disponible en: <http://monographs.iarc.fr/ENG/Monographs/vol79/mono79-17.pdf>. consulta Julio 2011.
264. ATSDR. Chlorpyrifos. Disponible en: <http://www.atsdr.cdc.gov/toxfaqs/tf.asp?id=494&tid=88>. Consulta Julio 2011.
265. ATSDR. DDT, DDE y DDD. Disponible en: http://www.atsdr.cdc.gov/es/toxfaqs/es_tfacts35.html. Consulta Julio 2011.
266. ATSDR. Diazinon. Disponible en: <http://www.atsdr.cdc.gov/toxfaqs/tf.asp?id=506&tid=90>. Consulta Julio 2011.
267. IARC. Dichlorvos. Disponible en: <http://monographs.iarc.fr/ENG/Monographs/vol53/mono53-11.pdf>. Consulta Julio 2011.
268. IARC. Some Organochlorine Pesticides. Disponible en: <http://monographs.iarc.fr/ENG/Monographs/vol5/volume5.pdf>. Consulta Julio 2011.
269. ATSDR. Endosulfan. Disponible en: <http://www.atsdr.cdc.gov/toxfaqs/tf.asp?id=608&tid=113>. Consulta Julio 2011.
270. ATSDR. Endrin/Endrin aldehyde. Disponible en: <http://www.atsdr.cdc.gov/toxfaqs/tf.asp?id=616&tid=114>. Consulta Julio 2011.
271. ATSDR. Hexachlorocyclohexane (HCH). Disponible en: <http://www.atsdr.cdc.gov/toxfaqs/tf.asp?id=753&tid=138>. Consulta Julio 2011.
272. ATSDR. Heptachlor and Heptachlor Epoxide. Disponible en: <http://www.atsdr.cdc.gov/toxfaqs/tf.asp?id=744&tid=135>. Consulta Julio 2011.
273. EPA. Heptachlor Epoxide. Disponible en: <http://www.epa.gov/wastes/hazard/wastemin/minimize/factshts/hepchlep.pdf>.
274. EPA. Methidathion. Disponible en: <http://www.epa.gov/iris/subst/0341.htm>.
275. EPA. Methyl parathion. Disponible en: <http://www.epa.gov/iris/subst/0174.htm>.
276. ATSDR. Methoxychlor. Disponible en: <http://www.atsdr.cdc.gov/toxfaqs/tf.asp?id=777&tid=151>.
277. EPA. Methoxychlor. Disponible en: <http://www.epa.gov/iris/subst/0369.htm>.
278. FAO/WHO. Evaluation of certain food additives and contaminants, WHO Technical Report Series 896. Disponible en: http://whqlibdoc.who.int/trs/WHO_TRS_896.pdf.
279. FAO/WHO. Evaluation of certain food additives and contaminants, WHO Technical Report Series 922. Disponible en: http://whqlibdoc.who.int/trs/WHO_TRS_922.pdf.
280. FAO/WHO. Evaluation of certain food additives and contaminants, WHO Technical Report Series 766. Disponible en: http://whqlibdoc.who.int/trs/WHO_TRS_776.pdf.
281. FAO/WHO. Evaluation of certain food additives and contaminants, WHO Technical Report Series 48. Disponible en: <http://www.inchem.org/documents/jecfa/jecmono/v48je20.htm#3.2.5.1>.
282. FAO/WHO. Evaluation of certain food additives and contaminants, WHO Technical Report Series 789. Disponible en: http://whqlibdoc.who.int/trs/WHO_TRS_789_spa.pdf.
283. FAO. Residuos de plaguicidas. Sustancias químicas en los alimentos y JECFA. 2007. Disponible en: http://www.fao.org/ag/agn/agns/chemicals_pesticide_es.asp.
284. EC. Commission regulation (EU) No 37/2010 of 22 December 2009.
285. FAO/OMS. Codex alimentarius. Residuos de plaguicidas en los alimentos y piensos. 2009. Disponible en: <http://www.codexalimentarius.net/pestres/data/commodities/details.html?id=187>.

286. JMPR. Monographs & Evaluations. 2011. Disponible en: <http://www.inchem.org/pages/jmpr.html>.
287. Reglamento (CE) No 466/2001 de la comisión. Diario Oficial de las Comunidades Europeas. 2001.
288. OMS. Informe de la 32a reunion del comite del codex sobre aditivos alimentarios y contaminantes de los alimentos, China. 2000.
289. CEE. Observaciones Comunidad Europea. Disponible en: http://ec.europa.eu/food/fs/ifsi/eupositions/ccfac/archives/ccfac-cl-01-13-ec_comments_es.pdf.
290. Codex Alimentarius. Commision 24th Session, Geneva, 2-7 July 2001. Disponible en: <http://www.codexalimentarius.net/cac24/alnorm0141/bodye.htm>.
291. Reglamento (CE) No 1883/2006 de la comisión. Diario Oficial de las Comunidades Europeas. 2006.
292. ICONTEC. Instituto colombiano de normas técnicas y certificación. NTC 3581: Industrias alimentarias. Nivel máximo permitido de aflatoxinas en los alimentos. 2006.
293. Coffey R, Cummins E, Ward S. Exposure assessment of mycotoxins in dairy milk. *Food Control*. 2009;20(3):239-49.
294. WHO. Technical Report Series 960. Evaluation of certain food additives and contaminants 2011. Disponible en: http://whqlibdoc.who.int/trs/WHO_TRS_960_eng.pdf.
295. FAO/WHO. Joint FAO/WHO expert committee on food additives. Sixty-first meeting Rome, 10-19 June 2003. Disponible en <ftp://ftp.fao.org/es/esn/jecfa/jecfa61sc.pdf>.
296. JECFA. Arsenic. Disponible en: <http://www.inchem.org/documents/jecfa/jecmono/v024je08.htm>; Consulta Agosto 2011
297. FEDEGAN. Extracción mecánica y conservación de leche. Manual práctico del ganadero. 1999.
298. Prado G. Residuos de plaguicidas organoclorados en leche pasteurizada comercializada en Ciudad de México. *Arch Med Vet*. 1998;55-66.
299. Vargas MC, Reyes FG, Rath S. Multiresidue determination of tetracyclines, sulphonamides and chloramphenicol in bovine milk using HPLC-DAD. *Food Chem*. 2009;117(3):545-52.
300. Moats W, Romanowski R. Multiresidue determination of [beta]-lactam antibiotics in milk and tissues with the aid of high-performance liquid chromatographic fractionation for clean up. *J Chromatogr A*. 1998;812(1-2):237-47.
301. Felton J, Kahn E, Salick B, Van Natta F, Whitehouse M. Heavy metal poisoning: mercury and lead. *Annals of Internal Medicine*. 1972;76(5):779.
302. Szulc T, Kuczaj M. Study on a content of mercury in hair, milk and blood of cows housed in an urbanized area. *Electronic Journal of Polish Agricultural Universities*. 2009;12(2).
303. Ministerio de Agricultura y Desarrollo Rural de Colombia. Apuesta exportadora agropecuaria, 2006 – 2020.
304. Ministerio de Minas y Energía de Colombia 2009. Anuario Estadístico Colombiano.
305. BIRD. Banco de iniciativas regionales para el desarrollo de antioquia. Colombia, 2006. Disponible en: <http://www.birdantioquia.org.co/userfiles/file/documentos/BIRD%20Iniciativas%20para%20el%20Desarrollo%20de%20Antioquia%20-%20Primera%20Muestra.pdf>.
306. ICA. Instituto Colombiano Agropecuario. Subgerencia de Protección y Regulación Pecuaria. Grupo de Inocuidad en Cadenas Agroalimentarias Pecuarias. Las buenas prácticas ganaderas en la producción de leche, en el marco del decreto 616. Bogotá, D. C., 2007.
307. Mella M. Aminoglucósidos-aminociclitolos: Características estructurales y nuevos aspectos sobre su resistencia. *Revista chilena de infectología*. 2004;21(4):330-8.
308. Núñez A, Morales C, Rivera M, González A. Revisión Breve Nuevos Betalactámicos. *Medicrit Revista De Medicina Interna Y Medicina Crítica*. 2006;3(6):132-5.
309. Marín M, Gudíol F. Antibióticos betalactámicos. Servicio de Enfermedades Infecciosas. Hospital de Bellvitge. Universidad de Barcelona. Hospitalet de Llobregat. Barcelona. España. *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2003;21(1):42-55.
310. Mediavilla A. Farmacología humana: Capitulo 66 Antibióticos macrólidos. 1123-30.
311. Cordiés L, Machado L, Hamilton M. Quinolonas y terapia antimicrobiana. *Acta Médica*. 1998;8(1):58-65.
312. Alós J. Quinolonas. *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2003;21(5):261-8.
313. Rodríguez M, González J, Barreto J, Lim N, Areu A, Pardo A. Tetraciclina. *Acta Médica*. 1998;8(1):75-9.
314. Gobernado M. Fosfomicina. *Revista Española de Quimioterapia*. 2003;16(1):15-40.
315. Aparicio P, Rodríguez E, Gárate T, Molina R, Soto A, Alvara J. Terapéutica antiparasitaria. Servicio de Parasitología. Centro Nacional de Microbiología. Instituto de Salud Carlos III. Madrid. España. *Enferm Infecc Microbiol Clin* 2003;21(10):579-94.
316. Chen D, Tao Y, Liu Z, Huang L, Wang Y, Pan Y, Peng D, Dai M, Yuan Z. Development of an high performance liquid chromatography method to monitor the residues of benzimidazoles in bovine milk. *J Chromatogr B*. 2010.
317. Florez J. Fármacos antiparasitarios II. Helmintos y artrópodos. Farmacología humana Cap. 74. Pag 1239-1247.
318. IARC. Some non-heterocyclic polycyclic aromatic hydrocarbons and some related exposures. Disponible en: <http://monographs.iarc.fr/ENG/Monographs/vol92/mono92-6.pdf>.
319. FAO/WHO. Benzopyrenes Summary of Evaluations Performed by the Joint FAO/WHO Expert Committee on Food Additives. Disponible en: http://www.inchem.org/documents/jecfa/jecval/jec_1941.htm.
320. Phillips DH. Polycyclic aromatic hydrocarbons in the diet. *Mutation Research/Genetic Toxicology and Environmental Mutagenesis*. 1999;443(1-2):139-47.
321. WHO. Report of the WHO Informal Consultation on the use of Praziquantel during Pregnancy/Lactation and Albendazole/Mebendazole in Children under 24 months. 2002.

7 ANEXOS

Anexo 1 Diagrama del Destino de los Medicamentos en el Organismo Animal.



Fuente. Adaptada de FSANZ,2006; Parra, 2003 (18, 31)

Anexo 2 Estructura Química de Algunos Peligros Químicos

ANTIMICROBIANOS

AMINOGLUCOSIDOS:

Son un grupo de antimicrobiano bactericidas que actúan principalmente sobre agentes aerobios gram negativos. Están compuestos por la combinación de azúcares no aaminados (glucósidos) o aaminados (aminoglucósidos) y alcoholes cíclicos no aaminados (ciclitoles) o aaminados (aminociclitoles) (307)

Por su carácter policatiónico, los aminoglucósidos son muy solubles en agua, estables en el medio ambiente (Mellan, 2004). Se absorben rápidamente por vía intramuscular o subcutánea (Rodríguez, 2002) y presentan una baja absorción gastrointestinal. Debido a esta característica, penetran escasamente la barrera hematoencefálica y, por lo tanto, no alcanzan concentraciones terapéuticamente útiles en el LCR y meninges (307).

BETALACTÁMICOS:

Los betalactámicos son un grupo de antimicrobiano de origen natural o semisintético que se caracterizan por poseer en su estructura un anillo betalactámico que está compuesto por 3 átomos de carbono y 1 átomo de nitrógeno. Son de acción bactericidas (308). Los betalactámicos son antimicrobianos de actividad bactericida lenta, relativamente independiente de la concentración plasmática alcanzada, siempre que ésta exceda la concentración inhibitoria mínima (CIM) del agente causal, alcanza su mayor concentración por vía intravenosa (309), (308)

FENICOLES:

Comprende un grupo de antibacterianos de amplio espectro que están estrechamente relacionados entre si y poseen estructura química muy similar. Los principales son cloranfenicol, florfenicol y tianfenicol (28).

Para el cloranfenicol, la actividad antimicrobiana la proporciona el grupo D-treopropandiol y el grupo aromático posiblemente represente la porción toxica de la molécula ya que solo tiene un débil efecto antibacteriano (28). El tianfenicol, es un derivado del anterior; se especula que su actividad antimicrobiana es similar al cloranfenicol y actividad antibacteriana es ligeramente menos potente que las cefalosporinas y fluoroquinolonas de tercera generación (28). El florfenicol, también antibiótico de amplio espectro se desarrollo a partir del tianfenicol al sustituir un radical hidroxilo de la cadena alifática por un flúor, como una alternativa para generar menos daño y disminuir la resistencia bacteriana en comparación con el cloranfenicol (28).

LINCOSAMIDAS:

La familia de las lincosamidas son antimicrobiano naturales y semisintéticos de espectro medio, primariamente bacteriostáticos, formado por dos antibióticos: la lincomicina y la clindamicina, que es un derivado de la lincomicina. Es un azúcar complejo no aminoglucósido

que está unido por el ácido 4-propilhígrico, derivado de la pirrolidona, y por la metiltiolincosamidina, un azúcar que contiene azufre. Estos antimicrobiano pueden actuar como bacteriostáticos o bactericidas, dependiendo de la concentración en el medio, la susceptibilidad del microorganismo infectante y la fase de crecimiento (28)

MACRÓLIDOS:

Los macrólidos se caracterizan por poseer un gran anillo lactónico, formado por 14, 15 y 16 átomos de carbono unidos mediante enlaces glucosídicos, con uno o varios azúcares neutros o básicos. Los macrólidos son sustancias cristalinas incoloras. Aunque son poco hidrosolubles, se disuelven en solventes orgánicos más polarizados y con frecuencia son activados en ambientes básicos (pH >10) así como en ambientes ácidos (pH <4 para eritromicina). Poseen efecto postantibiótico, es decir que su actividad antibacteriana persiste aún después de que las concentraciones hayan descendido por debajo de la concentración inhibitoria mínima (36).

Debido a la capacidad de los macrólidos de penetrar a las células fagocitarias específicamente en los lisosomas se emplea mucho para el tratamiento de patologías producidas por microorganismo intracelulares. Estos antibacterianos, considerados como bacteriostáticos, también pueden comportarse como bactericidas, dependiendo del microorganismo, de las concentraciones del antimicrobiano y del tiempo de exposición (36), (310).

PEPTÍDICOS:

A este grupo pertenece la bacitracina. Los antimicrobiano pertenecientes a este grupo se caracterizan por poseer una cadena de aminoácidos algunas veces circular como es el caso de la polimixina B. Debido a su toxicidad se aplican de forma tópica.

QUINOLONAS:

Poseen efecto bacteriostático, son absorbida rápidamente por vía oral, se distribuyen ampliamente por todos los tejidos, casi todas las fluoroquinolonas son excretadas por vía renal (311). Las quinolonas se clasifican por generaciones, tomando en cuenta su época de aparición y su espectro antibacteriano (primera, segunda, tercera generación y cuarta generación) (312).

SULFONAMIDAS:

Las sulfonamidas fueron los primeros agentes quimioterapéuticos eficaces que se emplearon sistemáticamente en la prevención y cura de las infecciones bacterianas. La mayoría de las sulfonamidas están compuestas por una estructura común, con un núcleo básico de p-aminobencenosulfonamida (28).

Se ha observado que las sulfonamidas poseen gran actividad y eficacia terapéutica en las primeras etapas de una infección bacteriana aguda. La actividad antimicrobiana es variable contra microorganismos gram positivos y gramnegativos (28).

TETRACICLINAS:

Los antimicrobiano de este grupo (tetraciclina, clortetraciclina, oxytetraciclina, doxiciclina) tienen en común en su estructura el anillo naftaleno (4 anillos). Las tetraciclinas inhiben la síntesis de proteínas y posee actividad bacteriostática (313)

**OTROS:
BACITRACINA**

Es un antibiótico producido por *Bacillus subtilis* aislado por Johnson y colaboradores en 1945. Es un complejo polipeptídico que cuenta con una estructura con aminoácidos de los grupos D y L y un anillo de tiazolidina (28).

Tiene efecto bactericida dependiendo de la dosis. Actúa inhibiendo la síntesis de la pared celular al impedir la formación de filamentos de peptidoglucano, produce alteraciones que hacen que las bacterias aun más susceptibles a la acción de otros antimicrobianos, inhibe la síntesis proteica bloquea reacciones de fosforilación no específicas. Su actividad requiere de la presencia de cationes bivalentes como el zinc.

SULFONAMIDAS Y TRIMETOPRINA:

Este grupo posee un efecto tanto en gram positivos como gram negativos (28). Se han realizado pruebas en que se combinan sulfonamidas con otros compuestos, y se ha descubierto un efecto adictivo cuando se unen con antimicrobianos. Quizá el efecto más importante de las sulfonamidas con otros quimioterapéuticos se logre con la combinación trimetoprim-sulfonamidas (28)

FOSFOMICINA:

La fosfomicina, conocida antiguamente como fosfonomicina, es un antibiótico natural, de naturaleza epoxídica, aislado por primera vez de la cepa del hongo *Streptomyces fradiae*. La molécula es sencilla e hidrosoluble, semejante al fosfoenolpiruvato, solo tiene tres átomos de carbono y carece de nitrógeno. La actividad antimicrobiana se debe al enlace epoxi (314).

El mecanismo de acción bactericida de este antibiótico es la penetración en las bacterias a través de dos sistemas de permeasas, llevando al interior de la célula bacteriana, impidiendo la síntesis de su pared inhibiendo por competición; de otro lado actúa sobre las bacterias en fase de crecimiento.

ANTIPARASITARIOS

Se caracterizan por poseer un anillo benceno u otros por poseer un anillo nitrogenado (anillos de pirimidina, imidazol, quinolina o piperazina), sustituidos a veces por grupos metilo, metoxi, hidroximetil y nitrógeno (metronidazol) (315). Estos productos actúan dependiendo del parásito inhibiendo la síntesis de cofactores (sulfadiazina, sulfadoxina y sulfonas, etc); la síntesis de ácidos nucleicos (amodiaquina, cloroquina, mefloquina, halofantrina, quinina, etc); la síntesis de proteínas (las tetraciclinas); la síntesis de la membrana anfotericina B); los que alteran la función microtubular (Los carbamatos y Benzimidazólicos); el metabolismo energético (arsenicales y antimoniales pentavalentes) y los que afectan la función neuromuscular (levamisol y pirantel, algunos organofosforados, la piperazina, dietilcarbamazina, la piperazina y dietilcarbamazina). Las alteraciones a nivel neuromuscular se presentan únicamente en helmintos y artrópodos. En general la mayoría de los antiprotozoarios afectan el metabolismo biosintético, mientras que los antihelmínticos afectan el metabolismo energético o la función neuromuscular del parásito (315).

Los antihelmintos bencimidazoles, incluyendo análogos de tiabendazol y carbamatos de benzimidazol poseen un sistema de anillos bicíclico en sus estructuras en las que el benceno se fusiona en la posición 4 y 5 del heterociclo (316). Estos se caracterizan por ser poco hidrosolubles y no absorberse completamente en el tracto gastrointestinal, motivo por el cual es eficaz para el tratamiento de infecciones por helmintos intestinales, actuando inhibiendo la polimerización de la tubulina y como consecuencia, provoca la inmovilización y la muerte de los parásitos (28). Su selectividad de acción se basa en la especial afinidad por la tubulina del parásito frente a la de las células del hospedero; por ello muestran, en general, poca toxicidad (317).

CONTAMINANTES AMBIENTALES

Hidrocarburos aromáticos policíclicos (HAPs)

El término hidrocarburos aromáticos policíclicos (HAPs) se refiere a una amplio grupo de compuestos orgánicos que contienen únicamente átomos de carbono e hidrógeno, y están compuestos de dos o más anillos aromáticos fusionados (318). El benzo[α]pireno es un marcador de exposición y efecto respecto a los 13 HAPs considerados genotóxicos y cancerígenos (319); no obstante, teniendo en cuenta el margen de exposición, La JECFA concluyó que la ingesta estimada de HAPs era de poca preocupación para la salud humana (319), (320).

Anexo 3. Clasificación de los Antiparasitarios

GRUPO	TIPO DE INFECCIÓN	PRINCIPIO ACTIVO		
ANTIHELMINTOS:	NEMATOCIDAS	Piperacina		
		Benzimidazoles	Benzimidazoles simples	Tiabendazol Cambendazol
			Benzimidazoles carbamatos	Albendazol, ciclo bendazol, fenbendazol, flubendazol, luxabendazol, membendazol, oxfendazol, oxibendazol, parbendazol y ricobendazol
			Probenzimidazoles	Febantel, netobimina, tiofanato
			Benzimidazoles halogenados	Triclabendazol
		tetrahidropirimidinas	Morantel, pirantel, closantel,	
		Imidazotiazoles	Tetramisol, levamisol, butamisol	
		lactona Macro ciclicas	Avermectinas,	Naturales: ivermectina, avecmectina.
			Milbemicinas	Biosinteticas: Doramectina, eprinomectina, selamectina Milbemicinas y moxidectina
		Nitroscanato		
		Destomicina		
		Diclorvos		
		Arecolina		
		Triclorfón		
		CESTICIDAS	Areocolina	
	Niclosamida			
	Bunamidina			
	Diclorofeno			
	Pirantel			
	Resorantel			
	Prazicuantel			
	Epsiprantel			
	Benzimidazoles		Mebendazol, fenbendazol, oxfendazol, albendazol, luxabendazol,	
	Probenzimidazol		Febantel	
	Nitroscanato			
	TREMATOCIDAS	Hidrocarburos Halogenados	Tetracloruro de carbono, tetracloroetileno, hexacloroetano, hexaclorofeno, meniclofolan	
		Derivados Halogenados y nitrogenados de cuerpos bencenicos	Nitroxinil,	
		Salicilanilidas	Danfenetida	
		Derivados clorados de la salicilanilidas	Rofaxanida, oxiclozanida	
		Benzimidazoles	Albendazol, flubendazol, luxabendazol, triclabendazol,	
		Probenzimidazoles	Netobimina, febantel,	
		Derivados clorosulfurados	Bitionol,	

GRUPO	TIPO DE INFECCIÓN	PRINCIPIO ACTIVO	
		Bromsalanos	
		Sulfonamidas	Clorsulón
		Sulfonamidas	Sulfaquinoxalina, sulfaguanidina, sulfaclopiridazina, sulfametazina, sulfametoxipiridazina
	Aersenicales		Rosarxona
	Quinolina		Decoquinato, bucoquinato, nequinato,
	Pirindoles		Clopidol
	Derivados pirimídicos		Amprolio, diaveridina
	Benzamidas		Zoalenos
	Nitrofuranos		Nitrofurazona, furazolidona
	Ionoforos monovalentes		Monensina, maduramicina, narasina, salinomicina, semduramicina
	Ionoforos divalentes		Lasalocidas
	Derivados de la guanidina		Robenidina
	Carbanilidas		Nicarbazina
	Bencilpurinas		Arprinocidas
	Quinazolininas		Halofuginona
	Triazinas		Clazuril, diclazuril, toltrazuril, triazenetriona
	Babesiocidas		Diamidinas, Imidocarb, Fenamidina-isotionato, Sulfato de quinuronio , Azul tripano, azitromicina
	Tripanosomicidas		Diminazina, Clorhidrato de isometamido, Arsenicales, Derivados de la acridina, Suramina sódica, Aminofenantrídicos
	Anaplasmodastatos		Clortetraciclinas, Amicarbalida, Nicarbazina,
	Hexamitocidas		Dimetridazol, Clortetraciclina, Oxitetraciclinas
	Histomonacidas		Dimetridazol, ronidazol,
	Tricomonacidas		Ronidazol, Dimetridazol, metronidazol, lpronidazol,
	Giardicidas		Derivados del nitrotiazol, metronidazol, benzimidazoles (menbendazol, albendazol, fenbendazol)
	Teilericidas		Buparvacuona, primaquina
Otros parásitos			Artemisininas , acetarsol.

Fuente: Adaptado Sumano,1997; WHO, 2002 (28, 321)