

Instituto de Higiene, Epidemiología y Microbiología. La Habana

INOCUIDAD ALIMENTARIA VERSUS RESIDUOS DE MEDICAMENTOS DE USO VETERINARIO: UN ACERCAMIENTO A LA PANORÁMICA ACTUAL

*Dainelys Cantero Barroso*¹, *William Brown Vega*², *Milagros González Álvarez*³, *Ivette Fernández Triana*⁴, *Arístides Camilo Valdez González*⁵.

RESUMEN

Un alimento es inocuo y seguro si está libre de sustancias que puedan provocar un daño a la salud del consumidor a cualquier nivel de exposición. En la industria agropecuaria se utilizan diferentes sustancias como pesticidas, maduradores, promotoras del crecimiento, o medicamentos (entre otras), que le son administrados a frutas, vegetales y animales de cría destinados al consumo humano, con el fin de lograr mejores ganancias para los productos. Si bien este propósito se ha logrado, también no deja de preocupar que el uso de estas sustancias provoque efectos desfavorables mediante la presencia en los alimentos de residuos que generen daños a la salud. Este trabajo reseña la afectación de la inocuidad y la seguridad alimentaria que puede ser provocada por residuos de medicamentos de uso veterinario en alimentos de origen animal, las metodologías analíticas para su detección, y las normativas vigentes en Cuba para el control de la presencia de tales residuos. Con tal finalidad, se revisaron los artículos impresos en revistas especializadas seriadas, y los contenidos digitales hospedados en redes informativas. A pesar del empeño de las instituciones internacionales y nacionales para erradicar el uso irracional de fármacos en las diferentes líneas de crías para interés del sector agroalimentario, los residuos de los medicamentos de uso veterinario persisten en cantidades tóxicas en alimentos de consumo elevado como el pollo, el huevo, las carnes y derivados, el pescado, la miel, y la leche. El impacto de la presencia de estos residuos no debería pasarse por alto. **Cantero Barroso D, Brown Vega W, González Álvarez M, Fernández Triana I, Valdez González AC. Inocuidad alimentaria versus residuos de medicamentos de uso veterinario: un acercamiento a la panorámica actual. RCAN Rev Cubana Aliment Nutr 2021;31(1):236-257. RNPS: 2221. ISSN: 1561-2929.**

Palabras claves: *Inocuidad / Seguridad / Alimentos / Residuos de medicamentos.*

¹ Licenciada en Laboratorio Clínico. Máster en Toxicología experimental. ² Licenciado en Higiene y Epidemiología Nacional. ³ Licenciada en Ciencias de los Alimentos. ⁴ Licenciada en Ciencias Farmacéuticas. Máster en Técnicas y Control de medicamentos. Profesora Auxiliar. Investigadora Auxiliar. ⁵ Licenciado en Química. Máster en Ciencias Químicas. Doctor en Ciencias Químicas.

Recibido: 7 de Febrero del 2021. Aceptado: 9 de Marzo del 2021.

Dainelys Cantero Barroso. Departamento de Química Sanitaria. Laboratorio de Residuos Tóxicos en Alimentos. Instituto de Higiene, Epidemiología y Microbiología. Infanta #1134. Centro Habana. La Habana. Cuba.
Correo electrónico: dainelyscantero86@gmail.com.

INTRODUCCIÓN

En los últimos años se ha avanzado en la sensibilización de los consumidores, los productores, los reguladores y los directivos acerca de la importancia de la inocuidad y la seguridad de los alimentos teniendo en cuenta toda la cadena agroalimentaria.¹ De resultas de ello, la seguridad alimentaria se considera actualmente una responsabilidad conjunta de los Gobiernos y Estados, la industria y los consumidores.²⁻⁴ Los Gobiernos y los Estados tienen la función primordial de garantizar primero la disponibilidad de los alimentos, y velar después por la seguridad de los mismos mediante la creación de las condiciones ambientales y el marco normativo necesario para regular las actividades de la industria alimentaria en el pleno interés de productores y consumidores. Por su parte, los productores son responsables de cumplir las directrices emitidas por los organismos gubernamentales y reguladores, así como de aplicar los sistemas de aseguramiento de la calidad que garanticen la inocuidad de los alimentos.⁵ Finalmente, es la tarea de los consumidores velar por el correcto almacenamiento de los alimentos y que el consumo de los mismos no exceda la fecha de caducidad, evitar la contaminación cruzada, y combinarlos correctamente en la dieta a consumir, entre otros aspectos que garanticen una alimentación saludable.⁶ Que los alimentos sean sanos e inoos, además de brindar un elevado bienestar a los consumidores, hace posible que estén libres de restricciones comerciales, contribuyendo así al desarrollo económico y a la disminución de la pobreza del país.

Se considera que para lograr un alimento inocuo, durante la producción, almacenamiento, distribución y elaboración del mismo deben cumplirse una serie de aspectos establecidos para asegurar que, una vez ingeridos, no representen un riesgo para la salud.⁷ En este sentido, existen diferentes

sustancias como las biotoxinas marinas, las micotoxinas derivadas del crecimiento de hongos y mohos, y los residuos de medicamentos de uso veterinario, plaguicidas y maduradores, entre otros, cuya presencia en los alimentos atentan contra estos principios. De igual forma, la contaminación de los alimentos por metales pesados, microorganismos patógenos y sustancias químicas que migran de los envases pueden provocar serios daños a la salud, mientras que los errores incurridos en el proceso tecnológico de elaboración del alimento producen alteraciones en la composición química y nutricional anticipada, contribuyendo a la falsa inocuidad de los mismos.

Es necesario aclarar que, aunque el origen de estas afectaciones de la inocuidad de los alimentos pudiera ser natural, en la mayoría de los casos tienen una raíz antropogénica.⁸ También se debe decir que con frecuencia las afectaciones de la inocuidad de los alimentos no son visibles a la simple inspección, por lo que el riesgo de exposición es mayor si no se realizan controles rigurosos.⁹⁻¹⁰ En este sentido, el aseguramiento continuo en el tiempo de la seguridad de los alimentos es un proceso complejo que comienza en la explotación agrícola y termina en el consumidor. De aquí que las disposiciones legales en materias de sanidad y composición química del producto, y la aceptación del consumidor definan la calidad de un producto, cualquiera que sea su naturaleza.

El crecimiento poblacional, las migraciones humanas, y la aparición de nuevos asentamientos generan la necesidad de aumentar la producción global de alimentos.¹¹⁻¹² La creciente demanda de productos de origen animal por parte de las poblaciones humanas ha dado lugar a la intensificación de los sistemas de producción agropecuarios, en particular la producción ganadera.¹³ Esta situación ha conducido a que los animales involucrados en las

explotaciones pecuarias se vean expuestos a la incidencia incrementada de enfermedades de diversa índole, lo que trae consigo a su vez una mayor utilización de medicamentos veterinarios como los antimicrobianos, los pesticidas (a modo de antiparasitarios externos como los garrapaticidas) y los antiparasitarios,¹⁴ cuyos principios activos (o en su defecto sus metabolitos derivados) pueden dejar residuos en los alimentos de origen agropecuario.

El uso cada vez mayor de medicamentos veterinarios tiende a aumentar también debido a que los productores de alimentos emplean fármacos con el fin de acelerar el crecimiento de la masa pecuaria, favorecer la ganancia de peso del animal y/o aumentar la producción de leche.¹⁵ Los fármacos que se emplean con estos fines suelen ser denominados como promotores del crecimiento, y entre ellos se listan en primer lugar los antibióticos y los anabólicos. Aunque las prácticas hasta aquí descritas han resultado en el aumento de la producción agropecuaria, pueden tener efectos desfavorables por la persistencia en el alimento de residuos potencialmente tóxicos para la salud humana y animal,¹⁶ y también para el medio ambiente,¹⁷ e incluso, causantes de importantes afectaciones económicas. En vista de ello, diferentes instituciones internacionales han regulado el empleo de medicamentos en los animales de consumo humano, así como los límites máximos de residuos (LMR) permitidos en los alimentos. Tras la adopción de estas normativas se han desarrollado y puesto a punto numerosas metodologías analíticas, que son cada vez más sensibles y específicas, para el control y la vigilancia de la presencia de residuos tóxicos en los alimentos regulados.¹⁸

El uso de antimicrobianos como promotores del crecimiento animal está prohibido en Cuba.¹⁹⁻²⁰ También se prohíbe el uso de antimicrobianos a título preventivo (léase también profiláctico) aunque sea en

dosis inferiores a las terapéuticas. Sin embargo, el escenario productivo agropecuario local se puede complejizar debido a la actividad privada que surte los mercados con productos tanto de origen natural como procesados, y que pudieran llegar directamente al consumidor sin el debido control sanitario.²¹⁻²²

Si bien el país hace grandes esfuerzos para mejorar la cobertura legal y regulatoria de la actividad productiva de todos los sectores implicados, pudiera no obstante existir brechas sobre el control del contenido de los residuos de medicamentos de uso veterinario en los alimentos de origen animal. A pesar del empeño de instituciones internacionales y nacionales para erradicar las malas prácticas pecuarias y la utilización irracional de antibióticos y otros medicamentos como promotores del crecimiento animal, se han encontrado residuos tóxicos de origen farmacológico en variados productos animales con potenciales daños a la salud humana.²³⁻²⁴ Esta situación afecta, además, a otros sectores como la industria farmacéutica, la industria láctea y cárnica, el turismo y el comercio exterior, y todo ello a su vez influye directamente en la economía.²⁵ A lo anterior se le suma la entrada de estos fármacos (que han sido diseñados para un efecto biológico bien definido) a los diferentes cuerpos de agua y los suelos de cultivo, con la consiguiente afectación del medioambiente, y la preocupante aparición de resistencia a los antimicrobianos.²⁶⁻²⁷

En el presente trabajo se dan a conocer aspectos importantes de la inocuidad y la seguridad de los alimentos de origen animal en relación con los residuos de los medicamentos de uso veterinarios, y se hace especial énfasis en los antibióticos, los antiparasitarios y las sustancias anabólicas. El trabajo, además, recoge las consecuencias negativas de esta residualidad, los aspectos legales y regulatorios del tema en los ámbitos nacional e internacional, así como

las metodologías analíticas más importantes que se emplean para su detección y control. A tal fin, se realizó una búsqueda estructurada del material bibliográfico impreso y los contenidos electrónicos hospedados en diferentes reservorios tales como *Pubmed*® (*The National Medical Library*), *Science Direct*® (Elsevier), *Scopus*® (Elsevier), *Scielo*® (BIREME Biblioteca Regional de Medicina), y *Google*® (Alphabet Inc., Menlo Park, California, Estados Unidos). Asimismo, se revisaron tesis, resoluciones, decretos, boletines e informes que recopilan datos y normativas acerca de esta problemática, y que se custodian en el Centro de Información del Instituto de Higiene, Epidemiología y Microbiología de La Habana.

Sobre la presencia de residuos de medicamentos en los alimentos

Es la responsabilidad de los Gobiernos y los Estados que lleguen a cada hogar los alimentos necesarios para un desarrollo físico motor saludable y la sostenibilidad del proceso alimentario, respondiendo de esta manera a uno de los Objetivos del Desarrollo Sostenible (ODS) de las Naciones Unidas, que es “Poner fin al hambre”.²⁸ Sin embargo, la alimentación es un fenómeno complejo que depende de numerosos factores, entre los que cuales se encuentran la disponibilidad de alimentos, la accesibilidad económica, y los hábitos alimentarios.²⁹ La condición de un país como “en vía de desarrollo” hace que el fenómeno alimentario se agrave, tanto desde el punto de vista económico como de la salud.²⁸

La necesidad de una mayor disponibilidad de alimentos ha dado lugar a la intensificación de la actividad de los sistemas de producción agropecuarios, y en particular la producción ganadera, lo que ha traído como consecuencia que los animales

destinados a la producción de alimentos puedan verse expuestos a enfermedades de diversa índole, y por ende, se hace imperativo un mayor empleo de medicamentos como los antimicrobianos, los anabólicos y los antiparasitarios, cuyos principios activos y/o metabolitos y los productos de su biotransformación pueden dejar residuos en los alimentos derivados de estos animales.^{14,30} Por otra parte, los productores pecuarios, con el objetivo de lograr mayores beneficios de sus productos y aumentar el peso del animal en el menor tiempo posible, mejorando así la ganancia de masa muscular y la producción de leche, recurren al uso de fármacos como los antibióticos, y de anabólicos (hormonales y no hormonales) como promotores de crecimiento.^{15,31}

El promotor del crecimiento (como lo indica su definición) es un aditivo no esencial para la función biológica del animal, pero que ejerce un efecto positivo en la aceleración del crecimiento de los animales, y la eficiente conversión del alimento en peso corporal.³² En el grupo de los promotores del crecimiento se encuentran los antimicrobianos,³³ los anabólicos naturales y sintéticos,³⁴ y algunos alimentos transgénicos.³⁵ Los antibióticos actúan como promotores del crecimiento básicamente modificando la biota microbiana intestinal, disminuyendo primeramente los microorganismos causantes de enfermedades subclínicas, y reduciendo después la biota natural (léase autóctona) que compete con el huésped por los nutrientes.³³ Es por ello (entre otras razones) que los antibióticos suelen mejorar la productividad agropecuaria a la vez que disminuyen la mortalidad en los animales tratados.

La mayoría de los anabolizantes pueden conseguir el aumento del ritmo de crecimiento, el incremento de la masa muscular (a través de la mejoría de los índices de conversión), los cambios en la

distribución de la grasa corporal, el mejoramiento del apetito y el aumento de la capacidad muscular de trabajo (entre otros efectos) de acuerdo con la especie animal, la vía de administración, y la dosis empleada. Otros promotores del crecimiento intervienen en la retención de líquidos por el animal, aspecto aún más desfavorable por cuanto de esta manera se incurre en delitos de fraude alimentario.³⁵

El uso de antiparasitarios como promotores del crecimiento no está suficientemente justificado.³⁶ Sin embargo, debido a que actúan de manera similar a los antibióticos, y gracias a la nueva forma de administración desarrollada en los últimos años (conocida como *pour-on*), los antiparasitarios han propiciado un importante incremento en la producción de carne y leche en las especies ganaderas.³⁷ Los benzimidazoles³⁸ y las avermectinas³⁹ constituyen ejemplos típicos de los antiparasitarios empleados como promotores del crecimiento. Por estas razones, los ganaderos también hacen uso indiscriminado de estos medicamentos.

Si bien el uso de medicamentos se ha vuelto esencial para la crianza de los animales en las vertientes profilácticas y terapéuticas, y también como promotores de crecimiento, es necesario tener en cuenta que, si bien ha favorecido el incremento productivo en la industria ganadera, es también responsable de la aparición de efectos indeseables sobre los ecosistemas, la salud humana, y la animal.⁴⁰⁻⁴¹ En la actualidad existe un considerable aumento de las enfermedades transmitidas por los alimentos en los que intervienen, entre otros, los residuos de los medicamentos de uso veterinario.⁴²⁻⁴³ Este panorama pone en evidencia el manejo indiscriminado de los fármacos durante las prácticas pecuarias y el incumplimiento de los tiempos de retiro del uso de los mismos. En este sentido, las malas prácticas pecuarias exponen a los consumidores a la ingestión de las propias

sustancias, o sino, de los residuos,⁴⁴ en cualquier caso, todos ellos con efecto potencialmente tóxico para la salud a corto, mediano o largo plazo.⁴⁵ Existen evidencias de que estas sustancias pueden causar resistencia antimicrobiana (RAM),⁴⁶ resistencia a los parásitos, anafilaxis, desórdenes metabólicos, intoxicaciones, genotoxicidad,⁴⁷ carcinogénesis,⁴⁸ y anemias aplásicas y carenciales; entre otros perjuicios. En este particular, los antimicrobianos, los antiparasitarios externos y los anabólicos se han convertido en los fármacos de mayor registro de reacciones adversas.⁴⁹⁻⁵⁰ A causa de esto, los países de la Unión Europea y Cuba, entre otros, han limitado el uso de los mismos en animales de cría destinados para el consumo humano a aplicaciones terapéuticas solamente, y bajo estricto control por parte de personal veterinario, a la vez que se ha prohibido explícitamente como promotores del crecimiento.

El desarrollo de RAM en los animales de crianza, como resultado del tratamiento de manera irracional con antimicrobianos, genera la persistencia de patógenos que pueden ser transmitidos al hombre y al medio ambiente.⁵¹ Entre las bacterias más resistentes reportadas se encuentran *Salmonella*, *Campylobacter*, *Enterococcus* y *Escherichia coli*. Se contabilizan coliformes con resistencia a las tetraciclinas (en particular la oxitetraciclina). Por su parte, el consumo de alimentos que contienen residuos de antibióticos puede alterar la biota intestinal natural en los seres humanos, mientras que sobreexpone los microorganismos patógenos, lo que aumenta el riesgo del sujeto de enfermar.⁵²⁻⁵³ Se conoce que la oxitetraciclina puede generar alteraciones en el depósito de calcio en los huesos,⁵⁴ el cloranfenicol se asocia con la aparición de anemias,⁵⁵ y los beta-lactámicos y las cefalosporinas pueden originar alergias.⁵⁶ Otros antimicrobianos como los

nitrofuranos han sido prohibidos por sus efectos cancerígenos y mutagénicos.⁵⁷

Por otro lado, la mayor cantidad de los reportes sobre los efectos dañinos de los antiparasitarios, a pesar de la resistencia que pueden provocar a los parásitos, y los daños del sistema nervioso central reportados después del uso de avermectinas, se refieren a los efectos negativos para el medio ambiente, fundamentalmente en el probable papel que pueden jugar en la eliminación de las poblaciones de insectos beneficiosos.⁵⁸⁻⁵⁹

Se ha observado una acentuación de los olores del estiércol en los animales tratados con ivermectina, lo cual aumenta el interés de los insectos coprófagos por colonizar las excretas, e incrementa así la supervivencia de los mismos.⁶⁰ Se ha evidenciado, además, un incremento de los tiempos de descomposición de las excretas de los animales tratados, lo cual aumenta la contaminación ambiental.⁶⁰ Lo anteriormente expuesto apunta hacia los efectos dañinos que algunos medicamentos veterinarios pueden tener sobre especies importantes para los ecosistemas, dentro de los cuales, además de los ya mencionados, se encuentran los coleópteros, los dípteros y los anélidos. La presencia de residuos de fármacos ocasiona desequilibrios en el sistema de las praderas y modificaciones de los ecosistemas.⁶¹

Dentro de los antiparasitarios se incluyen los de uso externo, los cuales están indicados para el control de insectos y ácaros mediante procedimientos de aplicación externa.⁶² Estos antiparasitarios externos abarcan una gran cantidad de compuestos químicos, como los organoclorados, los organofosforados, los carbamatos, las formamidinas, los piretroides, los fenilpirazoles, y los cloronicotínicos. La principal amenaza de toxicidad de estos antiparasitarios externos radica en la necesidad que sienten los productores de incrementar el uso de estas sustancias (en cuanto a dosis y frecuencia de aplicación)

por la amenaza de la resistencia de los parásitos externos a tales medicamentos.

Entre los anabólicos, el Clembuterol es el principal fármaco sobre el cual se han reportado reacciones adversas en humanos por el consumo de carnes contaminadas. En España y Francia se reportó que el consumo de hígado de ternera que contenía residuos de Clembuterol generó temblores musculares, taquicardia, fiebre, dolor de cabeza, náuseas, vómitos y estados nerviosos.⁶⁵⁻⁶⁶ Por otro lado, los estudios *in vitro* han demostrado la ruptura del ADN y el daño oxidativo que el 17- β estradiol puede provocar.⁶⁷ De hecho, se considera que esta hormona tiene efectos genotóxicos. Por citar solo un ejemplo, se conoce que el 17- β estradiol ocasiona la proliferación de células cancerígenas mamarias. Por su parte, la testosterona tiene efectos adversos en la próstata, y también se considera potencialmente embriotóxico.⁶⁸

La somatotropina recombinante es la contraparte biotecnológica de la hormona del crecimiento (GH del inglés *Growth Hormone*), y se ha empleado como promotor del crecimiento en animales de crianza. La utilización de la somatotropina recombinante ha sido relacionada con posibles efectos adversos, donde se destacan el desarrollo de cáncer y Diabetes mellitus, probablemente por el aumento en los tejidos diana del factor de crecimiento parecido a la insulina tipo I (IGF-1).⁶⁹

Dos drogas incluidas en el grupo de los estilbénicos han sido empleadas también como promotores del crecimiento de animales de crianza, a saber, el Dietilestilbestrol (DES) y el Dienestrol.⁷⁰ Sin embargo, hoy se encuentran prohibidas en casi todo el mundo por su alta acción estrogénica. En 1971 el DES fue catalogado como un cancerígeno humano que podría provocar cáncer de la vagina, el cuello del útero y (muy probablemente) la mama, después de haber sido aplicado en los 1960s para prevenir la ocurrencia de abortos

espontáneos.⁷¹ Todavía, años más tarde, los investigadores siguen reportando la incidencia elevada del cáncer del cérvix y la vagina en niñas y adolescentes expuestas al DES en la etapa prenatal. En el 2004 la Organización Mundial de la Salud (OMS) presentó un boletín farmacéutico con reportes de la relación entre el DES y el adenocarcinoma de órganos genitourinarios femeninos, junto con otras reacciones adversas reportadas desde los 1970s.⁷² Por tal razón, y con el objetivo de disminuir el riesgo de exposición a los residuos del metabolismo del DES, el uso de esta droga en la Medicina veterinaria fue terminado.⁷³

En este mismo orden de ideas, es importante destacar los daños colaterales en el marco económico, y la subsiguiente afectación del comercio exterior, las exportaciones y el turismo que provocan las producciones agropecuarias que no cumplen con las exigencias comerciales de inocuidad. También se debe mencionar la repercusión que tiene la presencia de residuos de fármacos (en particular los antibióticos) en los procesos tecnológicos de la industria láctea,⁷⁴ sobre todo en la producción de yogures y quesos; así como en la industria cárnica debido a la presencia de necrosis de tejidos y hematomas en los sitios de aplicación de los medicamentos.⁷⁵ Por su parte, la industria farmacéutica se ha visto obligada a invertir elevadas sumas de dinero en la investigación y desarrollo de nuevos medicamentos para combatir la resistencia a antimicrobianos (RAM) que hoy muestran patógenos que antes eran sensibles a los antibióticos existentes.⁷⁶⁻⁷⁸

Por consiguiente, la presencia de residuos de medicamentos en los alimentos productos de la actividad agropecuaria está condicionada por tres orígenes. En el primero de los casos, los residuos de los medicamentos aparecerían como el producto de los utilizados con fines terapéuticos o profilácticos en el control de las enfermedades de los animales destinados

para el consumo, debido al incumplimiento de las buenas prácticas pecuarias si no se respeta el tiempo de retiro, o si se utiliza en dosis superiores a las terapéuticas. El segundo origen provendría del tratamiento del ganado con fármacos para lograr un mayor rendimiento productivo como el incremento en la ganancia de peso y una mayor producción de leche. El tercero de los orígenes se explicaría de la contaminación ambiental generada por la presencia de los residuos de estos medicamentos en las excretas, la sangre y otros fluidos biológicos de los animales tratados; así como desechos sólidos bajo la forma de jeringuillas y envases del medicamento, los cuales contaminan suelos de cultivo y aguas de regadío, y los cultivos por transferencia. El peligro de estos residuos para la salud humana aumenta si se tiene en cuenta que éstos pueden aparecer, además de, en las carnes y los productos elaborados con éstas; también en verduras, hortalizas, frutas, y otras cosechas. La ingestión acumulada de estas sustancias tóxicas puede alterar el estado de salud de los consumidores, y los trastornos pueden recorrer desde la toxicidad aguda hasta la intoxicación crónica, todo ello de acuerdo con el tipo de residuo, el tiempo de exposición, la cantidad ingerida, la susceptibilidad y vulnerabilidad del consumidor, y la predisposición genética, entre otros factores contribuyentes. De ahí que la inocuidad y la seguridad de los alimentos se vean seriamente comprometidas por la presencia de estos residuos tóxicos para la salud, aspecto de preocupación mundial porque cada día aumenta el número de las enfermedades asociadas a los alimentos.

Todas las razones antes expuestas han determinado que las entidades reguladoras, tanto nacionales como internacionales, impongan restricciones y prohibiciones respecto del uso de ciertos medicamentos de uso veterinario en los animales destinados para el consumo humano, así mismo

establecen los Límites Máximos de Residuos (LMR)⁷⁹ de estos medicamentos en los productos alimenticios y la Ingesta Diaria Admisible (IDA)⁸⁰ de los mismos, a fin de proveer al consumidor con un posible margen de seguridad. En este sentido, se hace necesario el monitoreo y control de estos residuos tóxicos para garantizar que la población no se exponga al consumo de estas sustancias y, por lo tanto, disminuir la incidencia de enfermedades asociadas a los alimentos.

Si bien en Cuba los conocimientos sobre la peligrosidad de los residuos de medicamentos en los alimentos de origen animal son aun relativamente escasos, cabe destacar el esfuerzo que se está haciendo para mejorar el conocimiento y percepción de esta problemática en los sectores gubernamental y estatal, agroindustrial, académico y científico, con el propósito final de llevar al país a una situación favorable respecto a la inocuidad y seguridad alimentaria que le permita enfrentar los desafíos que estos asuntos le plantea al país.¹⁹⁻²⁰ Sin embargo, lograr que el control de estos residuos de medicamentos en las diferentes matrices de alimentos sea una realidad expandida a todo el territorio nacional requiere disponer de importantes recursos económicos, tecnológicos y humanos. De ahí que la adopción de nuevas políticas sanitarias por sí solas no es suficiente para enfrentar esta problemática que afecta a tantos sectores de prioridad social y económica en el país como lo son la salud pública, la alimentación, la economía y el medio ambiente.

Instituciones y regulaciones internacionales involucrados en el control de los fármacos de uso veterinario y sus residuos en los alimentos

A nivel internacional existen diferentes organismos encargados de controlar el uso de los medicamentos veterinarios en

animales destinados para el consumo humano, y los aspectos legales del control de los residuos de ellos, garantizándose así la protección de tanto el consumidor como el medio ambiente. Entre estos organismos se destaca la comisión del *Codex Alimentarius*, que se encarga de proteger la salud de los consumidores, facilitar prácticas justas en el comercio de alimentos, y promover la coordinación de normas alimentarias acordadas por diversas organizaciones.⁸¹ Por su parte, el Programa Internacional de Seguridad de las Sustancias Químicas (IPCS por sus siglas en inglés de *International Program for the Safety of Chemical Substances*), establecido de conjunto por la OMS, la Organización Internacional del Trabajo (OIT) y el Programa de las Naciones Unidas para el Medio Ambiente (PNUMA); pauta las bases científicas para el uso seguro de los productos químicos.⁸² En este mismo sentido trabajan también el Comité mixto FAO/OMS de Expertos en Aditivos Alimentarios (JECFA por *Joint Experts Committee for Food Additives*) y la Administración de Alimentos y Drogas (FDA por sus siglas en inglés *Food and Drug Administration*) de los Estados Unidos.⁸³ La FDA, además de regular la fabricación y distribución de los medicamentos de uso veterinario a través del Centro de Medicina Veterinaria (del VMC por *Veterinary Medicine Center*), protege la salud de los consumidores garantizando la seguridad de los aditivos alimentarios, los productos cosméticos, y los medicamentos de uso humano y veterinario.⁸⁴ Por otro lado, la Agencia Europea de Medicamentos (EMA de *European Medicines Agency*) tiene la misión principal de proteger y promover la salud pública y animal mediante diversas actividades,⁸⁵ en tanto la Autoridad Europea para la Seguridad Alimentaria (EFSA por sus siglas en inglés de *European Food Safety Authority*) participa activamente en la evaluación del riesgo asociada a los alimentos.⁸⁶ Tanto el *Codex Alimentarius*

como la EMEA han elaborado sus propias listas de fármacos regulados, las cuales incluyen los límites máximos de residuos (LMR) para cada principio activo para cada especie animal (avícola, bovina, caprina, cunícola, ovina, piscícola y/o porcina); y en qué tejido o subproducto de ésta (leche, huevos, grasa, músculo, hígado o riñón) puede aparecer.

Como parte del enfrentamiento a esta problemática, la Organización Mundial de Sanidad Animal* evaluó la calidad de los servicios veterinarios en más de 130 países, solo para detectar que alrededor de 110 de ellos todavía no disponen de una legislación relativa a la importación, la fabricación, la distribución y el uso de productos veterinarios, incluidos los antimicrobianos.⁸⁷ La OIE, además, sostiene una colaboración tripartita con la OMS y la FAO en el desarrollo de un plan de acción contra la RAM bajo la perspectiva de “Una Sola Salud”.⁸⁸

El Parlamento Europeo ha emprendido acciones para prohibir el uso de medicamentos veterinarios con otros fines que no sean terapéuticos. La Directiva 96/22/CE fue la primera en recomendar a los Estados miembros de la Unión Europea la prohibición de la administración en animales de cría de aquellas sustancias que tengan, entre otras características y propiedades, efectos estrogénico, androgénico y/o progestagénico, como el 17- β estradiol, la testosterona, la progesterona, el Acetato de trembolona, el Zeranol y el Acetato de melengestrol.⁸⁹ La administración de estas sustancias a los animales estaría autorizada exclusivamente con fines terapéuticos, o para tratamientos zootécnicos de acuerdo con las disposiciones de la propia directiva.⁸⁹ La Directiva 96/22/CE también extendió la prohibición de uso a las sustancias con

acción β -agonista, o que pudieran afectar la función de la glándula tiroides.⁸⁹ Las disposiciones y resoluciones de la Directiva 96/22/CE fueron después reforzadas, ampliadas y enmendadas mediante las 2003/74/CE⁹⁰ y 2008/97.⁹¹ La Directiva 96/22/CE fue acompañada de la 96/23/CE que estableció los requerimientos y acciones para el monitoreo en animales vivos y productos derivados de la actividad agropecuaria de varios medicamentos veterinarios y de sus residuos.⁹²

Regulaciones cubanas sobre el uso de los medicamentos veterinarios

En concordancia con los esfuerzos internacionales para la regulación y el control de los residuos de medicamentos en productos alimenticios, Cuba ha trabajado en el desarrollo e implementación de regulaciones relativas a la importación, la fabricación, la distribución y el uso de productos veterinarios, incluidos los antimicrobianos.⁹³ A diferencia de otros países, en el país existe una política integral de inocuidad de los alimentos. Por otra parte, Cuba es uno de los 168 países que pertenecen a la comisión del *Codex Alimentarius*, así como también a la FAO y la OMS; y trabaja de conjunto con estas instituciones internacionales en el enfrentamiento de la problemática y la redacción de las regulaciones relativas a los residuos de medicamentos, aunque ya desde hace algunos años el país ha diseñado y aprobado sus propias directrices reguladoras.

Entre las normativas vigentes en Cuba para el control de los residuos de medicamentos en los alimentos se encuentra la Resolución 881 “Reglamento de Buenas Prácticas de Almacenamiento, Distribución y Expendio de Productos Veterinarios”,⁹⁴ emitida por el Ministerio de la Agricultura (MINAG) en el año 2012, y que unificó las anteriores resoluciones número 50 sobre las “Buenas Prácticas de Uso de

* Reconocida en todas partes por sus siglas OIE del francés *Office International des Epizooties*. Para más detalles: Consulte: <https://www.oie.int/>.

Antimicrobianos en la Producción Animal” (2008), y la número 33 sobre el “Reglamento para el funcionamiento de farmacias veterinarias subordinadas al Ministerio de Comercio Interior” (2012), del Directorio General del Instituto de Medicina Veterinaria (IMV).

La Resolución 881 establece, entre otros aspectos, que los medicamentos antimicrobianos se empleen en aplicaciones de la Medicina veterinaria bajo la prescripción de un médico veterinario. La resolución se extiende para señalar que los veterinarios deben prescribir y/o aplicar solo aquellos antimicrobianos registrados | autorizados por la Dirección de Sanidad Animal (DSA) del MINAG, y que los mismos se deben prescribir solo en las infecciones provocadas por bacterias que sean sensibles al antibiótico. Los antibióticos de importancia crítica se usarán en la Medicina veterinaria después de una evaluación de riesgo por el profesional actuante, se conservarán a la temperatura indicada en el rotulado, y se respetará el período de retiro aprobado en el Registro Sanitario. Además, la Resolución 881 prescribe que se registrarán los productos antimicrobianos utilizados con el nombre comercial, la dosis, la cantidad, y la vía de administración; y la especie animal, fecha de la administración, e identidad del animal, todo ello a los fines de control, supervisión y verificación. El registro se mantendrá el tiempo que fije la normativa existente y/o el profesional veterinario actuante. El reporte de las cantidades usadas de antimicrobianos según las especies y vías de administración se realizará con la frecuencia que indique la autoridad competente. La Resolución 881 recoge también las responsabilidades de la industria farmacéutica veterinaria, los criadores de animales, los distribuidores tanto mayoristas como minoristas, y los fabricantes de alimentos para animales.

Por su parte, la norma cubana NC 1097:2015 “Buenas Prácticas de Uso de

Productos Veterinarios”, emitida por la Oficina Nacional de Normalización (ONN) contiene los medicamentos autorizados para uso en aplicaciones veterinarias,⁹⁵ y dedica un espacio a la resistencia antimicrobiana (RAM). Tales medicamentos se muestran en la Tabla 1. De forma complementaria, la norma cubana NC 604:2021 “Límites máximos de residuos (LMR) y recomendaciones sobre la gestión de riesgos (RGR) para residuos de medicamentos veterinarios en los alimentos”[†] establece los LMR permitidos en los alimentos de estos medicamentos, así como los ingresos diarios admisibles (IDA).⁹⁶ Por otro lado, algunos anabólicos como el Zeranol (un estrógeno sintético) y el Acetato de trembolona se pueden emplear como promotores de crecimiento animal. Mientras, la norma NC 893:2012 “Directrices para el diseño y la implementación de programas nacionales reglamentarios de aseguramiento de inocuidad alimentaria relacionados con el uso de medicamentos veterinarios en los animales destinados a la producción de alimentos” pautan la construcción y gestión de programas para el aseguramiento de la inocuidad de los alimentos de origen animal, junto con las acciones de supervisión del uso de medicamentos veterinarios en los animales de crianza.⁹⁷

[†] Sustituye a la norma NC 604:2012 denominada “Residuos de medicamentos veterinarios en alimentos de origen animal, requisitos sanitarios generales, de carácter obligatorio”.

Tabla 1. Fármacos regulados, registrados y permitidos su uso por el IMV en Cuba en correspondencia con el *Codex Alimentarius*.

Grupo farmacológico	Fármacos aceptados por el <i>Codex Alimentarius</i>	Fármacos incorporados por la norma NC 604:2021
Antimicrobianos	Bencilpenicilina Ceptiofur Clortetraciclina Dihidroestreptomicina Espiramicina Estreptomicina Flumequina, Gentamicina Lincomicina Neomicina Oxitetraciclina Sarafloxacin Sulfadimidina Tetraciclina Tilmicosin	Bencilpenicilina Procaína Danofloxacino Avilamicina Colistín Narasina Monecina
Antihelmínticos	Abamectina Albendazol Closantel, Doramectin Eprinomectín Febantel, Fenbendazol Flubendazol Ivermectina Levamisol Moxidectin Oxfendazole Thiabendazol Triclabendazol	Pirlimicina
Antiprotozoarios	Diclazuril Imidocarb Nicarbacina	
Tripanocidas	Diminazina Isometamidio	
Insecticidas		Cipermetrina α -Cypermetrina Ciflutin Cihalotrin Deltametrín Dicliclanil Fluazuron Fixim Triclorfón
Anabólicos hormonales	17 β -estradiol Progesterona Somatotropina Testosterona	
Anabólicos no hormonales	Acetato de trembolona Zeranol	Acetato de melengestrol Dexametasona
Anabólicos β 2-agonistas	Clembuterol	

Por último, dentro del cuerpo legislativo promulgado en Cuba para el uso correcto de los medicamentos veterinarios se encuentran las Resoluciones números 47/2012 y 3/2015 del Director General del Instituto de Medicina Veterinaria (IMV) de Cuba.⁹⁸⁻⁹⁹ La Resolución 47/2012 prohíbe tanto el uso de antimicrobianos en su papel de promotores de crecimiento como también el uso profiláctico de tales medicamentos en dosis inferiores a las terapéuticas. La Resolución 47/2012 prohíbe asimismo el registro, y por lo tanto, el uso en animales productores de alimentos de aquellos antimicrobianos a los cuales el *Codex Alimentarius* no le ha determinado, por razones de seguridad en las personas, ni una IDA ni tampoco un LMR, antimicrobianos entre los cuales estarían el cloranfenicol y algunos de los incluidos en los nitroimidazoles como el Metronidazol.

Por su parte, la Resolución 3/2015 ratifica la prohibición promulgada en la anteriormente citada sobre el uso de antimicrobianos como promotores del crecimiento, el uso profiláctico de los mismos a dosis inferiores a las metas terapéuticas, y el registro y uso en animales de crianza de antibióticos para los cuales no se tengan ni IDA ni LMR. Sin embargo, la Resolución 3/2015 permite el uso de antimicrobianos como mejoradores del desempeño del animal durante los primeros días de nacido.

No obstante los recursos legislativos y normativos reseñados, no existe un seguimiento riguroso de los límites máximos admisibles de los residuos de los medicamentos veterinarios en alimentos de origen animal que se producen en Cuba. Quizás esta insuficiencia pueda explicarse (en parte) porque Cuba no es un país exportador de alimentos, salvo en algunos renglones muy específicos, y por consiguiente, no ha sido compulsada a desarrollar una cultura en este sentido. Es conocido que el mercado mundial impone

enormes presiones sobre los productores de alimentos en cuanto a los criterios de inocuidad y seguridad que rige la comercialización de los mismos.

Metodologías analíticas para la determinación de residuos de fármacos en alimentos de origen animal

Como es conocido de todos los especialistas del campo de la Química analítica, la cuantificación de las trazas de los residuos del principio activo de un fármaco, o (por la misma razón) los metabolitos de excreción del mismo, en matrices de tan variada composición y complejidad como los alimentos, resulta todo un reto metodológico y operacional. Las cada vez más exigentes regulaciones nacionales e internacionales, y las necesidades de una mayor sensibilidad, reproducibilidad y robustez (junto con costos controlados) han llevado al desarrollo de nuevas generaciones de métodos analíticos para la identificación y cuantificación de la presencia de residuos de fármacos (y otros tóxicos) en los alimentos.

Se dispone de todo un espectro de métodos analíticos con diferentes fundamentos y características operacionales,¹⁰⁰ pero las técnicas cromatográficas,¹⁰¹⁻¹⁰² inmunoquímicas¹⁰³⁻¹⁰⁴ y microbiológicas¹⁰⁵ son las más empleadas. Los métodos cromatográficos de alta resolución sobre fases estacionarias gaseosas (CGAP)¹⁰⁶ o líquidas (CLAP)¹⁰¹⁻¹⁰² son los reconocidos oficialmente por los laboratorios nacionales de referencia. La separación de las sustancias se combina con la detección en el eluato mediante fluorescencia molecular, lo que provee límites de detección aceptables para el trabajo cotidiano. Para determinaciones analíticas más sensibles se dispone de métodos de CGAP acoplados a espectrometría de masas con simple, doble o triple cuadrupolo. Si bien estas técnicas son caras, complejas,

tecnológicamente demandantes, y requieren por lo tanto de un personal altamente capacitado, son capaces de satisfacer las metas de límites de detección que requieren las exigencias actuales.¹⁰⁷⁻¹⁰⁸

Entre las técnicas inmunoquímicas más empleadas se encuentran los enzima-inmunoensayos (EIA) y los radioinmunoensayo (RIA).¹⁰⁹⁻¹¹¹ La sensibilidad analítica se asegura mediante la reacción entre el compuesto químico a detectar y un anticuerpo específico en un medio acuoso y la revelación de las cantidades presentes mediante métodos radioisotópicos, fluorescentes y quimioluminiscentes. La evolución de los sistemas de detección inmunológicos ha hecho posible la aparición de métodos inmunocromatográficos sobre fase sólida, y con ello, el diagnóstico de la presencia del compuesto de interés mediante biosensores.¹¹²

En lo que respecta en particular a la cuantificación de los residuos de antibióticos, se han desarrollado técnicas microbiológicas que permiten la determinación *in vitro* de la concentración mínima inhibitoria (CMI) del antimicrobiano en cultivos bacterianos, y la simulación *in vivo* de modelos intestinales para examinar la farmacodinámica y la farmacocinética del mismo.¹¹³⁻¹¹⁷

CONCLUSIONES

A pesar del empeño de las instituciones internacionales y nacionales para erradicar el uso irracional de antibióticos (y otros medicamentos veterinarios) en las diferentes líneas de crías de interés para el sector agroalimentario, persiste la presencia de los residuos tóxicos en alimentos como el pollo, el huevo, las carnes, el pescado, la miel de abejas, la leche y otros productos agropecuarios destinados al consumo humano. Concurrentemente, se ha acumulado un abundante caudal de evidencias sobre el daño potencial que tales

residuos tóxicos acarrear para la salud humana, aspectos todos éstos que laceran la inocuidad y seguridad de los alimentos. Todo lo anteriormente dicho muestra el camino que queda por andar en el enfrentamiento de esta problemática de repercusiones globales negativas. Las normativas vigentes en Cuba prohíben el uso de antimicrobianos como promotores de crecimiento, regulan las Buenas Prácticas Pecuarias y establecen los límites máximos de residuos en los alimentos de origen animal, entre otros aspectos. Sin embargo, la ausencia | insuficiencia de las políticas y mecanismos de supervisión y control de todos los actores involucrados en la producción agropecuaria abre brechas para el uso de sustancias no permitidas, o el empleo de los mismos en cantidades superiores a los límites recomendados.

EPÍLOGO

En el año 2019 la Presidencia de la República de Cuba anunció el “Programa Nacional por la Seguridad Alimentaria y la Educación Nutricional”, a fin de concertar los esfuerzos de todos los actores involucrados en la producción, distribución y comercialización de alimentos, a la vez que se pretende incidir en la población cubana para aminorar la carga de las enfermedades crónicas no transmisibles que se originan, en gran parte, en hábitos de alimentación no saludables.¹¹⁸ La conducción de este programa de seguro conllevará un replanteamiento de toda la actividad legislativa y regulatoria sobre el uso de medicamentos veterinarios en la producción agropecuaria.

SUMMARY

A food is said to be innocuous and safe if it is free of substances that can harm the health of the consumer at any level of exposure. In the agricultural industry different substances are

used such as pesticides, ripeners, growth promoters, medicines (among others) that are administered to fruits, vegetables and farmed animals destined for human consumption, in order to obtain better profits from their products. Although this purpose has been achieved, it should not be overlooked use of these substances might cause unfavorable effects through the presence in foods of residues generating damages to health. The present work reviews the affectation of food innocuity and safety that might be caused by residues of drugs for veterinary use in foods of animal origin, the analytical methodologies for their detection, and regulations currently in place in Cuba for controlling the presence of such residues. To that end, articles printed in periodical specialized journals and digital contents hosted in informational networks were reviewed. In spite of the efforts of the international and national institutions aimed to eradicating the irrational use of drugs in the different breeding lines of interest for the agrifood sector, the residues of drugs for veterinary use still persists in highly-consumed foods such as poultry, eggs, meats, fisheries, bee honey and milk. The impact of the presence of these residues should not be overlooked. Cantero Barroso D, Brown Vega W, González Álvarez M, Fernández Triana I, Valdez González AC. Food innocuity versus residues of drugs for veterinary use: an approximation to the current landscape. RCAN Rev Cubana Aliment Nutr 2021;31(1):236-257. RNPS: 2221. ISSN: 1561-2929.

Subject headings: Innocuity / Safety / Food / drug residues.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Käferstein FK, Motarjemi Y, Moy GG, Quevado F. Food safety: A worldwide public issue. En: International Food Safety Handbook. Routledge. New York: 2019. pp 1-20.
- Mandal R, Shi Y, Singh A, Yada RY, Pratap-Singh A. Food safety and preservation. Academic Press. Elsevier Ltd. Amsterdam [The Netherlands]: 2020. Pp 467-479.
- Hammoudi A, Hoffmann R, Surry Y. Food safety standards and agri-food supply chains: An introductory overview. Eur Rev Agric Econom 2009; 36:469-78.
- Food and Agriculture Organization of the United Nations. Food safety risk management. Evidence-informed policies and decisions considering multiple factors. FAO guidance materials. Rome: 2017. Disponible en: <http://www.fao.org/3/i8240en/I8240EN.pdf>. Fecha de última visita: 2 Octubre del 2020.
- Martin W. Agricultural trade and food security. Report number 1744. Policy Center for the New South. Rome: 2017. Disponible en: <https://ideas.repec.org/p/ocp/ppaper/pb-1744.html>. Fecha de última visita: 2 Octubre del 2020.
- Chassy BM. Food safety risks and consumer health. New Biotechnol 2010;27(5):534-44. Disponible en: <http://doi:10.1016/j.nbt.2010.05.018>. Fecha de última visita: 2 Octubre del 2020.
- Vågsholm I, Arzoomand NS, Boqvist S. Food security, safety, and sustainability-Getting the trade-offs right. Front Sustainable Food Syst 2020;4:16. Disponible en: <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fsufs.2020.00016/full>. Fecha de última visita: 2 Octubre del 2020.
- Rojas AC. A global public good: The linkage between veterinary medicine and the sanitary management of food hygiene. Am J Industr Business Manag 2013;3:507-13.
- Bratu I, Georgescu C. Protection and food safety. The management of contamination incidence in food processing sectors. Calitatea 2014;15: 100-2.

10. Focker M, van der Fels-Klerx HJ. Economics applied to food safety. *Curr Op Food Sci* 2020;36:18-23. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.cofs.2020.10.018>. Fecha de última visita: 18 de Diciembre del 2020.
11. Berners-Lee M, Kennelly C, Watson R, Hewitt CN. Current global food production is sufficient to meet human nutritional needs in 2050 provided there is radical societal adaptation. *Elem Sci Anth* 2018;6(1):0-0. Disponible en: <https://online.ucpress.edu/elementa/article-abstract/doi/10.1525/elementa.310/11283>. Fecha de última visita: 8 de Octubre del 2020.
12. Schneider UA, Havlík P, Schmid E, Valin H, Mosnier A, Obersteiner M; *et al.* Impacts of population growth, economic development, and technical change on global food production and consumption. *Agricultural Systems* 2011;104:204-21.
13. Garcia SN, Osburn BI, Cullor JS. A one health perspective on dairy production and dairy food safety. *One Health* 2019;7:100086. Disponible en: <http://doi:10.1016/j.onehlt.2019.100086>. Fecha de última visita: 8 de Octubre del 2020.
14. Barkema HW, von Keyserlingk MA, Kastelic JP, Lam TJGM, Luby C, Roy JP; *et al.* Changes in the dairy industry affecting dairy cattle health and welfare [Invited review]. *J Dairy Sci* 2015;98: 7426-45.
15. Moreno L, Lanusse C. Specific veterinary drug residues of concern in meat production. En: *New aspects of meat quality*. Woodhead Publishing. Chicago: 2017. pp 605-627.
16. Maron DF, Smith TJ, Nachman KE. Restrictions on antimicrobial use in food animal production: An international regulatory and economic survey. *Globalization Health* 2013;9:1-11.
17. Bártíková H, Podlipná R, Skálová L. Veterinary drugs in the environment and their toxicity to plants. *Chemosphere* 2016;144:2290-301.
18. Ronquillo MG, Hernandez JCA. Antibiotic and synthetic growth promoters in animal diets: Review of impact and analytical methods. *Food Control* 2017;72:255-67.
19. Avello Oliver E, Silveira Prado EA, Peña Rodríguez FI, Camacho Escandón MC, Arce González MÁ. Fármaco-vigilancia con especial referencia a la situación en Cuba. Parte I. *REDVET Rev Electr Vet* 2009;10(4):1-20. Disponible en: <https://www.redalyc.org/pdf/636/63611961021.pdf>. Fecha de última visita: 8 de Octubre del 2020.
20. Avello Oliver E, Silveira Prado EA, Peña Rodríguez FI, Camacho Escandón MC, Arce González MÁ. Fármaco-vigilancia con especial referencia a la situación en Cuba. Parte II. *REDVET Rev Electr Vet* 2009;10(4):1-30. Disponible en: <https://www.redalyc.org/pdf/636/63611961022.pdf>. Fecha de última visita: 8 de Octubre del 2020.
21. Hernández-Rodríguez R, Armenteros-Amaya M, Silvera-Segura K. Caracterización de la cadena de producción láctea en cuatro provincias de Cuba. Generalidades y descripción del contexto externo (I). *Rev Salud Animal* 2020;42(1):0-0. Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0253-570X2020000100003. Fecha de última visita: 8 de Octubre del 2020.

22. Armenteros-Amaya M, Hernández-Rodríguez R, Silvera-Segura K. Caracterización integral de la cadena de producción láctea en cuatro provincias de Cuba. Factores intrínsecos y aprendizajes del estudio (II). *Rev Salud Animal* 2020;42(3):0-0. Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?pid=S0253-570X2020000300004&script=sci_arttext&tlng=en. Fecha de última visita: 9 de Octubre del 2020.
23. Escobar A, Faure R, Sosa D, Betancourt A, Hernández D. Aplicación del HPLC en el establecimiento del período de latencia de la oxitetraciclina en músculo de camarón (*Litopenaeus vannamei*) en un sistema de producción semi-intensivo en Cuba. *Rev Salud Animal* 2010;32: 97-105.
24. Martínez-Vasallo A, Ribot-Enríquez A, Villoch-Cambas A, Montes de Oca N, Remón-Díaz D, Ponce-Ceballos P. Calidad e inocuidad de la leche cruda en las condiciones actuales de Cuba. *Rev Salud Animal* 2017;39:51-61.
25. Hernández-Barrera JC, Merchán MA, Prada-Quiroga CF. Impacto del uso de antimicrobianos en medicina veterinaria. *Ciencia Agricultura* 2017; 14:27-38.
26. Ramos-Alvarino C. Comportamiento de los indicadores sanitarios y ecotoxicológicos de las aguas residuales con trazas de medicamentos. *Rev Cubana Química* 2013;25:180-205.
27. Kivits T, Broers HP, Beeltje H, Van Vliet M, Griffioen J. Presence and fate of veterinary antibiotics in age-dated groundwater in areas with intensive livestock farming. *Environmental Pollution* 2018;241: 988-98.
28. Fondo de Naciones Unidas para la Infancia. Estado mundial de la infancia 2019. Niños, alimentos y nutrición. Crecer bien en un mundo en transformación. UNICEF. Geneva: 2020. Disponible en: <https://www.unicef.org/es/informes/estado-mundial-de-la-infancia-2019>. Fecha de última visita: 11 de Octubre del 2020.
29. Fondo de Naciones Unidas para la Agricultura y la Alimentación. El estado de la seguridad alimentaria y la nutrición en el mundo 2020. Transformación de los sistemas alimentarios para que promuevan dietas asequibles y saludables. FAO. Geneva: 2020. Disponible en: <http://www.fao.org/publications/sofi/2020/es/>. Fecha de última visita: 11 de Octubre del 2020.
30. Amadori M, Zanotti C. Immunoprophylaxis in intensive farming systems: The way forward. *Vet Immunol Immunopathol* 2016;181:2-9.
31. Teillant A, Brower CH, Laxminarayan R. Economics of antibiotic growth promoters in livestock. *Annu Rev Resour Econ* 2015;7:349-74.
32. Reig M, Toldrá F. Growth promoters. En: *Handbook of muscle foods analysis*. CRC Press. Londres: 2008. pp. 857-874.
33. Dibner JJ, Richards JD. Antibiotic growth promoters in agriculture: History and mode of action. *Poult Sci* 2005;84:634-43.
34. Stephany RW. Hormonal growth promoting agents in food producing animals. En: *Doping in sports: Biochemical principles, effects and analysis*. Springer. New York: 2010. Pp 355-367.
35. Fajardo-Zapata AL, Méndez-Casallas FJ, Molina LH. Residuos de fármacos anabolizantes en carnes destinadas al consumo humano. *Universitas Scientiarum* 2011;16:77-91.
36. Niewold TA. The nonantibiotic anti-inflammatory effect of antimicrobial growth promoters, the real mode of action? A hypothesis. *Poult Sci* 2007; 86:605-9.

37. Hao H, Cheng G, Iqbal Z, Ai X, Hussain HI, Huang L; *et al.* Benefits and risks of antimicrobial use in food-producing animals. *Front Microbiol* 2014;5:288. Disponible en: <http://doi:10.3389/fmicb.2014.00288>. Fecha de última visita: 19 de Octubre del 2020.
38. Lekagul A, Tangcharoensathien V, Yeung S. The use of antimicrobials in global pig production: A systematic review of methods for quantification. *Prev Vet Med* 2018;160:85-98. Disponible en: <http://doi:10.1016/j.prevetmed.2018.09.016>. Fecha de última visita: 19 de Octubre del 2020.
39. Shore L, Wershaw R. Organic compounds used in animal husbandry. En: *Hormones and pharmaceuticals generated by concentrated animal feeding operations*. Springer. New York NY: 2009. pp 115-123.
40. Beyene T. Veterinary drug residues in food-animal products: Its risk factors and potential effects on public health. *J Vet Sci Technol* 2016;7:1-7.
41. Hoelzer K, Wong N, Thomas J, Talkington K, Jungman E, Coukell A. Antimicrobial drug use in food-producing animals and associated human health risks: What, and how strong, is the evidence? *BMC Vet Res* 2017;13:1-38.
42. Ünüvar S. Microbial foodborne diseases. En: *Foodborne diseases*. Academic Press. Londres: 2018. Pp 1-31.
43. Dhama K, Rajagunalan S, Chakraborty S, Verma AK, Kumar A, Tiwari R, Kapoor S. Food-borne pathogens of animal origin-diagnosis, prevention, control and their zoonotic significance: a review. *PJBS Pak J Biol Sci* 2013;16:1076-85.
44. Falowo AB, Akimoladun OF. Veterinary drug residues in meat and meat products: Occurrence, detection and implications. En: *Veterinary medicine and pharmaceuticals*. IntechOpen. Zagreb: 2019. Disponible en: <http://doi:10.5772/intechopen.83616>. Fecha de última visita: 19 de Octubre del 2020.
45. Kyuchukova R. Antibiotic residues and human health hazard-review. *Bulgarian J Agri Sci* 2020;26:664-8.
46. Palma E, Tilocca B, Roncada P. Antimicrobial resistance in veterinary medicine: An overview. *Int J Mol Sci* 2020;21(6):1914. Disponible en: <http://doi:10.3390/ijms21061914>. Fecha de última visita: 19 de Octubre del 2020.
47. Isidori M, Lavorgna M, Nardelli A, Pascarella L, Parrella A. Toxic and genotoxic evaluation of six antibiotics on non-target organisms. *Sci Total Environ* 2005;346:87-98.
48. Halper J. Growth factors as active participants in carcinogenesis: A perspective. *Veterinary Pathology* 2010;47:77-97.
49. Woodward KN. Adverse reactions in humans following exposure to veterinary drugs. En: *Veterinary pharmacovigilance: Adverse reactions to veterinary medicinal products* [Editor: Woodward KN]. Blackwell Publishing Ltd. London: 2009. pp 475-515. Disponible en: <https://doi.org/10.1002/9781444322958.ch20>. Fecha de última visita: 20 de Octubre del 2020.
50. Siroka Z, Svobodova Z. The toxicity and adverse effects of selected drugs in animals- Overview. *Pol J Vet Sci* 2013;16(1):181-91. Disponible en: <http://doi:10.2478/pjvs-2013-0027>. Fecha de última visita: 20 de Octubre del 2020.
51. Dugassa J, Shukuri N. Review on antibiotic resistance and its mechanism of development. *J Health Med Nurs* 2017;1:1-17.
52. Devirgiliis C, Barile S, Perozzi G. Antibiotic resistance determinants in the

- interplay between food and gut microbiota. *Genes Nutrition* 2011;6: 275-84.
53. Schjørring S, Krogfelt KA. Assessment of bacterial antibiotic resistance transfer in the gut. *Int J Microbiol* 2011;2011:312956. Disponible en: <http://doi:10.1155/2011/312956>. Fecha de última visita: 19 de Octubre del 2020.
54. Odore R, De Marco M, Gasco L, Rotolo L, Meucci V, Palatucci AT; *et al.* Cytotoxic effects of oxytetracycline residues in the bones of broiler chickens following therapeutic oral administration of a water formulation. *Poult Sci* 2015; 94:1979-85.
55. Freitas DM, Silva HM. Aplasia medular correlacionada ao uso do Cloranfenicol. *Rev Cereus* 2016;8: 127-44. Disponible en: <http://www.ojs.unirg.edu.br/index.php/1/article/view/1065>. Fecha de última visita: 19 de Octubre del 2020.
56. Vardakas KZ, Kalimeris GD, Triarides NA, Falagas ME. An update on adverse drug reactions related to β -lactam antibiotics. *Expert Op Drug Safe* 2018;17_499-508.
57. Hiraku Y, Sekine A, Nabeshi H, Midorikawa K, Murata M, Kumagai Y, Kawanishi S. Mechanism of carcinogenesis induced by a veterinary antimicrobial drug, nitrofurazone, via oxidative DNA damage and cell proliferation. *Cancer Letters* 2004;215:141-50.
58. Strong L. Avermectins: A review of their impact on insects of cattle dung. *Bull Entomol Res* 1992;82:265-74.
59. Rabinowitz P, Conti L. Links among human health, animal health, and ecosystem health. *Annu Rev Public Health* 2013;34:189-204.
60. Fernandez C, Andrés MS, Porcel MA, Rodriguez C, Alonso A, Tarazona JV. Pharmacokinetic profile of ivermectin in cattle dung excretion, and its associated environmental hazard. *Soil Sediment Contamin* 2009;18:564-75.
61. Pecenka JR, Lundgren JG. Effects of herd management and the use of ivermectin on dung arthropod communities in grasslands. *Basic Appl Ecol* 2019;40:19-29.
62. Das SK. Mode of action of pesticides and the novel trends- A critical review. *Int Res J Agric Sci Soil Sci* 2013;3: 393-401.
63. Pleadin J, Vulić A, Perši N, Vahčić N. Clenbuterol residues in pig muscle after repeat administration in a growth-promoting dose. *Meat Sciences* 2010; 86:733-7.
64. Pena BS, Uribe A, Córdova-Izquierdo A, Michel AM. Clenbuterol residues in bovine feed and meat. *Res J Biol Sci* 2008;3:1444-5.
65. Kuiper HA, Noordam MY, van Dooren-Flipsen MMH, Schilt R, Roos AH. Illegal use of β -adrenergic agonists: European Community. *J Anim Sci* 1998; 76:195-207.
66. Valladares-Carranza B, Velázquez-Ordoñez V, Zamora-Espinosa JL, Aviles-Martínez JA, Zaragoza-Bastida A, Posadas-Sánchez MA. Implications of the use of clenbuterol hydrochloride in beef cattle. En: *Nutritional strategies of animal feed additives*. Nova Science Publishers Inc. New York: 2013. pp 185-196.
67. Knutsen HK, Alexander J, Barregård L, Bignami M, Brüschweiler B, Ceccatelli S; *et al.*; for the European Food Safety Agency Panel on Contaminants in the Food Chain (CONTAM). Risks for animal health related to the presence of zearalenone and its modified forms in feed. *EFSA J*;15(7):e04851. Disponible en: <http://doi:10.2903/j.efsa.2017.4851>. Fecha de última visita: 20 de Octubre del 2020.
68. Mlalila N, Mahika C, Kalombo L, Swai H, Hilonga A. Human food safety and

- environmental hazards associated with the use of methyltestosterone and other steroids in production of all-male tilapia. *Environm Sci Pollut Res* 2015;22:4922-31.
69. Zhao Y. Recombinant bovine somatotropin. En: IOP Conference Series: Earth and Environmental Science 2015;440(2):022034. IOP Publishing. Basel: 2015.
70. Fénichel P, Brucker-Davis F, Chevalier N. The history of Distilbène® (Diethylstilbestrol) told to grandchildren-The transgenerational effect. *Annal d'Endocrinol* 2015;76:253-9.
71. United States Food and Drug Administration. Certain estrogens for oral or parenteral use. Drugs for human use; drug efficacy study implementation. *Fed Regist* 1971;36 (217):21537-8.
72. Althuis MD, Fergenbaum JH, Garcia-Closas M, Brinton LA, Madigan MP, Sherman ME. Etiology of hormone receptor-defined breast cancer: A systematic review of the literature. *Cancer Epidemiol Prevent Biomarkers* 2004;13:1558-68.
73. Raun AP, Preston RL. History of diethylstilbestrol use in cattle. *J Anim Sci* 2002;80:1-7.
74. Fischer WJ, Schilter B, Tritscher AM, Stadler RH. Contaminants of milk and dairy products: Contamination resulting from farm and dairy practices. *Encyclopedia Dairy Sci* 2011;2:887-97.
75. Das AK, Nanda PK, Das A, Biswas S. Hazards and safety issues of meat and meat products. En: *Food safety and human health*. Academic Press. Londres: 2019. pp 145-168.
76. Watkins RR, Bonomo RA. Overview: Global and local impact of antibiotic resistance. *Infect Dis Clin North Am* 2016;30:313-22.
77. Mouton JW, Ambrose PG, Canton R, Drusano GL, Harbarth S, MacGowan A; *et al.* Conserving antibiotics for the future: New ways to use old and new drugs from a pharmacokinetic and pharmacodynamic perspective. *Drug Resistance Updates* 2011;14: 107-17.
78. Kostyanev T, Bonten MJM, O'Brien S, Steel H, Ross S, François B; *et al.* The Innovative Medicines Initiative's New Drugs for Bad Bugs programme: European public-private partnerships for the development of new strategies to tackle antibiotic resistance. *J Antimicrobial Chemotherapy* 2016; 71:290-5.
79. MacLachlan DJ, Mueller U. A refined approach to estimate exposure for use in calculating the Maximum Residue Limit of veterinary drugs. *Regulat Toxicol Pharmacol* 2012;62:99-106.
80. Galli CL, Marinovich M, Lotti M. Is the acceptable daily intake as presently used an axiom or a dogma? *Toxicol Letters* 2008;180:93-9.
81. Tritscher A, Miyagishima K, Nishida C, Branca F. Ensuring food safety and nutrition security to protect consumer health: 50 years of the *Codex Alimentarius* Commission. *Bull World Health Org* 2013;91:468-468.
82. Fagnoli M, Lombardi M, Puri D, Casorri L, Masciarelli E, Mandić-Rajčević S, Colosio C. The safe use of pesticides: A risk assessment procedure for the enhancement of Occupational Health and Safety (OHS) management. *Int J Environ Res Public Health* 2019;16(3):310. Disponible en: <http://doi:10.3390/ijerph16030310>. Fecha de última visita: 20 de Octubre del 2020.
83. Joint FAO & WHO Expert Committee on Food Additives. Evaluation of certain veterinary drug residues in food: eighty-eighth report of the Joint FAO/WHO Expert Committee on Food Additives. World Health Organization. Geneva: 2020. Disponible en: <https://apps.who.int/iris/bitstream/handle>

- [/10665/330821/9789241210324-eng.pdf](#).
Fecha de última visita: 20 de Octubre del 2020.
84. Johnson R. The Federal Food Safety System: A primer. Washington DC: 2016. Disponible en: <https://www.aglaw-assn.org/wp-content/uploads/2-AALA-2018-Federal-Food-Safety-System-CRS.pdf>. Fecha de última visita: 20 de Octubre del 2020.
 85. Hofer MP, Jakobsson C, Zafiroopoulos N, Vamvakas S, Vetter T, Regnstrom J, Hemmings RJ. Impact of scientific advice from the European Medicines Agency. *Nature Rev Drug Discover* 2015;14:302-4.
 86. Alemanno A. The European Food Safety Authority at five. *Eur Food Feed L Rev* 2008;3:2.
 87. Angot JL, Orand JP. Role of the World Organisation for Animal Health (OIE) and of the veterinary services in food safety. En: First OIE Global Conference on evolving veterinary education for a safer world. Paris [France] 12-14 October 2009. OIE World Organisation for Animal Health. Paris [France]: 2011. pp. 137-149.
 88. Zinsstag J, Schelling E, Crump L, Whittaker M, Tanner M, Stephen C. One Health: The theory and practice of integrated health approaches. Second Edition. Paris [Francia]: 2021.
 89. European Commission. Directive 96/22/EC concerning the prohibition on the use in stock-farming of certain substances having a hormonal or thyrostatic action and of β -agonists. *Off J Eur Commun L* 1996;125:3-9.
 90. European Commission. Council Directive 2003/74/EC amending council directive 96/22/EC concerning the prohibition on the use in stock farming of certain substances having a hormonal or thyrostatic action and of beta-agonists. *Off J Eur Commun L* 2003;262:17-20.
 91. European Commission. Council Directive 97/EC (2008) of the European Parliament and of the Council of 19 November 2008 amending Council Directive 96/22/EC concerning the prohibition on the use in stockfarming of certain substances having a hormonal or thyrostatic action and of beta-agonist. *Off J Eur Commun L* 2008;318:9-11.
 92. European Commission. Council Directive 96/23/EC of 29 April 1996 on measures to monitor certain substances and residues thereof in live animals and animal products and repealing Directives 85/358/EEC and 86/469/EEC and Decisions 89/187/EEC and 91/664/EEC. *Official Journal L* 1996;125:0010-0032 issued on 23 May 1996.
 93. La resistencia a los agentes antimicrobianos, un fenómeno global y el papel de los servicios sanitarios de la agricultura. Dirección de Sanidad Animal. MINAG Ministerio de la Agricultura. República de Cuba. La Habana: 2017. Disponible en: <https://www.minag.gob.cu>. Fecha de última visita: 21 de Octubre del 2020.
 94. Resolución 881. Reglamento de Buenas Prácticas de Almacenamiento, Distribución y Expendio de Productos Veterinarios. MINAG Ministerio de la Agricultura. República de Cuba. La Habana: 2012. Disponible en: <https://www.gacetaoficial.gob.cu/es/resolucion-881-de-2012-de-ministerio-de-la-agricultura>. Fecha de última visita: 21 de Octubre del 2020.
 95. NC 1097:2015. Buenas Prácticas de Uso de Productos Veterinarios. Oficina Nacional de Normalización. República de Cuba. La Habana: 2015.
 96. NC 604:2021 (Sustituye a la NC 604:2012). Límites máximos de residuos (LMR) y recomendaciones sobre la gestión de riesgos (RGR) para residuos de medicamentos veterinarios en los alimentos. Oficina Nacional de

- Normalización. República de Cuba. La Habana: 2021.
97. NC 893:2012. Directrices para el diseño y la implementación de programas nacionales reglamentarios de aseguramiento de inocuidad alimentaria relacionados con el uso de medicamentos veterinarios en los animales destinados a la producción de alimentos. Oficina Nacional de Normalización. República de Cuba. La Habana: 2012.
 98. Resolución número 47/2012. IMV Instituto de Medicina Veterinaria. MINAG Ministerio de la Agricultura. República de Cuba. La Habana: 2012.
 99. Resolución número 3/2015. IMV Instituto de Medicina Veterinaria. MINAG Ministerio de la Agricultura. República de Cuba. La Habana: 2015.
 100. Wang J, MacNeil JD, Kay JF. Chemical analysis of antibiotic residues in food. Volumen 38. John Wiley & Sons. New York: 2011.
 101. El-Kholy H, Kemppainen BW. Liquid chromatographic method with ultraviolet absorbance detection for measurement of levamisole in chicken tissues, eggs and plasma. *J Chromatography B* 2003;796:371-7.
 102. Zambrano PELR, Blanco JAE, Conte-Junior CA, de la Torre CAL. Determinación de residuos de antibióticos veterinarios en productos de origen animal mediante cromatografía líquida. *Vigilância Sanitária em Debate: Sociedade Ciência Tecnologia* 2018;6: 122-36.
 103. Yang S, Carlson K. Routine monitoring of antibiotics in water and wastewater with a radioimmunoassay technique. *Water Res* 2004;38:3155-66.
 104. Mahmoudi R, Moosavy M, Norian R, Kazemi S, Nadari MRA, Mardani K. Detection of Oxytetracycline residues in honey samples using ELISA and HPLC methods from Iran. *Pharmaceut Sci* 2014;19:145-50.
 105. Usui N, Ohara M, Ito M, Noda A, Ito Y, Hirayama N. Assessment of the acute toxicity of 16 veterinary drugs and a disinfectant to aquatic and soil organisms. *Fundament Toxicol Sci* 2019; 6:333-40.
 106. Kim JY, Kim SJ, Paeng KJ, Chung BC. Measurement of ketoprofen in horse urine using gas chromatography-mass spectrometry. *J Vet Pharmacol Therap* 2001;24:315-9.
 107. Malik AK, Blasco C, Picó Y. Liquid chromatography-mass spectrometry in food safety. *J Chromatography A* 2010; 1217:4018-40.
 108. Zhang Y, Huang X, Yuan D. Determination of benzimidazole anthelmintics in milk and honey by monolithic fiber-based solid-phase microextraction combined with high-performance liquid chromatography-diode array detection. *Anal Bioanal Chem* 2015;407:557-67.
 109. Tao X, Jiang H, Yu X, Zhu J, Wang X, Wang Z; *et al.* Simultaneous determination of chloramphenicol, florfenicol and florfenicol amine in ham sausage with a hybrid chemiluminescent immunoassay. *Food Addit Contaminants Part A* 2013;30:804-12.
 110. Tao X, Jiang H, Yu X, Zhu J, Wang X, Wang Z; *et al.* Development and validation of a chemiluminescent ELISA for simultaneous determination of florfenicol and its metabolite florfenicol amine in chicken muscle. *Anal Method* 2012;4:4083-90.
 111. Mi T, Wang Z, Eremin SA, Shen J, Zhang S. Simultaneous determination of multiple (fluoro) quinolone antibiotics in food samples by a one-step fluorescence polarization immunoassay. *J Agric Food Chem* 2013;61:9347-55.
 112. El-Mesery HS, Mao H, Abomohra AE. Applications of non-destructive technologies for agricultural and food products quality inspection. *Sensors*

- [Basel] 2019;19(4):846. Disponible en: <http://doi:10.3390/s19040846>. Fecha de última visita: 21 de Octubre del 2020.
113. Talero Pérez YV, Medina OJ, Roza Núñez W. Técnicas analíticas contemporáneas para la identificación de residuos de sulfonamidas, quinolonas y cloranfenicol. *Universitas Scientiarum* 2014;19(1):11-28. Disponible en: <http://doi:10.11144/Javeriana.SC19-1.taci>. Fecha de última visita: 21 de Octubre del 2020.
114. Tian YF, Chen GH, Guo LH, Guo X, Mei XY. Methodology studies on detection of aminoglycoside residues. *Food Anal Methods* 2015;8:1842-57.
115. Navrátilová P. Screening methods used for the detection of veterinary drug residues in raw cow milk– A review. *Czech J Food Sci* 2008;26:393-401.
116. Sczesny S, Nau H, Hamscher G. Residue analysis of tetracyclines and their metabolites in eggs and in the environment by HPLC coupled with a microbiological assay and tandem mass spectrometry. *J Agric Food Chem* 2003;51:697-703.
117. Bolelli L, Bobrovová Z, Ferri E, Fini F, Menotta S, Scandurra S; *et al.* Bioluminescent bacteria assay of veterinary drugs in excreta of food-producing animals. *J Pharmaceut Biomed Anal* 2006;42:88-93.
118. Plan para la Seguridad Nutricional y la Educación Alimentaria en Cuba. Disponible en: <http://agricultura.minag.gob.cu>. Fecha de última visita: 16 de Noviembre del 2020.