



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO**

**FACULTAD DE MEDICINA VETERINARIA Y ZOOTECNIA**

**PRESENCIA DE CLORANFENICOL EN UNA MUESTRA  
NO ALEATORIA DE LECHEs FLUIDAS  
PASTEURIZADAS Y ULTRAPASTEURIZADAS EN LA  
DELEGACION COYOACAN, DISTRITO FEDERAL.**

**T E S I S**

QUE PARA OBTENER EL TITULO DE:  
MEDICO VETERINARIO ZOOTECNISTA  
P R E S E N T A :  
ELIZABETH TOXQUI TERAN



MEXICO, D. F.

1993

**TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN**



Universidad Nacional  
Autónoma de México



## **UNAM – Dirección General de Bibliotecas Tesis Digitales Restricciones de uso**

### **DERECHOS RESERVADOS © PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL**

Todo el material contenido en esta tesis está protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

## RESUMEN

TOXQUI TERAN ELIZABETH. Presencia de cloranfenicol en una muestra no aleatoria de leches fluidas pasteurizadas y ultrapasteurizadas en la Delegación Coyoacán, Distrito Federal (bajo la dirección de Hector Sumano López, Josefa Vargas Rivera y Graciela Tapia Pérez).

Con el objeto de evaluar si existe cloranfenicol en algunas leches de marca que se expenden en la Delegación Coyoacán, se analizaron 64 muestras de leches comerciales de diferentes marcas que incluyeron leche fluida pasteurizada y ultrapasteurizada. El método utilizado para la detección de residuos de cloranfenicol en leche se basa en la reacción de la isoniazida con la molécula de cloranfenicol, y la lectura de dicha reacción a 270 nm en un espectrofotómetro. Las marcas de las leches variaron de acuerdo a su disponibilidad en el mercado. En los resultados obtenidos, se encontraron 25 muestras de leche conteniendo residuos de cloranfenicol, encontrando las mayores frecuencias en las leches de las marcas A ultrapasteurizada, 62.5% del total de las muestras de esta marca; E pasteurizada preferente especial (PPE), 62.5%. La C ultrapasteurizada, 37.5%; H PPE, 37.5%. Puede concluirse, de acuerdo con el presente trabajo, que se deben realizar mayores investigaciones que lleven a proponer nuevas técnicas, y mejorar las existentes para la detección de antibióticos y otras sustancias en los productos de origen animal.

## INTRODUCCION.

La Secretaria de Agricultura y Recursos Hidráulicos ha tomado diversas medidas para hacer un seguimiento de las restricciones que para el cloranfenicol se tomaron en el resto del mundo, donde se ha prohibido su uso y se reconoce que no debe existir residuo alguno en productos de origen animal (15). La prohibición del uso del cloranfenicol dentro de la medicina veterinaria a nivel mundial, se baso en buena medida en que los medicos veterinarios y los productores pecuarios no respetaban los tiempos de retiro de rastro y ordeño de los animales tratados con este antibiotico. Al respecto vale la pena puntualizar que la legislación de la Ley General de Salud en el reglamento correspondiente al control sanitario de la leche menciona que en nuestro pais no se permiten residuos de medicamentos en productos destinados al consumo humano (16). En el caso particular de los niveles de cloranfenicol se reconoce, en las diferentes legislaciones de paises avanzados, que no puede existir residuo alguno. En resumen, el procedimiento llevado a cabo en México para la prohibición de productos con cloranfenicol es el siguiente\* :

Periodo	Procedimiento
Abril-Agosto,1991	Los laboratorios fueron avisados que se procedería a la cancelación del uso de cloranfenicol en animales, concediendoles un plazo de 15 dias para que expusieran lo que a su derecho conviniera.

Agosto-Noviembre,1991

Varios laboratorios solicitaron prórroga para agotar sus existencias de cloranfenicol.

Noviembre-Diciembre,1991

Los plazos otorgados a los laboratorios solicitantes para la elaboración de productos fueron otorgados hasta diciembre de 1991.

Diciembre,1991

Se procedió a la cancelación de todos los productos con cloranfenicol, registrados ante esta dirección.

Marzo,1992

Se comunicó mediante oficio via Fax y estafeta, a todas las subdelegaciones de ganadería, que a partir del 31 de diciembre de 1991. Las farmacias y distribuidoras no podían adquirir productos con cloranfenicol de los fabricantes y sólo podían comercializar sus existencias hasta el día 30 de Junio de 1992. Fecha en que quedo prohibida toda comercialización.

Total de productos cancelados: 143

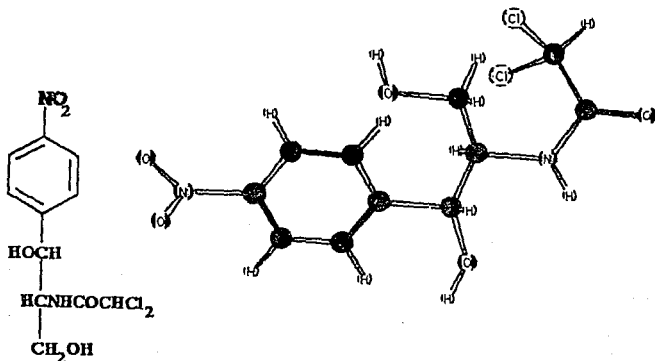
Total de laboratorios con productos: 61

\* Martha Chávez: Comunicación personal. SARH, 1992.

La posible existencia de residuos de cloranfenicol en leche representa un peligro potencial para la salud desde diversos puntos de vista, incluyendo la generación de cepas patógenas resistentes y la toxicidad per se del cloranfenicol para los individuos. Por añadidura, se sabe que esta sustancia es termoestable y que aun después de mucho tiempo de ebullición permanece viable (10) y que resiste tiempos prolongados de autoclave (2,10).

El cloranfenicol es un antibiótico que originalmente se obtuvo del cultivo de Streptomyces venezuelae por extracción con acetato de etilo y que en la actualidad se obtiene de manera sintética (5,10).

El nombre químico del cloranfenicol es el 2,2-dicloro-N-[2-hidroxi-1-(hidroximetil)-2-(4-nitrofenil)etil]acetamida, siendo su fórmula y estructura química las siguientes (21):



El mecanismo de acción del cloranfenicol se basa en el bloqueo de la síntesis proteica evitando la polimerización por unión en la subunidad ribosomal 50s. El efecto sobre la síntesis de ácidos nucleicos es limitado. La inhibición de la síntesis proteica también puede tener lugar a nivel de los ribosomas 70s bacterianos (3,6,13).

Las enterobacterias generalmente llegan a ser resistentes al cloranfenicol por adquirir factores R (plásmido de resistencia a medicamentos) que determinan la producción de cloranfenicol acetil-transferasa. La enzima acetila al medicamento en la posición 3 hidroxilo de la porción del propanediol, una modificación que no es capaz de enlazar los sitios de alta afinidad 50s de los ribosomas bacterianos. Existen distintos tipos de acetil transferasa que son producidas por plásmidos en bacterias Gram negativas y que llevan determinantes para resistencia múltiple que pueden pasar a las cepas tales como Salmonella typhi o Haemophilus influenzae o a otras cepas sensibles potencialmente patógenos incluyendo Escherichia coli (8,8). Esto sugiere que la resistencia al cloranfenicol puede ser transmitida a enterobacterias en ganado y a su vez los alimentos podrían contener el factor R llevado por los microorganismos (18). Esta transferencia de resistencia múltiple es particularmente preocupante porque los pacientes pueden llegar a ser resistentes a ésta de forma de terapia (8). De hecho, ya se ha encontrado brotes epidémicos de tifoidea resistente al cloranfenicol en México, y esto es de gravedad relevante dado que este antibiótico es considerado aún como la primera opción en



el tratamiento de la tifoidea en México.

El espectro del cloranfenicol incluye bacterias Gram negativas, Gram positivas, Clamídias y Rickettsias; actúa sobre múltiples bacterias entre las que se cuentan a Staphylococcus aureus, Shigella paradysenteria, Brucella spp., Aerobacter aerogenes, Escherichia coli, Proteus vulgaris, Salmonella spp., Streptococcus pyogenes, Pseudomona aurioquina, Pasteurella tularensis, Bacillus antracis, Corynebacterium pyogenes, Erysipelotrix rhusiopathiae y Klebsiella pneumoniae (4,6,9,14). Hasta su retiro encontró un lugar prominente en el tratamiento de salmonelosis en los becerros, la pasteurelisis, la difteria de los terneros, la queratitis infecciosa bovina, la mastitis y la prevención de infecciones secundarias durante procesos virales (19,3). No se recomienda su uso en forma tópica, excepto en la pododermatitis e infecciones por Dermatophilus spp (19).

En la mayoría de las especies, el cloranfenicol se absorbe por el tubo gastrointestinal con una eficiencia cercana al 100%.

En los rumiantes el rumen destruye al cloranfenicol (10). La vía de administración puede ser parenteral en el caso de la sal de succinato sódico, y oral en el caso de palmitato de cloranfenicol en becerros (6). Es un magnífico antibiótico para infecciones oftálmicas, y de primera elección en infecciones meningéas y para difundir a líquido cefalorraquídeo (17).

El cloranfenicol tiene una vida media de 2 horas en los bovinos adultos y probablemente mayor en becerros. Su excreción es por vía

urinaria y por vía biliar en donde se presenta un ciclo entero-hepático (17). A pesar que el cloranfenicol se biotransforma por nitroreducción y conjugación con el ácido glucurónico se considera útil para infecciones renales (17,22). Se ha calculado que su volumen de distribución es de 1.61 l/kg para las vacas (20) el cual resulta bastante elevado y coincide con el hecho de que las concentraciones plasmáticas son menores a las tisulares en la mayoría de los casos observados (8).

Se reconoce que el cloranfenicol alcanza concentraciones similares a las del plasma en la glándula mamaria infectada cuando se administra a razón de 50mg/kg por vía parenteral (11) lo que se considera un beneficio para el tratamiento de mastitis (19). La absorción es completa de 9 a 24 horas después de la administración intramamaria (10,18).

La absorción rápida del cloranfenicol se debe a que su molécula no es iónica y es lipofílica con afinidad por las proteínas del tejido de la glándula mamaria y por la leche. Después de 12 horas del tratamiento se encuentran concentraciones del medicamento en leche y se puede detectar cloranfenicol hasta 45 días después de suprimido el tratamiento señalando niveles en el orden de  $1\mu\text{g}/\text{kg}$  (12,16). Sin embargo, en fechas pasadas y contrario a los tiempos de retiro, se consideraba que en tres o cuatro días los niveles de cloranfenicol en leche pueden llegar a ser mínimos y no peligrosos (8). Esta visión de poca toxicidad ha cambiado al considerar el peligro mortal de la

anemia aplásica irreversible inducida por el cloranfenicol.

Después de uno o dos años de aplicar cloranfenicol al hombre como tratamiento, se detectó un serio efecto depresor sobre la médula ósea, y se identificó que era dependiente de la dosis. Posteriormente, se describió el síndrome del niño gris en recién nacidos, que además excretan el medicamento más lentamente porque la hidrólisis y la velocidad de filtración son menores ya que inhibe la fosforilación oxidativa mitocondrial (23).

En el humano adulto los efectos del cloranfenicol en el sistema hematopoyético ocurren de dos maneras. Una es a través de un efecto tóxico manifestado por la depresión de la médula ósea de una forma de dosis dependiente y con carácter reversible que se presenta como una anemia, granulocitopenia y trombocitopenia (8); debida a la inhibición mitocondrial de la síntesis de proteínas y cambios morfológicos en las mitocondrias de las células de la médula ósea (8). En contraste, la otra forma de alteración hematopoyética reactiva al grupo nitrobenceno; es de carácter autoinmune y, probablemente, pueda deberse a una respuesta por idiosincracia, de carácter irreversible manifestada por anemia aplásica virtualmente mortal. Es evidente que la segunda forma de anemia es la que más preocupa a la comunidad médica, especialmente si se considera que solo se requieren unas cuantas partes por millón para inducir este efecto indeseable (1). Tan sólo tres años después de uso, se hizo evidente que el cloranfenicol era capaz de deprimir completamente la actividad de la

medula osea en algunos pacientes. La toxicidad en algunos casos es tan acentuada que se ha informado anemia aplásica aplicando cloranfenicol oftálmico (1,12).

Desde la perspectiva veterinaria, se realizaba con frecuencia el tratamiento con cloranfenicol aplicándolo a vacas que se encontraban en la línea de producción con las consecuentes pérdidas económicas si se observaban periodos rigurosos de retiro de la ordeña que fluctúan de siete días por vía parenteral hasta treinta días por vía intramamaria (9,15). En la actualidad se realizan decomisos importantes de leche, en su mayoría porque los animales fueron tratados con medicamentos. Por Ley, el destino de esta leche es su eliminación, con el consecuente deterioro de las ganancias para el ganadero, provocando en la industria lechera un declive económico cada día mayor.

Si se contempla de manera global el daño potencial a la salud del humano que puede inducir la presencia de residuos de cloranfenicol en productos de origen animal, particularmente en diferentes tipos de leche se puede percibir la necesidad de llevar a cabo un escrutinio para detectar si este es un problema real o las medidas que está llevando a cabo la Secretaría de Agricultura y Recursos Hidráulicos son suficientes para retirar el cloranfenicol de la línea veterinaria. Los clínicos veterinarios se pueden ver tentados a usarlo, pues este antibiótico tiene una elevada eficacia y es virtualmente atóxico en veterinaria.

Dados los antecedentes descritos, se consideró importante llevar a cabo un estudio para determinar los niveles de cloranfenicol en las leches que se expenden en la Delegación Coyoacán; para esto, se pensó utilizar un método considerado de buena especificidad, basado en la reacción del grupo nitrobenzeno con la isoniazida en un vehículo de acetato de isoamilo (11).

La Delegación Coyoacan representa el 3.58% del area total del Distrito federal. Su población total de 640 066 personas, se compone de:

117 867	menores de 9 años
11 472	menores de 1 año
46 212	1 a 4 años
60 183	5 a 9 años
64 910	10 a 14 años

que cuentan con comercio de productos alimenticios al por menor en supermercados, tiendas de autoservicio y almacenes (34 establecimientos)(7).

### **HIPOTESIS**

Existe cloranfenicol en algunas leches fluidas pasteurizadas y ultrapasteurizadas de marca que se expenden en la Delegación Coyoacán.

### **OBJETIVO**

Evaluar si existe cloranfenicol en algunas leches fluidas pasteurizadas y ultrapasteurizadas de marca que se expenden en la Delegación Coyoacán, mediante la técnica de conjugación con isoniazida.

## MATERIAL Y METODOS.

Se colectaron entre noviembre de 1991 y octubre de 1992, en centros comerciales de la Delegación Coyoacán, ocho muestras no aleatorias de leches fluidas pasteurizadas preferente especial y ultrapasteurizadas de seis diferentes marcas, haciendo un total de 84 litros de leche. En las leches se determinó la presencia de cloranfenicol mediante la reacción de la isoniazida con la molécula de cloranfenicol y la lectura de dicha reacción a 270nm en un espectrofotómetro. La extracción se realizó con acetato de isoamilo (11). Se realizó también un estudio estequiométrico de cloranfenicol puro con isoniazida para identificar la especificidad de la reacción misma que se encontró constante a 270nm con el producto purificado. Así mismo, se realizó la curva típica de validación con los estándares utilizando leche de vaca no tratada a la que se añadieron concentraciones conocidas de cloranfenicol desde 10µg/ml hasta 40µg/ml. Y se determinó la relación lineal dentro de los límites señalados. Además de la curva espectrofotométrica a 270nm derivada del espectrofotómetro acoplado a una computadora.

**METODO:**

**Reactivos:**

1. Acetato de isoamilo ( acetato de amilo )
2. Hidrazida del acido nicotínico solución al 3% ( Isoniazida)
3. Hidroxido de sodio 1.5N o 6%
4. Buffer de fosfatos pH 7 preparado disolviendo
  - 7.61g de  $\text{Na}_2\text{HPO}_4 \cdot 7\text{H}_2\text{O}$
  - 2.21g de  $\text{NaH}_2\text{PO}_4 \cdot \text{H}_2\text{O}$1 lit de agua destilada ajustando el pH.
5. Solucion estándar de cloranfenicol conc. 20µg/ml
6. Agua destilada.

**PROCEDIMIENTO.**

Se añadieron 4 ml de solución buffer de fosfatos a todos los tubos problema con 2 ml de leche, se depositó agua destilada como reactivo blanco en otro tubo, luego se vertieron 6 ml de acetato de isoamilo a cada tubo, después de lo cual todos los tubos fueron tapados y agitados durante 10 segundos. A cada tubo conteniendo 2 ml de sobrenadante-solvente se añadió 2 ml de hidrazida de ácido isonicotínico al 3%.

Posteriormente, los tubos fueron tapados e incubados en baño María a 30°C durante 45 minutos, los tubos se agitaron perfectamente a intervalos de 5 minutos para asegurar que la mezcla fuera homogénea. Al final del periodo de incubación, la capa de color amarillo se



aspiró y se midió en un espectrofotómetro a 270 nanómetros contra el agente blanco o el reactivo blanco. El procedimiento puede ser modificado mediante el uso de cantidades dobles de todas las soluciones para obtener o manejar volúmenes más grandes. Lo anterior se encuentra resumido en el cuadro 1.

#### RESULTADOS.

En el cuadro 2, se presenta una relación de la presencia de cloranfenicol encontrada. En total, se encontraron 25 muestras de leche conteniendo residuos de cloranfenicol. En el cuadro 3, se muestra la frecuencia de residuos de cloranfenicol en leche comercial. Se encontraron las mayores frecuencias en las leches de las marcas A (ultrapasteurizada), E PPE (pasteurizada preferente especial), C (ultrapasteurizada), H (pasteurizada preferente especial), D (ultrapasteurizada).

En la figura 1, se presenta la curva típica de validación con los estándares de leche de vaca no tratada con concentraciones de cloranfenicol de 10µg/ml hasta 40µg/ml. Donde se puede apreciar la relación lineal. En la figura 2, se presenta la curva espectrofotométrica a 270 nm. En las figuras 3, 4, 5, 6, 7 y 8, se encuentran las curvas espectrofotométricas de algunas muestras.

Para validar el método utilizado, se realizaron varias estequiometrias (1:1, 1:2, 1:3) entre el cloranfenicol y la isoniazida, en solución acuosa y medio básico, a temperatura ambiente; los espectros de la mezcla de reacción mostraron un máximo de 200nm

que corresponde a la transición de gran intensidad de las transiciones  $\pi \rightarrow \pi^*$  electrónicas del anillo aromático. La otra banda a 270nm corresponde a las transiciones electrónicas que producen la coloración amarilla y un hombro a 298 nm. Además, la generación del color indica la formación de un grupo cromóforo como el  $-C=N-$ .

#### VALORES ESTADÍSTICOS.

Se calcularon los intervalos de frecuencia para  $p$  con  $n = 8$  y  $p = \hat{p}$  donde  $n$  es el número de muestras por marca,  $p$  es la proporción poblacional estimada por medio de  $\hat{p}$  que es la que se encontró es la muestra analizada (cuadro 4).

Se encontró para cada caso la distribución binomial por medio del paquete estadístico STATGRAPH en donde se pidieron los valores críticos para una probabilidad de 0.95 a la derecha de la distribución y 0.05 a la izquierda (figura 9), también se calculó el IC para el total de muestras positivas por el mismo método (figura 10).

#### DISCUSION.

La variación de la estequiometría no afecta el producto de reacción, por lo tanto, la reacción entre el cloranfenicol y la isoniazida es 1:1. La reacción es selectiva hacia un solo tipo de grupo funcional, el carbonilo. No obstante, éste método de identificación podría ser interferido por un grupo cetona o aldehído, grupos que se podrían encontrar en la leche, de cualquier manera no se debe a una sustancia que deba considerarse como componente de la leche

pues no se presentó en todas. Si la sustancia que reaccionó con la izoniazida no es el cloranfenicol a pesar de los controles llevados a cabo, si es un producto "no lácteo", el cual constituye por este hecho un peligro para la salud, por lo que puede recurrirse en un estudio subsecuente a determinar la correlación en el hallazgo de cloranfenicol, mediante espectrofotometría con cromatografía de alta resolución a fin de establecer un método de campo que permita la vigilancia más estrecha del uso de este antimicrobiano.

Las implicaciones de estos hallazgos son evidentes; tanto por la generación de cepas resistentes de patógenos potencialmente mortales como la *Salmonella* ssp, como la reacción autoinmune de individuos susceptibles al grupo nitrobenzeno. El peligro es insoslayable, se ha informado de la anemia aplásica con el contacto del organismo con cantidades mínimas, como en el caso de las gotas oftálmicas que contienen cloranfenicol (1). Por ésta razón, no se permiten ni existen niveles de tolerancia de cloranfenicol en productos de origen animal en países avanzados, y quizá este hallazgo sensibilice a las autoridades a observar con mayor rigor la vigilancia de leche como estipula la Ley General de Salud, en el reglamento correspondiente al control sanitario de la misma en el que no se permiten residuos de medicamentos en leche.

Si bien la metodología puede mejorarse para encontrar niveles de cloranfenicol por debajo de los límites de sensibilidad de éste ensayo, principalmente utilizando métodos cromatográficos, el volumen

de muestras que es necesario evaluar hace poco practico dicho enfoque. De cualquier manera, es necesario proceder con energia y prontitud; no solo realizando sondeos periódicos para verificar que no exista cloranfenicol en los productos de origen animal, sino también ejerciendo un control más estricto en la importación de antibióticos y las ventas clandestinas de éste y otros principios activos.

Figura 1. Curvas de estandares y valores de recuperaci3n

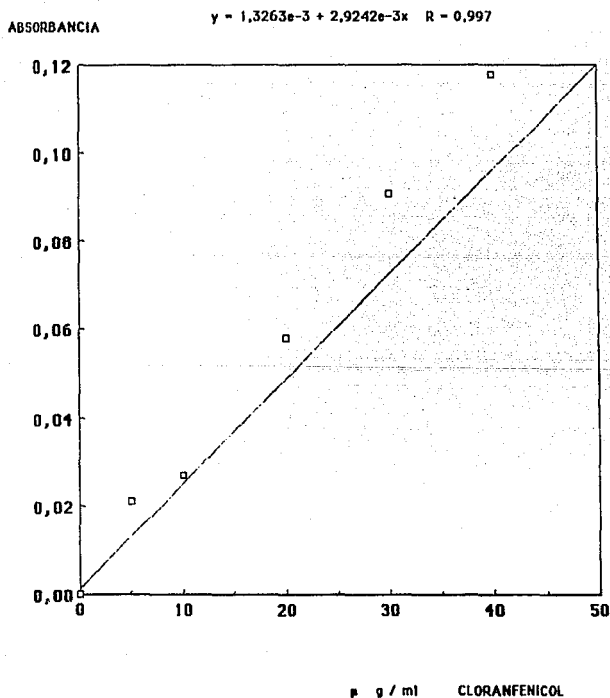


Figura 2. Curva espectrofotométrica del cloranfenicol a 270nm

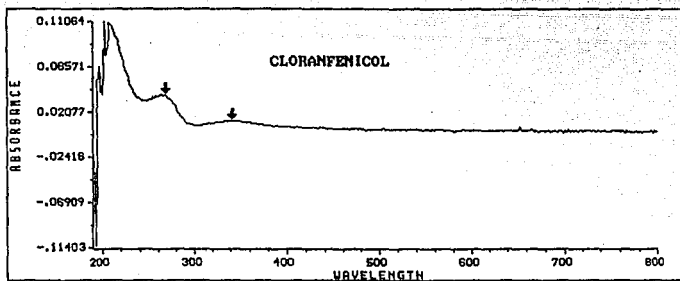


Figura 3 . Curva espectrofotométrica de una muestra de leche  
E ( PPE) con presencia de cloranfenicol.

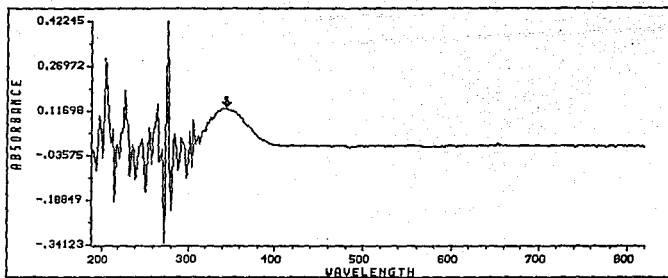


Figura 4. Curva espectrofotométrica de una muestra de leche lote D (ultrapasteurizada) con presencia de cloranfenicol.

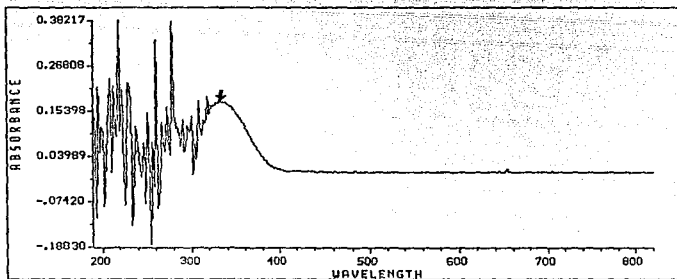




Figura 5. Curva espectrofotométrica de una muestra de leche  
lote C (ultrapasteurizada) con presencia de  
cloranfenicol.

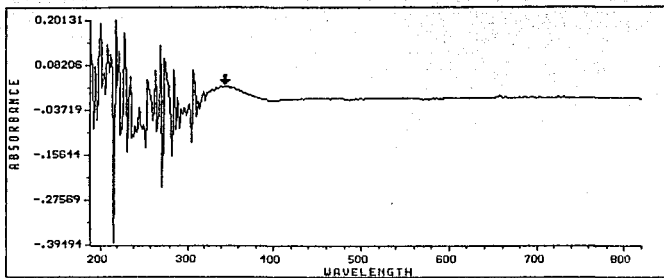


Figura 6. Curva espectrofotométrica de una muestra de leche  
H (PPE) con presencia de cloranfenicol.

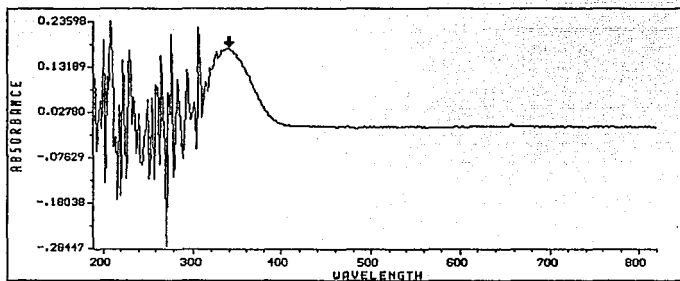


Figura 7 .Curva espectrofotométrica de una muestra negativa  
a cloranfenicol de leche F ( PPE. ).

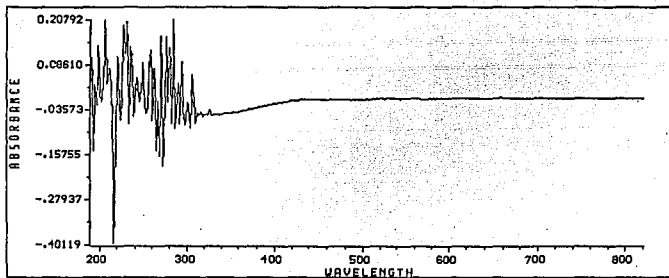


Figura 8. Curva espectrofotométrica de una muestra de  
leche G (PPE) sin cloranfenicol.

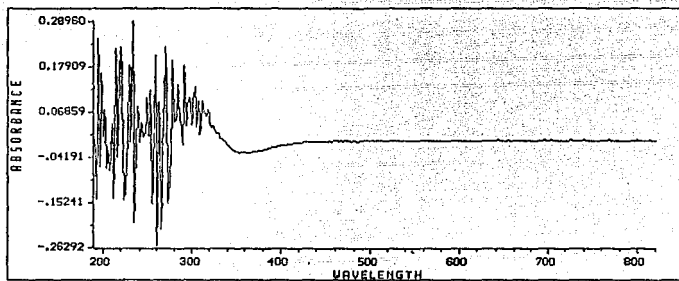


Figura 9.  
 Prob. Mass Fcn.

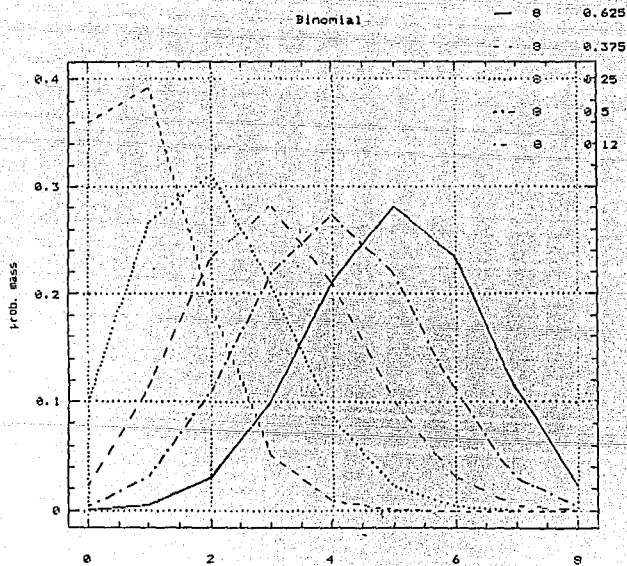
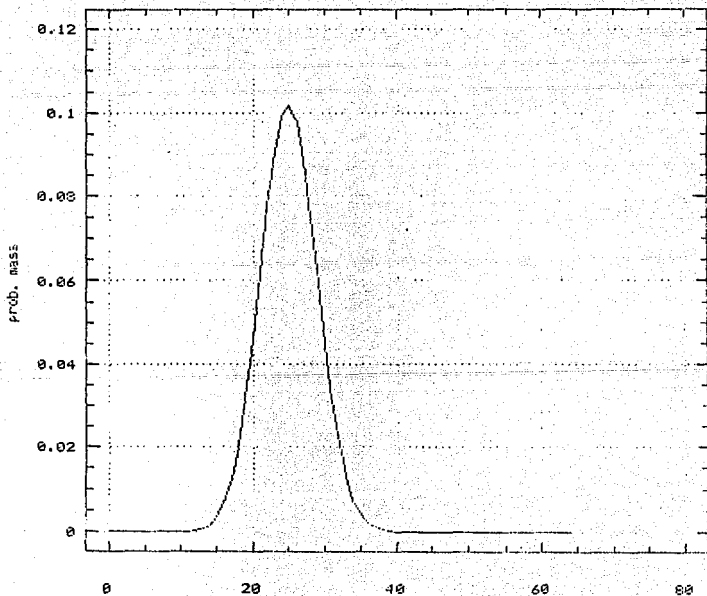


Figura 10  
Prob. Mass Fcn.

Binomial

→ 64

0.3906



Cuadro 1. Valoración de la técnica para la determinación de cloranfenicol.

Muestra	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11
$\beta$	4	2	-	6	*	2	2	2	**	-	0
1	4	1.985	0.025	6	*	2	2	2	**	0.021	5 $\mu$ g
2	4	1.98	0.02	6	*	2	2	2	**	0.027	10 $\mu$ g
3	4	1.96	0.04	6	*	2	2	2	**	0.058	20 $\mu$ g
4	4	1.94	0.06	6	*	2	2	2	**	0.081	30 $\mu$ g
5	4	1.92	0.08	6	*	2	2	2	**	0.118	40 $\mu$ g
MLB	4	-	-	6	*	2	2	2	**	0	-
ML1	4	1.94	0.06	6	*	2	2	2	**	0.050	17 $\mu$ g
ML2	4	1.94	0.06	6	*	2	2	2	**	0.048	16 $\mu$ g

1. Buffer de fosfato pH en ml.
  2. Agua destilada en ml.
  3. Solución Stok de cloranfenicol.
  4. Acetato de amilo en ml.
  5. \* Centrifugar a 1500 rpm durante 10 minutos, el sobrenadante se recupera y agitar 10 minutos.
  6. Sobrenadante en ml.
  7. Solución de NaOH al 1.5 N en ml.
  8. Solución de isoniazida al 3 % en ml.
  9. \*\* Incubar a 30°C por 45 minutos.
  10. Absorbancia 430 nm.
  11. Concentración de cloranfenicol por ml de muestra.
- $\beta$  = Reactivo blanco.  
 MLB = Muestra lactea blanco.  
 ML1 = Muestra lactea  
 ML2 = Muestra lactea duplicado.

Cuadro 2. Presencia de cloranfenicol en leche

Con- trol	Leches Ultrapasteurizadas				Leches Pasteurizada Preferente Especial			
	A	B	C	D	E	F	G	H
-	+	+	-	+	+	+	+	+
-	+	+	-	-	+	+	-	-
-	+	-	-	-	-	-	-	+
-	-	-	+	-	-	-	-	-
-	-	-	-	+	-	-	-	-
-	-	-	+	+	+	-	-	-
-	+	-	-	-	+	-	-	-
-	+	-	+	+	+	-	-	+



Cuadro 3. Frecuencia de residuos de cloranfenicol en leche comercial.

Leches comerciales	No. de muestras	Porcentaje
Control (blanco)	8	0.0 %
A Ultrapasteurizada	8	62.5 %
B Ultrapasteurizada	8	25.0 %
C Ultrapasteurizada	8	37.5 %
D Ultrapasteurizada	8	50.0 %
E PPE	8	62.5 %
F PPE	8	25.0 %
G PPE	8	12.0 %
H PPE	8	37.5 %
TOTAL	64	39.06%

Cuadro 4. Intervalos de confianza para P  
con  $n = 8$  y  $p = \hat{p}$

Leches comerciales	Intervalo de confianza para $P=0.05$
A Ultrapasteurizada	30 - 80 %
B Ultrapasteurizada	0 - 40 %
C Ultrapasteurizada	10 - 50 %
D Ultrapasteurizada	20 - 60 %
E PPE	30 - 80 %
F PPE	0 - 40 %
G PPE	0 - 30 %
H PPE	10 - 50 %
Total	19 - 31 %

#### BIBLIOGRAFIA.

1. Abrams, M. Degnan, T.J. and Viciguerra, V.: Marow aplasia following topical application of chloramphenicol eye ointment. Arch. Int. Med., 140: 576 (1980).
2. Clark, C.H.: Chloramphenicol dosage. Mod. vet. Pract., 59: 749-754 (1978).
3. Huber, W.G.: Aminoglycosides, Macrolides, Lincimycin, Polimyxins, Chloramphenicol and other antimicrobial agents. In: Veterinary Pharmacology and Therapeutics. 5th ed. Edited by Booth, N.H., MacDonald, L.E. 748-771. Iowa State University Press, Ames, Iowa, 1982.
4. Joight, A.P.: Chloramphenicol Therapy in Large Animals, J. Am. Med. Assoc., 178: 309-310 (1981).
5. Jones, M.L.: Farmacología y terapéutica veterinarias. UTEHA, México, D.F., 1982.
6. Knight, P.: Chloramphenicol therapy in large animals. J. Am. Vet. Ass. 178: 309-313 (1981).
7. Instituto Nacional de estadística, Geografía e Informática, Coyoacán, México, (1992).
8. Larcey, R.W.: Does the Use of Chloramphenicol in Animals Jeopardise the Treatment of Human Infections. Vet. Rec., 114: 6-8 (1984).
9. Meyers, F.H. and Jawetz E. Review of Medical Pharmacology. Lang. Med. Pub., California, 1977.

10. Nouws, J.F.M. and Ziv, G.: Pharmacological aspects of chloramphenicol administration by the intramammary route to lactating dairy cows. Vet. Q., 4: 23-31 (1982).

11. O' Gorman, D.W.H. and Diamond, L.K.: Chloramphenicol in Blood: Simple Chemical Estimations in Patients Receiving Multiple Antibiotics. Sci., 144:296-297 (1964).

12. Oliver, S.P.; Doby, R.T. and Prange, R.W.: Proceedigs of the United States Animal. H. Ass. 4: 875 (1984).

13. Pratt, W.B. and Fekety, R. : The antimicrobial drug. 1st ed. Oxford University Press. New York (1986).

14. Rodriguez, C.R. : Vademécum académico de los medicamentos. 1a.ed. UNAM. México D.F., 1990.

15. Rosenstein, E.: Prontuario de especialidades veterinarias 12a. ed., P.L.M., México D.F., 1990.

16. Secretaría de Salud. Ley General de Salud, Reglamento de la Ley General de Salud en Materia de Control Sanitario, de Actividades, Establecimientos, Productos y Servicios, 1993.

17. Sisodia, C.S., Dunlop, R.H., Gupta, V.S. and Taksas, L.: A Pharmacological study of chloramphenicol in cattle. Am. J. Vet. Res., 34: 1147-1150 (1973).

18. Sumano, L.H. Y Ocampo, C.L.: Farmacologia Veterinaria. McGraw Hill. México D.F., 1990.

19. Sumano, L.H. : Farmacologia clinica en bovinos. 1a. ed. SUMAT. México D.F. 1990.

20. Tanner, V. and Wuethrich, A.: Pharmacokinetics of chloramphenicol in cows after intramuscular application Vet. Res. Commun., 9: 25-34 (1985).

21. The Merck Index; 10th edition; Merck & Co., Inc; U.S.A., (1993), 2035.

22. Varma, K.J., Raul, B.S. and Gupta, R.C.: Bio-availability of chloramphenicol in buffaloes (*Bubalus bubalis*) Indian. J. Anim. Sci., 51: 25-28 (1981).

23. Werner, J.; Whitnan, H. and Schuler, G.: Acute Myocardial Effects of chloramphenicol in Newborn Pigs: A Possible Insight into the Gray Baby Syndrome. J. Inf. Dis., 152: 344-349. (1985).