

DETERMINACIÓN DE RESIDUOS DE CLORANFENICOL Y DIMETRIDAZOL EN RIÑONES DE CERDOS BENEFICIADOS EN EL ESTADO ARAGUA, VENEZUELA

Determination of Chloramphenicol and Dimetridazole Residues in Kidneys From Pigs Slaughtered in Aragua State, Venezuela

Elena del Carmen Briceño-Ferreira^{1}, Jenner de Jesús Guevara-Pérez², José Gregorio Riera-Betancourt³, Darwuín Arrieta-Mendoza¹ y Gema Carolina Maniglia-Mérida¹*

¹Cátedra de Farmacología y ²Cátedra de Medicina Poblacional, Facultad de Ciencias Veterinarias, Universidad Central de Venezuela.

³Laboratorio SEDICOMVET. Maracay, Venezuela.

** edelcbf@hotmail.com; darwuin@yahoo.com*

RESUMEN

El cloranfenicol y el dimetridazol son agentes antimicrobianos cuyos límites máximos de residuos no se han podido fijar por lo que su uso en animales destinados al consumo humano está prohibido, debido a los efectos adversos que producen. El objetivo principal de esta investigación fue determinar la presencia de residuos de cloranfenicol y el dimetridazol en riñón de cerdos beneficiados en el estado Aragua, Venezuela. Se tomaron en forma aleatoria muestras de riñón de cerdos provenientes de 11 granjas intensivas del estado Aragua y nueve del estado Carabobo durante el período octubre 2010 a marzo 2011, las cuales fueron posteriormente llevadas al laboratorio para su procesamiento y análisis mediante la técnica de Cromatografía Líquida de Alta Resolución. Los resultados evidenciaron la presencia de residuos de cloranfenicol y dimetridazol, en 66,67% del total de granjas evaluadas en el estado Carabobo y no hubo residuos de estos fármacos en el estado Aragua. El promedio de los niveles de residuos de cloranfenicol y dimetridazol en las muestras provenientes de las granjas establecidas en el estado Carabobo fue superior ($P < 0,05$), en relación a las procedentes del estado Aragua donde no fueron detectables. Por un lado, estos resultados ponen de manifiesto la comercialización de productos de origen animal con antimicrobianos nocivos desde el punto de vista de la salud pública en Venezuela y por el otro lado, se violan las normas (*Codex Alimentarius*, Organización de las Naciones Unidas para la Agricultura y la Alimentación / Organización Mundial de la Salud, Agencia de Alimentos y Medicamentos, Agencia Europea de Medicamentos) establecidas por las instituciones nacionales e internacionales.

Palabras clave: Cloranfenicol; dimetridazol; residuos; cerdos; riñón.

ABSTRACT

Chloramphenicol and dimetridazole are antimicrobial agents whose maximum limits of residues have not been yet determined; therefore, their use in animals intended for human consumption is forbidden, due to the deleterious consequences they produce. The aim of this investigation was to determine the presence of chloramphenicol and dimetridazole residues in kidneys from pigs slaughtered in Aragua state. Kidneys samples from 11 swine intensive facilities from Aragua state and nine from Carabobo state were randomly taken from October 2010 to March 2011. Subsequently, samples were submitted to the laboratory for processing and analysis using the High Performance Liquid Chromatography technique. Results showed the presence of chloramphenicol and dimetridazole residues in 66.67% of farms assessed in Carabobo state and no residues of these drugs in those from Aragua state. The average residue levels of chloramphenicol and dimetridazole in samples from farms established in the state of Carabobo were higher ($P < 0.05$) compared to those from Aragua state, in which they were undetectable. These results highlight the issue of marketing animal products with antimicrobial residues harmful as for public health in Venezuela; on the other hand, they show the violation of standard regulations (*Codex Alimentarius*, Food and Agriculture Organization/ World Health Organization, Food and Drug Administration, European Medicines Agency) set by national and international institutions.

Key words: Chloramphenicol; dimetridazole; residues; pigs; kidneys.

INTRODUCCIÓN

Los programas de control e higiene de los alimentos han estado orientados primordialmente a disminuir el impacto negativo que ejercen sobre la salud de la población, los factores de riesgos asociados a agentes bacterianos y parasitarios. Actualmente se agregan necesidades de conocimiento de nuevos agentes o factores de riesgos que amenazan dicha salud, ya sea por la incorporación de sustancias ajenas a los alimentos naturales, tales como los aditivos alimentarios, plaguicidas y fármacos veterinarios [15].

La demanda de alimentos, cada día más elevada, ha impuesto una mayor presión sobre los métodos de producción pecuarios. Al intensificarse la producción de proteína animal para consumo humano, cada vez es más importante el empleo de los medicamentos [26].

El uso de medicamentos en los animales productores de alimentos puede generar residuos en carnes, leche y huevos que pueden producir efectos tóxicos potenciales. Los principales grupos de medicamentos usados con fines terapéuticos en animales para consumo humano que pueden originar residuos son los antimicrobianos, antiparasitarios contra endo y ectoparásitos, anti protozoos, los que actúan sobre el sistema nervioso central, el sistema nervioso autónomo, antiinflamatorios no-esteroides, corticoides y los que actúan sobre el sistema reproductor. Los residuos de medicamentos en el alimento suponen un amplio abanico de riesgos para la salud humana que dependen de la frecuencia y grado de exposición [2].

Los antimicrobianos constituyen uno de los grupos de medicamentos más utilizados en la industria pecuaria, estos se han utilizado como suplementos alimentarios y agentes terapéuticos [25]. Su uso ha sido eficaz para incrementar la eficiencia en la conversión de los alimentos y la ganancia ponderal, principalmente en las aves y los cerdos (*Sus scrofa domestica*), pero debido a su amplia utilización es necesario disponer de un sistema de medición de los residuos que proteja al consumidor [12]. Para poder mantener la comercialización de productos cárnicos en el mercado japonés, por ejemplo, sus autoridades exigen la ausencia de residuos de antimicrobianos, con especial énfasis en las sulfonamidas en la carne de cerdo [8].

La preocupación de los consumidores por la salubridad de los alimentos en general, y de los productos cárnicos en particular, refuerza la necesidad de efectuar la detección de los residuos químicos en los alimentos [12].

El uso de antimicrobianos en animales está regulado por la legislación de muchos países. Venezuela se rige por las pautas dictadas por el *Codex Alimentarius*, organismo creado por la Organización de las Naciones Unidas para la Agricultura y la Alimentación (FAO) y la Organización Mundial de la Salud (OMS) para definir las normas internacionales que sirven de orientación a la industria alimentaria y que a su vez protegen la salud de los consumidores [21].

Muchos antimicrobianos no deben ser usados cercanos al momento del beneficio de los animales para evitar residuos significativos en los productos cárnicos. El período de retiro varía con la droga y la dosis usada [26]. El no aplicar un período de suspensión medicamentosa adecuado es, muchas veces, responsable de la presencia de residuos químicos en los animales de consumo [12].

La presencia de residuos en los alimentos de origen animal comúnmente se enfoca en tres elementos muy importantes: la salud pública, el comercio internacional y la tecnología de procesamiento de subproductos. En salud pública, porque las sustancias en los alimentos que superen los límites máximos de residuos (LMR), ponen en riesgo la salud de los consumidores. La segunda preocupación son las restricciones comerciales internacionales que puedan sufrir los países productores de alimentos sin garantías de inocuidad y calidad; y, finalmente, por el impacto tecnológico negativo en los procesos de elaboración de subproductos con lo cual se perjudican las industrias cárnicas o lácteas [18].

El cloranfenicol y el dimetridazol son dos antimicrobianos a los cuales no se les ha podido fijar un LMR, por lo que su uso en animales cuyo fin es el consumo humano está prohibido, motivado a las consecuencias adversas que estos producen, como las discrasias sanguíneas en el caso del cloranfenicol, una reacción adversa fatal aún en concentraciones subterapéuticas, que provoca una forma rara, pero a menudo letal, de aplasia de la médula ósea que lleva a la pancitopenia, y a los efectos carcinogénicos, mutagénicos y tóxicos que induce el dimetridazol [24].

El grupo p-NO₂ del cloranfenicol es el rasgo estructural responsable de la anemia aplásica por cloranfenicol. Estudios, tanto en linfocitos humanos normales activados como en cultivos de células Raji, revelaron que el cloranfenicol-nitroso en concentraciones tan bajas como 2 x 10⁻⁵ M, induce daño simple en el ADN después de tres horas de exposición de las células a la droga [29]. Yunis [28] afirma que la nitroreducción es el mecanismo clave en la inducción de anemia aplásica por cloranfenicol.

En humanos, los efectos tóxicos más importantes por su gravedad se producen en la médula ósea y pueden ser de dos tipos: a) depresión tóxica de la médula ósea, que se manifiesta con reticulocitopenia, anemia, leucopenia, trombocitopenia o cualquier combinación de estas, es dependiente de la dosis y se revierte al suspender el tratamiento, y b) anemia aplásica de tipo idiosincrásico y de evolución mortal en la mayoría de las ocasiones [6]. En los pacientes que sobreviven, hay una incidencia anormalmente elevada de leucemia [17]. La frecuencia no tiene relación con la dosis, pero parece producirse más frecuentemente en los individuos que se someten a tratamiento prolongado, y especialmente en los que se exponen a la droga en más de una ocasión [17]. En medicina veterinaria, la administración de cloranfenicol en los perros (*Canis lupus familiaris*) parece segura cuando se respetan las dosis recomendadas, mientras que los gatos (*Felis catus*) son más susceptibles a las alteraciones de

la médula ósea, especialmente cuando se utilizan dosis elevadas o tratamientos prolongados. También se han descrito efectos teratógenos [16].

El cloranfenicol, entre otros trastornos, puede producir efectos indeseables importantes que incluyen: el síndrome del niño gris en prematuros y recién nacidos, caracterizado por vómitos, letargia, trastornos respiratorios, cianosis, distensión abdominal, hipotensión e hipotermia, síndrome que se puede presentar en otras edades pediátricas y en adultos [17].

La Comisión Europea adoptó un reglamento por el que se prohíbe el uso del dimetridazol en los medicamentos destinados a animales para la producción de alimentos, debido a sus potenciales efectos carcinogénicos, mutagénicos y tóxicos sobre los humanos, incluyéndolo, conjuntamente con el ronidazol y el metronidazol, en el Anexo IV del Consejo de Regulación de la Unión Europea, lo que significa que cualquier residuo de estos compuestos que se encuentre en animales productores de alimento para el consumo humano, será considerado como una violación a la regulación [24]. Re y col. [22], evaluando la actividad genotóxica del metronidazol y el dimetridazol, reportaron hallazgos que sugieren que el dimetridazol induce daños en el ADN de los linfocitos humanos.

En Venezuela, la prohibición data de 1988 [19], en investigaciones previas se evidenció residuos de este fármaco en hígados de pollos (*Gallus gallus*) de engorde [4], en leche de larga duración para consumo humano [3], hígado y riñón de bovinos (*Bos taurus-Bos indicus*) [9], riñón de cerdo [10], y en hígados de pollos beneficiados [11] de los estados Aragua y Carabobo.

Alvarado y col. [1] señalan que en Venezuela para el año 2008, no existía mayor control en cuanto a la dosificación de los antimicrobianos de acuerdo a la especie animal, frecuencia de aplicación y cumplimiento del tiempo de retiro de los fármacos; menos aún, servicios de inspección oficiales que vigilen la presencia de residuos y establezcan los límites máximos de residuos sugeridos. Partiendo de esta premisa, tomando en cuenta la limitada evidencia científica existente en relación a estos dos antimicrobianos, considerando además que el consumo de cerdos o derivados de éstos con presencia de residuos de cloranfenicol y dimetridazol representa un riesgo a la salud pública, y que en los estados Aragua y Carabobo es donde se concentran el mayor número de granjas intensivas de cerdos en Venezuela, se planteó la ejecución de este trabajo, para el cual se propuso determinar la presencia de residuos de cloranfenicol y de dimetridazol en riñón de cerdos beneficiados en el estado Aragua.

MATERIALES Y MÉTODOS

Las muestras objeto de este estudio fueron obtenidas de cerdos provenientes de 11 granjas intensivas del estado Aragua y nueve del estado Carabobo, los cuales fueron beneficiados en un matadero industrial ubicado en el estado Aragua, durante el período octubre 2010 – marzo 2011; para trabajar con un 95%

de confianza y un 5% de error máximo, en forma aleatoria se seleccionaron 30 riñones de las canales que provenían de una misma granja hasta completar 20 grupos (20 granjas muestreadas), para un total de 600 riñones y de cada riñón se tomó una muestra de aproximadamente 50 gramos. Las muestras fueron almacenadas en bolsas plásticas con cierre hermético, identificadas y conservadas en un congelador (Revco Scientific. Inc. ULT 1386-3-A14, EUA), a -20°C , hasta su posterior análisis.

Procesamiento de las muestras

Del total de 30 muestras de riñón recolectadas por cada granja se realizó un pool, efectuándose un homogeneizado de las mismas, para posterior detección de residuos de los antimicrobianos cloranfenicol y dimetridazol, mediante la técnica de Cromatografía Líquida de Alta Resolución (HPLC), por el método sugerido por Bele y col. [7], en un Cromatógrafo líquido (modelo Agilent 1100, Hewlett Packard, EUA), con detector UV visible, polaridad positiva, con longitud de onda 272 nm; todo conectado a computadora Compaq Pentium V (China), con una impresora HP Laserjet 18 (China), y un paquete computacional Chem Station versión A 0.09B. La extracción de los antimicrobianos se efectuó mediante el principio de la dispersión de matriz en fase sólida, que consiste en romper las membranas celulares por medio de fuerzas hidrofóbicas y mecánicas para dejar al descubierto los componentes hidrofílicos. Se elaboran curvas de calibración a partir de soluciones patrón de cada uno de los antimicrobianos en estudio (estándares puros de cloranfenicol y dimetridazol). Cada muestra se trabaja junto con tejidos libres de los antimicrobianos (controles negativos), y otro adicionado con los antimicrobianos de interés (controles positivos), a fin de calcular el porcentaje de recuperación de la técnica. Los niveles detectados de los antimicrobianos en estudio se expresaron en mg/kg. Límite de detección: cloranfenicol 0,37 mg/kg y dimetridazol 1,30 mg/kg.

Análisis estadístico de los resultados

Este estudio fue una investigación no experimental de tipo descriptivo transeccional; debido a que la unidad de análisis es observada en un solo punto en el tiempo, no manipulándose deliberadamente las variables, ni construyendo alguna situación, sino observando situaciones ya existentes [5,13]. Se utilizó la prueba de t de Student para datos no pareados utilizando el paquete estadístico Graphpad software (Versión 5.1 para Windows; GraphPad Software, San Diego, California, EUA) para comparar las medias de los niveles de cloranfenicol y dimetridazol detectados. El nivel de significancia utilizado en ambas pruebas fue del 5%.

RESULTADOS Y DISCUSIÓN

Los niveles de residuos de cloranfenicol y dimetridazol detectados en muestras de riñón porcino procedentes de granjas intensivas, localizadas en los estados Aragua y Carabobo, se muestran en la TABLA I. No hubo niveles detectables de cloranfenicol ni de dimetridazol en las muestras evaluadas oriundas del estado Aragua.

Con respecto al análisis de las muestras de riñón de los cerdos producidos en granjas del estado Carabobo, (TABLA I), se determinó que seis de las nueve granjas evaluadas (66,67%) resultaron positivas a la presencia de residuos de cloranfenicol, con niveles que iban desde 4,13 mg/kg hasta 28,3 mg/kg. Estos valores son muy superiores a los reportados por Vásquez-Moreno y col. [2]. Briceño y col. [10], quienes evidenciaron el uso ilegal del fármaco, reportando valores de 0,018 µg/g y entre 13,6 a 42,9 ng/Kg, utilizando las técnicas del ensayo biológico Charm II y ELISA (RIDASCREEN®), respectivamente.

Para el caso del dimetridazol, cuyo límite de sensibilidad de la técnica de HPLC usada en esta investigación fue de 1,30 mg/kg, se apreciaron niveles detectables de este antimicrobiano en rangos que van desde un mínimo de 3,47 mg/kg hasta un máximo de 14,43 mg/kg, en seis de las nueve granjas evaluadas (66,67%); se tuvo la particularidad de que las granjas que resultaron positivas para dimetridazol fueron las mismas seis granjas que resultaron positivas a cloranfenicol en el estado Carabobo (FIG. 1).

En relación a los promedios de los niveles de residuos evidenciados para ambos antimicrobianos, de acuerdo a la región de origen de las respectivas muestras procesadas, se observa (TABLA II) que la media para los niveles de cloranfenicol detectados para las granjas procedentes del estado Carabobo ($14,588 \pm 9,3202$ mg/kg), es estadísticamente superior ($P < 0,05$) a las oriundas del estado Aragua donde no fueron detectables. De igual forma, el promedio de los niveles de residuos encontrados de dimetridazol en las granjas localizadas en el estado Carabobo ($7,6617 \pm 4,5544$ mg/kg), es significativamente mayor ($P < 0,05$) a las analizadas del estado Aragua, donde no fueron detectables. Estos resultados indican la utilización de estos antimicrobianos de una forma ilegal, irrespetando las normativas nacionales e

internacionales establecidas (*Codex Alimentarius*, Organización de las Naciones Unidas para la Agricultura y la Alimentación / Organización Mundial de la Salud, Agencia de Alimentos y Medicamentos, Agencia Europea de Medicamentos) en las granjas evaluadas del estado Carabobo.

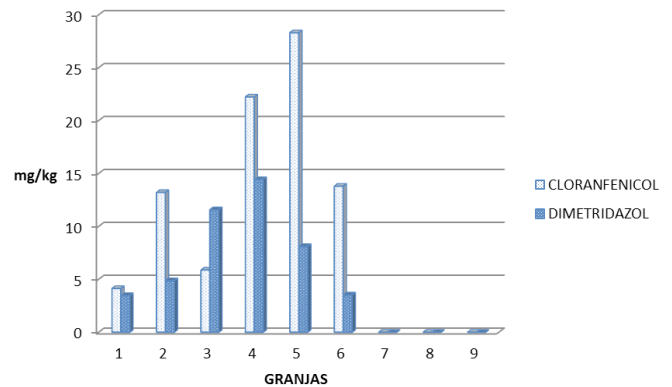


FIGURA 1.- NIVELES DE CLORANFENICOL Y DIMETRIDAZOL (mg/kg), DETECTADOS EN MUESTRAS DE RIÑÓN DE CERDOS PROCEDENTES DE GRANJAS PORCINAS DEL ESTADO CARABOBO, PERÍODO OCTUBRE 2010 – MARZO 2011.

Tanto el cloranfenicol como el dimetridazol han sido prohibidos en Europa, estando ambos incluidos en el Anexo IV del Consejo de Regulación de drogas de uso veterinario de la Comunidad Europea, ya que son sustancias farmacológicamente activas, a las cuales no se les puede fijar LMR, pues plantean riesgo para la salud humana, lo que significa que cualquier residuo de éstos que se encuentre en alimentos producidos por animales destinados al consumo humano, es considerado como una violación a las regulaciones [24]. Su uso también ha sido prohibido por la FDA en los Estados Unidos [2]. Siendo regulados mediante un valor específico de "cero tolerancia" [20].

**TABLA I
NIVELES DE CLORANFENICOL Y DIMETRIDAZOL (mg/kg), DETECTADOS EN MUESTRAS DE RIÑÓN DE CERDOS PROCEDENTES DE GRANJAS PORCINAS DE LOS ESTADOS ARAGUA Y CARABOBO, PERÍODO OCTUBRE 2010 – MARZO 2011**

Aragua			Carabobo		
Granja	Cloranfenicol (mg/kg)	Dimetridazol (mg/kg)	Granja	Cloranfenicol (mg/kg)	Dimetridazol (mg/kg)
1	ND	ND	1	4,13	3,47
2	ND	ND	2	13,2	4,87
3	ND	ND	3	5,87	11,57
4	ND	ND	4	22,23	14,43
5	ND	ND	5	28,3	8,1
6	ND	ND	6	13,8	3,53
7	ND	ND	7	ND	ND
8	ND	ND	8	ND	ND
9	ND	ND	9	ND	ND
10	ND	ND			
11	ND	ND			

ND = No Detectable

TABLA II
PROMEDIO DE LOS NIVELES DE RESIDUOS DETECTADOS DE CLORANFENICOL Y DIMETRIDAZOL EN MUESTRAS DE RIÑÓN DE CERDOS DE ACUERDO A LA REGIÓN DE PROCEDENCIA (CASOS POSITIVOS)

	Cloranfenicol (mg/kg)	Dimetridazol (mg/kg)
ARAGUA	ND	ND
CARABOBO *	14,588 ± 9,3202	7,6617 ± 4,5544

ND = No Detectable * P<0,05

En otros países como Canadá, Salisbury y col. [23] analizaron muestras de tejidos recolectados en una sala de matanza, encontrando en 31 de 279 cerdos muestreados (11%), residuos de cloranfenicol en rangos desde 1 ppb hasta 5727 ppb. Vásquez-Moreno y col. [27] detectaron en cuatro muestras de músculo, dos de riñón y una de hígado, niveles de cloranfenicol por encima de la tolerancia según la Norma Oficial Mexicana, la cual es cero, siendo el valor registrado en riñón de cerdo de 0,018 µg/g.

En Venezuela, el uso del cloranfenicol está prohibido en las especies animales (bovinos de carne y de leche, ovinos (*Ovis aries*), cerdos, aves, conejos (*Oryctolagus cuniculus*) y peces) cuyos productos estén destinados al consumo humano, según resolución No. 549 de fecha 21-11-1988 del Ministerio de Agricultura y Cría, actual Ministerio del Poder Popular para la Agricultura y Tierras [19]. Considerando que Venezuela se rige por las pautas dictadas por el *Codex Alimentarius*, organismo creado por la FAO y la OMS, para definir las normas internacionales que sirvan de orientación a la industria alimentaria, y que a su vez protejan la salud de los consumidores [21], la detección de residuos de cloranfenicol y dimetridazol pone de manifiesto que se están comercializando en el país productos comestibles de origen animal, con presencia de fármacos de uso prohibido, ratificándose el uso ilegal, rutinario y creciente del cloranfenicol en la industria porcina venezolana, reportado en primera instancia por Briceño y col. [10], y reflejándose por primera vez en un trabajo de investigación la utilización irregular del dimetridazol en el país.

El uso ilegal de estos fármacos pudiera estar relacionado, entre otras variables, con el desconocimiento por parte de los productores de los efectos que para el consumidor final pueden acarrear estos fármacos, que en algún tiempo fueron de uso común por su efectividad contra las enfermedades respiratorias (cloranfenicol) y contra la diarrea mucohemorrágica que afecta a cerdos de crecimiento y engorde conocida como Disentería Porcina (dimetridazol), antimicrobianos que alguna vez fueron de primera elección para combatir estos trastornos de salud en los lechones, y que quizás todavía pudieran ser adquiridos en el mercado por los granjeros. Esto confirma que no existe una adecuada vigilancia toxicológica con relación al manejo de los fármacos en las unidades de producción porcina, existiendo una distribución y venta irregular de estos productos para ser usados en animales destinados al consumo humano, y que los

organismos reguladores oficiales en Venezuela no están llevando a cabo programas sistemáticos de vigilancia adecuados con detección de residuos en los alimentos, lo que podría ocasionar, o estar ocasionando efectos indeseables en la salud humana causando un problema de salud pública.

CONCLUSIONES

Se evidenció la presencia de residuos de cloranfenicol y dimetridazol, en 66,67% del total de granjas evaluadas del estado Carabobo. El promedio de los niveles detectados de residuos de cloranfenicol y dimetridazol en las muestras de riñón de los cerdos provenientes de las granjas establecidas en el estado Carabobo fue superior a las procedentes del estado Aragua, donde no fueron detectables. Se observó que aquellas granjas donde se detectó residuos de cloranfenicol, fueron las mismas en que se evidenció residuos de dimetridazol. Los residuos detectados de cloranfenicol y dimetridazol violan las normas establecidas por las instituciones nacionales e internacionales (*Codex Alimentarius*, FAO/OMS, FDA, EMEA).

RECOMENDACIONES

Efectuar estudios similares en otras regiones de importancia en producción porcina como lo son los estados Yaracuy, Guárico, Lara, Zulia y los estados andinos.

Fortalecer una política de control y farmacovigilancia sistemática por parte de las autoridades zoonosológicas nacionales, que abarque granjas, plantas productoras de alimentos balanceados, mataderos industriales, industria farmacéutica y demás miembros de la cadena agroindustrial que intervienen en el rubro porcino.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- [1] ALVARADO, S.; ASCANIO, E.; MÉNDEZ, C. Determinación de residuos de oxitetraciclina en muestras de tejido bovino destinadas al consumo humano. *Rev. Fac. Cs. Vets. UCV.* 49(2):73-79. 2008.
- [2] ANADON, A. **Antibióticos de uso veterinario y su relación con la seguridad alimentaria y salud pública.** Real Academia de Ciencias Veterinarias, Instituto de España, 10 enero 2007. En línea: <http://www.racve.es/files/2013/03/2007-02-10-Discurso-ingreso-D.-Arturo-Ram%C3%B3n-Anad%C3%B3n-Navarro.pdf>. 08-12-11.

- [3] ASCANIO, E.; SOGBE, E.; BRICEÑO, E.; DIAZ, C.T.; ASCANIO, D.E.; ASCANIO, D.C.; CASTELLANO, V. Residuos de Cloranfenicol en hígado de pollos de engorde destinados a consumo humano en Venezuela. **Congreso Latinoamericano de Avicultura**. Ciudad de Panamá, 10/4-7. Panamá. 36 pp. 2005.
- [4] ASCANIO, E.; SORBE, E.; MELENDEZ, B.; BRICEÑO, E.; DIAZ, C.T.; ASCANIO, D.E.; ASCANIO, D.C. Chloramphenicol residues in commercial milk produced for human consumption in Venezuela. **J. Vet. Pharmacol. Ther.** 29 (Suppl.1):173-174. 2006.
- [5] ÁVILA, H.L. **Introducción a la metodología de la investigación**. 2006. Edición electrónica. En línea: <http://www.eumed.net/libros/2006c/203/htm>. 05-07-10.
- [6] BAEYENS, J.M.; DEL POZO, E. Antibióticos aminoglucósidos. Tetraciclinas y cloranfenicol. En: **Velázquez Farmacología Básica y Clínica**. Lorenzo, P.; Moreno, A.; Lisasoain, I.; Leza, J.C.; Moro, M.A.; Portolés, A. (Eds.). 18ª. Ed. Editorial Médica Panamericana. Madrid. España. Pp 837-839. 2008.
- [7] BELE, C.; MATEA, C.; DULF, F.; MICLEAN, M. Determination of six sulfonamides in pork and beef meat by a new solid phase extraction and HPLC – UV for detection. **Bull. CN USAMV**. 64(1-2): 57-61. 2007.
- [8] BERMUDEZ-ALMADA, M.; MIRANDA-VASQUEZ, L.; ESPINOSA-PLASCENCIA, A.; VALENZUELA-QUINTANAR, A.; VASQUEZ-MORENO, L. Residuos de sulfonamidas en músculo de porcinos sacrificados en la región noroeste de México. **Rev. Cientif. FCV-LUZ**. XI (2):127-132. 2001.
- [9] BRICEÑO, E.; ASCANIO, E.; ARRIETA, D.; FLORES, S.; MANIGLIA, G.; ROJAS, J. Determination of chloramphenicol residues in liver and kidney samples used for human consumption in the Bolivarian Republic of Venezuela. **J Vet. Pharmacol. Ther.** 32 (Suppl.1): 208-209. 2009.
- [10] BRICEÑO, E.; ASCANIO, E.; RIERA, J.; ARRIETA, D.; FLORES, S.; MANIGLIA, G. Evidencia de residuos de cloranfenicol en muestras de riñón de cerdos de la región central de Venezuela. **Rev. Cientif. FCV-LUZ**. XX (3):254-258. 2010.
- [11] BRICEÑO, E.; REINA, W.; RONDÓN J.; ASCANIO, E.; ARRIETA, D.; MANIGLIA, G. Residuos de cloranfenicol en alimentos de origen animal destinados a consumo humano en el Municipio Girardot del estado Aragua, Venezuela. **LXIV Convención Anual ASOVAC**. Caracas, 11/19-21. Venezuela. 62 pp. 2014.
- [12] GRACEY, J.F. Residuos químicos de la carne. En: **Higiene de la Carne**. 8ª Ed. McGraw-Hill-Interamericana. España. Pp 189-208. 1989.
- [13] HERNÁNDEZ, R.; FERNÁNDEZ, C.; BAPTISTA, P. Diseños no experimentales de investigación. En: **Metodología de la Investigación**. 2º Ed. Editorial Interamericana McGraw-Hill, México. Pp 183-201. 1998.
- [14] KUNESH, J. Therapeutics. In: **Diseases of Swine**. 6th Ed. Iowa State University Press. Ames, Iowa, U.S.A. Pp 803 - 812. 1986.
- [15] LARRAÑAGA, I.; CARBALLO, J.; RODRÍGUEZ, M.; FERNÁNDEZ, J. Toxicología general alimentaria. En: **Control e Higiene de los Alimentos**. McGraw-Hill/ Interamericana de España. Pp 166-187. 1999.
- [16] LEMOS, M.L. Antimicrobianos que inhiben la síntesis de proteínas. En: BOTANA, L.M., LANDONI, F.; MARTÍN-JIMÉNEZ, T. (Eds.). **Farmacología y Terapéutica Veterinarias**. McGraw-Hill Interamericana. Pp 475-477.2002
- [17] MACDOUGALL, C.; CHAMBERS, H. F. Inhibidores de la síntesis de proteínas y diversos antibacterianos. En: **Goodman & Gilman Las Bases Farmacológicas de la Terapéutica**. Brunton, L. L.; Chabner, B. A.; Knollmann, B. C. (Eds.). 12ª Ed. McGraw-Hill Interamericana. México. Pp 1526-1529. 2012.
- [18] MÁRQUEZ, D. Residuos químicos en alimentos de origen animal: problemas y desafíos para la inocuidad alimentaria en Colombia. **Rev. Corpoica – Cien. Tecn. Agrop.** 9(1): 124-135. 2008.
- [19] MINISTERIO DE AGRICULTURA Y CRÍA. VENEZUELA. **Prohibición del uso del cloranfenicol y demás sustancias que lo contengan en animales cuyos productos estén destinados al consumo humano; bovinos de carne y leche, ovinos, caprinos, cerdos, aves, conejos, peces**. Resolución 34.100 del 24/11/98. Caracas, 1pp. 1988.
- [20] MONTOYA, N. Análisis de residuos de cloranfenicol y nitrofuranos. 2002. Cenaim informa. **Boletín informativo N° 70. Centro Nacional de Acuicultura e Investigaciones Marinas “Edgar Arellano M.” Ecuador**. En línea: <http://www.cenaim.espol.edu.ec/publicaciones/quincenal/bquinc70.pdf>. 25-08-11.
- [21] Portal Sencamer. Como surgió el Codex Alimentarius. 2005. **Sencamer al día**. En línea: <http://www.sencamer.gob.ve/sencamer/documents/codex.htm>. 05-12-11.
- [22] RÉ, J.L.; DE MÉO, M.P.; LAGET, M.; GUIRAUD, H.; CASTEGNARO, M.; VANELLE, P.; DUMÉNIL, G. Evaluation of the genotoxic activity of metronidazole and dimetridazole in human lymphocytes by the comet assay. **Mutat Res.** 375(2):147-155. 1997.
- [23] SALISBURY, C.; PATTERSON, J.; MACNEIL, J.; FELTMATE, T.; TITTIGER, F.; ASSELIN, J.; BLACK, W. Survey of chloramphenicol residues in diseased swine. **Can. J. Vet. Res.** 52:15-17. 1988.
- [24] STOLKER, A.; BRINKMAN, U. Mass spectrometry: Innovation and application. Part IV. Analytical strategies for residue analysis of veterinary drugs and growth-promoting agents in food-producing animals—a review. **J. Chromatogr A**.1067(1-2):15-53. 2005.

- [25] SUMANO, H.; OCAMPO, L. Antimicrobianos. En: **Farmacología Veterinaria**. McGraw-Hill/Interamericana Editores, S.A. de C.V. Pp 127-146. 1997.
- [26] THOEN, C.O.; TAYLOR, D.J. Miscellaneous Bacterial Infections. In: **Diseases of Swine**. Straw, B.; Zimmerman, J.; D'allaire, S.; Taylor, D. (Eds.). 9th Ed. Blackwell Publishing. Pp 817-846. 2006.
- [27] VÁSQUEZ-MORENO, L.; BERMÚDEZ, M.; GARCÍA, L.; LANGURÉ, A.; FLORES, M.; ORANTES, C. Estudio de residuos tóxicos en tejidos animales destinados al consumo. **Rev Científ. FCV- LUZ**. XII (3):186-192. 2002.
- [28] YUNIS, A.A. Chloramphenicol: relation of structure to activity and toxicity. **Am. Rev. Pharmacol. Toxicol.** 28, 83-100. 1988.
- [29] YUNIS, A.A.; ARIMURA, G.K; ISILDAR, M. DNA damage induced by chloramphenicol and its nitroso derivative: damage in intact cells. **Am. J. Hem.** 24: 77-84. 1987.