

## Determinación del periodo de retiro de enrofloxacin en cuyes (*Cavia porcellus*)

### Determination of the withdrawal period of enrofloxacin in guinea pigs (*Cavia porcellus*)

Tomás Ortiz G.<sup>1</sup>, J. Raúl Lucas L.<sup>1</sup>, Mariel Aybar E.<sup>1</sup>, José Angulo-Tisoc<sup>2</sup>, Daphne Ramos D.<sup>1,\*</sup>

#### RESUMEN

El objetivo del estudio fue determinar el periodo de retiro de enrofloxacin en cuyes (*Cavia porcellus*). Se utilizaron 51 cuyes (25 hembras y 26 machos) de la raza Perú de una granja ubicada en el distrito de Maranganí (Cusco, Perú). Para ello, se administró enrofloxacin al 10%, vía oral, a razón de 10 mg/kg (0.1 ml/kg PV) cada 24 horas por un periodo de 10 días. Inmediatamente después de la última administración del antibiótico (hora 0), tres cuyes fueron seleccionados en forma aleatoria y sacrificados cada dos horas hasta las 32 horas del retiro del fármaco, tomándose muestras del músculo diafragma. El análisis y cuantificación de los residuos del antibiótico en el diafragma se realizó empleando el kit comercial Max Signal® Enrofloxacin ELISA Kit. La concentración máxima de enrofloxacin ( $1425 \pm 53.4 \mu\text{g/kg}$ ) se determinó a las 12 horas del retiro, descendiendo hasta  $80.8 \pm 6 \mu\text{g/kg}$  a las 28 h, valor por debajo de  $100 \mu\text{g/kg}$  considerado como límite máximo de referencia. Bajo las condiciones de este estudio, se sugiere un periodo de retiro de dos días para cuyes tratados con enrofloxacin.

**Palabras clave:** *Cavia porcellus*, enrofloxacin, antibiótico, ELISA, tiempo de retiro

<sup>1</sup> Laboratorio de Salud Pública y Salud Ambiental, Facultad de Medicina Veterinaria, Universidad Nacional Mayor de San Marcos, Lima, Perú

<sup>2</sup> Instituto Veterinario de Investigaciones Tropicales y de Altura, sede Maranganí, Facultad de Medicina Veterinaria, Universidad Nacional Mayor de San Marcos, Maranganí, Cusco, Perú

\* E-mail: [dramosd@unmsm.edu.pe](mailto:dramosd@unmsm.edu.pe)

Recibido: 12 de octubre de 2021

Aceptado para publicación: 22 de julio de 2022

Publicado: 31 de agosto de 2022

©Los autores. Este artículo es publicado por la Rev Inv Vet Perú de la Facultad de Medicina Veterinaria, Universidad Nacional Mayor de San Marcos. Este es un artículo de acceso abierto, distribuido bajo los términos de la licencia Creative Commons Atribución 4.0 Internacional (CC BY 4.0) [<https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/deed.es>] que permite el uso, distribución y reproducción en cualquier medio, siempre que la obra original sea debidamente citada de su fuente original

## ABSTRACT

The aim of this study was to determine the period of withdrawal of enrofloxacin in guinea pigs (*Cavia porcellus*). In total, 51 guinea pigs (25 females and 26 males) of the Peru breed from a farm located in the district of Marangani (Cusco, Peru) were used. For this, 10% enrofloxacin was administered orally at a rate of 10 mg/kg (0.1 ml/kg BW) every 24 hours for a period of 10 days. Immediately after the last administration of the antibiotic (hour 0), three guinea pigs were randomly selected and slaughtered every 2 hours until 32 hours after drug withdrawal, taking samples of the diaphragm muscle. The analysis and quantification of antibiotic residues in the muscle was performed using the commercial Max Signal® Enrofloxacin ELISA Kit. The maximum concentration of enrofloxacin ( $1425 \pm 53.4 \mu\text{g/kg}$ ) was determined 12 h after withdrawal, falling to  $80.8 \pm 6 \mu\text{g/kg}$  at 28 h, value below  $100 \mu\text{g/kg}$  considered as the reference maximum residue limit. Under the conditions of this study, a withdrawal period of two days is suggested for guinea pigs treated with enrofloxacin.

**Key words:** *Cavia porcellus*, enrofloxacin, antibiotic, ELISA, withdrawal period

## INTRODUCCIÓN

El cuy (*Cavia porcellus*) contribuye a la seguridad alimentaria de la región andina, donde es considerado una fuente proteica rica en vitamina B, ácido linoleico y linolénico, y con bajo contenido de grasas saturadas y colesterol (Lammers *et al.*, 2009; Avilés *et al.*, 2014; Lucas *et al.*, 2018). La crianza y consumo de cuyes en el Perú se ha ido incrementando a través de los años, destacando como el mayor productor y exportador de carne de esta especie (MINAGRI, 2019). La mayor población de cuyes se encuentra en la región andina, especialmente en los departamentos de Cajamarca y Cusco con 2.4 y 1.7 millones de cuyes, respectivamente (INEI, 2012).

En granjas tecnificadas y con elevada densidad poblacional se favorece el intercambio de microbiota comensal y patógena, lo que explica la rápida diseminación de agentes infecciosos, de allí que a menudo requieren el uso de terapia antibiótica (Landers *et al.*, 2012). Sin embargo, el uso de estos fármacos de forma indiscriminada, ya sea de forma terapéutica, preventiva o como promotores de

crecimiento, contribuye en la emergente crisis que supone la resistencia a los antibióticos y que amenaza la salud mundial, la seguridad alimentaria y el desarrollo (Landers *et al.*, 2012; WHO, 2020).

Según el «Manual de Buenas Prácticas Pecuarias en la Crianza Comercial de Cuyes» (MINAGRI, 2010), los tratamientos se deben realizar únicamente con autorización de un médico veterinario. Dentro de la gama de antibióticos utilizados en cuyes se encuentra la enrofloxacin (ENR) para el tratamiento de salmonelosis, enfermedad con alta tasa de mortalidad en cuyes (Matsuura *et al.*, 2010). La ENR es una fluoroquinolona de segunda generación considerada como uno de los antimicrobianos sintéticos más exitosos debido a que actúa directamente sobre el ADN bacteriano, posee un amplio espectro antimicrobiano, una buena absorción oral y un bajo coste (Sharma *et al.*, 2009). Sin embargo, su uso rutinario y poco controlado en cuyes ha conducido a la aparición de cepas resistentes a este antibiótico (Salvatierra *et al.*, 2018). Asimismo, la administración de quinolonas en animales como el cuy puede dar lugar a concentraciones de residuos de estos productos en las carnes y vísceras desti-

nadas a consumo humano, los cuales pueden generar reacciones de hipersensibilidad en el hombre, alterar su microbiota, y favorecer el desarrollo de resistencia bacteriana a los antibióticos, entre otros problemas de salud (Kyuchukova, 2020).

En el Perú son escasos los estudios que evalúan la presencia de residuos de antibióticos en carnes destinadas a consumo. No obstante, se ha determinado residuos de ENR en carne de cuy en los departamentos de Lima, Tacna y Cajamarca (SENASA, 2018). Asimismo, en hígados de cuyes en la provincia de Jauja, se reportan concentraciones de 1.11 a 35.1  $\mu\text{g}/\text{kg}$  (Leyva-Molina *et al.*, 2020). Sin embargo, la normativa vigente no especifica los límites máximos de residuos (LMR) de la ENR en carne de cuy, pero establece un LMR para la carne de pollo, porcinos, rumiantes y peces de 100  $\mu\text{g}/\text{kg}$  (MINSA, 2016). Asimismo, la Unión Europea aplica un LMR de 100  $\mu\text{g}/\text{kg}$  para el músculo y grasa de todas las especies destinadas a producción de alimentos (Comisión Europea, 2009) y Canadá (Health Canada, 2021) considera este mismo valor en carne, piel o grasa de cerdo.

Por otro lado, tampoco se ha determinado el periodo que permite que los residuos de la ENR presentes en la carne del cuy estén en una concentración menor o igual a este LMR, lapso denominado como tiempo de retiro. Esto es importante pues si se controla el cumplimiento del tiempo de retiro, se confiere una protección a la salud del consumidor. Por tanto, el presente estudio tuvo como objetivo determinar el periodo de retiro de la ENR en el cuy para el consumo seguro de su carne.

## MATERIALES Y MÉTODOS

### Lugar de Estudio y Animales

El estudio fue realizado en el Fundo San Marcos del Centro de Investigación IVITA, sede Maranganí, perteneciente a la Facultad de Medicina Veterinaria (FMV) de la Uni-

versidad Nacional Mayor de San Marcos (UNMSM). El fundo se encuentra ubicado en la provincia de Canchis, región Cusco, Perú. Asimismo, el procesamiento de las muestras se realizó en el Laboratorio de Salud Pública y Salud Ambiental de la FMV-UNMSM, Lima.

Se trabajó durante 10 días con 51 cuyes (26 machos y 25 hembras) de la raza Perú, con pesos entre 650 y 800 g. Los animales fueron distribuidos en dos corrales de 13 cuyes machos cada uno y dos corrales de 12 y 13 cuyes hembras, respectivamente. Todos los animales fueron mantenidos bajo las mismas condiciones de manejo y alimentación. La dieta fue ofrecida *ad libitum* y estuvo compuesta de concentrado y forraje de alfalfa (*Medicago sativa*), chala de maíz (*Zea mays*) y Ray grass (*Lolium perenne*).

### Diseño Experimental

Los cuyes fueron dosificados con una presentación comercial de ENR al 10% (Laboratorio Cuvita, Perú), vía oral, con ayuda de un gotero, y a una dosis de 10  $\text{mg}/\text{kg}/\text{día}$  (0.1  $\text{ml}/\text{kg}$  PV) cada 24 horas por 10 días; es decir, el doble del tiempo recomendado de administración para esta especie con el afán de simular su uso indiscriminado. La última dosis oral de ENR fue considerada como tiempo cero (0) horas. Tres cuyes, seleccionados en forma aleatoria, fueron sacrificados cada dos horas, iniciando a las 0 horas y terminando a las 32 horas. Se tomaron muestras del diafragma según lo descrito por Leyva-Molina *et al.* (2020), se colocaron en bolsas de polietileno de primer uso y se almacenaron en congelación ( $-20\text{ }^{\circ}\text{C}$ ) hasta el momento de su análisis en el laboratorio.

### Análisis de Laboratorio

Las muestras fueron descongeladas, llevadas a temperatura ambiente ( $20\text{-}25\text{ }^{\circ}\text{C}$ ), y se eliminó la grasa excesiva. Se tomó 1 g del músculo, el cual se trituró y homogenizó en un mortero. Los niveles de ENR fueron determinados mediante el Max Signal®

Enrofloxacin ELISA Kit siguiendo las indicaciones del fabricante. Este kit presenta un límite de detección de 1 µg/kg, un límite de cuantificación de 2.5 µg/kg y utiliza estándares que van del 0.1-5 µg/kg (BioScientific, 2007). Las densidades ópticas de las muestras se determinaron mediante el lector de absorbancia BioTek ELx800 a una longitud de onda de 450 nm.

Se determinaron las concentraciones de ENR de las muestras siguiendo las pautas descritas por BioScientific (2007). Las concentraciones de ENR de las muestras se presentaron en un gráfico de dispersión y en función de la absorbancia relativa y el tiempo de evaluación. Asimismo, la parte descendiente de la curva de concentración de ENR se representó en función de las horas, usando el programa GraphPad Prism 7.0 (USA). El tiempo de retiro se determinó considerando el LMR de referencia de 100 µg/kg (MINSa, 2016) y las directrices del FDA (2018). Las concentraciones medias de ENR se expresaron en µg/kg ± desviación estándar.

## RESULTADOS

Las concentraciones de ENR incrementaron durante las primeras 12 horas, con valores promedio de  $61.3 \pm 3.9$  µg/kg y  $1211.2 \pm 388.4$  µg/kg a las 0 y 10 horas, respectivamente. El pico de concentración máxima se observó a las 12 horas del retiro del antibiótico ( $1425 \pm 48.1$  µg/kg).

A las 24 h posterior al retiro de la ENR, la concentración muscular de este metabolito fue de  $280.7 \pm 89$  µg/kg, y a las 26 horas de  $95.6 \pm 21.5$  µg/kg, valor que en promedio está por debajo del límite de referencia (100 µg/kg). Posteriormente, las concentraciones del metabolito se fueron reduciendo hasta llegar a  $74.8 \pm 9.1$  µg/kg a las 32 horas tras el retiro de la ENR. Las concentraciones de ENR más bajas se detectaron tanto a las 0 como a las 32 horas (Figura 1).

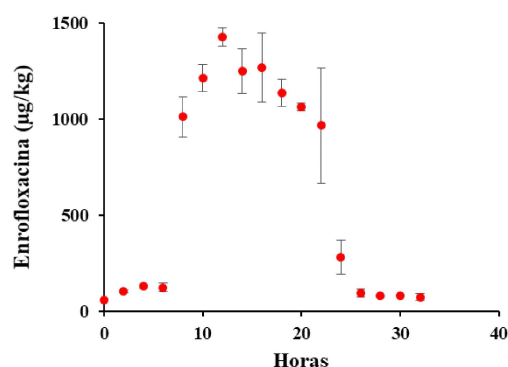


Figura 1. Concentración de la enrofloxacin en el músculo diafragma de cuyes (*Cavia porcellus*) en función de las horas posteriores al retiro de este antibiótico. Las barras de error muestran la desviación estándar.

## DISCUSIÓN

Se determinó que la concentración máxima de ENR se presentó a las 12 horas posteriores a la última administración del antibiótico, a diferencia de otros estudios que describen tiempos entre 0.5 a 6 horas para la aparición del pico máximo de concentración plasmática de ENR en animales de producción (Otero *et al.*, 2001; Paschoal *et al.*, 2013; Atef *et al.*, 2020). Sin embargo, los valores en plasma suelen diferir respecto a los de tejido, especialmente en fármacos muy liposolubles como la ENR que accederán más lentamente a órganos como el músculo, comparado con otros órganos de mayor irrigación (Armijo, 1997). Es probable que el mayor tiempo empleado por los cuyes sea una respuesta propia de esta especie. Asimismo, este hallazgo podría estar relacionado con la alimentación *ad libitum* que recibieron los cuyes, pues se ha descrito que la interacción de las quinolonas con los alimentos puede prolongar el tiempo necesario para alcanzar la concentración plasmática máxima, pero sin alterar significativamente su biodisponibilidad (Sharma *et al.*, 2009).

Además del mayor tiempo requerido, la concentración máxima alcanzada ( $1425 \pm 48.1 \mu\text{g/kg}$ ) fue inferior a la detectada en otras especies. Por ejemplo, usando la misma dosis, vía y frecuencia de administración, Paschoal *et al.* (2013) y Atef *et al.* (2020) describieron valores superiores de concentraciones máximas de ENR en cachama blanca (*Piaractus mesopotamicus*) ( $2736 \mu\text{g/kg}$ ) y en pollos ( $3800 \mu\text{g/kg}$ ), respectivamente. Usando la misma dosis, pero aplicado vía IM durante 3 días se describieron valores de  $7947 \mu\text{g/kg}$  en pollos (San Martín *et al.*, 2007), mientras que Xu *et al.* (2006) con dosis de  $50 \text{ mg/kg}$  durante 7 días en tilapias del Nilo (*Oreochromis niloticus*) y camarones chinos (*Penaeus chinensis*) obtuvieron concentraciones máximas de  $3610 \pm 1020 \mu\text{g/kg}$  y  $1680 \pm 410 \mu\text{g/kg}$ , respectivamente.

Además de factores relacionados a la respuesta específica de la especie, la dosis (Liu *et al.*, 2021), la vía de administración (Otero *et al.*, 2001) e incluso las presentaciones comerciales de ENR (Ahmad *et al.*, 2020) podrían producir diferencias en la concentración máxima alcanzada. Asimismo, el método de detección es un factor que también podría explicar las diferencias obtenidas al comparar con los resultados de otros estudios.

La cromatografía de alta precisión acoplada a espectrometría de masas (HPLC-MS) es una técnica considerada como referencia para identificar y cuantificar residuos antimicrobianos en alimentos. Sin embargo, su implementación es costosa en reactivos y equipos, consume mucho tiempo, además requiere de personal capacitado y con experiencia (Toldrá y Reig, 2006; San Martín *et al.*, 2007; Cháfer-Pericás *et al.*, 2010). Ramatla *et al.* (2017) demostraron una correlación significativa entre el nivel de detección de la prueba de ELISA y HPLC, indicando que las pruebas de ELISA pueden mostrar niveles de concentración de ENR diferentes a los obtenidos por HPLC debido a su reactividad cruzada con la cipro-floxacin. De

hecho, el kit utilizado en el presente trabajo presenta una especificidad del 100% a ENR y una reacción cruzada con ciprofloxacina del 100% (Biooscientific, 2007). Sin embargo, la ciprofloxacina es el principal metabolito de la ENR tras ser metabolizada en el hígado, y por ello, diversas normas, incluida la peruana, establecen un LMR en conjunto para la suma de ENR y de ciprofloxacina (Comisión Europea 2009; MINSa, 2016; CFR, 2020).

Bajo las condiciones del presente estudio y basado en los resultados observados, el valor promedio ( $95.6 \pm 21.5 \mu\text{g/kg}$ ) de la concentración de ENR a las 26 horas se halla por debajo del LMR de referencia. En este periodo (26 h), los valores obtenidos estuvieron entre  $74.8 \mu\text{g/kg}$  a  $117.7 \mu\text{g/kg}$ , siendo así que a las 28 horas ( $80.8 \pm 6 \mu\text{g/kg}$ ) ninguna muestra superó el LMR. Sin embargo, el FDA (2018) recomienda que si el periodo de retiro calculado es una fracción de día se debe establecer como periodo el día siguiente brindando así un mayor grado de protección al consumidor. Por tanto, se sugiere que el periodo de retiro en cuyes puede ser redondeado a dos días. En el pollo y en especies acuícolas se han establecido periodos de retiro entre 6 y 45 días (Xu *et al.*, 2006; San Martín *et al.*, 2007, 2009; Paschoal *et al.*, 2013; Phu *et al.*, 2015). Estas diferencias estarían relacionadas a la fisiología de la especie ya que se ha descrito que los roedores presentan un alto metabolismo hepático en comparación a aves y peces (Mitchell, 2006). Sin embargo, se requieren estudios complementarios que permitan confirmar esta hipótesis.

## CONCLUSIONES

- El máximo nivel de concentración de la enrofloxacin se encontró a las 12 horas del retiro del fármaco en cuyes luego de una administración oral de  $10 \text{ mg/kg/día}$  ( $0.1 \text{ ml/kg PV}$ ) cada 24 horas por 10 días.

- Se sugiere un tiempo de retiro de la enrofloxacin de 2 días para la aptitud de la carne de cuy.

## LITERATURA CITADA

1. **Ahmad SU, Sun J, Cheng F, Li B, Arbab S, Zhou X, Zhang J. 2020.** Comparative study on pharmacokinetics of four long-acting injectable formulations of enrofloxacin in pigs. *Front Vet Sci* 7: 604628. doi: 10.3389/fvets.2020.604628
2. **Armijo JA. 1997.** Absorción distribución y eliminación de los fármacos. En: Flórez J (ed). *Farmacología humana*. Barcelona: Masson. p 47-72.
3. **Atef M, El-Banna HA, Elzorba HY, Soliman AM. 2020.** Pharmacokinetics and tissue residue of enrofloxacin in healthy, *Eimeria*-infected broiler chickens and those pre-treated with amprolium and toltrazuril. *Int J Vet Sci Med* 8: 31-38. doi: 10.1080/23144599-2020.1765720
4. **Avilés DF, Martínez AM, Landi V, Delgado JV. 2014.** The guinea pig (*Cavia porcellus*): an Andean resource of interest as an agricultural food source. *Anim Gen Res* 55: 87-91. doi: 10.1017/S2078633614000368
5. **BioScientific. 2007.** MaxSignal® Enrofloxacin ELISA test kit manual. Austin-USA: PerkinElmer. [Internet]. Disponible en: <http://www.medibena.at/media/bioo/product-sheets/1017%20maxsignal%20enrofloxacin%20elisa%20test%20kit%20manual%20-v1701.pdf>
6. **Cháfer-Pericás C, Maquieira Á, Puchades R. 2010.** Fast screening methods to detect antibiotic residues in food samples. *TrAC - Trends Anal Chem* 29: 1038-1049. doi: 10.1016/j.trac.2010-06.004
7. **Comisión Europea. 2009.** Reglamento (UE) No 37/2010 de la Comisión de 22 de diciembre de 2009 relativo a las sustancias farmacológicamente activas y su clasificación por lo que se refiere a los límites máximos de residuos en los productos alimenticios de origen animal. *Diario Oficial de la Unión Europea* L15: 1-72.
8. **[CFR] Code of Federal Regulations. 2020.** Title 21- Food and drugs. Chapter I. Food and drug administration. Subchapter E. Animal drugs, feeds, and related products. Part 556: Tolerances for residues of new animal drugs in food. Subpart B. Specific tolerances for residues of approved and conditionally approved new animal drugs. Sec. 556.226 Enrofloxacin. U.S. Department of Health & Human Services. [Internet]. Disponible en: <https://www.accessdata.fda.gov/scripts/cdrh/cfdocs/cfcfr/CFRSearch.cfm?CFRPart=556&showFR=1>
9. **[FDA] Food and Drug Administration. 2018.** General principles for evaluating the human food safety of new animal drugs used in food-producing animals, guidance for industry. U.S. Department of Health and Human Services. Food and Drug Administration Center for Veterinary Medicine, Rockville, MD, USA. [Internet]. Disponible en: <https://www.fda.gov/media/70028/download>
10. **Health Canada. 2021.** List of maximum residue limits (MRLs) for veterinary drugs in foods. Government of Canada. [Internet]. Disponible en: <https://www.canada.ca/en/health-canada/services/drugs-health-products/veterinary-drugs/maximum-residue-limits-mrls/list-maximum-residue-limits-mrls-veterinary-drugs-foods.html>
11. **[INEI] Instituto Nacional de Estadística e Informática. 2012.** IV Censo Nacional Agropecuario. Existencia de ganado, aves, otros animales y colme-

- nas. Perú. [Internet]. Disponible en: <http://censos.inei.gob.pe/cenagro/tabulados/>
12. **Kyuchukova R. 2020.** Antibiotic residues and human health hazard - review. *Bulg J Agric Sci* 26: 664-668.
  13. **Landers TF, Cohen B, Wittum TE, Larson EL. 2012.** A review of antibiotic use in food animals: perspective, policy, and potential. *Public Health Rep* 127: 4-22. doi: 10.1177/003335491212700103
  14. **Lammers PJ, Carlson SL, Zdorkowski GA, Honeyman MS. 2009.** Reducing food insecurity in developing countries through meat production: the potential of the guinea pig (*Cavia porcellus*). *Renew Agr Food Syst* 24: 155-162. doi: 10.1017/S1742170509002543
  15. **Liu X, Yang Q, Fan Y, Du Y, Lei L, Wang D, Liu Y.** Pharmacokinetics and pharmacodynamics of enrofloxacin treatment of *Escherichia coli* in a murine thigh infection modeling. *BMC Vet Res* 17: 212. doi: 10.1186/s12917-021-02908-8
  16. **Leyva-Molina CM, Aybar M, Carhuallanqui A, Ramos D. 2020.** Detección de residuos de enrofloxacin por microbiología (prueba de inhibición del crecimiento) y ELISA en cuyes (*Cavia porcellus*) en la provincia de Jauja, Perú. *Rev Inv Vet Perú* 31: e18726. doi: 10.15381/rivep.31i3.18726
  17. **Lucas JR, Balcázar S, Tirado O, Rodríguez A. 2018.** El pH de la carne de cobayo (*Cavia porcellus*) para consumo humano en los Andes Centrales del Perú. *Rev vet* 29: 65-67. doi: 10.30972/vet.2912793
  18. **Matsuura S, Morales C, Calle E, Ara G. 2010.** Susceptibilidad a antibacterianos *in vitro* de *Salmonella enterica* aislada de cuyes de crianza familiar-comercial en la provincia de Carhuaz, Ancash. *Rev Inv Vet Perú* 21: 93-99. doi: 10.15381/rivep.v21i1.355
  19. **[MINAGRI] Ministerio de Agricultura. 2010.** Buenas prácticas pecuarias en la crianza comercial de cuyes. Manual para el productor. [Internet]. Disponible en: <https://www.minagri.gob.pe/portal/download/pdf/direcciones-yoficinas/dgca/crianza/cuyes.pdf>
  20. **[MINAGRI] Ministerio de Agricultura. 2019.** Potencial del mercado internacional para la carne de cuy. Dirección de Estudios Económicos e Información Agraria. [Internet]. Disponible en: <https://bibliotecavirtual.midagri.gob.pe/index.php/analisis-economicos/estudios/2019/19-potencial-del-mercado-internode-carne-de-cuy-2019/file>
  21. **[MINSAL] Ministerio de Salud. 2016.** Norma sanitaria que establece los Límites Máximos de Residuos (LMR) de medicamentos veterinarios en alimentos de consumo humano. MINSAL/DIGESA-V.01. Perú. [Internet]. Disponible en: <https://www.senasa.gob.pe/senasa/descargasarchivos/2014/11/RM-372-2016-MINSAL-con-NTS-120-MINSAL-DIGESA-v01-LMR-Medicamentos.pdf>
  22. **Mitchell MA. 2006.** Enrofloxacin. *J Exot Pet Med* 15: 66-69. doi: 10.1053/j.jepm-2005.11.011
  23. **Otero JL, Mestorino N, Errecalde J. 2001.** Enrofloxacin: una fluoroquinolona de uso exclusivo en veterinaria. Parte II: Farmacocinética y toxicidad. *Analecta Vet* 21: 42-49.
  24. **Paschoal JA, Quesada SP, Gonçalves LU, Cyrino JE, Reyes FG. 2013.** Depletion study and estimation of the withdrawal period for enrofloxacin in pacu (*Piaractus mesopotamicus*). *J Vet Pharmacol Ther* 36: 594-602. doi: 10.1111/jvp.12043
  25. **Phu TM, Douny C, Scippo ML, De Pauw E, Nguyen NQ, Huong DT, Vinh HP, Thanh PN. 2015.** Elimination of enrofloxacin in striped catfish (*Pangasianodon hypophthalmus*) following onfarm treatment. *Aquaculture* 438: 1-5. doi: 10.1016/j.aquaculture.2014.12.032
  26. **Ramatla T, Ngoma L, Adetunji M, Mwanza M. 2017.** Evaluation of antibiotic residues in raw meat using different analytical methods. *Antibiotics* 6: 34. doi: 10.3390/antibiotics6040034

27. **Salvatierra G, Rimac R, Chero A, Reyna I, Rosadio R, Maturrano L. 2018.** Resistencia antimicrobiana y genotipificación de cepas de *Salmonella* Typhimurium aisladas de cuyes (*Cavia porcellus*) provenientes de granjas de producción intensiva de la ciudad de Lima, Perú. *Rev Inv Vet Perú* 29: 319-327. doi: 10.15381/rivep.v29i1.14089
28. **San Martín B, Cornejo J, Iragüen D, Hidalgo H, Anadón A. 2007.** Depletion study of enrofloxacin and its metabolite ciprofloxacin in edible tissues and feathers of white leghorn hens by liquid chromatography coupled with tandem mass spectrometry. *J Food Prot* 70: 1952-1957. doi: 10.4315/0362-028x-70.8.1952
29. **San Martín B, Cornejo J, Lapierre L, Iragüen D, Pérez F, Hidalgo H, André F. 2009.** Withdrawal time of four pharmaceutical formulations of enrofloxacin in poultry according to different maximum residues limits. *J Vet Pharmacol Therap* 33: 246-251. doi: 10.1111/j.1365-2885.2009.01127.x
30. **[SENASA] Servicio Nacional de Sanidad Agraria. 2018.** Informe del monitoreo de residuos químicos y otros contaminantes en alimentos agropecuarios primarios, año 2017. [Internet]. Disponible en: <https://www.senasa.gob.pe/senasa/descargasarchivos/2018/12/INFORME-FINAL-DEL-PLAN-DE-MONITOREO-2017-1.pdf>
31. **Sharma PC, Jain A, Jain S. 2009.** Fluoroquinolone antibacterials: a review on chemistry, microbiology and therapeutic prospects. *Acta Pol Pharm* 66: 587-604.
32. **Toldrá F, Reig M. 2006.** Methods for rapid detection of chemical and veterinary drug residues in animal foods. *Trends Food Sci Technol* 17: 482-489. doi: 10.1016/j.tifs.2006.02.002
33. **[WHO] Organización Mundial de la Salud. 2020.** Antibiotic resistance. [Internet]. Disponible en: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/antibiotic-resistance>
34. **Xu W, Zhu X, Wang X, Deng L, Zhang G. 2006.** Residues of enrofloxacin, furazolidone and their metabolites in Nile tilapia (*Oreochromis niloticus*). *Aquaculture* 254: 1-8. doi: 10.1016/j.aquaculture.2005.10.030