



Por un Desarrollo Agrario
Integral y Sostenible

UNIVERSIDAD NACIONAL AGRARIA
DIRECCIÓN ESPECÍFICA DE CIENCIA
ANIMAL

Trabajo de Tesis

**Residuos de lactonas macrocíclicas en carne
bovina en el matadero Nuevo Carnic S.A,
enero – diciembre 2023**

Autores

Br. Sindia Lucelia Calderón Calderón
Br. Stephanie Belén Ramírez García

Asesor

MV. William Oporta Pérez. MSc.

Managua, Nicaragua
Agosto, 2025



Por un Desarrollo Agrario
Integral y Sostenible

UNIVERSIDAD NACIONAL AGRARIA

DIRECCIÓN ESPECÍFICA DE CIENCIA ANIMAL

Trabajo de Tesis

**Residuos de lactonas macrocíclicas en carne
bovina en el matadero Nuevo Carnic S.A,
enero – diciembre 2023**

Autores

Br. Sindia Lucelia Calderón Calderón
Br. Stephanie Belén Ramírez García

Asesor

MV. William Oporta Pérez. MSc.

Presentado a la consideración del honorable comité evaluador
como requisito final para optar al grado de Médico Veterinario

Managua, Nicaragua
Agosto, 2025

Este trabajo de graduación fue evaluado y aprobado por el honorable comité evaluador designado por la Dirección Específica De Ciencia Animal como requisito final para optar al título profesional de:

Médico Veterinario en grado de licenciatura

Miembros del Comité Evaluador

MV. Raúl Orlando Ruiz
Presidente

MV. Kenia Martínez Hernández
Secretario

MV. Karina Galeano Pérez
Vocal

Lugar y fecha: Managua, Nicaragua 07 de agosto del 2025

DEDICATORIA

Dedico este espacio de honra primeramente a Dios quien en sus infinitas misericordias me ha dado las fuerzas, salud, perseverancia, inteligencia y sabiduría. Su amor infinito junto con su gracia y bondades me permite culminar esta meta.

Brindo este espacio por consiguiente a mis padres por estar en momentos de dificultad, por animarme cuando no quería seguir, de sus grandes esfuerzos por proveer las necesidades que se presentaron en esa etapa de mi vida, por su apoyo incondicional sin ellos no lo hubiese logrado.

Sindia Lucelia Calderón Calderón

DEDICATORIA

A Dios, primeramente, por acompañarme en este largo camino, por darme las fuerzas y la perseverancia, por la sabiduría y fortaleza que me ha dado para lograr mi meta de culminar mi carrera. Por bendecirme de gran manera y abrirme el camino hacia nuevas oportunidades en mi vida.

A mis padres, por ser los pilares que me sostienen, por todo el sacrificio que han hecho por mí, por su amor y apoyo incondicional, por motivarme a ser una profesional, por sus consejos y ejemplos para seguir adelante con un alto espíritu de superación.

A mi ángel de cuatro patas, que me acompañó desde niña y con quien crecí, aunque ya no está físicamente conmigo, su recuerdo y la huella que dejó en mí permanece vivo a lo largo del camino.

Stephanie Belén Ramírez García

AGRADECIMIENTO

Agradezco primeramente al que merece toda gloria y honra a Dios quien en sus infinitas misericordias me ha dado las fuerzas, la salud, la perseverancia, la inteligencia y sabiduría. De permitirme vivir esta lucha con mi familia y ver su amor a través de mis padres, hermanos de sangre y gente que conocí en esta travesía de adquisición de conocimiento permitiéndome culminar esta meta.

Brindo este espacio por consiguiente a mis padres por ser el pilar, por ser quienes me alentaron a ser alguien profesional y estar en mis momentos de dificultad, por animarme cuando no quería seguir. Por ser ejemplos de esfuerzo y trabajo duro, de sus grandes esfuerzos por proveer en las necesidades que se presentaron en esa etapa de mi vida, por su apoyo incondicional. Por inculcarme valores, principios y el temor a Dios los cuales son una riqueza incalculable y sin ellos no lo hubiese logrado.

También aquellas personas que en el camino de este gran logro en mi vida aportaron su ayuda, maestros y tutores de este trabajo, por compartir sus conocimientos y estar siempre prestos a ayudar. A la facultad por darme la oportunidad de crecer en conocimiento, desarrollar habilidades para el campo laboral, y compañeros de clases por su amistad y el trabajo en equipo. En el campo laboral gracias al personal de Nuevo Carnic S, A por la oportunidad que me dio que mi trabajo de investigación fuese posible.

Sindia Lucelia Calderón Calderón

AGRADECIMIENTO

En primer lugar, agradezco infinitamente a Dios por haberme dado salud, fortaleza y sabiduría para culminar mi carrera profesional, y por brindarme nuevas oportunidades para llenarme de experiencias.

A mis padres, por brindarme su apoyo incondicional y por haberme dado una buena educación a lo largo de mi vida.

A mi fiel compañera de cuatro patas, que ha estado conmigo en todo momento, incluso durante las noches de desvelo.

A mis amistades de larga data por creer y confiar en mí, y por motivarme durante en estos años; mi más sincero agradecimiento a Delgado, Jiménez, Martínez y Sáenz.

Agradecida con el personal del matadero Nuevo Carnic S, A, por permitirme realizar este trabajo de investigación, por ayudarme a crecer profesionalmente, y por su apoyo durante las jornadas.

A mi tutor y docentes que formaron parte del desarrollo de este trabajo, gracias por brindarme su conocimiento y guiarme en este proceso.

Finalmente, a todas las personas que de una u otra manera, formaron parte de este recorrido, impulsándome y orientándome. Gracias por iluminarme en los días de duda, compartir sus conocimientos y abrirme el camino del aprendizaje. Agradezco infinitamente cada favor y gesto de apoyo que con mucho amor me ofrecieron.

Stephanie Belén Ramírez García

ÍNDICE DE CONTENIDO

SECCIÓN	PÁGINA
DEDICATORIA	i
AGRADECIMIENTO	iii
ÍNDICE DE CONTENIDO	v
ÍNDICE DE CUADROS	vii
ÍNDICE DE FIGURAS	viii
ÍNDICE DE ANEXOS	ix
RESUMEN	x
ABSTRACT	xi
I. INTRODUCCIÓN	1
II. OBJETIVOS	3
2.1. Objetivo general	3
2.2. Objetivos específicos	3
III. MARCO DE REFERENCIA	4
3.1. Antecedentes	4
3.2. Lactonas macrocíclicas	5
3.2.1. Avermectinas	5
3.2.2. Milbemicina	5
3.3. Mecanismo de acción	5
3.4. Farmacocinética y disposición en el organismo	6
3.5. Fármacos y vías de administración	7
3.5.1. Ivermectina	7
3.5.2. Doramectina	7
3.5.3. Moxidectina	7
3.6. Residuos de fármacos y tiempo de retiro	8
3.7. Normativa y límites máximos de residuos	9
3.8. Técnicas analíticas para la detección de residuos de avermectinas	10
3.8.1. Método de cribado	10
3.8.2. Métodos confirmatorios	10
3.9. Ventaja de la cromatografía líquida de alta resolución	11
3.10. Normativas nacionales e internacionales	11
3.11. Bienestar Animal y Sistema de control sanitario en Mataderos de Nicaragua	12

3.12. Trazabilidad	12
3.13. Controles de calidad e inocuidad	12
IV. MATERIALES Y MÉTODOS	13
4.1. Ubicación del estudio	13
4.2. Diseño metodológico	13
4.3. Variables evaluadas	14
4.4. Manejo del ensayo y metodología	15
4.5. Preparación de muestras en el laboratorio	15
4.6. Preparación de materiales para el análisis de avermectinas	16
4.6.1. Conservación y preparación de alúmina neutral WN-3 activada	16
4.7. Procedimiento del análisis de avermectinas	16
4.8. Análisis de datos	19
4.9. Materiales, Equipos, Cristalería y Reactivos	20
V. RESULTADOS Y DISCUSIÓN	21
VI. CONCLUSIONES	31
VII. RECOMENDACIONES	32
VIII. LITERATURA CITADA	33
IX. ANEXOS	37

ÍNDICE DE CUADROS

CUADRO	PÁGINA
1. Operacionalización de las variables	14
2. Materiales, Equipos, Cristalería y Reactivos	20
3. Límites de residuos en carne bovina	21
4. Estadísticas descriptivas de los niveles de residuos de avermectinas	22

ÍNDICE DE FIGURAS

FIGURA		PÁGINA
1.	Ubicación de la empresa Nuevo Carnic S.A	13
2.	Distribución de fármacos por región	23
3.	Regiones que exceden límites de tolerancia	24
4.	Distribución de las muestras	25
5.	Distribución del logaritmo de los residuos por región	26
6.	Promedio de residuos por mes	29
7.	Residuos por temporada	30

ÍNDICE DE ANEXOS

ANEXO	PÁGINA
1. Hoja de remisión para muestras de avermectinas	37
2. Hoja de remisión para muestras de avermectinas del IPSA	37
3. Toma de muestra de músculo de cuello	37
4. Recolección de muestra	37
5. Registro de datos	38
6. Rotulado de muestra	38
7. Carne bovina con etiqueta de identificación	38
8. Recepción de muestra	38
9. Materiales de laboratorio	39
10. Muestras en evaporador	39
11. Equipo HPLC	39

RESUMEN

El estudio sobre residuos de lactonas macrocíclicas en carne bovina, se evaluó la presencia de ivermectina y doramectina mediante Cromatografía Líquida de Alta Resolución con Detección por Fluorescencia (HPLC-FLD), una técnica altamente sensible y eficaz para la detección de residuos farmacológicos. De las 3,222 muestras analizadas, el 94,60 % no presentó residuos detectables, lo que evidencia el cumplimiento del período de retiro y la implementación de buenas prácticas pecuarias. La ivermectina fue el compuesto más prevalente, detectado en 144 muestras, con una concentración promedio de 200 µg/kg y una alta dispersión (DE: 720 µg/kg). El 4,22 % de las muestras presentó residuos dentro del límite máximo (LMR), mientras que el 0,25% fue clasificado como no conforme por excederlo. La distribución de estas muestras no conformes se concentró principalmente en la Región Central, seguida por las regiones autónomas RACCN y RACCS. Aunque la RACCS fue la región con mayor número de muestras analizadas, la Región Central presentó los niveles promedio más altos y la mayor variabilidad de residuos. Por su parte, La doramectina se encontró en 30 muestras (0.93%) con una mayor variabilidad (DE 4,47 µg/kg). Se registraron picos en la concentración de residuos en marzo, junio, julio y noviembre, Sin embargo, los análisis estadísticos no evidenciaron diferencias significativas entre regiones ni temporadas climáticas del año. En síntesis, estos hallazgos reflejan una baja incidencia de incumplimiento de los límites establecidos; no obstante, evidencian la variabilidad de los residuos, lo que subraya la necesidad de fortalecer los sistemas de control sanitario para garantizar la inocuidad de la carne bovina y la protección de la salud pública

Palabras claves: Limite de tolerancia, residuos farmacológicos, control sanitario, salud pública, estaciones, HPLC, doramectina, ivermectina, periodo de retiro.

ABSTRACT

In the study on macrocyclic lactone residues in beef, the presence of ivermectin and doramectin was evaluated using High Performance Liquid Chromatography with Fluorescence Detection (HPLC-FLD), a highly sensitive and effective technique for the detection of pharmaceutical residues. Of the 3,222 samples analyzed, 94.60% presented no detectable residues, demonstrating compliance with the withdrawal period and the implementation of good livestock practices. Ivermectin was the most prevalent compound, detected in 144 samples, with an average concentration of 200 $\mu\text{g/kg}$ and high dispersion (SD: 720 $\mu\text{g/kg}$). 4.22% of the samples presented residues within the maximum limit (MRL), while 0.25% were classified as non-compliant for exceeding it. The distribution of these non-compliant samples was mainly concentrated in the Central Region, followed by the autonomous regions of RACCN and RACCS. Although the RACCS was the region with the highest number of samples analyzed, the Central Region presented the highest average levels and the greatest variability in residues. Doramectin was found in 30 samples (0.93%), with greater variability (SD 4.47 $\mu\text{g/kg}$). Peak residue concentrations were recorded in March, June, July, and November. However, statistical analyses did not reveal significant differences between regions or seasons. In summary, these findings reflect a low incidence of non-compliance with established limits; however, they demonstrate the variability of residues, which underscores the need to strengthen sanitary control systems to guarantee the safety of beef and the protection of public health.

Key words: Tolerance limit, pharmacological residues, sanitary control, public health, seasons, HPLC, doramectin, ivermectin, withdrawal periods.

I. INTRODUCCIÓN

La ganadería en Nicaragua representa una de las principales actividades económicas del país, contribuyendo significativamente a los ingresos nacionales a través de la producción y exportación de carne bovina. Este sector no solo sostiene a miles de familias rurales, sino que también posiciona al país en mercados internacionales de productos cárnicos (Comisión Nacional Ganadera de Nicaragua, 2020).

Sin embargo, el desarrollo de esta actividad enfrenta desafíos sanitarios importantes, entre los que destaca la presencia de garrapatas. Estos ectoparásitos hematófagos comunes en regiones tropicales afectan directamente la salud del ganado, causando enfermedades, pérdida de peso y disminución en la fertilidad, lo que se traduce en pérdidas económicas considerables para los productores (Cortés-Vecino, 2018). Las condiciones climáticas de Nicaragua por alta humedad, temperaturas elevadas y precipitaciones regulares facilitan el desarrollo y reproducción de estos organismos (Instituto Nicaragüense de Tecnología Agropecuaria, 2021).

Para controlar estas infestaciones, el uso de medicamentos veterinarios especialmente las lactonas macrocíclicas se han generalizado. Estos compuestos incluyen ivermectina, abamectina, doramectina y moxidectina, conocidos por su eficacia antiparasitaria y bajo costo (Rodríguez-Vivas et al., 2010). No obstante, su uso indiscriminado ha provocado la presencia de residuos en productos alimenticios de origen animal como carne y leche, lo cual representa un riesgo para la salud pública. Estudios recientes han señalado que dichos residuos pueden causar efectos adversos, incluyendo intoxicaciones, reacciones alérgicas y el desarrollo de resistencia a fármacos (Rana et al., 2021).

Ante esta situación, el estado nicaragüense ha implementado medidas regulatorias a través acuerdos ministeriales y normas técnicas obligatorias, estableciendo Límites Máximos de Residuos (LMR) para garantizar la seguridad alimentaria, entre estas medidas se prohíbe el uso de formulaciones con concentraciones mayores al 1% de ivermectina en animales destinados al consumo humano (Norma Técnica Obligatoria Nicaragüense, 2009; 19 Digital, 2013).

Además, se ha exigido a los establecimientos de procesamiento cárnico la instalación de laboratorios para el análisis y control de residuos, conforme a los estándares internacionales de inocuidad alimentaria (Oficina Nacional de Acreditación, 2022).

La problemática de los residuos de lactonas macrocíclicas conlleva implicaciones significativas en diversos ámbitos. El nivel económico, afectando la competitividad y el acceso a mercados internacionales. Socialmente, representa un riesgo a la salud pública, exponiendo al consumidor. En el ámbito ambiental, el uso excesivo e inadecuado de estos fármacos puede contaminar el suelo y fuentes hídricas.

Por tanto, el propósito general de esta tesis es evaluar la presencia de residuos de las lactonas macrocíclicas en producto de origen animal, principalmente en carne bovina, determinando sus niveles mediante la técnica analítica de método confirmatorio. Con el fin de contribuir al fortalecimiento del control sanitario. Debe considerarse prioritario el refuerzo de los sistemas de control analítico como herramienta fundamental para garantizar la calidad e inocuidad de los alimentos, proteger la salud pública y la sostenibilidad en el sector ganadero en Nicaragua.

II. OBJETIVOS

2.1. Objetivo general

Evaluar la presencia de residuos de lactonas macrocíclicas (Avermectinas) en carne bovina en el Matadero Nuevo Carnic S.A.

2.2. Objetivos específicos

1. - Determinar los niveles de residuos de lactonas macrocíclicas en la carne bovina muestreada mediante la técnica de cromatografía líquida de alta resolución del Matadero Nuevo Carnic S.A.
2. - Relacionar la procedencia de lotes de ganado con la presencia de residuos de lactonas macrocíclicas en carne bovina en el Matadero Nuevo Carnic S.A.
3. - Asociar la presencia de residuos de lactonas macrocíclicas en carne bovina con la temporada climática del país en el Matadero Nuevo Carnic S.A.

III. MARCO DE REFERENCIA

Estudios internacionales han revelado la presencia de residuos de lactonas macrocíclicas en carne bovina y en otros productos de origen animal. Investigaciones realizadas en países como Argentina, Brasil y regiones de Europa han reportado la detección de residuos antiparasitarios en la carne, leche y en tejidos de animales como bovinos, ovinos y porcinos.

3.1. Antecedentes

En Argentina un estudio realizado por Cantón et al. (2022) analizó 691 muestras de carne bovina y porcina, de las cuales el 12,6 % contenía residuos de ivermectina, solo 1,88 % superó los límites legales.

Por otra parte, en Brasil, Rübensam et al. (2013) informaron que desde 2010 se lleva a cabo un método nacional de control para detectar avermectinas y milbemicina en carne bovina, 760 muestras analizadas, ninguna superó los niveles permitidos, contribuyendo a reanudar las exportaciones de carne a Estados Unidos y al establecimiento de nuevas regulaciones sobre el periodo de retiro de los medicamentos.

Núñez, Palma, Araneda, Cabezas y Pérez. (2007) demostraron que los residuos de ivermectina son más altos en hígado y grasa, y pueden persistir hasta 21 días posterior al tratamiento, en cambio en músculo de ovino presentó concentraciones más bajas.

En cuanto a los métodos o técnicas analíticas de detección avanzada, Rübensam et al. (2013) validaron a la cromatografía líquida acoplada a masa tandem (LC-MS/MS) y la espectrometría de masas de órbita (Orbitrap) para detectar residuos a niveles muy bajos (traza) sin necesidad de pasos complejos, con recuperaciones del 80 al 100 %.

3.2. Lactonas macrocíclicas

Citando a Sumano y Ocampo (2006) menciona que las lactonas macrocíclicas son un grupo de compuestos químicos utilizados en la medicina veterinaria por su eficacia antiparasitaria. Se originan a partir de productos naturales obtenidos de la fermentación de microorganismos del suelo pertenecientes al género *Streptomyces*. Químicamente su estructura se distingue por la presencia de un anillo “macrocíclico” de gran tamaño, el cual está compuesto por una aglicona (núcleo lipofílico) unido a uno o más azúcares.

“El grupo de las lactonas macrocíclicas se divide a su vez en dos familias: Avermectina y Milbemicina”. (Sumano y Ocampo, 2006, p.472)

3.2.1. Avermectinas

Como dice Sumano y Ocampo, (2006), las avermectinas, son productos de fermentación del *Streptomyces avermilitis* clasificándose en:

- Naturales: Ivermectina, abamectina
- Biosintéticas: Doramectina, eprinomectina y selamectinas

3.2.2. Milbemicina

Proviene de dos microorganismos del género *Streptomyces*: *S. hygroscopicus subsp. Aureolacrimosus* y *S. Cyanogriseus subsp. Noncyanogenus*. Clasificándose en:

- Milbemicina oxima
- Moxidectina

3.3. Mecanismo de acción

Dicho con palabras de Botana López, (2016) las avermectinas se unen de manera selectiva a los canales de ion cloruro vinculados al receptor del glutamato (GluCl), generando una hiperpolarización neuronal y una parálisis flácida en los músculos faríngeos y somáticos provocando su muerte.

Además, ejercen su acción sobre los receptores del ácido gamma-aminobutírico (GABA) en el parásito, aunque a concentraciones considerablemente más altas. En cuanto a las milbemicina, a pesar de compartir un mecanismo de acción similar, no se descarta la posibilidad de diferencias de tipo farmacodinámica. En el caso de las avermectinas, se observa una interferencia en la reproducción de nemátodos y artrópodos. (Botana López, 2016, p.418)

3.4. Farmacocinética y disposición en el organismo

las lactonas macrocíclicas, independientemente de su vía de administración, se distribuyen por todo el organismo y se concentran en el tejido adiposo (Manual Merck, 2007), la lipofilidad difiere entre los distintos compuestos químicos y la vascularización limitada, la renovación celular lenta de la grasa corporal, además de la tasa lenta de intercambio o liberación de los fármacos desde este tejido, prolongan la permanencia del fármaco en el plasma periférico.

Según Botana López, (2016) las avermectinas presentan una gran afinidad por el hígado y el tejido graso, donde se detectan las concentraciones más elevadas, distribuyéndose ampliamente por todo el organismo, uniéndose altamente a las proteínas plasmáticas.

No atraviesa la barrera hematoencefálica a excepción de los perros de raza collie o pastores australianos. Su biotransformación es escasa (5-10%) y el metabolismo es oxidativo esterificándose en hígado, y luego los metabolitos en el tejido graso.

La vía de excreción más importante es la fecal (98%), excretándose el resto por la orina y en menor proporción con la bilis. En las hembras en lactación puede excretarse hasta el 5% de la dosis en la leche (de las lactonas macrocíclicas, sólo la eprinomectina es administrada animales en lactación).

En cuanto a la moxidectina, Botana López, (2016) señalan que presenta una mayor liposolubilidad que la ivermectina, lo que permite que sus concentraciones plasmáticas se mantengan durante más tiempo y se distribuya en mayor medida en los tejidos, resultando concentraciones superiores a las alcanzadas en otros tejidos (10-20 veces), con una mayor persistencia en el organismo en comparación a otras lactonas macrocíclicas.

El organismo la metaboliza parcialmente por hidroxilación, excretándose en las heces. En relación con la lipofilidad de la ivermectina, es la menos lipofílica, con la excepción de la eprinomectina. La moxidectina es cien veces más lipofílica que la ivermectina y la doramectina es menos lipofílica que la moxidectina, pero más que la ivermectina o la eprinomectina.

3.5. Fármacos y vías de administración

3.5.1. Ivermectina

Es un antiparasitario de amplio espectro, eficaz contra una gran variedad de nemátodos y ectoparásitos, pero sin acción contra cestodos ni trematodos. (Plumb, 2010). En ganado bovino la dosis administrar es: 0.2 mg / kg vía subcutánea (SC) y 0.5 mg / kg vía tópica. (Botana López, 2016)

3.5.2. Doramectina

Está indicada para el tratamiento y el control de los siguientes endo y ectoparásitos en bovinos. (Plumb, 2023) indica que la dosis inyectable: se administra 200ug/kg (1ml cada 50kg de peso vivo) Subcutánea o Intramuscular (IM)

Según Sumano y Ocampo (2006), en parásitos susceptible, se usa como profiláctico hasta por 21 días y evitar reinfestaciones en el tracto gastrointestinal utilizando un esquema de 200ug/kg cada 24 horas por 3 días vía (SC) en el ganado bovino

3.5.3. Moxidectina

La moxidectina está indicada para el tratamiento de parásitos internos, eficaz frente a microfilarias, nematodos gastrointestinales pulmonares, en équidos, rumiantes, perros y gatos, así como frente a barros y la mosca de los cuernos, piojos y ácaros de la sarna. (Botana López, 2016)

Sumano y Ocampo (2006) para parásitos susceptible se administra 300ug/kg única dosis, y se repite conforme a la carga parasitaria y como dosis general se considera 0.2 – 0.1 mg / kg vía subcutánea. (Botana López, 2016)

3.6. Residuos de fármacos y tiempo de retiro

Residuo químicos o biológicos se definen como la existencia de cualquier sustancia incluyendo sus metabolitos, que permanezcan depositados en los tejidos de un animal. Como resultado del tratamiento o contacto del ganado con productos veterinarios, pesticida, material radiactivo u otros agentes terapéutico profiláctico. (Gaceta diario oficial, 2024)

En la medicina veterinaria, el tiempo de retiro comprende el período requerido después de la administración de un medicamento, que se debe esperar antes que el animal tratado sea sacrificado, y sus derivados lleguen a los consumidores (Alpízar et al., 2019; Rojas Moncada et al., 2017). En este periodo permite que el organismo animal elimine o reduzca los residuos del fármaco hasta niveles considerados inocuos según los límites máximos de residuos establecidos por organismos regulatorios.

El cumplimiento del tiempo de retiro es una medida sanitaria esencial dentro de las buenas prácticas veterinarias y de procesamiento en mataderos para evitar efectos nocivos para la salud pública, como reacciones alérgicas, perturbación en la microflora intestinal, aparición de toxicidad aguda o crónica, sinergismo y resistencia microbiana (MSD 2023).

En casos de incumplimientos puede generar graves consecuencias en la economía, las exportaciones de productos, el comercio internacional, la imagen del país y la competitividad, exponiendo al país a un cierre de las exportaciones y posibles sanciones. (Alpízar 2019)

Las lactonas macrocíclicas (LM), presentan largos periodos de actividad y períodos de supresión que requieren al menos 35 días antes del sacrificio, aunque estos pueden variar según las regulaciones locales de cada país (MSD 2025)

El uso de ivermectina (IVM) y Doramectina (DRM) en ganado bovino, la carne de animales tratados no debe destinarse al consumo humano durante un período de 35-45 días (Lifschitz y col 2002). Por su parte el uso de moxidectina (MXD) requiere un tiempo de retiro mínimo de 30 días. (Sumano y Ocampo 2006)

3.7. Normativa y límites máximos de residuos

Límites Máximos de Residuos (LMR) o tolerancia se definen como la concentración máxima permitida de un compuesto con procedencia química que puede aceptarse en un alimento que se destinará al consumo humano (Conde, 2019), expresado en mg / kg o ug/kg del peso de un producto fresco. (MSD 2023)

En Nicaragua, la norma técnica obligatoria nicaragüense (NTON 03 087-09) aprobada por el Comité Técnico de Alimentos y el comité de Medicamentos Veterinario, adopto las directrices del Codex Alimentarius. Esta norma se basa en las evaluaciones realizadas por el Comité Mixto FAO/OMS en los límites máximos de residuos de medicamento veterinarios en productos y subproductos de origen animal para consumo humano. Considerando como base el peso corporal de un humano promedio de 60 kg, puede ingerir diariamente toda la vida sin presentar un riesgo apreciable para la salud. NTON (2009).

En actualizaciones recientes del código de regulaciones federales (CFR 2022) bajo la jurisdicción de la FDA y en conjunto con la DEA y ONDCP, expone que la Ingesta Diaria Admisible (IDA) y las tolerancias para residuos de medicamentos veterinarios son parámetros clave para garantizar la inocuidad de los alimentos de origen animal.

Ivermectina, se ha definido una Ingesta Diaria Admisible de 5 µg por kilogramos de peso corporal al día. La tolerancia para su residuo en músculo comprende a 650 partes por billón (ppb)

En el caso de la Doramectina, la IDA corresponde a 0,75 µg por kilogramo de peso corporal al día. La Tolerancia para su residuo en musculo es 30 ppb

La IDA en Moxidectina es permitida a 4 µg por kilogramo de peso corporal al día, y la tolerancia para el residuo en musculo es 50 ppb.

3.8. Técnicas analíticas para la detección de residuos de avermectinas

La detección de residuos de avermectina en carne bovina debe ser altamente sensibles, específicas, validadas y adecuadas para matrices como músculo, hígado, grasa o sangre, entre otros. Estas técnicas se clasifican en dos grupos:

3.8.1. Método de cribado

3.8.1.1. ELISA (Ensayo por Inmunoadsorción ligado a Enzimas)

El ELISA competitivo es una técnica inmunológica basado en anticuerpos específicos, utilizada habitualmente para medir plaguicidas, micotoxinas, antihelmínticos y otros contaminantes en muestras de alimentos. Este método es rápido y económico para los laboratorios de pruebas de seguridad alimentaria centrados en la detección de sustancias de bajo peso molecular. (Hygiena, LLC)

Como menciona Garzón Rodríguez (2016), permite la detección de residuos de ivermectina en bajas concentraciones (ppb) en hígado y en otras matrices como leche, suero, orina, tejido y carne. Además, cumple con los estándares de calidad, siendo capaz de detectar residuos desde 8 ppb en diversos tejidos.

3.8.2. Métodos confirmatorios

3.8.2.1. Técnica de cromatografía líquida acoplada a espectrometría de masas en tandem (LC-MS/MS)

La Rosa Zambrano et al., (2018) indica que esta técnica se ha extendido en las últimas décadas para la confirmación de residuos en productos de origen animal por ser altamente sensible y específica para las avermectinas y sus metabolitos, capaz de medir los iones con masa exacta, proporcionando información de la composición elemental, permitiendo establecer las rutas de fragmentación, a su vez M.D. Hernando, et., (2007) hace constar que mediante LC–MS/MS es suficiente para la confirmación de residuos fármacos veterinarios en productos de origen animal.

3.8.2.2. Técnica de cromatografía líquida de alta resolución (HPLC) con detector de fluorescencia (FLD)

La cromatografía líquida de alta resolución (HPLC) por sus siglas en inglés High-Performance Liquid Chromatography, técnica utilizada para separar los componentes en una mezcla química. El proceso de separaciones se logra mediante el flujo impulsado por presión de una fase móvil a través de una columna que contiene una fase estacionaria empaquetada. Es utilizada en múltiples matrices como alimento, tejidos, sangre entre otros, siendo eficaz y sensible en la detección de residuos farmacológicos. (VIRESA, 2022).

3.9. Ventaja de la cromatografía líquida de alta resolución

- Resulta ser beneficioso para el análisis de una amplia gama de compuestos, independientemente de su naturaleza y comportamiento
- Posee una elevada capacidad de separación, lo que permite analizar múltiples componentes en una misma mezcla con alta precisión.
- Permite separaciones cuantitativas con una alta reproducibilidad, convirtiéndose en una herramienta confiable para el análisis.
- La muestra no necesita ser volatilizada, por lo que no se considera una técnica destructiva.
- Puede emplearse con fines preparativos de separación y purificación de componentes.
- Es compatible con diversos sistemas de detección.

3.10. Normativas nacionales e internacionales

En Nicaragua, el Instituto de Protección y Sanidad Agropecuaria (IPSA), es la entidad encargada de realizar la inspección y control sanitario de los establecimientos de procesamiento de carnes. Para esto, adopta criterios de organismos internacionales como el Codex Alimentarius, la Administración de Alimentos y Medicamentos de Estados Unidos. (FDA), el Departamento de Agricultura de los Estados Unidos (USDA) y la Unión Europea (UE), Estos organismos establecen Límites Máximos de Residuos (LMR) para cada fármaco y especie animal, así como el tiempo de retiro necesario para garantizar que dichos niveles no se excedan.

3.11. Bienestar Animal y Sistema de control sanitario en Mataderos de Nicaragua

La (NTON) en establecimientos Industriales, establece directrices que promueven y garantizan el bienestar animal durante el manejo en las instalaciones. Aplica a todas las actividades realizadas en establecimientos industriales desde la recepción y descarga en corrales hasta el sacrificio para producción. Los establecimientos deben contar con construcciones, instalaciones y equipos diseñados para reducir el estrés, dolor o sufrimiento de los animales (NTON 2011).

La legislación del territorio nacional, mediante disposiciones sanitarias para la inspección de la carne bovina, porcina y productos derivados en establecimientos autorizados tiene por objeto establecer los requisitos físicos, sanitarios, operativos y demás aspectos para el correcto funcionamiento de los establecimientos dedicados al sacrificio, deshuese, procesamiento, empaque, almacenamiento y distribución de carne de origen animal y sus productos derivados.

3.12. Trazabilidad

La trazabilidad es una herramienta clave en las sanidades agropecuarias, permite mejorar la vigilancia sanitaria, facilitar certificaciones, acceder a mercados exigentes, optimizar la gestión ganadera, asegurar la inocuidad alimentaria y prevenir el abigeato. Este sistema consiste en registrar y seguir el rastro del animal desde su nacimiento hasta su faena e industrialización, incluyendo datos como nacimiento, raza, sexo, edad y movimientos, lo que es esencial para el control sanitario y comercial.

3.13. Controles de calidad e inocuidad

Según la (FAO 2002) está dirigido a temas de aseguramiento de la calidad e inocuidad de los alimentos, tanto gubernamental como industrial. Su contenido se centra en las prácticas de higiene de los alimentos y en el sistema de análisis de peligros y Puntos Críticos de Control (PCC).

IV. MATERIALES Y MÉTODOS

4.1. Ubicación del estudio

El estudio se realizó en el matadero Nuevo Carnic, S.A., Ubicado en el departamento de Managua, dirección Km 10 ½ carretera norte, 1000 mts al norte, en las coordenadas 12° 9' 18" de latitud norte y 86° 10' 29" de longitud oeste (Mapcarta)

La ciudad de Managua se encuentra a una altitud promedio de 52 ms.n.m. (Topographic Map, s.f.). Las precipitaciones anuales en la región oscilan entre 1000 mm y 2000 mm. El clima predominante en la ciudad es tropical de sabana, caracterizado con una temperatura media variado entre 28 °C y 34 °C (INETER, s.f.).

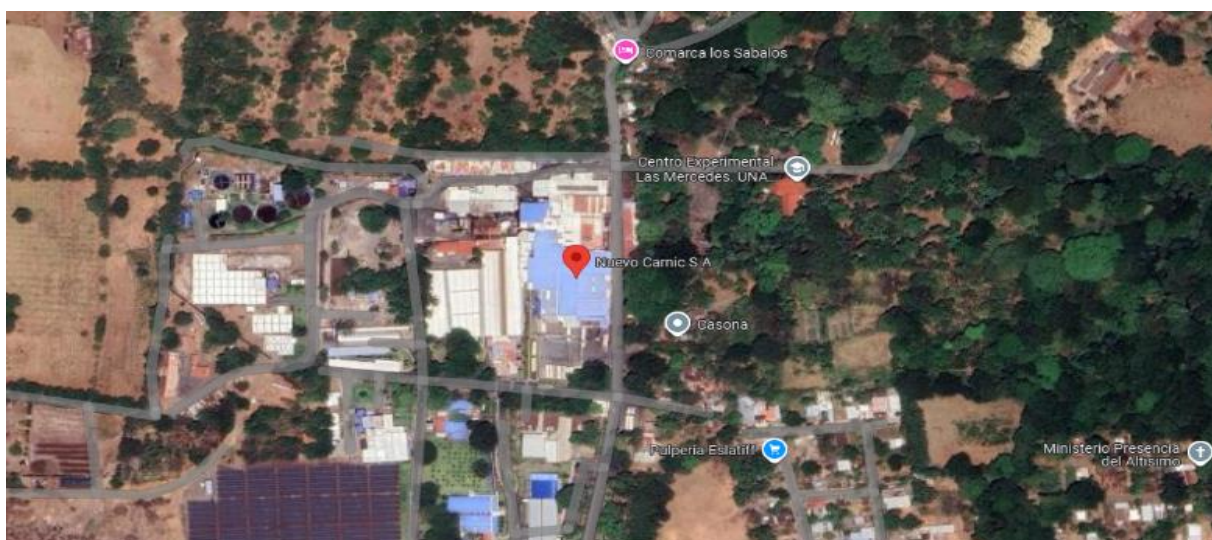


Figura 1. Ubicación de la empresa Nuevo Carnic S. A

Fuente: Google Maps, 2025

4.2. Diseño metodológico

El presente trabajo de investigación es un estudio descriptivo de corte transversal, con el fin de evaluar la presencia de residuos de lactonas macrocíclicas (avermectinas) en muestra de carne bovina. Específicamente, el estudio se enfocó en la detección de ivermectina y doramectina, para la temporada lluviosa y seca de país, se llevó a cabo durante el periodo comprendido desde enero a diciembre del año 2023.

El proceso de muestreo contó con la participación personal de la Dirección de inocuidad y calidad, en conjunto con el instituto de Protección y Sanidad Agropecuaria (IPSA).

Las muestras fueron analizadas mediante la técnica confirmatoria: la cromatografía líquida de alta resolución con Detección por Fluorescencia (HPLC-FLD) siguiendo los protocolos basados en las directrices establecidas.

4.3. Variables evaluadas

Cuadro 1. Operacionalización de las variables

Variable	Concepto	Operacionalización
Lactonas Macrocíclicas	Residuos de potentes antihelmínticos usados para el control de parásitos (Ivermectina y Doramectina).	Las muestras de carne bovina se analizaron mediante técnica confirmatoria.
Procedencia	Fue el departamento de origen de cada lote de ganado bovino, lo que permitió identificar de donde provenían todos los animales sacrificados durante el estudio.	Se realizó diariamente un registro del origen departamental de cada res muestreada.
Temporadas climáticas	Se desarrolló lo largo del calendario anual, separando la temporada lluviosa y seca.	Se llenó diariamente un registro con las fechas exactas, lotes, procedencia y número de res.

Fuente: Propia

4.4. Manejo del ensayo y metodología

El estudio, se realizó durante la jornada de sacrificio en el establecimiento #5. El muestreo aleatorio era utilizado para extraer 200 gramos de músculo de cuello (Cogote), consistía en una muestra de cada 60 reses sacrificadas. Diariamente la suma total de muestras recolectadas varió por el volumen de producción mientras que, la recolección de parte del Instituto de Protección y Sanidad Agropecuaria (IPSA) eran 116 muestras al mes.

Para cada toma de muestra, se registraron los siguientes datos:

- Orden de entrada del animal
- Propietario
- Procedencia, granja o finca
- Número de identificación individual del bovino
- Fecha y hora exacta de la toma de muestra

4.5. Preparación de muestras en el laboratorio

Pasos de la recepción de muestras de avermectinas

1. Se verificaba la información de la etiqueta de identificación y la hoja de remisión de cada una de las muestras de carne bovina.
2. El personal realizaba un registro de cada muestra y como parte de la trazabilidad se asignaba un código exclusivo del laboratorio.
3. En la preparación según el (Departamento de Agricultura de los Estados Unidos, 2011) implica la eliminación del tejido conectivo tanto de la superficie como del interior del músculo, con el fin de obtener la carne magra.
4. Posteriormente, se tomaba una porción para ser procesada en un molino de cuchillas a una velocidad de 2500 a 3000 revoluciones por 12 segundos, logrando una homogeneización.

5. Las muestras eran depositadas en bolsas estériles con su etiqueta de identificación, fecha y hora, número de lote y código de laboratorio para ser entregadas al analista del área de extracción.

4.6. Preparación de materiales para el análisis de avermectinas

Al inicio de la preparación de los materiales, utilizábamos 2.5 ml de acetona para la limpieza de los tubos de ensayos, luego eran mezclados en vortex aproximadamente un minuto. Se preparaban las columnas colocándole una pequeña porción de algodón, con el objetivo que la alúmina que se adicionaba no traspasara por el orificio de la columna, posteriormente todos los diferentes tubos y viales eran rotulados e identificados con el código de laboratorio.

4.6.1. Conservación y preparación de alúmina neutral WN-3 activada

Era recepcionada en contenedores herméticos, y en frasco resistente al calor para ser introducida en un horno a temperatura de 135 ± 5 grados Celsius ($^{\circ}\text{C}$), durante 24 horas. Al colocar la alúmina en un matraz de erlenmeyer de vidrio se dejaba enfriando en un desecador que contenía drieritas absorbente, al menos 1 hora con 30 minutos, pasado este tiempo se desactivaba al 12% con agua destilada, agitándose hasta que no se observaran grumos, dejándose enfriar a temperatura ambiente aproximadamente 2 horas y 30 minutos antes de usarla, el matraz siempre debía permanecer cerrado.

4.7. Procedimiento del análisis de avermectinas

Para garantizar la exactitud y fiabilidad de los resultados de avermectinas, se incluía muestras de control y patrones (Blanco Matriz y Recobro) son preparadas de la misma manera, pero a excepción de la muestra patrón recobro, en el proceso de la fortificación se le adicionaba 150 μl de un estándar interno más, siendo éste, una mezcla de solución de ivermectina y doramectina.

Se llevó a cabo siguiendo esta serie de pasos:

pesaje de la muestra

1. Se procedió a pesar 2.5 ± 0.2 gramos de la muestra de carne para analizar, esta se depositó en un tubo cónico de polipropileno de 50ml.

fortificación

2. La muestra fue fortificada con 150 µl (30 PPB) de un estándar interno (Abamectina).

primera extracción

3. En el proceso de la extracción se adicionaron 8 ml de acetonitrilo de grado HPLC.

mezclado

4. La muestra fue agitada en un vortex durante 30 segundos.

centrifugación

5. Luego, la muestra fue centrifugada durante 3 minutos a 1500RPM, esta es una manera de dispersar todo el disolvente (Acetonitrilo).

extracción de fase sólida

6. A través de la columna con 2.0 ± 0.2 g de alúmina desactivada echamos el eluyente de acetonitrilo y limpiamos las paredes de la columna agregándole 2ml de acetonitrilo, y luego recolectamos eluato en un tubo de ensayo de vidrio de 25 ml.

Según lo indicado por él (Departamento de Agricultura de los Estados Unidos, 2011). las Avermectinas y Milbemicina son extraídas del tejido utilizando acetonitrilo como solvente, y cualquier sustancia no deseada es eliminada mediante el uso de la alúmina. (pp. 2)

segunda extracción

7. El proceso de extracción se repitió con esa misma muestra. Adicionando otra vez 8 ml de acetonitrilo, mezclado en vortex, centrifugado y el decante combinado de eluidos.

evaporación

8. El eluido recolectado en los tubos de ensayo es ubicado en el evaporador en baño de agua con una temperatura de $65 \pm 5^\circ \text{C}$, y una corriente suave de nitrógeno, con el objetivo de evaporarlo, aproximadamente en 2 horas.

reconstitución

9. Posteriormente, la muestra o soluto seco eran reconstituida con 2.5ml de acetonitrilo y mezclada en vortex durante 30 segundos

derivatización

10. Por último, este paso era realizado en la oscuridad, el tubo que contenía el soluto se le agregaba $200 \pm 10 \mu\text{L}$ del reactivo 1-metilimidazole (derivatizante) y era mezclado en vortex por 10 segundos, posteriormente se le agregaba $200 \pm 10 \mu\text{L}$ del reactivo anhídrido trifluoroacético y nuevamente mezclado en vortex por 10 segundos, luego se dejaba reposar las muestras por 15 minutos en la oscuridad.

transferencia y envió

11. Finalmente, las muestras eran transferidas a los viales y enviadas al área de cromatografía (Departamento de agricultura de los Estados Unidos, pp. 6-7).

cuantificación de las muestras

El proceso de cuantificación mediante la técnica de Cromatografía Líquida de Alta Resolución con Detección Por Fluorescencia (HPLC-FLD) comprende los siguientes pasos:

1. Preparación de la fase móvil
2. Estabilización del equipo
3. Programación de secuencia de inyección
4. Inyección
5. Cuantificación
6. Generación de cromatograma
7. Revisión de cromatograma
8. Generación de resultados
9. Envío de resultados.

4.8. Análisis de datos

Los resultados obtenidos fueron organizados meticulosamente en una tabla de excel para garantizar una disposición clara y accesible de la información. Posteriormente, estos datos fueron importados y analizados en el entorno de desarrollo RStudio (versión 4.4.0).

La presentación de los hallazgos se realizó a través de gráficos y tablas resumen, que incluyeron las principales medidas de tendencia central (media y mediana) y medidas de dispersión (varianza, desviación estándar y coeficiente de variación). Esto facilita una interpretación ágil y precisa de los datos.

Se llevó a cabo una prueba de hipótesis para verificar la normalidad de los datos. Este paso es crucial para la selección de la prueba estadística más apropiado. Y los datos que no siguieron una distribución normal, se utilizó la prueba de Kruskal-Wallis para determinar si existen diferencias significativas entre los grupos.

Para optimizar el análisis estadístico se codificaron por región:

- Pacífico
- Central
- Regiones Autónomas.

4.9. Materiales, Equipos, Cristalería y Reactivos

Cuadro 2. Materiales, Equipos, Cristalería y Reactivos utilizados en el análisis de avermectinas

Materiales	Equipo	Cristalería	Reactivos
Algodón	Balanza analítica	Matraz de erlenmeyer	1-metilimidazol
Bolsas estériles	Campana extractora	Tubos de ensayos	Acetonitrilo grado HPLC
Columnas de extracción	Centrifuga	Viales	Agua grado HPLC
Cuchillo	Cromatografía Líquida de Alta Resolución (HPLC)		Alúmina neutral WN-3 activada
Chaira	Mezclador vortex		Anhídrido trifluoroacético
Espátulas	Molino de cuchillas		Metanol grado HPLC
Gancho	Evaporador de nitrógeno		
Gradillas			
Guantes			
Marcador			
Pipetas automáticas			
Puntas de pipetas			
Tubos cónicos de polipropileno			

Fuente: Propia

V. RESULTADOS Y DISCUSIÓN

Los residuos de avermectinas en carne bovina en el Matadero Nuevo Carnic S.A fueron detectados a través de la técnica de Cromatografía Líquida de Alta Resolución con Detección por Fluorescencia (HPLC-FLD) en el laboratorio de residuos fisicoquímico, durante el periodo de enero 2023 – diciembre 2023.

Parámetros permitidos de residuos de avermectina

Cuadro 3. Límites de residuos en carne bovina

Fármacos (Analitos)	Límites de Tolerancia
Ivermectina	650 PPB
Doramectina	30 PPB

Fuente: Legal Information Institute, *Code of Federal Regulations (CFR)*.

En el sexto artículo del acuerdo ministerial, publicado en gaceta No 63 establece que, “Los lotes y sus productos de las canales analizadas y con residuos no permisibles serán condenados y destruidos” en cumplimiento de lo establecido en la NTON 03 087-09, en el Reglamento de Inspección Sanitaria de la Carne, artículo 134 y en la Ley 291, Ley Básica de Salud Animal y Sanidad Vegetal y su reglamento.

Diversos estudios internacionales, han evaluado la presencia de residuos de ivermectina en matrices biológicas de origen bovino como músculo, hígado y leche, en la mayoría de los casos, los niveles detectados se mantuvieron dentro de los Límites Máximos de Residuos (LMR) establecidos por el Codex Alimentarius, (FAO/WHO, 2021), particularmente 30 ppb en músculo y 100 ppb en hígado. En contraste, la evidencia científica relacionada con doramectina es limitada, lo que sugiere la necesidad de mayor vigilancia y estudios farmacocinéticas específicos para este antiparasitario.

Análisis estadísticos de la presencia de residuos

Cuadro 4. Estadísticas descriptivas de los niveles de residuos de avermectinas

Tipo de fármaco	Tamaño de las muestras	Media	Mediana	Desviación estándar	Coefficiente de variación	Máximo	Mínimo
Ivermectina	144	200	6.97	720	360%	5161	2.55
Doramectina	30	6.72	5.38	4.47	66.5%	24.5	3

Fuente: Propia

Frecuencia: La ivermectina se detectó con mucha mayor frecuencia (144 muestras) que la doramectina (30 muestras) en el conjunto de datos.

Nivel Promedio (Media): El nivel promedio de residuos de ivermectina (200 $\mu\text{g/kg}$) es significativamente mayor que el de doramectina (6.72 $\mu\text{g/kg}$).

Tendencia Central (Mediana): La mediana de los residuos de ivermectina (6.97 $\mu\text{g/kg}$) es también ligeramente mayor que la de doramectina (5.38 $\mu\text{g/kg}$). Sin embargo, la gran diferencia entre la media y la mediana para la ivermectina sugiere una distribución fuertemente asimétrica, con valores extremos altos que elevan la media.

Dispersión (Desviación Estándar y Coeficiente de Variación): La ivermectina muestra una dispersión mucho mayor en sus niveles de residuo, evidenciado por una desviación estándar considerablemente más alta (720 $\mu\text{g/kg}$ vs. 4.47 $\mu\text{g/kg}$) y un coeficiente de variación muy elevado (360% vs. 66.5%). Esto indica que los niveles de ivermectina son mucho más variables entre las muestras.

Rango (Máximo y Mínimo): El rango de los residuos de ivermectina es mucho más amplio (2.55 $\mu\text{g/kg}$ a 5161 $\mu\text{g/kg}$) en comparación con la doramectina (3 $\mu\text{g/kg}$ a 24.5 $\mu\text{g/kg}$), lo que subraya la mayor variabilidad y la presencia de valores máximos mucho más altos para la ivermectina.

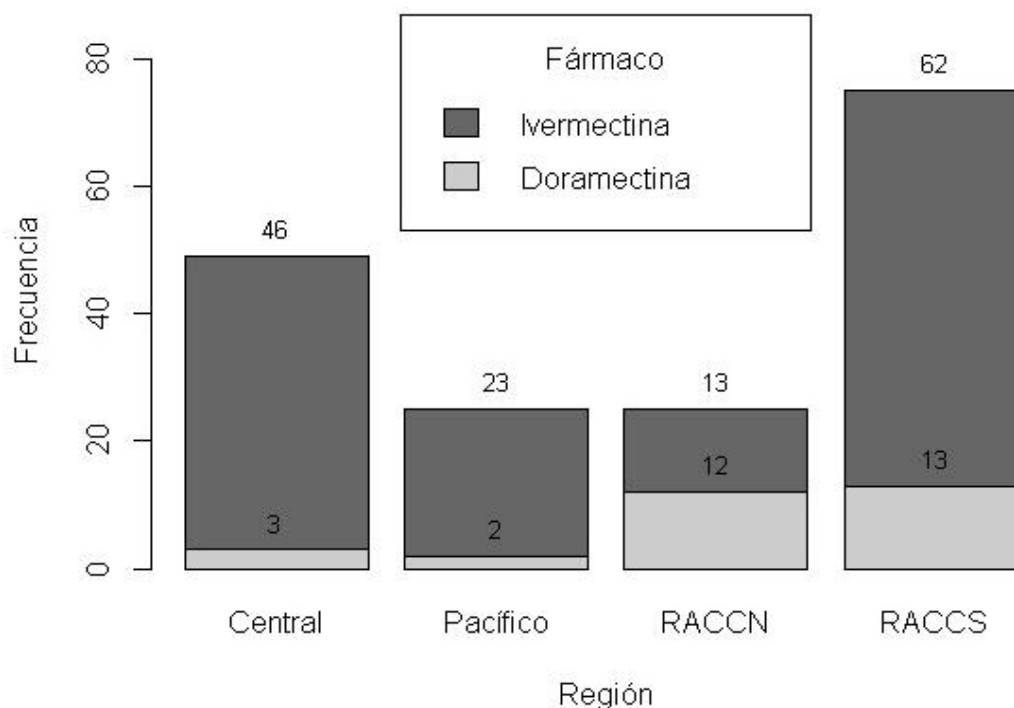


Figura 2. Distribución de fármacos por región

La figura 2. representa la cantidad de muestras de residuos de los fármacos ivermectina y doramectina en las en cuatro regiones de Nicaragua: Central, Pacífico, RACCN y RACCS.

La ivermectina mostró mayor frecuencia de residuos, especialmente en las regiones central y RACCS. La doramectina en su mayor frecuencia se detectó principalmente en el caribe (RACCS y RACCN), muy pocas en la región central y pacífico, pero sus residuos no excedieron los límites de tolerancia permitidos.

Pérez Chávez y Torres García (2013) evaluaron 571 canales bovinas en el matadero San Martín (Granada Nandaime), detectando que el 3.15 % de las muestras superaban el LMR de 10 ppb para ivermectina. Las regiones con mayor incidencia fueron Matagalpa (28 %), RAAN (22 %) y RAAS (17 %).

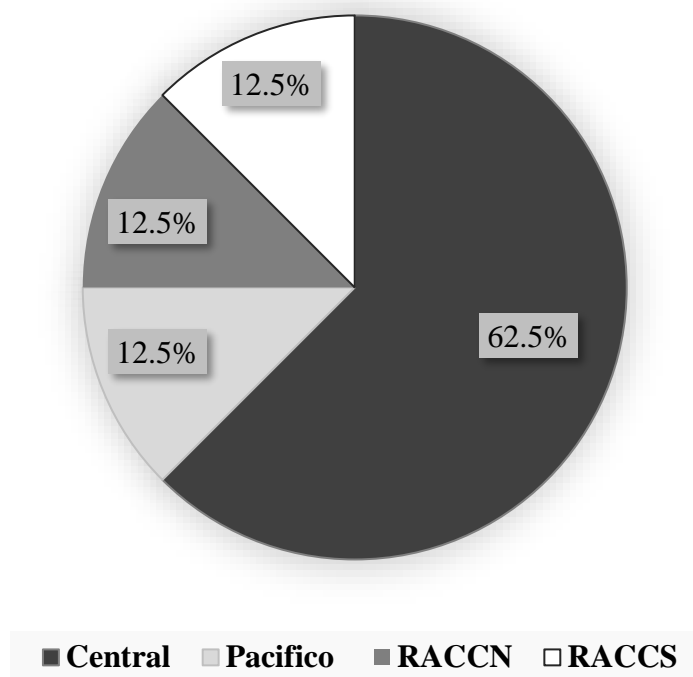


Figura 3. Regiones que exceden límites de tolerancia

Comparando con el cuadro anterior en la Figura No 2 ilustra los hallazgos, en el cual se confirma los valores por encima del límite de tolerancia para la ivermectina. De un total de 144 muestras analizadas, 8 casos que excede el límite de tolerancia, en términos porcentuales corresponde a 5.56%.

El análisis revela que en la región del pacifico, Región Autónoma de la Costa Caribe Norte (RACCN) y La Región Autónoma de la Costa Caribe Sur (RACCS) presentan un 12.5% de afectación cada una, siendo la región central del país la que presenta la mayor cantidad de estos casos con un 62.5%.

Arauz Rivera (2016) analizó 1,000 muestras de ivermectina en carne bovina procesadas en el matadero Novaterra S.A. (Tipitapa) entre enero y junio de 2015. Encontró que el 86.23 % de las muestras no presentaron residuos detectables, el 13.65 % tuvo residuos por dentro de los parámetros establecidos, y solo 0.10 % superó los límites máximos permitidos. El estudio señaló que Managua presentó la mayor proporción de residuos.

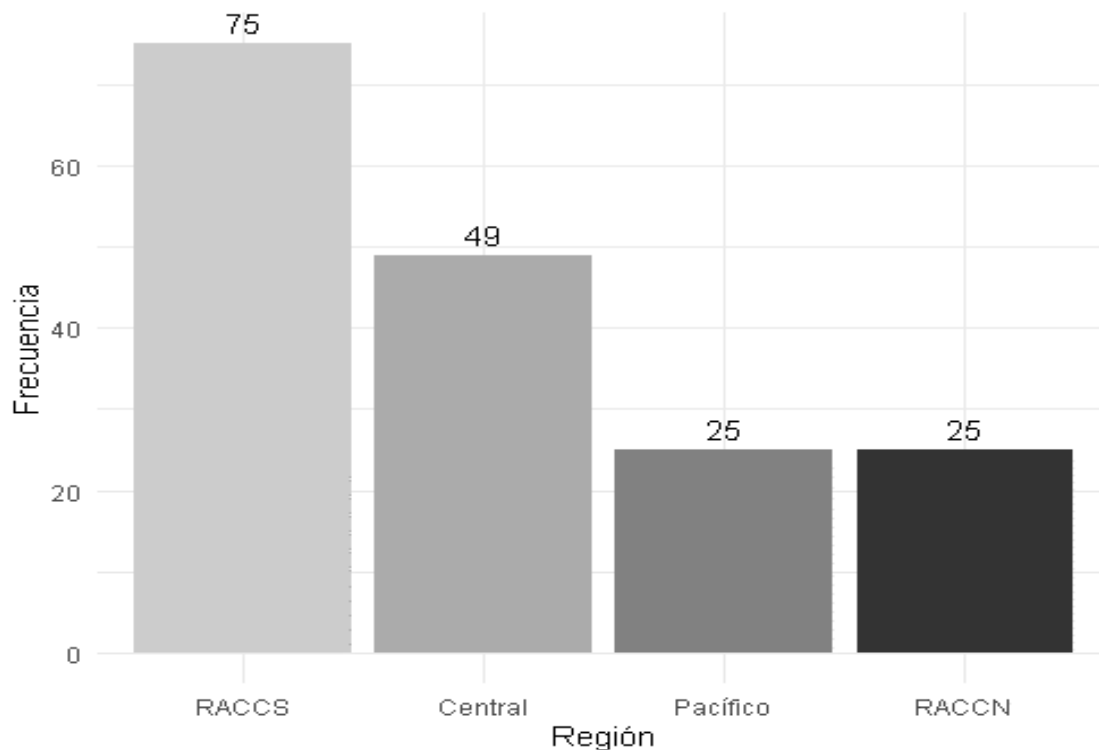


Figura 4. Distribución de las muestras

La distribución de las muestras por región revela una clara desigualdad en la frecuencia. La Región Autónoma de la Costa Caribe Sur (RACCS) presenta la mayor cantidad de muestras, con un total de 75. Le sigue en frecuencia la Región Central, con 49 muestras. Las regiones del Pacífico y la Región Autónoma de la Costa Caribe Norte (RACCN) tienen una frecuencia similar, ambas con 25 muestras.

Para visualizar las medianas por región se realiza un gráfico de caja y bigote (ver Figura 5.)

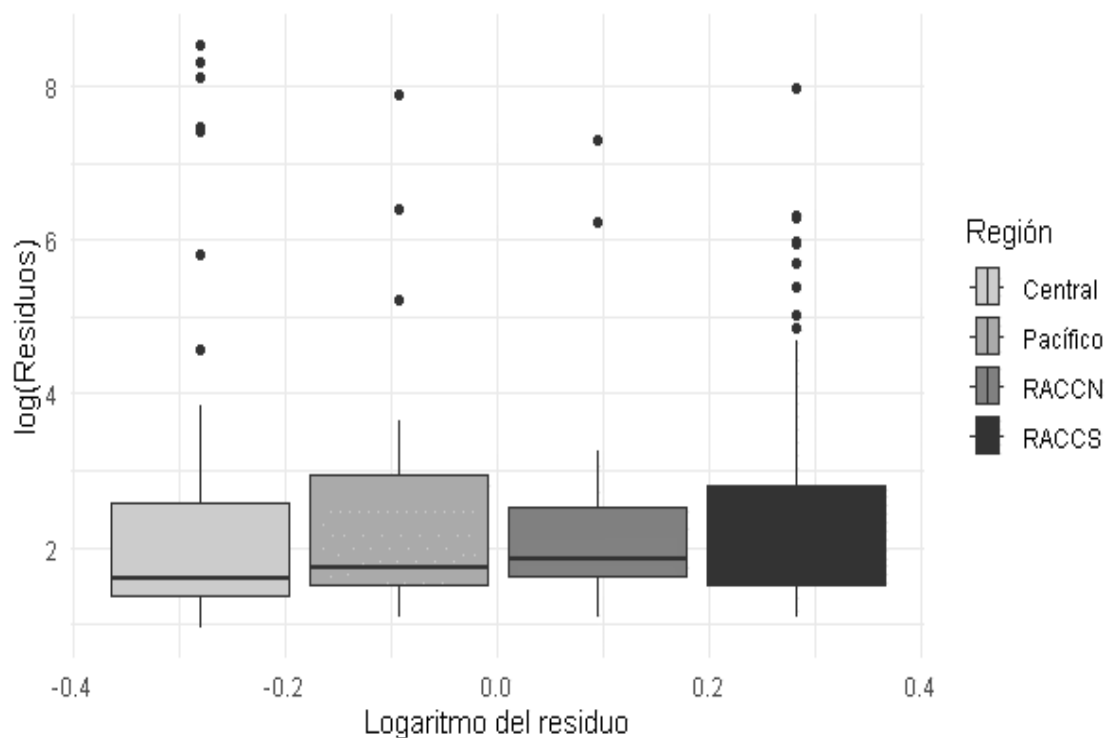


Figura 5. Distribución del logaritmo de los residuos por región

El gráfico muestra la distribución del logaritmo de la variable "Residuos" (originalmente medida en miligramos por kilogramo) para diferentes regiones: Central, Pacífico, RACCN y RACCS. El uso del logaritmo se justifica por la presencia de valores atípicos en la escala original, lo que dificulta la visualización y el análisis de la distribución central de los datos.

Observaciones principales:

1. Tendencia central:

- La mediana (la línea horizontal dentro de cada caja) del logaritmo de los residuos parece ser relativamente similar entre las cuatro regiones, situándose aproximadamente entre 1.5 y 2.
- Esto sugiere que, en promedio (en la escala logarítmica), los niveles de residuos no varían drásticamente entre las regiones analizadas.

2. Dispersión:

- La dispersión de los datos, representada por la altura de las cajas (rango intercuartílico, y IQR), varía ligeramente entre las regiones.
- La región central parece mostrar una mayor dispersión en el logaritmo de los residuos, con una caja más alta en comparación con las otras regiones. Esto indica una mayor variabilidad en los niveles de residuos en la escala logarítmica dentro de esta región.
- Las regiones (Pacífico, RACCN y RACCS) presentan una dispersión más contenida, sugiriendo una menor variabilidad en el logaritmo de los residuos dentro de cada una de ellas.

3. Asimetría:

- La posición de la mediana dentro de cada caja y la longitud de los bigotes pueden indicar la asimetría de la distribución.
- Para la región central, la mediana parece estar ligeramente más cerca del cuartil inferior, y el bigote superior es considerablemente más largo, sugiriendo una distribución sesgada hacia la derecha (hacia valores más altos del logaritmo de los residuos).
- Las otras regiones (Pacífico, RACCN y RACCS) no muestran una asimetría tan marcada, aunque podría haber ligeras tendencias. Es importante observar la posición de la mediana y la longitud relativa de los bigotes para confirmar esto.

4. Valores atípicos:

- El gráfico muestra puntos individuales fuera de los bigotes, que representan posibles valores atípicos.
- La región central presenta la mayor cantidad de valores atípicos en el logaritmo de los residuos, con varios puntos significativamente por encima del bigote superior. Esto refuerza la observación de una mayor dispersión y un posible sesgo hacia valores altos en esta región.
- La región del pacífico también muestra algunos valores atípicos por encima del bigote superior.

- Las regiones RACCN y RACCS parecen tener menos valores atípicos en el logaritmo de los residuos en comparación con las regiones Central y Pacífico

Prueba de hipótesis

Dado que los datos no siguen una distribución normal, se realiza una prueba de Kruskal-Wallis. Siendo estas las siguientes:

H_0 : La mediana de los niveles de residuos es la misma en todas las regiones (Central, Pacífico, RACCN, RACCS).

H_1 : Al menos una de las medianas de los niveles de residuos es distinta a las demás regiones (Central, Pacífico, RACCN, RACCS).

Al realizar la prueba se obtuvo que, no existe diferencia en los niveles mediano de los residuos por región, aunque la RACCS es la que presenta una mediana superior y una desviación relativamente baja en comparación con las demás regiones, esto sugiere que la RACCS es la que tiene mayor presencia de residuos.

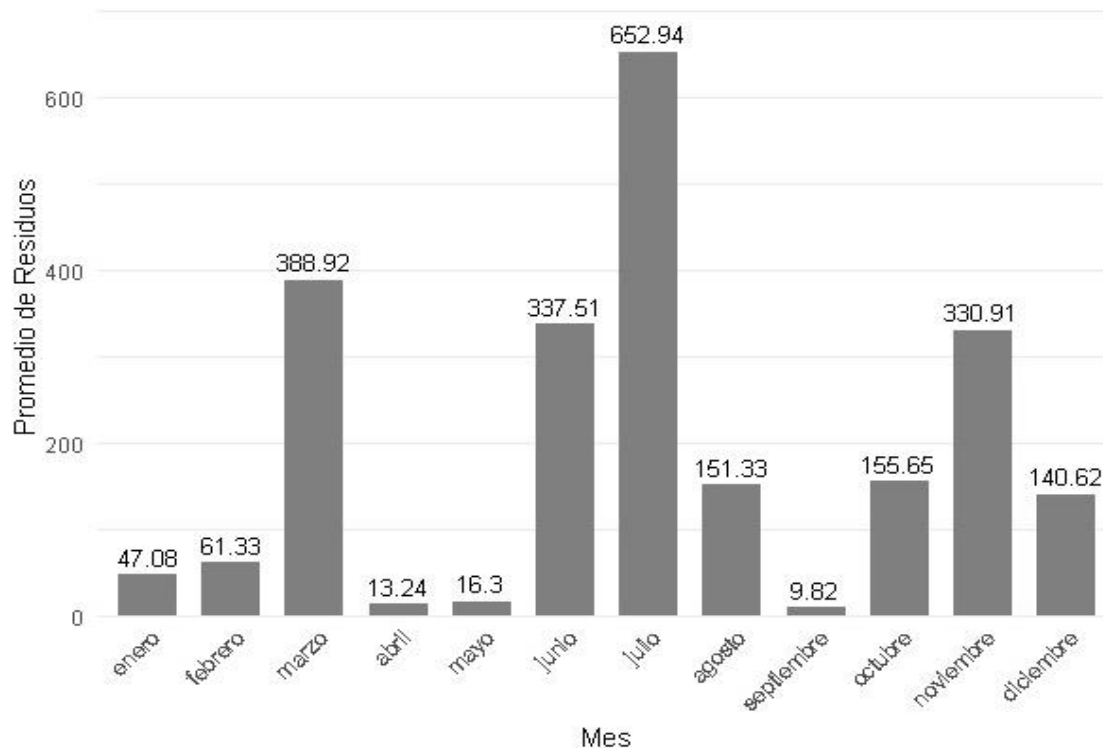


Figura 6. Promedio de residuos por mes

Esta gráfica presenta los meses con mayores concentraciones de residuos, el pico más alto es presentado en julio, también se destacan promedios elevados en marzo, junio y noviembre. Por otro lado, abril y septiembre, mostraron los promedios más bajos del año, reflejando una posible reducción en la aplicación de tratamientos o un mayor cumplimiento del periodo de retiro.

Los promedios de residuos tienden aumentar durante la estación lluviosa junio y noviembre. Coincidiendo con la época de mayor carga parasitaria en el ganado, donde los tratamientos suelen intensificarse.

El siguiente gráfico nos brindara información sobre el valor mediana de los residuos por temporada (ver Figura 7).

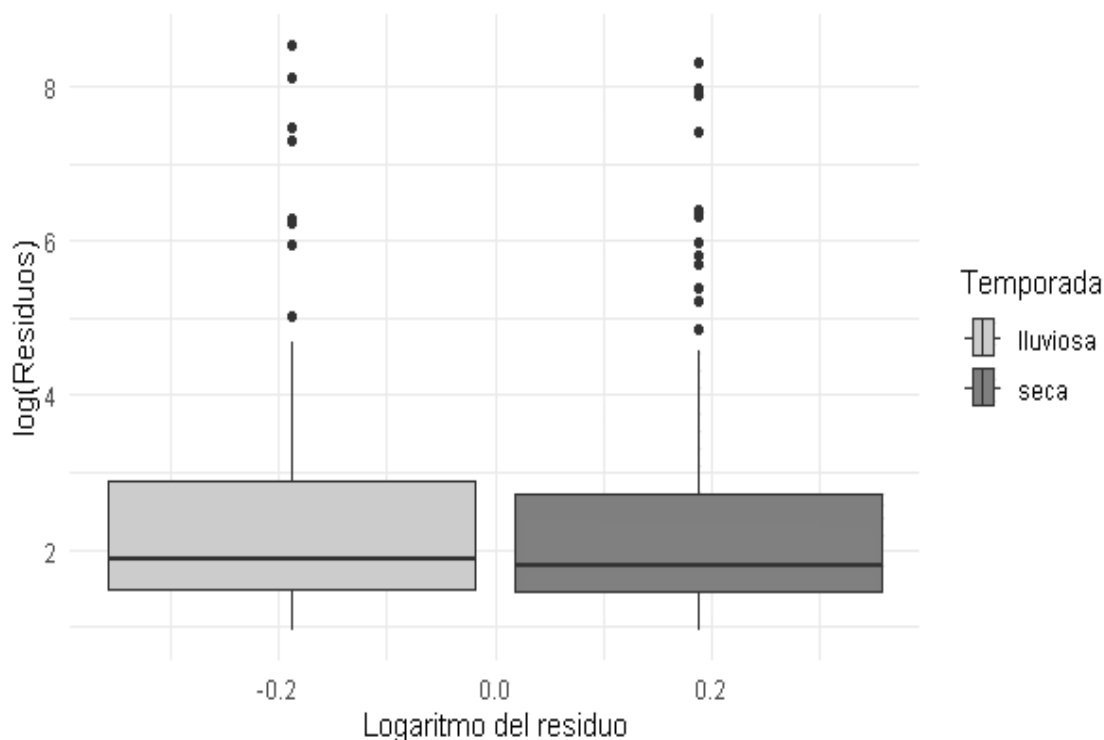


Figura 7. Residuos por temporada

El análisis comparativo de los niveles de residuos de lactonas macrocíclicas por temporada, visualizado mediante boxplots, revela que la temporada lluviosa presenta, una mayor concentración de residuos, evidenciado por una mediana del logaritmo de los residuos superior a la observada en la temporada seca. Esta diferencia en la tendencia central sugiere que los meses comprendidos entre junio y noviembre se asocian con niveles de residuos generalmente más altos. Esta observación complementa los patrones identificados en la serie de tiempo anterior, donde se apreciaron picos de residuos durante algunos de estos meses.

Para verificar los residuos medios en la temporada lluviosa con estadísticamente mayor a los residuos medio de la temporada seca, se procede a realizar una prueba de hipótesis, dado que no cumplen la normalidad se hará uso de la prueba de Mann-Whitney U.

Se realizó una prueba de hipótesis, obteniéndose un valor $P = 0.6159$, el cual es mayor que el nivel de significancia establecido ($\alpha = 0.05$). Por lo tanto, no se rechaza la hipótesis nula, y concluimos que no se encontraron diferencias estadísticamente significativas en los niveles de residuos entre la temporada seca y la temporada lluviosa en este análisis.

VI. CONCLUSIONES

Esta investigación revela la presencia de residuos de lactonas macrocíclicas en la carne bovina en el matadero Nuevo Carnic S.A, La ivermectina se encontró en mayor frecuencia que la doramectina. En cuanto a los niveles de residuos, se observó una diferencia entre ambos fármacos.

La técnica utilizada (Cromatografía Líquida de Alta Resolución con Detección por Fluorescencia HPLC – FLD) demostró ser altamente sensible y eficaz. La ivermectina presentó un nivel promedio de 200 $\mu\text{g/kg}$ y un máximo significativo de 5,161 $\mu\text{g/kg}$, superando el límite máximo de residuos o tolerancia (650 ppb). En comparación, la doramectina mostró un nivel promedio de 6.72 $\mu\text{g/kg}$ y un máximo de 24.5 $\mu\text{g/kg}$, sin exceder los límites de tolerancia permitido (30ppb).

Del total de las muestras recolectada durante enero - diciembre, el 94.60% no presentaron residuos, lo que refleja un cumplimiento del periodo de retiro y buenas prácticas pecuarias, de las muestras analizadas 136 (4.22%) presentaron residuos de ivermectinas dentro del límite establecido, por lo que se considera conforme, Sin embargo, 8 muestras (0.25%) excedieron el límite máximo de residuos, por otro lado, 30 (0.93%) muestras presentaron residuos de doramectina.

En la Región Autónoma De La Costa Caribe Sur (RACCS) fue donde se encontró mayor cantidad de muestras con residuos. Sin embargo, las concentraciones por encima de los límites permitidos se detectaron en la Región Central. Específicamente, de 144 muestras de ivermectina el 5.56% superó el límite establecido. No obstante, el análisis estadístico mediante la prueba de Kruskal – Wallis indicó que no existe diferencias estadísticamente significativas entre los residuos por región.

Finalmente, el análisis comparativo de Boxplots, mostró una tendencia a niveles de residuos más alto durante la temporada lluviosa, A pesar de esto, la prueba estadística de Mann-Whitney U, no arrojó diferencias significativas en los niveles de residuos entre las dos temporadas climáticas.

VII. RECOMENDACIONES

Establecer y cumplir los parámetros establecidos sobre los periodos de retiro de ivermectina y doramectina cumpliendo un intervalo mínimo de 30–45 días antes del sacrificio del animal.

Capacitar de manera continua a los productores, responsables sanitarios y técnicos pecuarios sobre el manejo adecuado de medicamentos veterinarios, promoviendo el uso obligatorio de registros detallados de tratamiento, lo que fortalece la trazabilidad sanitaria

Diseñar programas de muestreo basados en análisis de riesgo sanitario, priorizando regiones con alta incidencia de residuos (Región central y RACCS) y periodos lluviosos, lo que aumenta la eficiencia en los controles oficiales de residuos en productos de origen animal.

Realizar más estudios de residuos de lactonas macrocíclicas en Nicaragua ampliando la investigación en otras matrices como hígado, leche, y grasa bovina.

Promover campañas nacionales de concienciación a la producción responsable y el uso racional de medicamentos veterinarios, enfocadas en proteger la salud pública, garantizar la inocuidad de los alimentos y el impacto económico.

VIII. LITERATURA CITADA

- Altamirano, W. E., y Palacios, M. A. (2010). Estudio de diversidad de garrapatas en bovinos y equinos de 81 fincas de cinco municipios del departamento de Jinotega y el municipio de San Francisco Libre [Tesis de licenciatura, Universidad Nacional Agraria]. <http://riul.unanleon.edu.ni:8080/jspui/bitstream/123456789/5055/1/218298.pdf>
- Alpizar Montero, B. (2019). Estudios de comprobación del periodo de retiro de medicamentos veterinarios en Costa Rica [Informe técnico, Servicio Nacional de Salud Animal]. <https://www.senasa.go.cr/.../2019-estudios-de-comprobacion-periodos-de-retiro-medicamentos-veterinarios-en-costa-rica/file>
- Allen, D. G., Berthiaume, J., y González, F. (2007). Antiparasitarios. En Manual Merck de Veterinaria (9.^a ed., Vol. 2, p. 977). Editorial Océano/Centrum Merial.
- Araus Rivera, M. O. (2015). Residuos de ivermectina en carne bovina en Matadero Novaterra S. A [Tesis de licenciatura, Universidad Nacional Agraria]. <https://repositorio.una.edu.ni/3350/1/tnq03a663.pdf>
- Botana López, L. M. (2016). Farmacología veterinaria: Fundamentos y aplicaciones terapéuticas (pp. 418–422). Editorial Médica Panamericana.
- Botana López, L. M., y Landoni, F. M. (2002). Lactonas macrocíclicas. En Farmacología veterinaria (1.^a ed., pp. 21–24, 78–83). Médica Panamericana.
- Buddle, J. A., & McCluskey, D. M. (2023). Plumb's veterinary drug handbook (10th ed.). Wiley-Blackwell
- Cantón, L. (2022). Veterinary drug residues in meat-related edible tissue [Tesis de maestría, CONICET]. <https://ri.conicet.gov.ar/handle/11336/204268>
- Cantón, M., Signorini Porcietto, M., Domínguez, M., Farías, L., Álvarez, L., Lanusse, C., y Moreno Torrejón, L. (2021). Evaluación de riesgo cuantitativa de la presencia de residuos de ivermectina en tejidos bovinos y porcinos. Red de Repositorios Latinoamericanos. <https://repositorioslatinoamericanos.uchile.cl/handle/2250/4408951>
- Chaves Godoy, G. A. (2024). Determinación de la concentración residual de ivermectina al 1 % y tiempo de retiro en tejidos animales post-aplicación [Tesis de licenciatura, Universidad Central del Ecuador]. <https://www.dspace.uce.edu.ec/server/api/core/bitstreams/269f1da3-83d3-424b-81a3-53650ac4dcaa/content>
- Code of Federal Regulations. (2023). Title 21: Food and Drugs. <https://www.ecfr.gov/current/title-21>

- Code of Federal Regulations. (2023). Title 21: Food and Drugs. §556.222 Doramectin. <https://www.ecfr.gov/current/title-21/chapter-I/subchapter-E/part-556/subpart-B/section-556.222>
- Code of Federal Regulations. (2023). Title 21: Food and Drugs. §556.344 Ivermectin. <https://www.ecfr.gov/current/title-21/chapter-I/subchapter-E/part-556/subpart-B/section-556.344>
- Code of Federal Regulations. (2023). Title 21: Food and Drugs. §556.426 Moxidectin. <https://www.ecfr.gov/current/title-21/chapter-I/subchapter-E/part-556/subpart-B/section-556.426>
- Danaher, M., Howells, L. C., Crooks, S. R. H., Cerkenvenik-Flajs, V., y O’Keeffe, M. (2006). Review of the methodology for the determination of macrocyclic-lactone residues in biological matrices. *Journal of Chromatography B*, 844(2), 175–203. <https://doi.org/10.1016/j.jchromb.2006.07.035> PubMed
- Díaz, L. C., y Rueda, A. A. (2024). Efectividad de dos lactonas macrocíclicas para el control de ectoparásitos en bovinos en una finca del municipio de Matiguás [Tesis de licenciatura, UNAN-León]. <http://riul.unanleon.edu.ni:8080/jspui/bitstream/123456789/10084/1/254398.pdf>
- Food and Agriculture Organization of the United Nations. (2002). Sistema de calidad e inocuidad de los alimentos. <https://www.fao.org/4/W8088S/W8088S00.htm>
- Food and Agriculture Organization of the United Nations, & World Health Organization. (2024). Normas alimentarias (Codex Alimentarius). <https://www.fao.org/fao-who-codexalimentarius/search/es/?cx=018170620143701104933%3Aqq82jsfba7w&q=carn+e+bovina+matadero+2025>
- Hajrulai-Musliu, Z., Uzunov, R., Jovanov, S., Jankuloski, D., Stojkovski, V., Pendovski, L., y Sasanya, J. J. (2021). A new LC–MS/MS method for multiple residues/contaminants in bovine meat. *BMC Chemistry*, 15, Article 62. <https://doi.org/10.1186/s13065-021-00788-5> BioMed Central
- Hernando, M. D., Suárez-Bárcena, J. M., García-Reyes, J. F., y Fernández-Alba, A. R. (2007). Rapid LC–MS/MS for confirmation and quantitative analysis of avermectin residues in food. *Journal of Chromatography A*, 1155(1), 62–73. <https://doi.org/10.1016/j.chroma.2007.03.091>
- Hygiena. (2025). ELISA en las pruebas de seguridad alimentaria: Una visión completa. <https://www.hygienea.com/es/centro-de-aprendizaje/guia-de-tecnologia/elisa-en-las-pruebas-de-seguridad-alimentaria-una-vision-completa>
- Instituto Nicaragüense de Estudios Territoriales. (2023). Clima de Nicaragua. <https://www.ineter.gob.ni/met>

- La Gaceta, Diario Oficial. (2024, 13 septiembre). Disposiciones sanitarias para la inspección de la carne bovina, porcina y productos derivados en establecimientos autorizados en la República de Nicaragua. https://www.ipsa.gob.ni/Portals/0/1%20Inocuidad...EJECU_240913_093349.pdf
- Legislación de Nicaragua. (2024). Disposiciones sanitarias para la inspección de la carne bovina, porcina y productos derivados en establecimientos autorizados en la República de Nicaragua. <http://legislacion.asamblea.gob.ni/.../89a276ddfd75b4f306258ba4005be764?OpenDocument>
- Magfor – Ministerio Agropecuario y Forestal. (2013, 10 abril). Acuerdo ministerial No. 004-2013: Normas sanitarias para la regulación y control de residuos de medicamentos veterinarios en carne bovina. La Gaceta, Diario Oficial, 63. <https://www.ipsa.gob.ni/portals/0/noticias/dia/carne/acuerdo...no.004>
- Norma Técnica Obligatoria Nicaragüense 03 087-09. (2009). Límite máximo de residuos de medicamentos veterinarios. <https://www.ipsa.gob.ni/Portals/0/1%20Inocuidad.../NTON%2003%20087-09%20LMRMV.pdf>
- Núñez, M. J., Palma, C., Araneda, M., Cabezas, I., & Pérez, R. (2007). Validación de un método analítico y determinación de residuos de ivermectina en tejidos de ovino. Revista Científica (Maracaibo), 17(6), 557–565. https://ve.scielo.org/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0798-22592007000600002
- Perez Chaves, F. R., y Torres García, A. M. (2012). Residuos de ivermectina en carne bovina en Industrial Comercial San Martín – Matadero de Nandaime [Tesis de licenciatura, Universidad Nacional Agraria]. <https://repositorio.una.edu.ni/2752/1/tnq03p438r.pdf>
- Plumb, D. C. (2010). Manual de farmacología veterinaria (6.^a ed., p. 382). Editorial Inter-Médica.
- Rodríguez-Vivas, R. I., Arieta-Román, A., Pérez-Cogollo, L. C., Rosado-Aguilar, J. A., Ramírez-Cruz, G., y Basto-Estrella, G. (2010). Uso de lactonas macrocíclicas para el control de la garrapata *Rhipicephalus (Boophilus) microplus* en el ganado bovino. Archivos de Medicina Veterinaria. <https://www.scielo.cl/pdf/amv/v42n3/art02.pdf>
- Rübensam, G., Barreto, F., Hoff, R. B., y Pizzolato, T. M. (2013). Determination of avermectin and milbemycin residues in bovine muscle by LC–MS/MS and fluorescence detection using solvent extraction and low-temperature cleanup. Food Control, 29, 55–60. <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0956713512003106>
- Sumano, H. O., y Ocampo, C. L. (2006). Lactonas macrocíclicas. En Farmacología veterinaria (3.^a ed., pp. 472–481). Editorial Manual Moderno.

Una Sola Salud. (2023). Residuos de medicamentos veterinarios en productos de origen animal. Universo de la Salud Animal. <https://www.universodelasaludanimal.com/one-health/residuos-de-medicamentos-veterinarios-en-alimentos-de-origen-animal/>

Vercruysse, J. (2014). Periodos de retención después del tratamiento antihelmíntico. En MSD Veterinary Manual <https://www.msdsvetmanual.com/es/farmacología/antihelmínticos/periodos-de-retención-después-del-tratamiento-antihelmíntico>

IX. ANEXOS

SISTEMA DE GESTION DE LA INOCUIDAD DE LOS ALIMENTOS CODIGO: 8-FD-121
VERSION : 0
REMISION DE MUESTRAS DE AVERMECTINAS
Frecuencia: Diario, se tomará una muestra cada 60 reses sacrificadas
Fecha de Emisión: 06-02-2021

Análisis solicitado
I: Ivermectina
D: Doramectina
M: Moxidectina

Fecha de sacrificio: _____
Fecha de muestreo: _____
Fecha de recibo de la muestra: _____ Tipo de muestra: Músculo de cuello

	Muestra N°	Muestra N°	Muestra N°	Muestra N°	Muestra N°	Muestra N°
N° Orden entrada a sacrificio						
N° Lote						
Propietario						
Procedencia						
N° Res muestreada						
Hora Toma de muestra						
Análisis solicitado	I	D	M	I	D	M
CODIGO LABORATORIO						

Realizado por: _____ Verificado por: _____
USO DE LABORATORIO
Auxiliar de Laboratorio
Hora de recibida: _____

Anexo 1. Hoja de remisión para muestras de avermectinas

INSTITUTO DE PROTECCIÓN Y SANIDAD AGROPECUARIA
IPSA
SERVICIO DE INSPECCIÓN DE CARNES
EST. N° 5
REMISION DE MUESTRAS AL LABORATORIO DE LA PLANTA

Análisis solicitado
I: Ivermectina
D: Doramectina
M: Moxidectina

Fecha de Matanza: _____
Fecha de Muestreo: _____
Fecha de recibo de la muestra: _____ Tipo de muestra: Músculo de cuello

	Muestra N°	Muestra N°	Muestra N°	Muestra N°	Muestra N°	Muestra N°
N° Orden entrada a sacrificio						
N° Lote						
Propietario						
Procedencia						
N° Res muestreada						
Hora Toma de muestra						
Análisis solicitado	I	D	M	I	D	M
CODIGO LABORATORIO						

Medio Inspección Oficial Est. N° 5
Inspector
Hora de muestra: _____
USO DE LABORATORIO
Auxiliar de Laboratorio
Hora de recibida: _____

Anexo 2. Hoja de remisión para muestras de avermectina del IPSA



Anexo 3. Toma de muestra de músculo de cuello



Anexo 4. Recolección de muestra



Anexo 5. Registro de datos



Anexo 6. Rotulado de muestra



Anexo 7. Carne bovina con etiqueta de identificación



Anexo 8. Recepción de muestra



Anexo 9. Materiales de laboratorio



Anexo 10. Muestras en evaporador



Anexo 11. Equipo HPLC