

UNIVERSIDAD AUTÓNOMA AGRARIA ANTONIO NARRO

UNIDAD LAGUNA

DIVISIÓN REGIONAL DE CIENCIA ANIMAL



“EL USO DE LOS AGONISTAS B-ADRENÉRGICOS COMO PROMOTORES DEL CRECIMIENTO EN ANIMALES DOMÉSTICOS”

MONOGRAFÍA

POR:

ANGELES JAQUELINE RUELAS SABINO

PRESENTADA COMO REQUISITO PARCIAL PARA OBTENER EL TÍTULO DE:

MÉDICO VETERINARIO ZOOTECNISTA

TORREÓN, COAHUILA, MÉXICO.

OCTUBRE DE 2014

UNIDAD LAGUNA
DIVISIÓN REGIONAL DE CIENCIA ANIMAL

**“EL USO DE LOS AGONISTAS B-ADRENÉRGICOS COMO
PROMOTORES DEL CRECIMIENTO EN ANIMALES DOMÉSTICOS”**

MONOGRAFÍA

POR

ANGELES JAQUELINE RUELAS SABINO

PRESENTADA COMO REQUISITO PARCIAL PARA OBTENER EL TÍTULO DE:

MÉDICO VETERINARIO ZOOTECNISTA

APROBADO POR:

M.V.Z JOSÉ GUADALUPE RODRÍGUEZ MARTÍNEZ

ASESOR PRINCIPAL

Ramón A. Delgado G.

MC. RAMÓN ALFREDO DELGADO GONZÁLEZ

Coordinación de la División
Regional de Ciencia Animal

COORDINADOR DE LA DIVISIÓN REGIONAL DE CIENCIA ANIMAL

TORREÓN, COAHUILA, MÉXICO.

OCTUBRE DE 2014

UNIVERSIDAD AUTÓNOMA AGRARIA ANTONIO NARRO

UNIDAD LAGUNA

DIVISIÓN REGIONAL DE CIENCIA ANIMAL

**“EL USO DE LOS AGONISTAS B-ADRENÉRGICOS COMO PROMOTORES
DEL CRECIMIENTO EN ANIMALES DOMÉSTICOS”**

MONOGRAFÍA

POR

ANGELES JAQUELINE RUELAS SABINO

QUE SE SOMETE A CONSIDERACIÓN DEL H. JURADO EXAMINADOR COMO REQUISITO
PARCIAL PARA OBTENER EL TÍTULO DE:

MÉDICO VETERINARIO ZOOTECNISTA

APROBADO POR

J. GUADALUPE RODRIGUEZ MARTÍNEZ

PRESIDENTE

ARACELY ZÚNIGA SERRANO

VOCAL

SERGIO ORLANDO YONG WONG

VOCAL

LETICIA ROMANA GAYTÁN ALEMÁN

VOCAL SUPLENTE

TORREÓN, COAHUILA, MÉXICO.

OCTUBRE DE 2014

DEDICATORIA

A mi madre Sofía Sabino García por su amor incondicional por los sacrificios que ha hecho para que yo pudiera concluir mi carrera profesional; gracias por apoyarme hasta el último instante y por creer en mí.

A mi padre Roman Ruelas Almanza por su gran apoyo y por los consejos q me dio que en algún momento de mi carrera me sirvieron y ayudaron a salir a flote, gracias por confiar en mí y por ese amor.

AGRADECIMIENTO

Primeramente le agradezco a DIOS por todas las bendiciones obtenidas por haberme permitido llegar hasta el día de hoy, por esas grandes cosas hermosas que día a día nos da gracias padre santísimo.

A mi gloriosa Universidad Autónoma Agraria Antonio Narro UL por formarme como profesionista.

A mi hermana María Guadalupe por el apoyo que me brindo, por esas palabras de aliento y los consejos.

A toda mi familia

A mis amigos por esos grandes momentos que compartimos desde los buenos momentos hasta los más difíciles pero que nunca nos dejamos y seguimos queriéndonos y apoyándonos hasta el último momento

A mis profesores que contribuyeron a mi formación a lo largo de mi vida y en mi carrera como profesional.

A todos los que me apoyaron y creyeron en mí, en que si podría terminar mi carrera; pero en especial a los que no creyeron en mi porque gracias a ellos día con día me esforzaba por no darles gusto y por demostrarles que si podía más bien dicho que si pude lograrlo.

Contenido

DEDICATORIAS.....	I
AGRADECIMIENTOS.....	II
CONTENIDO.....	III
RESUMEN.....	IV
I.-INTRODUCCIÓN.....	1
II.-REVISION DE LITERATURA.....	2
2.1.-CLASIFICACION DEL SISTEMA NERVIOSO	2
2.1.1.-SISTEMA NERVIOSO (SN).....	2
2.1.2.-SISTEMA NERVIOSO PARASIMPATICO Y SIMPATICO.....	3
III.- CLASIFICACION DE LOS AGONISTAS β -ADRENERGICOS.....	5
IV.- AGONISTAS β -ADRENÉRGICOS.....	7
4.1.-MODO DE ACCION.....	7
V.- USOS TERAPEUTICOS.....	9
5.1.- BRONCODILATADOR Y TRATAMIENTO CONTRA ASMA.....	9
5.2.-VASODILATADORES.....	11
5.3.- TOCOLITICOS	11
5.4.- USO EN CABALLOS SANGRADORES	12
5.5.-USOS DE β -ADRENÉRGICOS.....	13
5.6.-COMO PROMOTORES DE CRECIMIENTO.....	14
5.6.1.-GANADO PORCINO.....	15
5.6.2.-GANADO BOVINO	16
VI.- EFECTOS ADVERSOS.....	18
VII.-CONCLUSIONES	19
VIII. - REFERENCIAS.....	20

RESUMEN

Desde la aprobación del uso de fármacos como promotores del crecimiento para incrementar la ganancia de peso en los diferentes animales domésticos, los agonistas β -adrenérgicos, así como otros promotores del crecimiento han sido incluidos en la alimentación de las diversas especies, lo que en algunos casos ha mostrado éxito, sin embargo, en algunas investigaciones los resultados obtenidos difieren en cuanto a la ganancia de peso, lo que si queda claro es que los agonistas β -adrenérgicos tienen un efecto sobre la lipólisis y por tanto la generación de una canal con carne magra; los datos y resultados difieren esto posiblemente a las dosis usadas e inclusive a la etapa fisiológica en la cual fueron adicionados estos fármacos. En efecto, los agonistas β -adrenérgicos tienen diversos usos terapéuticos, además de ser usados como broncodilatadores y tocolíticos, quizá el efecto mas conocido sea el de aumentar la masa muscular, y sin duda el mas conocido de estos el Clembuterol, el cual pertenece a la misma familia de la adrenalina. Quizá la renuencia a el uso de estos se base en los efectos nocivos a la salud humana dado que afecta de forma directa al corazón, sin embargo, dada la evidencia existente se debería hacer un replanteamiento de el uso de estos y otros promotores y modificar la legislación actual.

PALABRAS CLAVE: agonistas β -adrenérgicos, promotores del crecimiento, ganancia de peso, lipólisis, intoxicación.

I.-INTRODUCCIÓN

Desde principios de la década de 1980, el uso en la dieta de agonistas β -adrenérgicos para mejorar la eficacia en la utilización del alimento con el fin de mejorar la presentación magra de la canal en especies de ganado ha sido bien documentado ([Smith, 1998](#)). En 1986 momento en que se estableció la prohibición de los esteroides anabólicos, otras sustancias como los agonistas β -adrenérgicos, análogo fisiológico de la adrenalina se han introducido como promotores de crecimiento, dado que mejora la eficiencia en la conversión alimenticia, además de su función habitual en la medicina veterinaria como broncodilatador y agentes tocolíticos ([Kuiper et al., 1998](#)). Este grupo de fármacos recientemente incorporados que se utilizan en la producción animal para mejorar la retención de nitrógeno, son los llamados repartidores de energía o agonistas β -adrenérgicos (A β A). Son agentes químicos que actúan a nivel de los receptores adrenérgicos, derivando la energía de los alimentos y de la lipólisis hacia la síntesis proteica muscular ([Dominguez-vara et al., 2010](#)). En México, se han usado algunos, como el clorhidrato de zilpaterol (CZ) en bovinos y ovinos, y el clorhidrato de clenbuterol en bovinos. Sin embargo, debido a que el clenbuterol ha causado riesgos a la salud pública, se ha prohibido su uso ([Dominguez-vara et al., 2010](#)). El uso excesivo de fármacos como agonistas β -adrenérgicos, ha tenido y sigue teniendo un impacto muy significativo a nivel humano y animal. Su utilización aumenta la producción a corto plazo, ya que retienen compuestos nitrogenados, incrementado la masa corporal del animal ([Caicedo et al., 2011](#)).

II.-REVISION DE LITERATURA

2.1.-CLASIFICACION DEL SISTEMA NERVIOSO

2.1.1.-SISTEMA NERVIOSO (SN).

El SN está adaptado para enviar unas señales de forma rápida y diferenciada a lo largo de grandes distancias (desde milímetros hasta metros). Una descripción simple de la estructura del SN es dividirlo en Sistema Nervioso Central (SNC) y Sistema Nervioso Periférico (SNP) ([Pocock y Richards, 2005](#)). El cerebro y la medula espinal constituyen el sistema nervioso central (SNC), mientras el sistema nervioso autónomo (SNA) y el sistema nervioso entérico (SNE) forman el sistema nervioso periférico (SNP). Otro componente es el Sistema Nervioso Somático (SNS) es también conocido como voluntario que inervan al musculo esquelético, responsable de todos los movimientos del cuerpo ([Cunningham y Klein, 2009](#)). En efecto, el SNA está relacionada con la inervación de los vasos sanguíneos y de los órganos internos; incluye los ganglios autónomos, que tienen un recorrido paralelo al de la columna vertebral (ganglios paravertebrales), y sus nervios asociados ([Pocock y Richards, 2005](#)). El SNA también se diferencia en el número de neuronas que componen el sistema nervioso periférico. El somático tiene una neurona cuyo cuerpo celular se localiza en el sistema nervioso central (SNC) y su axón se extiende sin interrupción hasta el musculo esquelético, donde se produce la sinapsis química periférica ([Cunningham y Klein, 2009](#)). La estimulación inicial del órgano diana se produce mediante la unión de los neurotransmisores segregados por el SNA con un receptor postsinaptico. Estos receptores son proteínas de la membrana celular. Esta unión provoca un cambio en la

permeabilidad de las membranas para determinados iones, con lo que el potencial postsináptico aumenta o disminuye, y varía la probabilidad de los potenciales de acción en la célula postsináptica ([Cunningham y Klein, 2009](#)). La expresión SNA fue acuñada por *Langley* con el objeto de distinguir la porción del SN, considerando en su conjunto que no está bajo control voluntario y que funciona como un sistema eferente, transmitiendo señales de control a todas las estructuras del organismo animal con excepción del músculo esquelético estriado ([García et al., 1995](#)). Así pues, el SNA, tiene una anatomía, transmisión sináptica y efectos sobre los órganos diana específicos. Es el lugar de acción de numerosos fármacos y es esencial para la homeostasia ([Botana et al., 2002](#); [Cunningham y Klein, 2009](#); [García et al., 1995](#)). Por su parte, el SNE controla la actividad del intestino ([Pocock y Richards, 2005](#)). El SNP se puede dividir en Sistema Nervioso Parasimpático SNPs (colinérgico), cuyas acciones son más diferenciadas. Suele estimular las funciones restauradoras, como la digestión y el enlentecimiento de la frecuencia cardíaca. El Sistema Nervioso Simpático SNSp (adrenérgico) actúa en términos generales, con el objetivo de preparar al organismo para la actividad ([Cunningham y Klein, 2009](#); [Pocock y Richards, 2005](#)).

2.1.2.-SISTEMA NERVIOSO PARASIMPATICO Y SIMPATICO

La mayoría de las vísceras reciben inervación tanto simpática como parasimpática. Aunque el parasimpático se origina en el tronco del encéfalo y en la región sacra (cráneo-sacro), puede proporcionar inervación a los órganos torácicos y lumbares del organismo a través del nervio vago, que llega hasta las regiones de las cavidades corporales ([Cunningham y Klein, 2009](#)). Los cuerpos

celulares de todas las neuronas simpáticas preganglionares están situados en las porciones torácicas y lumbares de la medula espinal ([Garcia et al., 1995](#)). El SNPs suele tener axones preganglionares largos y posganglionares cortos. Los largos pasan a los ganglios parasimpáticos del órgano diana o cerca del mismo, donde hacen sinapsis con las neuronas posganglionares cortas (en el aparato digestivo, estas forman una extensa trama de neuronas entéricas que se denomina sistema nervioso gastrointestinal intrínseco ([Pocock y Richards, 2005](#))). Los cuerpos celulares de las neuronas preganglionares del parasimpático se sitúan en el tallo cerebral y en la medula espinal en su porción sacra ([Garcia et al., 1995](#)). Las fibras parasimpáticas abandonan el sistema nervioso central a través de las paredes craneales III (oculomotor), VII (facial), IX (glossofaríngeo) y X (vago); otras fibras parasimpáticas salen por la parte más baja de la medula a través del segundo y tercer nervios sacro o a veces del primero y cuarto ([Guyton y Hall, 2001](#)). Las fibras nerviosas simpáticas se originan en la medula espinal entre los segmentos D-1 y L-2, y desde allí se dirigen primero a la cadena simpática, y luego a los tejidos y órganos que son estimulados por los nervios simpáticos ([Guyton y Hall, 2001](#)). La acetilcolina es un neurotransmisor de la sinapsis neuromuscular somática, así como de todos los ganglios autónomos, y las neuronas posganglionares parasimpáticas. La sinapsis que libera acetilcolina se suelen denominar colinérgicas. Casi todas las neuronas posganglionares sinápticas segregan noradrenalina, aunque aquellas que se dirigen a los vasos sanguíneos del musculo esquelético produce vasodilatación y segregan acetilcolina, igual que las neuronas posganglionares simpáticas de las glándulas sudoríparas de

algunas especies. Las sinapsis que segregan noradrenalina se conocen como adrenérgicas ([Cunningham y Klein, 2009](#)). La acetilcolina estimula dos tipos diferentes de receptores. Los muscarínicos se encuentran en la célula diana estimulados por las neuronas parasimpáticas posganglionares y colinérgicas del sistema nervioso simpático. Los receptores nicotínicos están en todas las sinapsis entre las neuronas autónomas preganglionares y posganglionares, así como en la unión neuromuscular somática ([Cunningham y Klein, 2009](#)). Los receptores muscarínicos se llaman así porque se estimulan con las muscarina, un veneno procedente de una seta que no estimula los nicotínicos ([Cunningham y Klein, 2009](#)).

III.- CLASIFICACION DE LOS AGONISTAS β -ADRENERGICOS

En 1948, se planteó la hipótesis de que las acciones de las catecolaminas estaban mediadas por dos tipos principales de receptores, α (α_1 y α_2) y β , el orden de potencia sobre los receptores α sería: epinefrina, norepinefrina, isoprenalina; y para los receptores β : isoprenalina, epinefrina, norepinefrina. La teoría se confirmó por la aparición de fármacos que antagonizaban selectivamente los receptores β posteriormente, se descubrió que hay por lo menos tres subtipos de receptores β y se dividen en β_1 y β_2 y β_3 dos receptores adrenérgicos α ([Yamasaki et al., 2002](#)). Existen menos evidencias sobre las propiedades farmacocinéticas, vías de biotransformación y perfiles de residuos en tejidos de los agonistas β -adrenérgicos utilizados para mejorar la delgadez en forma experimental o animales tratados ilegalmente ([Smith, 1998](#)). Un factor importante en la relación de cualquier célula u órgano a las aminas

simpaticomiméticos es la densidad y la producción de receptores adrenérgicos α y α que contienen ([Goodman et al., 1996](#)). La noradrenalina, adrenalina y dopamina son catecolaminas endógenas más abundantes e intervienen en la homeostasis y la función del sistema nervioso. Aunque a veces estas sustancias endógenas se utilizan como fármacos, se han desarrollado compuestos sintéticos que poseen mejor biodisponibilidad oral, duración de acción prolongada y especificidad por subtipos de receptores ([Yamasaki et al., 2002](#)). En general, los agonistas β -adrenérgicos de anillos aromáticos halogenados se metabolizan por oxidación y conjugación ([Smith, 1998](#)). Los agonistas β -adrenérgicos, como la epinefrina y norepinefrina, son secretadas por la médula adrenal y las terminaciones nerviosas simpáticas ([Bavera et al., 2002](#)). Se han identificado nueve agonistas β -adrenérgicos: clenbuterol, salbutamol, ractopamina, ritodrina, terbutalina, isoxsuprina, tulobuterol, cimaterol y bambuterol, por medio de espectrometría de masas y cromatografía líquida ([Cai et al., 2013](#); [Tao et al., 2014](#); [Wang et al., 2013](#)). Los Agonistas β -adrenérgicos son medicamentos que se utilizan en medicina humana y veterinaria como potentes broncodilatadores ampliamente utilizado clínicamente para tratar a los pacientes con asma, bronco constricciones y agentes broncoespasmolíticos y tocolíticos ([Vulic et al., 2011](#), ; [Chorley et al., 2006](#); [Rajkumar et al., 2013](#)). El receptor β_2 -adrenérgico media la relajación del músculo liso mediante la activación de la adenilato ciclasa a través de una vía trimérica de señalización de proteínas G. Además, los agonistas β_2 -adrenérgicos también pueden suprimir las respuestas proinflamatorias en varios tipos de células de las vías respiratorias ([Abraham et al., 2004](#); [Chorley et al., 2006](#)). Los agonistas β -

adrenérgicos se utilizan ilegalmente en medicina veterinaria por dos razones: como promotores del crecimiento para mejorar la composición de la canal al disminuir la grasa en la masa muscular y para aumentar el rendimiento físico de los animales (las carreras de caballos, carreras de palomas). Los agonistas β -adrenérgicos se pueden dividir en dos grupos de sustancias químicas: anilínicas como el clenbuterol y resinas fenólicas como salbutamol ([Vulic et al., 2011](#)). En 1965 se presentaron datos que indicaban la posibilidad de modificar el crecimiento de los mamíferos al suministrar agonistas β -adrenérgicos sintéticos. Se sugirió que directa o indirectamente podrían incrementar el peso corporal al modificar la concentración intracelular del AMPc. A principios del decenio de 1980, se demostró que la administración por VO de este tipo de fármacos en bovinos, aves, cerdos y ovinos aumentaba la masa muscular y disminuía la cantidad de grasa corporal ([Sumano y Ocampo, 2006](#)).

IV.- AGONISTAS β -ADRENÉRGICOS

4.1.-MODO DE ACCION

Existen al menos diez agonistas β_2 -adrenérgicos brombuterol, cimaterol, clenbuterol, clenpenterol, isoxsuprina, mabuterol, ractopamina, ritodrina, salbutamol y tulobuterol usados en el ámbito médico ([Dickson et al., 2005](#)). Estos fármacos son además agentes químicos que actúan específicamente a nivel de receptores adrenérgicos celulares, derivando los nutrientes y la energía procedente de los alimentos y de la lipólisis, hacia la síntesis proteica y la formación de masa muscular, lo cual se debe a la presencia del cloro en el clenbuterol, pues lo hace más liposoluble que sus análogos y por ende, tiende a difundir más profundamente en los tejidos y la grasa animal ([Caicedo et al.,](#)

[2011](#)). La activación del receptor agonistas β -adrenérgico aumenta la contractilidad miocárdica, en parte a través de la proteína quinasa A (PKA) dependiente de la modificación de miofilamentos cardíacos. La regulación PKA de miofilamentos cardíacos está influenciada por la proteína quinasa C que provoca la fosforilación de la troponina ([Gaikis et al., 2013](#)). Algunos científicos encontraron que las reducciones en la grasa de cobertura de la canal probablemente es el resultado de los efectos directos de la ractopamina que interfiere con la conversión de la glucosa en triglicéridos de almacenamiento ([Almeida et al., 2013](#)). La suplementación en la dieta con agonistas β_2 -adrenérgicos ha demostrado que aumenta la deposición de proteínas y disminuir la acumulación de grasa en los animales domésticos. En aves por ejemplo, la composición química del músculo no se ve afectado por el uso de agonistas β_2 -adrenérgicos, por el contrario existe una leve mejora. Y no hay efectos sobre la composición de los ácidos grasos de la carne ([Schiaivone et al., 2004](#)). El efecto sobre el tejido muscular es dosis dependiente, la respuesta es mayor en rumiantes respecto a aves y cerdos y varía según la edad, sexo de los animales, plano nutricional y tiempo de exposición. La acción es transitoria y es posible un anabolismo inicial pero luego es más notorio el efecto anticatabólico. Claramente, el efecto repartidor es más significativo en rumiantes que cerdos y aves, sin embargo, desde el punto de vista comercial es relevante en todas las especies domésticas, mientras el efecto anabólico es menos consistente, si bien la eficiencia alimentaria mejora en todas las especies. Los esfuerzos para unificar datos por especie y agonista, en forma global indican una jerarquía de respuesta: ovinos, bovinos y pavos, cerdos, pollos ([Errecaalde et al., 2003](#)). Su

mecanismo de acción consiste en aumentar la ganancia de peso y la retención de nitrógeno. Los ABA de naturaleza sintética. Actúan incrementando las masas musculares, especialmente en animales de carne. Producen un cambio en el balance energético que cambia la relación carne-grasa ([Bavera et al., 2002](#)). La administración oral de ABA muestra un aumento de proteína muscular y disminución de grasa muscular en aves, porcinos, ovinos y bovinos. El mecanismo de este efecto consiste en modificar las tasas de síntesis y degradación de la proteína ([Salem et al., 2006](#); [Abney et al., 2007](#); [Yaeger et al., 2012](#)).

V.- USOS TERAPEUTICOS

5.1.- BRONCODILATADOR Y TRATAMIENTO CONTRA ASMA

Los fármacos adrenérgicos que actúan a través de los β_2 provocan una variedad de respuestas en el epitelio de las vías respiratorias de los mamíferos ([Abraham et al., 2004](#)). Los agonistas β_2 -adrenérgicos son potentes broncodilatadores ampliamente utilizado clínicamente para tratar a los pacientes con asma. Además en vías respiratorias pueden suprimir las respuestas proinflamatorias en varios tipos de células, incluidas las IL-8, los monocitos, neutrófilos, el factor estimulante de las colonias de granulocitos y macrófagos (FEC-GM) ([Chorley et al., 2006](#)). El clenbuterol fue el primer agonista sintético. Otros son el cimaterol y el fenoterol ([Bavera et al., 2002](#)). El clenbuterol (CBL) es un agonista β_2 -adrenérgico activo por vía oral que se ha utilizado en la medicina veterinaria como broncodilatador y un agente de relajación uterina ([Haughey et al., 2001](#)). En caballos se usa como

broncodilatador en cuadros de enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) ([Pérez, 2010](#)). Por otra parte la terbutalina, es un broncodilatador β_2 -selectivo, eficaz por vía oral, cutánea o inhalado. Los efectos se producen con rapidez después de inhalación o administración parenteral; en el primer caso, su acción puede persistir durante tres a seis horas. El efecto del inicio quizá se retrase uno o dos horas tras la administración oral ([Goodman et al., 1996](#)). El albuterol: es un agonista β_2 -adrenergico selectivo con propiedades farmacológicas e indicaciones terapéuticas semejantes a las de la terbutalina. Se aplica por inhalación o por vía oral para el alivio sintomático del broncoespasmo. Inhalado, produce broncodilatación importante en plazo de 15 min, y sus efectos permanecen hasta por tres o cuatro horas. Mientras que los efectos cardiovasculares son considerablemente más débiles que los del isoproterenol aplica por inhalación a dosis equivalentes a las que producen broncodilatación ([Goodman et al., 1996](#)). El isoproterenol (Isuprel), es una catecolamina de origen sintético que estimula selectivamente los receptores β_1 y β_2 adrenérgicos. Es el agonista más selectivo sobre estos receptores y su potencia broncodilatadora, es diez veces mayor que la adrenalina ([Pérez, 2010](#)). Además, se incluye a la ractopamina y el CZ, fármacos con menor potencia en la broncodilatación, vasoconstricción y en la frecuencia cardiaca ([Dominguez-vara et al., 2010](#)). La terbutalina se emplea en el tratamiento a largo plazo de enfermedades obstructivas de las vías respiratorias y en el bronco espasmo agudo; es mas, se cuenta con preparados para administración parenteral en el caso de tratamienros de urgencias del estado asmático ([Goodman et al., 1996](#); [Wingert et al., 2008](#)). Al igual que el isoproterenol ([Pérez, 2010](#)).

5.2.-VASODILATADORES

La isoxsuprina ha demostrado un efecto potente vasodilatador del músculo liso arterial ([Belloli et al., 2000](#); [Torneke et al., 2000](#)). En efecto, la nilidrina e isoxuprina, presentan un efecto más selectivo como vasodilatador periférico (musculatura esquelética), que el isoproterenol, con mínimos efectos sobre otras acciones adrenérgicas ([Pérez, 2010](#)).

5.3.- TOCOLITICOS

La ritodrina es un agonista β -adrenérgico selectivo que se desarrolló de manera específica para emplearse como relajante uterino no obstante, sus propiedades farmacológicas son muy similares a las de otros fármacos de este grupo. Por vía oral, la ritodrina se absorbe con rapidez pero de manera incompleta (30%), y por la intravenosa se excreta sin cambios una proporción de casi 50%. Las propiedades farmacocinéticas de la ritodrina son complejas, y no se han definido en su totalidad. Se administra por vía intravenosa a pacientes seleccionadas para detener el trabajo de parto prematuro; si da buenos resultados, se instituye a continuación tratamiento por vía oral con este compuesto ([Goodman et al., 1996](#)). La isoxuprina, es selectivo y se utiliza como relajador de la musculatura lisa del útero (tocolítico) en intervenciones cesáreas en bovinos ([Pérez, 2010](#)). El isoproterenol, de igual manera relaja la musculatura uterina ([Manohar et al., 2000a](#)). También, el clenbuterol se utiliza como relajante uterino se emplea en la prevención del parto prematuro y en la sincronización de partos ([Pérez, 2010](#)).

5.4.- USO EN CABALLOS SANGRADORES

La estimulación de los receptores β_2 -adrenérgicos pulmonares causa una disminución en la resistencia vascular. Así pues, en los caballos premedicados con furosemida atenúa la hipertensión capilar pulmonar inducida por el ejercicio en mayor medida que la furosemida sola, y a su vez, afecta la aparición de hemorragia pulmonar inducida por el ejercicio (EPI). Por lo tanto, se concluyó que la administración de clenbuterol es eficaz en la modificación de los efectos hemodinámicos pulmonares de la furosemida. El uso de clenbuterol en caballos premedicados con furosemida debido a la fuerza ejercida por la barrera intravascular de caballos se vio afectada, se cree que la administración concomitante con clenbuterol es poco probable para ofrecer beneficio adicional a los caballos sanos que experimentan EPI ([Manohar et al., 2000b](#)). el clenbuterol se ha convertido más conocido como un fármaco utilizado ilegalmente para promover el crecimiento en animales de granja. Estos incluyen el aumento de la capacidad aeróbica, transporte de oxígeno y la presión arterial, la estimulación del SNC, y la relajación músculo de liso. Se ha demostrado que aumenta la velocidad a la que tanto la grasa y la proteína se metabolizan mientras que al mismo tiempo de la reducción de la tasa de almacenamiento de glucógeno ([Haughey et al., 2001](#); [Wingert et al., 2008](#)). La administración permanente en caballos causa taquicardia, pero los cambios significativos en la aurícula derecha o las presiones vasculares pulmonares no se observaban. Durante el ejercicio realizado tras administración clenbuterol, el ritmo cardíaco, así como auricular derecha y arterial pulmonar capilar y cuña, también aumentaron las presiones cada vez con mayor intensidad del

trabajo ([Manohar et al., 2000a](#)). En efecto, la isoxsuprina se utiliza clínicamente para tratar la enfermedad navicular y la laminitis en caballos. Aunque se cree que aumenta el flujo sanguíneo digital y laminar, aunque el mecanismo de acción de isoxsuprina sigue siendo controvertida, y la analgesia se ha sugerido recientemente como tal mecanismo posible. Sin embargo, no existe evidencia suficiente como para demostrar un efecto analgésico para este medicamento ([Lizarraga et al., 2004](#)). El fenoterol, es un β_2 - selectivo de los receptores adrenérgicos. Por inhalación inicia su actividad pronto y su efecto se conserva de manera característica durante dos a tres horas. No se dispone del fenoterol en estados unidos ([Goodman et al., 1996](#)). Mientras el isoproterenol produce todas las acciones de β . A nivel cardiovascular estimula los receptores β_1 del corazón ejerciendo efectos inotrópicos y cronotrópicos positivos causando un aumento del gasto cardiaco. Dilata las arteriolas de la musculatura esquelética (efecto β_2) disminuyendo la resistencia periférica. Usándose por esta razón para el tratamiento del paro cardiaco o del bloqueo atrioventricular.

5.5.-USOS DE β -ADRENÉRGICOS

Los agonistas y antagonistas de los receptores adrenérgicos tienen numerosos usos en muchas áreas de la medicina veterinaria. Principalmente β -bloqueadores, que se utilizan para tratamiento de la patología cardiaca; además de los β_1 fármacos inotrópicos positivos durante la anestesia y la insuficiencia cardiaca; otros por su parte se utilizan para diuresis en la patología renal; y los agonistas β_2 se utilizan como broncodilatadores en el broncoespasmo ([Yamasaki et al., 2002](#)). En el ámbito internacional el uso de los agonistas β -adrenérgicos se ha incrementado para mejorar el rendimiento en la canal de

varias especies domésticas. Destacan el clenbuterol, zilpateron y la ractopamina, entre otros, el grupo de las fenetanolaminas ([Sumano et al., 2002](#)). En efecto, estos activan la proteína quinasa A (PKA), que fosforila proteínas sobre los filamentos del sarcómero. En el músculo cardíaco los sarcómeros contienen un tercer sistema compuesto por filamentos de quinina, donde se demostró también es fosforilada por la vía β -adrenérgica ([Yamasaki et al., 2002](#)). Los residuos compuestos utilizados ilegalmente en los tejidos comestibles de los animales constituyen un verdadero riesgo para los consumidores. En cambio, agonistas β -adrenérgicos orales tienen baja biodisponibilidad, y una corta semivida plasmática, y las altas tasas de eliminación oral por lo que tienen una baja potencia en los seres humanos. Los residuos de estos compuestos en los tejidos comestibles de los animales tratados correctamente probablemente no representan un riesgo posible para los consumidores de estos productos ([Smith, 1998](#)).

5.6.-COMO PROMOTORES DE CRECIMIENTO

Un aditivo alimentario se define como todo aquel compuesto que se añade al alimento para modificar alguna característica de este y que no necesariamente aporta nutrimentos. se considera como promotor de crecimiento a cualquier elemento que al ser incorporado en pequeñas cantidades en la dieta logran acelerar el crecimiento del animal, lo que se refleja en un aumento de su peso y talla, con lo cual este requiere menos tiempo y comida para alcanzar el peso necesario para el sacrificio ([Sumano y Ocampo, 2006](#)).

5.6.1.-GANADO PORCINO

Los agonistas β -adrenérgicos ofrecen una oportunidad para aumentar el valor de la canal mediante el aumento de la síntesis muscular, peso de la canal, y el costo beneficio carne magra vs tejido adiposo ([Allen et al., 2009](#)). En la industria porcina, los costos de alimentación representan de un 50 a 70% del costo total de la producción. El contenido de energía de la dieta es un factor determinante de rendimiento de los cerdos y es el componente más caro de la dieta. Por lo que un incremento de energía resulta en incremento de la deposición de grasa ([Hinson et al., 2011](#); [Schinckel et al., 2003](#)). La industria de carne de porcino, constantemente busca de métodos económicamente viables para aumentar la eficiencia de producción de carne ([Almeida et al., 2013](#); [Athayde et al., 2012](#); [Pleadin et al., 2012](#); [Weber et al., 2006](#)). Los cerdos alimentados con ractopamina (RAC) ha ganado peso más rápido y de manera más eficiente produciendo canales más pesados y musculosas que aquellos alimentados con dietas sin RAC, mediante el aumento de la retención del nitrógeno, síntesis de la proteína y lipólisis, a la vez que se suprimen la lipogénesis ([Athayde et al., 2012](#); [Almeida et al., 2013](#); [Pleadin et al., 2012](#); [Weber et al., 2006](#)). Mejora la eficiencia de producción porcina mediante la redirección de nutrientes para favorecer la acumulación muscular en lugar de deposición de grasa. Debido a la aplicación de los méritos de la canal, fijación de precios y evaluación, el uso de clorhidrato de ractopamina se ha convertido en una de las más exitosas estrategias nutricionales para mejorar la carne de cerdo ([Almeida et al., 2013](#); [Depreux et al., 2002](#)). Clorhidrato de ractopamina (RAC) ha dado lugar a una ventaja de rendimiento en la canal de cerdos de

engorde ([Boyer et al., 2011](#)). En los países de la Unión Europea, la vigilancia sistemática y el control de este contaminante de residuos se realiza habitualmente mediante el uso de métodos analíticos validados de detección en diferentes materiales biológicos. Mientras tanto, la ractopamina ha demostrado que reduce la deposición de grasa a través de una acción directa sobre el tejido adiposo, lo que causa un aumento en la tasa de lipólisis y una disminución en la síntesis de los lípidos y, por tanto, promoviendo el crecimiento muscular en los cerdos. Los datos en la literatura muestran que las concentraciones de alimentación de ractopamina 10-20 mg/kg de alimento y duración de la alimentación de aproximadamente 30 días para lograr mejoras significativas en las características en canal. Ractopamina fue aprobado por la tracción de alimentos y fármacos de acabado para su uso en cerdos, en 1999 ([Vulic et al., 2012](#); [Rikard-Bell et al., 2009](#); [Pleadin et al., 2013](#)). El uso de RAC mas L-carnitina incrementa la utilización de ácidos grasos como productores de energía y pueden conducir al incremento de proteína corporal ([James et al., 2013](#)).

5.6.2.-GANADO BOVINO

Los efectos positivos de un agonista β -adrenérgico se han documentado en los cerdos y el ganado de engorda, sin embargo, no existen datos en vacas lecheras no están disponibles ([Allen et al., 2009](#)). Así, pues en vacas lecheras se ha usado clorhidrato de ractopamina (RAC) sobre el crecimiento de la canal y la calidad del producto final en el mercado de las vacas lecheras ([Schiavone et al., 2004](#)). La RAC es una fenetanolaminas con propiedades agonistas β -adrenérgico, que tiene un efecto de redistribución. Los agonistas β_2 -

adrenergicos fueron originalmente diseñados y utilizados para relajación del músculo liso, es decir, como los broncodilatadores en el tratamiento de enfermedades pulmonares, y como tocolíticos ([Vulic et al., 2012](#)). La RAC fue aprobada por la FDA (la Administración de Drogas y Alimentos de EU), mientras que en la Unión Europea el uso de ractopamina al igual que otros agonistas β -adrenérgico está totalmente prohibido ([Pleadin et al., 2012](#); [Smith y Shelver, 2002](#); [Gruber et al., 2008](#); [Loneragan et al., 2014](#)). El uso de la RAC puede afectar negativamente la calidad de la carne de cerdo, además se ha demostrado que los cerdos criados que mostraron altas tasas de crecimiento y rendimiento eran más susceptibles al estrés ([Athayde et al., 2012](#)). La RAC media su respuesta celular a través de receptores agonistas β -adrenérgicos, la activación de la guanilato ciclasa y la proteína quinasa A (PKA), afecta a la actividad lipogenica por mecanismos duales. La ractopamina es a menudo mal utilizada como promotores del crecimiento para mejorar la composición de la canal por la disminución de la grasa para el beneficio de la masa muscular y ganar mayor beneficio económico ([Wu et al., 2014](#); [Vulic et al., 2012](#)). La ractopamina es un agente que mejora la delgadez, autorizado en los estados unidos y otros 26 países para reducir el contenido de la grasa corporal, aumentar la masa muscular y mejorarla tasa de crecimiento de ciertos animales productores de alimento ([Wu et al., 2013](#); [Xiong et al., 2006](#); [Rocha et al., 2013](#)).

VI.- EFECTOS ADVERSOS

Se han descrito casos clínicos en humanos donde se observaron signos tales como temblores, ansiedad, palpitaciones, náuseas, dolores de cabeza y mareos, horas después de la ingestión de hígado de vaca. También tenían leucocitosis (con neutrofilia), hipopotasemia e hiperglucemia ([Carrola et al., 2003](#)). Debido a un número de casos de intoxicación alimentaria causada por clenbuterol, la Unión Europea prohibió el uso de ractopamina, así como de los demás β -agonistas. Por lo tanto, los métodos de análisis, seguimiento y control de este residuo contaminante a lo largo de la fabricación de los alimentos de origen animal de conformidad con lo dispuesto en los reglamentos y utilizando métodos analíticos validados de detección son necesarios. Mientras que de residuos en los tejidos de ganado se puede hacer a bajo costo utilizando pruebas inmunoquímicas, cuantificación precisa y requiere confirmación la sensibilidad y especificidad de la espectrometría de masas junto con un procedimiento cromatográfico ([Vulic et al., 2012](#); [Wang et al., 2010](#)). Otros β -agonistas, especialmente el clenbuterol, se había utilizado ilegalmente como agentes adelgazantes en los Estados Unidos, China y la Unión Europea, y las intoxicaciones alimentarias relacionadas con residuos de clenbuterol en la carne o hígado rara vez se han notificado. Sin embargo, se han descrito intoxicaciones de tipo alimentaria con fármacos para adelgazar ([Wu et al., 2013](#); [Mazzanti et al., 2007](#); [Mazzanti et al., 2003](#); [Du et al., 2012](#); [Shen et al., 2007](#)). Los agonistas β -adrenérgicos relacionados con intoxicaciones alimentarias son raramente encontrados, sobre todo en aquellos países donde los medicamentos veterinarios están prohibidas, y por lo tanto puede, plantear un reto de

diagnóstico tanto a médicos de urgencias y los toxicólogos clínicos ([Wu et al., 2013](#)).

VII.-CONCLUSIONES

1. Los efectos de los agonistas β -adrenérgicos así como sus dosis no están bien establecidas en lo referente a ganancia de peso ([Sumano et al., 2002](#)).
2. La ganancia de peso varia en relación al tiempo y al agonista β -adrenérgico utilizado en el crecimiento y la ganancia de peso, dado que diversa bibliografía refiere que a mayor tiempo menor ganancia de peso y mayor cantidad de carne magra.
3. El clenbuterol la ractopamina y el zilpaterol son los más utilizados como promotores del crecimiento en las diversas especies domesticas, ya que la evidencia científica muestra los efectos benéficos en cuanto ganancia de peso por lo que debería considerarse la aceptación en México, y por tanto modificarse la NOM- EM-015-ZOO-2002.
4. Los posibles efectos de los agonistas deberán ser considerados cuando se adicionan como promotores del crecimiento en las diferentes especies domesticas dado que pueden afectar la salud humana específicamente a personas con problemas de índole cardiaco o alérgicas a tales sustancias.

VIII. - REFERENCIAS

- ABNEY, C. S., VASCONCELOS, J. T., MCMENIMAN, J. P., KEYSER, S. A., WILSON, K. R., VOGEL, G. J. y GALYEAN, M. L. (2007) Effects of ractopamine hydrochloride on performance, rate and variation in feed intake, and acid-base balance in feedlot cattle. *J Anim Sci*, 85, 3090-8.
- ABRAHAM, G., KNEUER, C., EHRHARDT, C., HONSCHA, W. y UNGEMACH, F. R. (2004) Expression of functional beta2-adrenergic receptors in the lung epithelial cell lines 16HBE14o(-), Calu-3 and A549. *Biochim Biophys Acta*, 1691, 169-79.
- ALMEIDA, V. V., NUNEZ, A. J., SCHINCKEL, A. P., ANDRADE, C., BALIEIRO, J. C., SBARDELLA, M. y MIYADA, V. S. (2013) Time-response relationship of ractopamine feeding on growth performance, plasma urea nitrogen concentration, and carcass traits of finishing pigs. *J Anim Sci*, 91, 811-8.
- ALLEN, J. D., AHOLA, J. K., CHAHINE, M., SZASZ, J. I., HUNT, C. W., SCHNEIDER, C. S., MURDOCH, G. K. y HILL, R. A. (2009) Effect of preslaughter feeding and ractopamine hydrochloride supplementation on growth performance, carcass characteristics, and end product quality in market dairy cows. *J Anim Sci*, 87, 2400-8.

- ATHAYDE, N. B., DALLA COSTA, O. A., ROCA, R. O., GUIDONI, A. L., LUDTKE, C. B. y LIMA, G. J. (2012) Meat quality of swine supplemented with ractopamine under commercial conditions in Brazil. *J Anim Sci*, 90, 4604-10.
- BAVERA, G., BOCCO, O., BEGUET, H. y PETRYNA, A. (2002) PROMOTORES DEL CRECIMIENTO Y MODIFICADORES DEL CRECIMIENTO. *Cursos de Producción Bovina de Carne, F.A.V. UNRC.*, 4.
- BELLOLI, C., CARCANO, R., ARIOLI, F. y BERETTA, C. (2000) Affinity of isoxsuprine for adrenoreceptors in equine digital artery and implications for vasodilatory action. *Equine Vet J*, 32, 119-24.
- BOLER, D. D., HOLMER, S. F., DUNCAN, D. A., CARR, S. N., RITTER, M. J., STITES, C. R., PETRY, D. B., HINSON, R. B., ALLEE, G. L., MCKEITH, F. K. y KILLEFER, J. (2011) Fresh meat and further processing characteristics of ham muscles from finishing pigs fed ractopamine hydrochloride. *J Anim Sci*, 89, 210-20.
- CAI, Q., WU, J., QIAN, Z., PENG, Y., CAI, J. y DU, Z. (2013) [Determination of nine beta-agonist residues in pig tissues by liquid chromatography-tandem mass spectrometry combining with library search]. *Se Pu*, 31, 200-5.
- CAICEDO, R. R. E., TORRES, B. A., BUSTAMANTE, T. Y., CALDERON, N. P., RAMÍREZ, P. M. P., HERNÁNDEZ, Z. S. y RESENDIZ, M. R. (2011) EFECTOS DE LOS BETA-AGONISTAS (CLEMBUTEROL), EN LAS ACTIVIDADES FISIOHEPÁTICAS Y REPRODUCTIVAS EN RUMIANTES. 6.

- CARROLA, P., DEVESA, N., SILVA, J. M., RAMOS, F., ALEXANDRINO, M. B. y MOURA, J. J. (2003) [Adrenergic beta-agonist intoxication]. *Acta Med Port*, 16, 275-8.
- CUNNINGHAM, G. J. y KLEIN, G. B. (2009) FISIOLÓGÍA VETERINARIA. *Elsevier España, S,L,, CUARTA EDICION*, 700.
- CHORLEY, B. N., LI, Y., FANG, S., PARK, J. A. y ADLER, K. B. (2006) (R)-albuterol elicits antiinflammatory effects in human airway epithelial cells via iNOS. *Am J Respir Cell Mol Biol*, 34, 119-27.
- DEPREUX, F. F., GRANT, A. L., ANDERSON, D. B. y GERRARD, D. E. (2002) Paylean alters myosin heavy chain isoform content in pig muscle. *J Anim Sci*, 80, 1888-94.
- DICKSON, L. C., MACNEIL, J. D., LEE, S. y FESSER, A. C. (2005) Determination of beta-agonist residues in bovine urine using liquid chromatography-tandem mass spectrometry. *J AOAC Int*, 88, 46-56.
- DOMINGUEZ-VARA, I. A., MONDRAGON-ANCELMO, J., GONZALES, R. G., SALAZAR-GARCIA, F., BÓRQUEZ-GASTELUM, J. L. y ARAGÓN, M., A. (2010) Los b-agonistas adrenérgicos como modificadores metabólicos y su efecto en la producción, calidad e inocuidad de la carne de bovinos y ovinos: una revisión. *CIENCIA ergo sum*, 16-3, 278-284.
- DU, X. D., WU, Y. L., YANG, H. J. y YANG, T. (2012) Simultaneous determination of 10 beta2-agonists in swine urine using liquid chromatography-tandem mass spectrometry and multi-walled carbon nanotubes as a reversed dispersive solid phase extraction sorbent. *J Chromatogr A*, 1260, 25-32.

ERRECALDE, C., PRIETO, G., LÜDERS, C. y GARCÍA, O. H. (2003) FARMACOS b-ADRENERGICOS EN PRODUCCION ANIMAL. SEGURIDAD ALIMENTARIA Y CALIDAD CARNICA. *Primer Congreso Argentino y Primer Congreso Mercosur de BPM-POES-HACCP Río Cuarto, 27 y 28 de noviembre de 2003*

Farmacología, FAV, Universidad Nacional de Río Cuarto. Ruta 8 km 609, Río Cuarto, Córdoba, Argentina. e-mail:cerrecalde@ayv.unrc.edu.ar, 17.

GAIKIS, L., STEWART, D., JOHNSON, R. y PYLE, W. G. (2013) Identifying a role of the actin capping protein CapZ in beta-adrenergic receptor signalling. *Acta Physiol (Oxf)*, 207, 173-82.

GARCIA, S. A., CASTEJÓN, M. F., DE LA CRUZ, P. L. F., GONZÁLEZ, G. J., MURILLO, L. S. M. D. y SALIDO, R. G. (1995) FISILOGIA VETERINARIA. *McGRAW-HILL INTERAMERICANA DE ESPAÑA*, 1074.

GOODMAN, G. A., GOODMAN, S. L. y GILMAN, A. (1996) LAS BASES FARMACOLOGICAS DE LA TERAPEUTICA. *McGRAW-HILL INTERAMERICANA*, 1, 211-264.

GRUBER, S. L., TATUM, J. D., ENGLE, T. E., PRUSA, K. J., LAUDERT, S. B., SCHROEDER, A. L. y PLATTER, W. J. (2008) Effects of ractopamine supplementation and postmortem aging on longissimus muscle palatability of beef steers differing in biological type. *J Anim Sci*, 86, 205-10.

GUYTON, C. A. y HALL, E. J. (2001) TRATADO DE FISILOGIA MEDICA *McGRAW-HILL INTERAMERICANA*, 1280.

- HAUGHEY, S. A., BAXTER, G. A., ELLIOTT, C. T., PERSSON, B., JONSON, C. y BJURLING, P. (2001) Determination of clenbuterol residues in bovine urine by optical immunobiosensor assay. *J AOAC Int*, 84, 1025-30.
- HINSON, R. B., WIEGAND, B. R., RITTER, M. J., ALLEE, G. L. y CARR, S. N. (2011) Impact of dietary energy level and ractopamine on growth performance, carcass characteristics, and meat quality of finishing pigs. *J Anim Sci*, 89, 3572-9.
- JAMES, B. W., TOKACH, M. D., GOODBAND, R. D., NELSEN, J. L., DRITZ, S. S., OWEN, K. Q., WOODWORTH, J. C. y SULABO, R. C. (2013) Interactive effects of dietary ractopamine HCl and L-carnitine on finishing pigs: I. Growth performance. *J Anim Sci*, 91, 3265-71.
- KUIPER, H. A., NOORDAM, M. Y., VAN DOOREN-FLIPSEN, M. M., SCHILT, R. y ROOS, A. H. (1998) Illegal use of beta-adrenergic agonists: European Community. *J Anim Sci*, 76, 195-207.
- LIZARRAGA, I., CASTILLO, F. y VALDERRAMA, M. E. (2004) An analgesic evaluation of isoxsuprine in horses. *J Vet Med A Physiol Pathol Clin Med*, 51, 370-4.
- LONERAGAN, G. H., THOMSON, D. U. y SCOTT, H. M. (2014) Increased mortality in groups of cattle administered the beta-adrenergic agonists ractopamine hydrochloride and zilpaterol hydrochloride. *PLoS One*, 9, e91177.
- MANOHAR, M., GOETZ, T. E., ROTHENBAUM, P. y HUMPHREY, S. (2000a) Clenbuterol administration does not attenuate the exercise-induced

- pulmonary arterial, capillary or venous hypertension in strenuously exercising Thoroughbred horses. *Equine Vet J*, 32, 546-50.
- MANOHAR, M., GOETZ, T. E., ROTHENBAUM, P. y HUMPHREY, S. (2000b) Clenbuterol administration does not enhance the efficacy of furosemide in attenuating the exercise-induced pulmonary capillary hypertension in Thoroughbred horses. *J Vet Pharmacol Ther*, 23, 389-95.
- MAZZANTI, G., DANIELE, C., BOATTO, G., MANCA, G., BRAMBILLA, G. y LOIZZO, A. (2003) New beta-adrenergic agonists used illicitly as growth promoters in animal breeding: chemical and pharmacodynamic studies. *Toxicology*, 187, 91-9.
- MAZZANTI, G., DI SOTTO, A., DANIELE, C., BATTINELLI, L., BRAMBILLA, G., FIORI, M., LOIZZO, S. y LOIZZO, A. (2007) A pharmacodynamic study on clenbuterol-induced toxicity: beta1- and beta2-adrenoceptors involvement in guinea-pig tachycardia in an in vitro model. *Food Chem Toxicol*, 45, 1694-9.
- PÉREZ, F. R. (2010) FARMACOLOGÍA VETERINARIA. *Universidad de Concepcion, TEXTO DE APOYO A LA DOCIENCIA, FACULTAD DE CIENCIAS VETERINARIAS.*
- PLEADIN, J., PERSI, N., VULIC, A., MILIC, D. y VAHCIC, N. (2012) Determination of residual ractopamine concentrations by enzyme immunoassay in treated pig's tissues on days after withdrawal. *Meat Sci*, 90, 755-8.
- PLEADIN, J., VULIC, A., PERSI, N., TERZIC, S., ANDRISIC, M., ZARKOVIC, I., SANDOR, K., PERAK, E. y MIHALJEVIC, Z. (2013) Accumulation of

- ractopamine residues in hair and ocular tissues of animals during and after treatment. *J Anal Toxicol*, 37, 117-21.
- POCOCK, G. y RICHARDS, C. D. (2005) FISIOLÓGIA HUMANA. MASSON, 2a, EDICIÓN, 712.
- RAJKUMAR, M., LI, Y. S. y CHEN, S. M. (2013) Electrochemical detection of toxic ractopamine and salbutamol in pig meat and human urine samples by using poly taurine/zirconia nanoparticles modified electrodes. *Colloids Surf B Biointerfaces*, 110, 242-7.
- RIKARD-BELL, C., CURTIS, M. A., VAN BARNEVELD, R. J., MULLAN, B. P., EDWARDS, A. C., GANNON, N. J., HENMAN, D. J., HUGHES, P. E. y DUNSHEA, F. R. (2009) Ractopamine hydrochloride improves growth performance and carcass composition in immunocastrated boars, intact boars, and gilts. *J Anim Sci*, 87, 3536-43.
- ROCHA, L. M., BRIDI, A. M., FOURY, A., MORMEDE, P., WESCHENFELDER, A. V., DEVILLERS, N., BERTOLONI, W. y FAUCITANO, L. (2013) Effects of ractopamine administration and castration method on the response to preslaughter stress and carcass and meat quality in pigs of two Pietrain genotypes. *J Anim Sci*, 91, 3965-77.
- SALEM, M., LEVESQUE, H., MOON, T. W., REXROAD, C. E. y YAO, J. (2006) Anabolic effects of feeding beta2-adrenergic agonists on rainbow trout muscle proteases and proteins. *Comp Biochem Physiol A Mol Integr Physiol*, 144, 145-54.
- SCHIAVONE, A., TARANTOLA, M., PERONA, G., PAGLIASSO, S., BADINO, P., ODORE, R., CUNIBERTI, B. y LUSSIANA, C. (2004) Effect of dietary

- clenbuterol and cimaterol on muscle composition, beta-adrenergic and androgen receptor concentrations in broiler chickens. *J Anim Physiol Anim Nutr (Berl)*, 88, 94-100.
- SCHINCKEL, A. P., LI, N., RICHERT, B. T., PRECKEL, P. V. y EINSTEIN, M. E. (2003) Development of a model to describe the compositional growth and dietary lysine requirements of pigs fed ractopamine. *J Anim Sci*, 81, 1106-19.
- SHEN, J., ZHANG, Z., YAO, Y., SHI, W., LIU, Y. y ZHANG, S. (2007) Time-resolved fluoroimmunoassay for ractopamine in swine tissue. *Anal Bioanal Chem*, 387, 1561-4.
- SMITH, D. J. (1998) The pharmacokinetics, metabolism, and tissue residues of beta-adrenergic agonists in livestock. *J Anim Sci*, 76, 173-94.
- SMITH, D. J. y SHELVER, W. L. (2002) Tissue residues of ractopamine and urinary excretion of ractopamine and metabolites in animals treated for 7 days with dietary ractopamine. *J Anim Sci*, 80, 1240-9.
- SUMANO, L. H. S. y OCAMPO, C. L. (2006) FARMACOLOGÍA VETERINARIA. *McGRAW-HILL INTERAMERICANA*, tercera edición, 1082.
- SUMANO, L. H. S., OCAMPO, C. L. y GUTIÉRREZ, O. L. (2002) Clembuterol y otros b-agonistas, ¿una opción para la producción pecuaria o un riesgo para la salud pública? *Vet.Méx.*, 33 (2) 2002.
- TAO, Y., ZHU, F., CHEN, D., XIE, S., YUANHU, P., WANG, X., LIU, Z., PENG, D. y YUAN, Z. (2014) Evaluation of matrix solid-phase dispersion extraction for 11 beta-agonists in swine feed by liquid chromatography with electrospray ionization tandem mass spectrometry. *J Sep Sci*.

- TORNEKE, K., LARSSON, C. I. y APPELGREN, L. E. (2000) Melanin affinity: a possible explanation of isoxsuprine retention in the horse. *Equine Vet J*, 32, 114-8.
- VULIC, A., PLEADIN, J., PERSI, N., MILIC, D. y RADECK, W. (2012) UPLC-MS/MS determination of ractopamine residues in retinal tissue of treated food-producing pigs. *J Chromatogr B Analyt Technol Biomed Life Sci*, 895-896, 102-7.
- VULIC, A., PLEADIN, J., PERSI, N., STOJKOVIC, R. y IVANKOVIC, S. (2011) Accumulation of beta-agonists clenbuterol and salbutamol in black and white mouse hair. *J Anal Toxicol*, 35, 566-70.
- WANG, L., HE, L., WANG, Z., WANG, X., SHU, J., YANG, J., ZHANG, G. y ZENG, Z. (2013) Selection of a representative matrix for the multiresidue analysis of nine beta-agonists in animal tissues and urine with LC-MS/MS. *Analyst*, 138, 4579-84.
- WANG, W., ZHANG, Y., WANG, J., SHI, X. y YE, J. (2010) Determination of beta-agonists in pig feed, pig urine and pig liver using capillary electrophoresis with electrochemical detection. *Meat Sci*, 85, 302-5.
- WEBER, T. E., RICHERT, B. T., BELURY, M. A., GU, Y., ENRIGHT, K. y SCHINCKEL, A. P. (2006) Evaluation of the effects of dietary fat, conjugated linoleic acid, and ractopamine on growth performance, pork quality, and fatty acid profiles in genetically lean gilts. *J Anim Sci*, 84, 720-32.

- WINGERT, W. E., MUNDY, L. A., NELSON, L., WONG, S. C. y CURTIS, J. (2008) Detection of clenbuterol in heroin users in twelve postmortem cases at the Philadelphia medical examiner's office. *J Anal Toxicol*, 32, 522-8.
- WU, J., LIU, X. y PENG, Y. (2014) Determination of ractopamine in pig hair using liquid chromatography with tandem mass spectrometric detection. *J Pharmacol Toxicol Methods*, 69, 211-6.
- WU, M. L., DENG, J. F., CHEN, Y., CHU, W. L., HUNG, D. Z. y YANG, C. C. (2013) Late diagnosis of an outbreak of leanness-enhancing agent-related food poisoning. *Am J Emerg Med*, 31, 1501-3.
- XIONG, Y. L., GOWER, M. J., LI, C., ELMORE, C. A., CROMWELL, G. L. y LINDEMANN, M. D. (2006) Effect of dietary ractopamine on tenderness and postmortem protein degradation of pork muscle. *Meat Sci*, 73, 600-4.
- YAEGER, M. J., MULLIN, K., ENSLEY, S. M., WARE, W. A. y SLAVIN, R. E. (2012) Myocardial toxicity in a group of greyhounds administered ractopamine. *Vet Pathol*, 49, 569-73.
- YAMASAKI, R., WU, Y., MCNABB, M., GREASER, M., LABELIT, S. y GRANZIER, H. (2002) Protein kinase A phosphorylates titin's cardiac-specific N2B domain and reduces passive tension in rat cardiac myocytes. *Circ Res*, 90, 1181-8.