

**UNIVERSIDAD AUTÓNOMA AGRARIA
ANTONIO NARRO
UNIDAD LAGUNA**

DIVISIÓN REGIONAL DE CIENCIA ANIMAL



**USO DEL CLENBUTEROL EN BOVINOS DE CARNE Y SU
IMPORTANCIA EN LA SALUD PUBLICA**

POR

DANIEL FLORES AYALA

MONOGRAFÍA

**PRESENTADO COMO REQUISITO PARCIAL PARA
OBTENER EL TÍTULO DE**

MÉDICO VETERINARIO ZOOTECNISTA

Torreón, Coahuila, México

Febrero del 2010

**UNIVERSIDAD AUTÓNOMA AGRARIA
“ANTONIO NARRO”
UNIDAD LAGUNA**

DIVISIÓN REGIONAL DE CIENCIA ANIMAL



**USO DEL CLENBUTEROL EN BOVINOS DE CARNE Y SU
IMPORTANCIA EN LA SALUD PÚBLICA**

MONOGRAFIA POR:

DANIEL FLORES AYALA

ASESOR PRINCIPAL


M.C. JOSE LUIS FCO. SANDOVAL ELIAS

Torreón, Coahuila, México

Febrero del 2010

**UNIVERSIDAD AUTÓNOMA AGRARIA
“ANTONIO NARRO”
UNIDAD LAGUNA**

DIVISIÓN REGIONAL DE CIENCIA ANIMAL

**USO DEL CLENBUTEROL EN BOVINOS DE CARNE Y SU
IMPORTANCIA EN LA SALUD PÚBLICA**

MONOGRAFIA POR:

DANIEL FLORES AYALA

ASESOR PRINCIPAL



M.C. JOSE LUÍS FCO. SANDOVAL ELÍAS

**COORDINADOR DE LA DIVISIÓN REGIONAL DE CIENCIA
ANIMAL**



M.C. JOSE LUÍS FCO. SANDOVAL ELÍAS

Torreón, Coahuila, México

Febrero del 2010

**UNIVERSIDAD AUTÓNOMA AGRARIA
"ANTONIO NARRO"
UNIDAD LAGUNA**

DIVISIÓN REGIONAL DE CIENCIA ANIMAL

Presidente del jurado



M.C. JOSE LUÍS FCO. SANDOVAL ELÍAS

Vocal



M.C. SERGIO IGNACIO BARRAZA ARAIZA

Vocal



M.V.Z. RODRIGO ISÍDRO SIMÓN ALONSO

Vocal Suplente



IZ. JORGE HORACIO BORUNDA RAMOS

Torreón, Coahuila, México

Febrero del 2010

INDICE

1. DEDICATORIA	
2. AGRADECIMIENTO	
3. RESUMEN	
I. INTRODUCCIÓN	13
II. GENERALIDADES DEL CLENBUTEROL	15
2.1. Agonista y Antagonista	15
2.2. Estructura Química del Clenbuterol	15
2.3. Propiedades Físico Químicas del Clenbuterol	17
2.3.1. La presencia del cloro hace al clenbuterol más liposoluble	17
2.4. Los Receptores	17
2.4.1. Receptores β -adrenérgicos	18
2.4.2. Los receptores β -adrenérgicos ligan a los agonistas a tres puntos en la molécula	19
2.4.3. El papel del receptor en las arritmias	20
2.5. Clasificación del Clenbuterol como β-agonista	20
III. ACTIVIDAD FISIOLÓGICA DEL CLENBUTEROL	21
3.1. Sustituciones en el Anillo Aromático	22
3.1.1. Grupo hidroxilo	22
3.1.2. Sustitución de un OH por un alógeno	23
3.2. El Clenbuterol es un Agente Lipofílico	23

3.2.1. La alógeno sustitución incrementa la lipolicidad del clenbuterol	23
IV. MECANISMO DE ACCION DEL CLENBUTEROL DENTRO DEL ORGANISMO	24
4.1. Consideraciones Teóricas	24
4.2. Actividad de los agonistas β-adrenérgicos	25
4.2.1. Actividad en el anillo aromático	25
4.2.2. Actividad en la cadena lateral	26
4.3. Mecanismo de Acción del Clenbuterol en el Músculo Estriado	26
4.3.1. Transición de los tipos de fibra	26
4.3.2. Incremento de la fuerza muscular	27
4.3.3. Incremento de la masa muscular	28
4.4. Mecanismo de Acción del Clenbuterol en el Músculo Cardiac	28
4.5. Mecanismo de Acción del Clenbuterol en el Músculo Liso	29
4.6. Mecanismo de Acción del Clenbuterol en el Tejido Adiposo	29
V. ADMINISTRACIÓN DEL CLENBUTEROL	30
5.1. Administración del Clenbuterol	30
5.2. Presentación del Clenbuterol	30
5.3. Dosificación del Clenbuterol	31
VI. EFECTOS, USOS Y EFICACIA DEL CLENBUTEROL	32
6.1. Efectos del Clenbuterol en los Animales	32

6.1.1. Toxicidad	33
6.2. Usos del Clenbuterol	33
6.2.1. Utilización del Clenbuterol como agente tocolítico	33
6.2.2. Utilización del Clenbuterol como agente broncodilatador	34
6.2.3. Utilización del Clenbuterol como agente reductor de la atrofia muscular	34
6.2.4. Utilización del Clenbuterol como agente anabólico en humanos	35
6.2.5. Utilización del Clenbuterol como promotor del crecimiento	35
6.2.5.1. Calidad de la Carne	36
6.3. Eficacia del Clenbuterol	37
6.3.1. Como promotor del crecimiento	38
6.3.2. Con fines terapéuticos	39
6.3.3. Para el manejo de las distocias en el ganado	40
VII. RIESGOS PARA LA SALUD PÚBLICA POR EL USO ILEGAL DEL CLENBUTEROL	40
7.1. Introducción	40
7.2. Uso Ilegal del Clenbuterol	41
7.3. Riesgo para la Salud Pública	42
7.3.1. Residuos	43
7.3.1.1. Metabolitos.	44
7.3.2. Consecuencias para el consumidor	48

7.4. Riesgos del uso del Clenbuterol en Humanos	49
7.5. Síntomas de Envenenamiento por Clenbuterol	50
VIII. REGULACIÓN DEL USO DE CLENBUTEROL	52
8.1. Regulación del uso de Clenbuterol	52
8.2. Regulación del uso de Clenbuterol a Nivel Internacional	53
8.3. Tiempo de Retiro	54
8.4. Limite Máximo de Residuos	55
8.5. Normas Oficiales Mexicanas	55
IX. METODOS DE DETECCION DE CLENBUTEROL EN GANADOBOVINO	57
9.1. Detección de Clenbuterol	57
9.1.1. Técnica ELISA para clenbuterol-peroxidasa	58
9.1.2. Biosensor BIACORE Q	58
9.2. Métodos Analíticos Oficiales	59
9.2.1. Laboratorios	59
9.2.2. Toma de muestras	60
9.2.3. Procedimientos de colecta	60
X. TRATAMIENTOS PARA LA INTOXICACION POR CLENBUTEROL	61
10.1. Tratamiento de la Intoxicación por Clenbuterol	61
XI. ALTERNATIVAS AL USO DE CLENBUTEROL COMO PROMOTOR DE CRECIMIENTO	62

11.1. Ractopamina	62
--------------------------	-----------

ÍNDICE DE TABLAS

Tabla 1. Efecto del clenbuterol y cimaterol en rendimiento y características de la canal en bovinos de engorda	32
Tabla 2. Efecto de β -adrenérgicos en bovinos de engorda	35
Tabla 3. Residuos totales (promedio $\mu\text{g}/\text{kg}$) de radioactividad en tejido después de administrar ^{14}C -clenbuterol a terneras	39
Tabla 4. Resultados totales en leche después de la administración de ^{14}C -clenbuterol ($0.8\mu\text{g}/\text{kg}$ peso corporal) por diferentes vías de administración en vacas lecheras Friesian	44
Tabla 5. Síntomas de la intoxicación por consumo de hígado con clenbuterol	45

ÍNDICE DE FIGURAS

Figura 1. Comparación entre la estructura general de las fenetanolaminas y el clenbuterol	16
Figura 2. Estructura de un receptor β -adrenérgico	19
Figura 3. Biotransformación del clenbuterol	47

DEDICATORIA

Dedico este trabajo a mi esposa Claudia y a mis tres hijos: Brytani Alejandra, Melanie Paola y Brayán Daniel, que con su cariño y apoyo incondicional han hecho posible el que yo me convierta en un profesionalista. No cabe duda que el amor de la familia es lo más importante para conseguir los objetivos establecidos al inicio de un nuevo ciclo de vida.

Es tan infinitamente importante para mí todo su cariño demostrado a lo largo de estos difíciles años que hemos pasado en nuestras carreras para convertirnos en profesionalistas, y por ende personas de bien, y que a pesar de todo, nuestro entorno familiar siga siendo lo más importante en nuestras vidas.

AGRADECIMIENTO

Infinitamente quiero agradecer a mis padres, que con tanto esfuerzo lograron convertirme en una persona de bien, con preparación académica y una excelente educación familiar. Significa mucho para mí que aún habiendo vivido en un tiempo y lugar en donde las posibilidades de éxito eran escasas, nunca declinaron en su deseo de convertirme en un profesional, tanto que dedicaron importantes años de su vida a trabajar duro para sostenerme en la escuela desde la secundaria. Ahora se que la mejor satisfacción para un padre es ver triunfar a sus hijos, y al no haber posibilidad de pagarles todo lo que han hecho por mi ni recuperar sus años de juventud, solo me queda decir, “gracias mamá”, “gracias papá”, espero que estén satisfechos con la persona en la que me han convertido.

RESUMEN

El clenbuterol es un β -agonista extremadamente potente con preferencial afinidad por los receptores β_2 -adrenérgicos de bronquios y musculo liso uterino a los cuales se unen formando el complejo agonista-receptor. Al igual que todos los β -agonistas es un derivado sintético de las catecolaminas naturales del organismo (epinefrina y norepinefrina) y es conocido por producir hipertrofia muscular. Se le denomina agente de repartición en virtud de que fomenta la producción de proteína y reduce la de grasa, por lo cual se le ha utilizado como promotor de crecimiento en animales de granja. Sin embargo, si el clenbuterol es utilizado para propósitos productivos es posible observar toxicidad en los animales medicados. Los efectos clínicos comprometen principalmente al sistema cardiovascular y a los músculos esqueléticos. Además se descubrió que el clenbuterol puede causar intoxicaciones agudas en los consumidores de carne de animales tratados, por lo cual, su uso como promotor de la producción es una práctica reprobable y severamente castigada por las agencias regulatorias nacionales e internacionales.

Palabras clave: Clenbuterol, bovinos de carne, β -agonista, receptor, Catecolaminas, promotor de crecimiento, Hipertrofia, Toxicidad, riesgo a la salud publica.

I. INTRODUCCIÓN.

El gran desarrollo alcanzado en las últimas décadas por la producción animal de los países industrializados ha ido paralelo con los avances y logros conseguidos por las ciencias que le sirven de base (Biología molecular, Genética, Fisiología, Farmacología, Nutrición y otras) (Sanz y López, 2009).

Han sido las demandas de los consumidores que siempre trata de satisfacer la industria alimentaria y sobre todo la búsqueda, por parte de los ganaderos, de mayores beneficios con la misma inversión y actividad laboral, lo que ha llevado al empleo de muchos productos químicos en alimentación animal (Sanz y López, 2009).

Los beta-agonistas (β -agonistas) son drogas simpaticomiméticas con predominante afinidad por los receptores β -adrenérgicos (Guggisberg *et al.*, 2001). El clenbuterol tiene una estructura química relacionada a las catecolaminas, capaz de interactuar con receptores adrenérgicos generalmente del tipo β_2 (CONASA S/A). Es un β -agonista extremadamente potente con preferencial afinidad por los receptores β_2 -adrenérgicos de bronquios y músculo liso uterino (Drennan, 1994), notado por su rápida, fuerte, durable y segura acción (Menard, 1994). Es conocido por producir hipertrofia muscular y por mejorar la capacidad funcional mediante el incremento de la fuerza muscular (Ricart-Firigan *et al.*, 2000). También se le denomina agente de repartición en virtud de que fomenta la producción de proteína y reduce la de grasa (Sumano *et al.*, 2002). También manifiesta un impacto sobre el aparato respiratorio y circulatorio (Ortiz *et al.*, 2005).

Los β -agonistas adrenérgicos son derivados sintéticos de la epinefrina y norepinefrina, poseedores de diversas acciones farmacológicas como son: relajación del músculo liso (broncodilatación y vasodilatación), con resultados satisfactorios en el tratamiento de enfermedades crónicas respiratorias en bovinos

y caballos y aumento en la ganancia de peso en bovinos, ovinos y aves (CONASA S/A).

El clenbuterol es un potente estimulador del crecimiento muscular en animales bien alimentados, pero provoca incremento del ritmo cardiaco (Sillence *et al.*, 1993) y es usado como un medicamento veterinario autorizado como medicamento respiratorio y tocolítico para especies de bovinos y equinos (Dave *et al.*, 1998).

Recientemente los efectos anabólicos fueron también reconocidos en humanos. El uso del clenbuterol para promoción de crecimiento en animales productores de carne no está aprobado por la comunidad Europea, los Estados Unidos y algunos otros países. El uso ilegal de este compuesto para el ganado ya ha llevado a varios casos de intoxicación en humanos después de consumir hígado de animales contaminados (Malucelli *et al.*, 1994).

El uso ilegal del clenbuterol representa un riesgo para la salud pública ya que algunos envenenamientos en humanos se han ligado al consumo de productos de carne contaminada con residuos de clenbuterol (Smith y Paulson, 1997). En el ámbito internacional está prohibido su uso como promotor de la producción. Sin embargo, y como consecuencia que se obtienen importantes ganancias en el rendimiento en canal, se sabe de su uso clandestino en el ganado de engorda (Sumano *et al.*, 2002).

El uso del clenbuterol de la manera dicha es ante todo un procedimiento ilegal y como tal reprobable y debería ser severamente castigado; empero sólo alcanza penalidades administrativas en México, como multas y clausura de establecimientos (Sumano *et al.*, 2002).

No obstante, debe destacarse que este principio activo no es potencialmente oncogénico ni mutagénico y es embriotóxico sólo a grandes dosis. Únicamente representa un peligro para la salud pública en términos de la estimulación

cardiovascular que se deriva de la ingestión de productos cárnicos provenientes de animales tratados con clenbuterol y en los que no se observó un retiro de rastro de cuatro semanas (Sumano *et al.*, 2002).

II. GENERALIDADES DEL CLENBUTEROL.

2.1. Agonista y Antagonista.

Cuando las catecolaminas estimulan a los receptores adrenérgicos celulares, se inician una serie de cambios en la membrana que van seguidos de una cascada de acontecimientos en el interior de la célula. Las sustancias que ponen en marcha la respuesta al estímulo se conocen como *agonistas* y las que la bloquean, impidiendo la interacción del agonista con el receptor, reciben el nombre de *antagonistas o agentes bloqueadores de los receptores* (Sanz y López, 2009).

Además de los agonistas β -adrenérgicos fisiológicos (noradrenalina y adrenalina) que circulan por la sangre, hoy se conocen cientos de moléculas sintéticas que pueden unirse a los receptores β -adrenérgicos; algunas de ellas son agonistas y otras antagonistas; las últimas se unen al receptor pero no activan la proteína G_s con lo que bloquean la función receptora. El interés por los agonistas y antagonistas de este tipo se debe, bien a que algunos estimulan específicamente a los receptores β -adrenérgicos de la musculatura traqueo-bronquial, produciendo la relajación y dilatación de los conductos respiratorios (mejorando así los síntomas del asma), o bien a que cambian la función cardiovascular al disminuir la frecuencia cardíaca, la contractibilidad y la presión sanguínea (Sanz y López, 2009).

2.2. Estructura Química del Clenbuterol.

El clenbuterol constituye un miembro de las denominadas fenetanolaminas, medicamentos que, como grupo, requieren la presencia de un anillo aromático con un grupo hidroxilo en la posición β del grupo alifático para mostrar actividad

(Sumano *et al.*, 2002), un nitrógeno positivamente cargado en el lado de la cadena etilamina y un sustituyente voluminoso en el nitrógeno alifático para conferir especificidad por el β -receptor (Smith, 1998a). Casi todos estos grupos aromáticos contienen átomos de alógeno sustituyentes de los grupos hidroxilo. El clenbuterol, mabuterol y quizás el cimaterol son ejemplos de tales sustancias (Smith, 1998a). Estos elementos son comunes para todas las fenetanolaminas β -agonistas y, con excepción del grupo voluminoso en el nitrógeno alifático son además comunes para los neurotransmisores adrenérgicos, epinefrina y norepinefrina (Smith, 1998a).

El clenbuterol tiene una estructura química relacionada a las catecolaminas, capaz de interactuar con receptores adrenérgicos, generalmente del tipo β_2 . Químicamente es un 4 amino alfa T butilamino metil 3, 5 diclorobenzil alcohol (CONASA S/A).

En la Figura 1 los compuestos β -adrenérgicos presentan una cadena lateral (señalada como β). Ésta puede ser levógira o dextrógira. Los compuestos comerciales presentan ambos estereoisómeros; por tanto, tendrán actividad variable dependiendo de su proporción chiral. Para algunos compuestos como clenbuterol, ractopamina, fenoterol, isoproterenol, zilpaterol y terbutalina la parte activa es la levorrotada aunque existen compuestos experimentales que funcionan con la parte dextrorrotada (Sumano *et al.*, 2002).

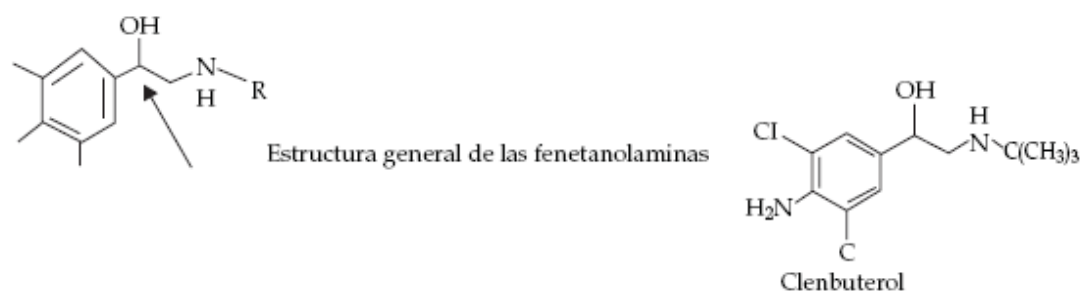


Fig.1 Comparación entre la estructura general de las fenetanolaminas y el clenbuterol. Obsérvese la presencia del grupo voluminoso en la posición N del grupo alifático (Sumano, 2002).

Dependiendo de los radicales que ocupen las posiciones 3, 4 y 5 del anillo y de los sustitutos de R de la cadena se obtienen una serie de compuestos, como clenbuterol, cimaterol, salbutamol, terbutalina, mabuterol y otros (Sanz y López, 2009).

2.3. Propiedades Físico Químicas del Clenbuterol.

Además de sus propiedades relajantes sobre la musculatura lisa, los β -agonistas adrenérgicos poseen efectos de repartición en las especies animales productivas, permitiendo la reducción del catabolismo de las proteínas e incremento de la lipólisis, cuando son administradas en altas dosis (CONASA S/A).

2.3.1. La Presencia del Cloro Hace al Clenbuterol más Liposoluble.

La presencia del cloro en el clenbuterol lo hace más liposoluble que sus análogos y, por ende, tiende a difundir más profundamente en los tejidos y la grasa animal (Sumano *et al.*, 2002). Sin embargo, es necesario aclarar que todos los derivados β -adrenérgicos mencionados serían más liposolubles de no ser porque la amina que todos tienen se encuentra protonada a pH fisiológico o menor, como el del estómago. Esta amina les confiere valores de pKa de, por lo menos, 8.5 y generalmente superiores a 10. Con estas características no son solubles en solventes orgánicos a pH fisiológico y la mayoría son solubles en agua o metanol (Sumano *et al.*, 2002). Una notable excepción a lo dicho es el salmeterol, que es muy liposoluble y se fija a las células por tiempo prolongado, quizá por esta razón no se le ha utilizado en veterinaria (Sumano *et al.*, 2002).

2.4. Los Receptores.

Se conocen dos tipos de receptores adrenérgicos, α y β . Tanto los receptores α como los β se dividen en subtipos que desempeñan distintas funciones. Las funciones principales desempeñadas por los receptores α -adrenérgicos son vasoconstricción, relajación de la musculatura lisa y dilatación pupilar. En cambio

los receptores β intervienen en la estimulación de la frecuencia y contracción cardíacas, vasodilatación, broncodilatación y lipólisis (Sanz y López, 2009).

Se conocen tres subtipos de receptores β -adrenérgicos: β_1 , β_2 y β_3 . En la mayor parte de las células de los mamíferos se han encontrado receptores β -adrenérgicos, sin embargo, su distribución y sus proporciones respectivas varían de unos tejidos a otros dentro de cada especie animal. Su distribución en el mismo tejido varía también de unas especies a otras, y por último, la secuencia de aminoácidos de los distintos subtipos de receptores cambia de unas especies animales a otras. Debido a estas variaciones los efectos farmacológicos observados tras la administración oral de un β -agonista adrenérgico son complejos y difíciles de discernir (Sanz y López, 2009).

Los agonistas β -adrenérgicos son moléculas orgánicas que se unen a los receptores β -adrenérgicos dando lugar al complejo agonista-receptor, que a su vez activa a la proteína Gs (Sumano *et al.*, 2002), la que a su vez activa a la adenilil ciclasa, responsable de la producción de monofosfato de adenosina cíclica (cAMP) (CONASA S/A).

Las características químicas que gobiernan la actividad de un β -agonista en su receptor también pueden influir en su absorción, distribución, metabolismo y eliminación (Smith, 1998a).

2.4.1. Receptores β -adrenérgicos.

El clenbuterol es un extremadamente potente β -agonista con preferencial afinidad por los β_2 -adrenoreceptores de bronquios y músculo liso uterino (Drennan, 1994).

Casi todas las células animales poseen receptores β -adrenérgicos en el plasma membranario; constan de una cadena lineal de más de 400 aminoácidos. El modelo propuesto por Ostrowski y colaboradores (1972) y reproducido por Mersman (1998), indica (figura 2) que siete dominios transmembranarios,

relativamente hidrofóbicos, fijan el receptor al plasma de la membrana. Además, hay cuatro porciones extracelulares que sobresalen de la membrana (tres bucles conectan los dominios transmembranarios adyacentes) y otras cuatro porciones intracelulares en el interior de la membrana (otros tres bucles conectan los dominios transmembranarios adyacentes). El sitio de unión del ligando es el centro de los siete dominios transmembranarios y en él están implicados aminoácidos de distintos dominios. Los lugares de interacción con la proteína Gs se localizan en ciertas zonas de los bucles 2, 3 y 4 (Sanz y López, 2009).

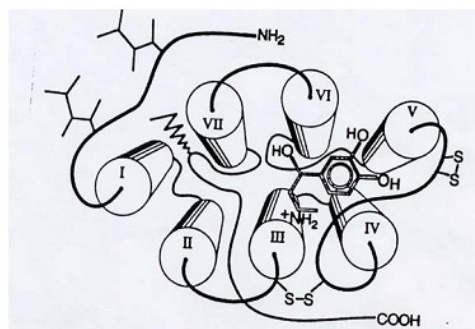


Figura 2. Estructura de un receptor β -adrenérgico. Se muestran sus siete dominios transmembranarios (cilindros), la norepinefrina (ligando), las porciones extracelulares (líneas gruesas en la superficie superior de los cilindros) y las intracelulares (líneas delgadas en la base de los cilindros). Fuente: (Sanz y López, 2009).

2.4.2. Los Receptores β -adrenérgicos Ligan a los Agonistas a tres Puntos en la Molécula.

En 1993 se propuso que los receptores β -adrenérgicos ligan al β -agonista a tres puntos en la molécula: al grupo β -hidroxilo, al nitrógeno alifático y al anillo aromático. Subsecuentes estudios indicaron que las omisiones de ó la sustitución de cualquiera de estas regiones pueden tener efectos pronunciados en los receptores ligados y la actividad agonística (Smith, 1998a).

Los aminoácidos específicos dentro de los receptores β -adrenérgicos son responsables de interactuar con la amina alifática cargada, sustituyentes del anillo aromático, y los grupos β -hidroxilo de los agonistas β -adrenérgicos (Smith,

1998a).

2.4.3. El Papel del Receptor en las Arritmias.

El papel del receptor β_2 -adrenérgico en las arritmias es de interés debido al amplio uso de estos medicamentos en pacientes con asma y enfermedad pulmonar obstructiva crónica (COPD). Los receptores β_1 -adrenérgicos y β_2 -adrenérgicos coexisten en el corazón generalmente en un radio de 3:1 respectivamente. Los receptores β_2 -adrenérgicos además están presentes en las terminales nerviosas adrenérgicas en el corazón, donde ellos facilitan la liberación de la norepinefrina. Es bien conocido que las respuestas cronotrópica e inotrópica mediadas por β_2 -adrenoreceptores, contribuyen a la respuesta cardiaca de los β -agonistas (Daubert *et al.*, 2007).

2.5. Clasificación del Clenbuterol como β -agonista.

Es importante destacar que el hecho de que aun cuando un medicamento es tóxico o perjudicial, o deje residuos en los tejidos animales por largos periodos, esto no necesariamente hace a todos los análogos iguales (Sumano *et al.*, 2002). Es un error generalizar las funciones fisiológicas de una clase de compuestos. Por ejemplo, incluso aunque la testosterona, estrógenos y aldosterona son hormonas esteroidales y tienen algunas propiedades químicas en común, sus funciones fisiológicas son diferentes (Smith y Paulson, 1997). Igualmente, la ciprofloxacina difiere de la enrofloxacina en tan solo un radical etilo; sin embargo, dicho cambio es suficiente para tener un fármaco de mal comportamiento farmacocinético en veterinaria, en el primer caso, y de excelentes características, en el segundo (Sumano *et al.*, 2002). De la misma forma, las características farmacológicas del clenbuterol no son compartidas en su totalidad necesariamente por todos los análogos agonistas β -adrenérgicos (Sumano *et al.*, 2002).

El clenbuterol constituye un miembro de las denominadas fenetanolaminas, medicamentos que, como grupo, requieren la presencia de un anillo aromático con

un grupo hidroxilo en la posición β del grupo alifático para mostrar actividad. La presencia del grupo nitrogenado y la sustitución de R por un grupo voluminoso, a menudo cíclico, no alifático, hace más específica a la molécula por los receptores b-adrenérgicos como en el caso de la dobutamina (Sumano *et al.*, 2002).

Los agentes adrenérgicos de las fenetanolaminas comparten cualidades estructurales comunes, pero no todas las fenetanolaminas son β -agonistas. Algunos son β -agonistas, algunos activan los α -receptores y β -receptores. Inclusive dentro de la subfamilia de los β -agonistas adrenérgicos, las características químicas y farmacocinéticas de un agonista específico puede diferir considerablemente de otro β -agonista (Smith y Paulson, 1997).

III. ACTIVIDAD FISIOLÓGICA DEL CLENBUTEROL.

La actividad fisiológica de un β -agonista depende de su actividad inherente hacia el receptor y de su absorción, índice de metabolismo y eliminación y la distribución al tejido blanco (Smith, 1998a).

Las catecolaminas naturales del organismo (epinefrina y norepinefrina) son muy similares a los agonistas β -adrenérgicos. Empero, tanto el clenbuterol como todos los agonistas β -adrenérgicos muestran importantes diferencias en las actividades intrínsecas, ello se debe a las características de los grupos sustituyentes (Sumano *et al.*, 2002). Asimismo, las diferentes sustituciones propician a distintas características farmacocinéticas; a su vez, las diferentes capacidades de distribución y permanencia en el organismo determinan la magnitud del efecto del agonista β -adrenérgico y la persistencia de residuos en los tejidos animales (Sumano *et al.*, 2002).

3.1. Sustituciones en el Anillo Aromático.

Para los agonistas β -adrenérgicos, las sustituciones en el anillo aromático son importantes para obtener una actividad biológica definida (Smith, 1998a, Sumano *et al.*, 2002).

Los anillos aromáticos unidos al β -carbono son esenciales para la actividad biológica de los β -agonistas. Estos son generalmente sustituidos con grupos hidroxilo, alógenos, aminas, grupos hidroximetil, grupos cian o varias combinaciones de los anteriores. La sustitución química presente en el anillo aromático influye grandemente en la longevidad de los β -agonistas dentro de tejidos de mamíferos o aves y en la eficacia de los compuestos para el receptor (Sumano *et al.*, 2002).

3.1.1. Grupo Hidroxilo.

Una hidroxil cerina dentro del β -receptor probablemente ligado mediante un hidrógeno a los sustituyentes en el carbono 3 ó 4 para los compuestos con grupos aromáticos hidroxilo, el grupo hidroxilo debe ser impedido para el mantenimiento de la actividad. Por ejemplo, el banbuterol debe ser hidrolizado a terbutaline mediante esteraza para ser activada y la glucuronidación del grupo β -hidroxilo del salbutamol eliminada la actividad farmacológica del salbutamol (Smith, 1998a).

Asimismo, algunos compuestos se biotransforman e inactivan rápidamente por las catecol-O-metil-transferasas (COMT) tisulares que metilan los hidroxilos en el anillo aromático (Sumano *et al.*, 2002). Por ejemplo, los catecoles tales como el isoproterenol y la dobutamina son rápidamente desactivados mediante metilación del grupo 3-hidroxilo del anillo aromático por la COMT, limitando severamente su efectividad después de la administración oral (Smith, 1998a).

3.1.2. Sustitución de un OH por un Alógeno.

Cuando los OH- son sustituidos por un halógeno como en el caso del clenbuterol (cloro), se evita la biotransformación por las enzimas COMT a nivel tisular y se hace lenta la biotransformación hepática (Sumano *et al.*, 2002). Resorcinoles (terbutalina, fenoterol), salinigenos (salmeterol, salbutamol) y simples fenoles (ractopamina y ritodrine) son β -agonistas que no son sustratos para la COMT. Sin embargo, los β -agonistas resorcinol, saligenin y β -agonistas fenólicos, son rápidamente desactivados por enzimas en el hígado y el intestino. Debido a esto, fueron generadas las sustituciones aromáticas por las cuales la biotransformación conjugativa de las enzimas tiene baja actividad (Smith, 1998a).

3.2. El Clenbuterol es un Agente Lipofílico.

Afirmar que el clenbuterol es lipofílico podría ser cierto si la dicloroanilina no se asociara con la porción de fenetanolamina del clenbuterol. Debido a que las aminas alifáticas presentes en los β -agonistas tienen un pKa alcalino, estas existen en forma protonada (ionizada) en sangre y otros tejidos a PH fisiológico. Si el β -agonista no fue ionizado hacia el receptor, este podría no tener actividad biológica. Incluso si un β -agonista es administrado en la forma de fase libre, la pKa del átomo nitrógeno alifático dicta que la vasta mayoría de las moléculas vendrán protonadas en el estomago si se administraron en el alimento o en la sangre si se administran por vía intravenosa (Smith, 1998a). Así la constante de disociación del nitrógeno alifático común para todos los β -agonistas indica que la molécula no tendrá partición dentro del tejido adiposo a menos que otras regiones en la misma molécula tengan suficiente lipolicidad para interactuar con la grasa (Smith, 1998a).

3.2.1. La Alógeno Sustitución Incrementa la Lipolicidad del Clenbuterol.

La alógeno sustitución incrementa la lipolicidad de la porción aromática de un β -agonista relativo a un agonista hidroxilado. Por ejemplo, la dicloroanilina (el sustituyente aromático presente en el clenbuterol) tiene un valor P registrado de

2.1 unidades, mayor que el salicilato de alcohol (saligenol; el sustituyente aromático presente en el salbutamol y salmeterol). Quizás como consecuencia, se ha reafirmado que el clenbuterol es más lipofílico que otros β -agonistas adrenérgicos y se ha inferido la división rápida del clenbuterol en el tejido adiposo (Smith, 1998a).

IV. MECANISMO DE ACCION DEL CLENBUTEROL DENTRO DEL ORGANISMO.

4.1. Consideraciones Teóricas.

Los potentes efectos de los agentes simpaticomiméticos, tales como los β -agonistas adrenérgicos, en la distribución de nutrientes ha sido bien documentada en un número de especies de animales de granja. Sin embargo, los mecanismos por los cuales los β -agonistas adrenérgicos provocan estos efectos no se han definido bien (Kaicom *et al.*, 1994).

Es importante destacar que el hecho de que aun cuando un medicamento es tóxico o perjudicial, o deje residuos en los tejidos animales por largos periodos, esto no necesariamente hace a todos los análogos iguales. De la misma forma, las características farmacológicas del clenbuterol no son compartidas en su totalidad necesariamente por todos los análogos agonistas β -adrenérgicos. (Sumano *et al.*, 2002).

Al unirse los agonistas con los receptores β -adrenérgicos, el complejo resultante, agonista-receptor, activa a las proteínas G que son los principales mediadores de las respuestas adrenérgicas celulares. Las proteínas G más conocidas son la G_s y la G_i . La primera al activarse se une al trifosfato de guanina (GTP) que activa, a su vez, a la adenilciclase, enzima que rinde adenosin monofosfato cíclico (cAMP) (Sanz y López, 2009).

4.2. Actividad de los Agonistas β -adrenérgicos.

Las catecolaminas naturales del organismo (epinefrina y norepinefrina) son muy similares a los agonistas β -adrenérgicos. Empero, tanto el clenbuterol como todos los agonistas β -adrenérgicos muestran importantes diferencias en las actividades intrínsecas, ello se debe a las características de los grupos sustituyentes. Por ejemplo, el efecto broncodilatador del clenbuterol es mucho más potente que el del salbutamol, pero este último tiene poca actividad cardiovascular, por ello es preferido para el tratamiento de condiciones asmáticas en el hombre (Sumano *et al.*, 2002).

El mecanismo *in vivo* de un agonista β -adrenérgico puede complicarse mucho por los efectos secundarios resultantes de las respuestas hormonales o fisiológicas de los numerosos tejidos a los que llega el agonista β -adrenérgico administrado. De todos modos su efecto siempre es consecuencia de la activación de los receptores β y no de ninguna función “mágica” (Sanz y López, 2009).

4.2.1. Actividad en el Anillo Aromático.

Como un β -agonista tiene actividad biológica, este debe tener un anillo aromático sustituto de seis carbonos, grupo hidroxilo unido al β -carbono en la configuración R, nitrógeno positivamente cargado en el lado de la cadena etilamina y un sustituyente voluminoso en el nitrógeno alifático para conferir especificidad por el β -receptor. Casi todos estos grupos aromáticos contienen átomos de alógeno sustituyentes de los grupos hidroxilo (Smith y Paulson, 1997).

Para los agonistas β -adrenérgicos, las sustituciones en el anillo aromático son importantes para obtener una actividad biológica definida. Algunos compuestos se biotransforman e inactivan rápidamente por las catecol-O-metil-transferasas (COMT) tisulares que metilan los hidroxilos en el anillo aromático, tal es el caso del isoproterenol y la dobutamina (Sumano *et al.*, 2002).

Cuando los OH- son sustituidos por un halógeno como en el caso del clenbuterol (cloro), se evita la biotransformación por las enzimas COMT a nivel tisular y se hace lenta la biotransformación hepática. Al mismo tiempo, la presencia del cloro en el clenbuterol lo hace más liposoluble que sus análogos y, por ende, tiende a difundir más profundamente en los tejidos y la grasa animal. Sin embargo, es necesario aclarar que todos los derivados β -adrenérgicos mencionados serían más liposolubles de no ser porque la amina que todos tienen se encuentra protonada a pH fisiológico o menor, como el del estómago. (Sumano *et al.*, 2002).

4.2.2. Actividad en la Cadena Lateral.

Los compuestos β -adrenérgicos presentan una cadena lateral (señalada como b). Ésta puede ser levógira o dextrógira. Los compuestos comerciales presentan ambos estereoisómeros; por tanto, tendrán actividad variable dependiendo de su proporción chirial. Para algunos compuestos como clenbuterol, ractopamina, fenoterol, isoproterenol, zilpaterol y terbutalina la parte activa es la levorrotada aunque existen compuestos experimentales que funcionan con la parte dextrorrotada (Sumano *et al.*, 2002).

4.3. Mecanismo de Acción del Clenbuterol en el Músculo Estriado.

Los efectos anabólicos del clenbuterol están asociados con la actividad de los β_2 -agonistas adrenoreceptores en el musculo esquelético estriado. El clenbuterol incrementa el índice de deposición de proteína en el músculo conduciendo al alargamiento de las fibras musculares. La ganancia de peso es el resultado de la hipertrofia muscular y no a una acumulación de grasa (Daubert *et al.*, 2007).

4.3.1. Transición de los Tipos de Fibra.

La diversidad de tipos de fibra del musculo esqueletico, definidos por la expresion de isoformas de, miosina de cadena ligera (MCL) particularmente, se cree que se debe a la combinación de distintos factores de linaje de mioblastos y extrínsecos

(Jones *et al.*, 2004).

Postnatalmente, sin embargo, los factores exogenos tales como la inervación, actividad neuromuscular y niveles hormonales vienen a ser las determinaciones principales de tipo de fibra y las transiciones de tipo de fibra pueden ocurrir debido a la expresión alterada de isoformas de MCL (Jones *et al.*, 2004).

Las transiciones de tipo de fibra en el musculo esqueletico de los adultos tambien se ha reportado en humanos durante el envejecimiento, donde el declive del numero y tamaño de los tipos de fibra rápido pueden contribuir a la función dañada del musculo reportada en la población mayor, y en estados de enfermedad como enfermedad pulmonar obstructiva crónica y falla cardiaca (Jones *et al.*, 2004).

4.3.2. Incremento de la Fuerza Muscular.

Dood *et al.*, demostraron que este incremento en la fuerza se debió a la hipertrofia de las fibras de lento y rápido estiramiento, mientras que otros generalmente demostraron una hipertrofia preferencial de las fibras de rápido estiramiento (Ricart-Firigan *et al.*, 2000). Numerosos estudios han indicado cambios cualitativos en la expresión fenotípica de las isoformas de proteínas y transiciones de isoformas de cadena de miosina fuerte de lenta a rápida, en músculos de lento estiramiento tratados con clenbuterol. Tales transiciones en las isoformas de la miosina, se conoce bien que influyen en las características funcionales de los músculos esqueléticos (Ricart-Firigan *et al.*, 2000).

Una herramienta que ha sido utilizada para el estudio de la regulación de los tipos de fibra del músculo esquelético, es la administración de β_2 -agonistas tales como el clenbuterol que, cuando se da de manera crónica, se ha reportado que induce una transición de tipo de fibra lenta tipo I a fibra rápida tipo II, posiblemente mediante la señalización de la MyoD puesto que los cambios en el tipo de fibra muscular se han asociado con niveles alterados de la expresión de MyoD (Jones

et al., 2004).

Aunque la administración de clenbuterol, se sabe que produce la transición de tipo de fibra lenta a rápida, esta también causa cambios hemodinámicos sustanciales, lo cual puede impedir su uso en una situación clínica (Jones *et al.*, 2004).

4.3.3. Incremento de la Masa Muscular.

Uno de los efectos más llamativos del suministro de agonistas β -adrenérgicos al ganado vacuno, porcino y ovino es el aumento de la masa muscular. Puesto que el crecimiento post-natal del músculo esquelético es, en parte, consecuencia de su hipertrofia, cabe esperar que se deba al aumento de la síntesis de proteína muscular, a la disminución de la degradación o hidrólisis de la misma, o a una combinación de las dos, estimulada por el agonista β -adrenérgico (Sanz y López, 2009).

El clenbuterol puede tener un efecto benéfico en el movimiento de proteínas en el ganado sub-alimentado, ya sea por el aumento del índice de síntesis de proteína o por la reducción del índice de descomposición de proteínas (Sillence *et al.*, 1993).

4.4. Mecanismo de Acción del Clenbuterol en el Músculo Cardíaco.

La hipertrofia cardíaca compensatoria, resultante de un incremento en la demanda hemodinámica del músculo aumentado de tamaño, aumenta el riesgo de arritmias. La estimulación de los beta receptores resulta en respuesta inotrópica y cronotrópica positiva, crecimiento cardíaco y toxicidad cardíaca (Daubert *et al.*, 2007).

Muchos trabajos han reportado los efectos del clenbuterol en los músculos, pero su acción a niveles celular y molecular aún se desconoce (Ricart-Firigan *et al.*, 2000).

Las alteraciones en los electrolitos (hipopotasemia, hipomagnesemia e hipofosfatemia) vistas con el clenbuterol y otros β_2 -agonistas adrenoreceptores pueden jugar un papel adicional en la toxicidad cardiaca. La hipopotasemia ocurre con la estimulación β_2 -adrenérgica de la ATPasa por el sodio-potasio en el músculo esquelético que resulta en un cambio intracelular del potasio (Daubert *et al.*, 2007).

4.5. Mecanismo de Acción del Clenbuterol en el Músculo Liso.

Algunos compuestos simpaticomiméticos bloquean selectivamente la contracción del músculo liso y su efecto en el útero es conocido como tocolisis (Daubert *et al.*, 2007).

4.6. Mecanismo de Acción del Clenbuterol en el Tejido Adiposo.

Otro efecto de la administración oral de agonistas adrenérgicos es la disminución de la grasa de las canales de los animales de abasto. Los agonistas estimulan *in vivo* la degradación del triacilglicerol en células y tejidos obtenidos de varias especies animales e inhiben la síntesis de los ácidos grasos con el glicerol. No obstante, con ciertos agonistas y con adipositos de determinadas especies se han obtenido resultados negativos. Hasta los agonistas que disminuyen el contenido graso animal al administrarlos con el pienso y que se unen a los β -receptores *in vitro*, en ocasiones apenas afectan a los adipositos de la misma especie. El aumento de la concentración plasmática de los ácidos grasos sin esterificar, después de suministrar *in vivo* a los animales un agonista β -adrenérgico, sugiere la activación del sistema lipolítico del adiposito (Sanz y López, 2009).

Los efectos de los β -agonistas en el metabolismo de las grasas son difíciles de definir: Por una parte, actúan indirectamente en la deposición grasa, al aumentar la velocidad metabólica y el gasto energético de los animales tratados y al disiparse con la termogénesis parte de la energía adquirida se evita la formación de grasa y por otra tiene lugar un efecto directo basado en el aumento de los

niveles de AMP cíclico en el tejido adiposo. El ATP se transforma en AMP cíclico que activa la proteinquinasa que por fosforilación estimula a una lipasa intracelular que transforma los triglicéridos en ácidos grasos y glicerol. Por lo tanto aumenta la lipólisis y disminuye la lipogénesis (Sanz y López, 2009).

V. ADMINISTRACIÓN DEL CLENBUTEROL.

5.1. Administración del Clenbuterol.

Diversas pruebas clínicas en humanos dirigidas en Europa revelaron que un significativo decremento de la resistencia del conducto bronquial en pacientes asmáticos puede realmente ser activada con 2 gotas de solución de clenbuterol a 0.006% (aproximadamente 6µg) mediante inhalación y que administrado oralmente el clenbuterol es al menos 400 veces más potente que un bronco dilatador como el salbutamol (Drennan, 1994).

Desde principios de los ochentas, la utilidad de los β-agonistas en la dieta para mejorar la eficiencia de la utilización de alimento y (o) para aumentar la carne magra en las canales en especies de ganado ha sido bien documentado. Lo menos documentado son las propiedades farmacocinéticas, vías de biotransformación y perfiles de los residuos en tejidos de los β-agonistas usados para aumentar la composición corporal de animales tratados experimentalmente o de forma ilegal (Smith, 1998a). En el ámbito internacional está prohibido su uso como promotor de la producción (Sumano *et al.*, 2002). Sin embargo, el clenbuterol, cimaterol y salbutamol se han utilizado como promotores de crecimiento (Sanz y López, 2009).

5.2. Presentación del Clenbuterol.

El clorhidrato de clenbuterol es un polvo anhidro blanco y/o sustancia blanca o ligeramente amarilla, muy soluble en agua y altamente estable a temperatura ambiente cuyo punto de fusión es de 174 a 175.5°C. Permanece estable a 100°C

(CONASA S/A).

El clenbuterol está disponible en jarabe, tabletas, solución inyectable y aerosol. Este se vende en Austria, Alemania, Italia, México y España, como una droga prescrita en humanos para el tratamiento de las exacerbaciones del asma aguda (Daubert *et al.*, 2007).

5.3. Dosificación del Clenbuterol.

El clenbuterol representa un medicamento que ofrece el beneficio de inducir una notoria broncodilatación en el hombre a dosis de 10, 20 y hasta 40 mg/adulto y de 0.8 mg/kg en bovinos y equinos. También de manera similar a lo que sucede con la mujer que tiene una amenaza de parto prematuro y en la que se usan otros agonistas β -adrenérgicos, el clenbuterol es un medicamento capaz de reatardar el proceso de parto en yeguas, ovejas y vacas a dosis de 300-400 mg/animal (Sumano *et al.*, 2002).

El clenbuterol se ha autorizado en la Unión Europea y en los Estados Unidos de Norteamérica para su uso terapéutico en bovinos, equinos y mascotas. Considerando como dosis terapéutica 0.8 μ g/kg de peso corporal dos veces por día. La duración máxima del tratamiento en ganado no lactante permitida es de 10 días por vía oral o intravenosa. En bovinos puede emplearse además la vía intramuscular. El uso ilegal del clenbuterol y análogos en el ganado, es toda dosis que supere la dosis terapéutica (CONASA S/A).

Es importante señalar, sin embargo, que organismos como el *Codex alimentarius*, de la FAO, aún no han aprobado cuál es el MRL (*Máximal residues limit*, por sus siglas en inglés) para el clenbuterol. Evidentemente, al definirlo se está aceptando tácitamente que se le puede utilizar, lo que implicaría un riesgo para el consumidor en virtud de que en muchos países aún no se tienen instrumentados sistemas de seguimiento de los residuos en rastro ni hay penalizaciones concretas bien definidas, para aquellos veterinarios y productores responsables de llevar al rastro

animales que no hayan observado el periodo de retiro adecuado (Sumano *et al.*, 2002).

VI. EFECTOS, USOS Y EFICACIA DEL CLENBUTEROL.

6.1. Efectos del Clenbuterol en los Animales.

Se ha demostrado que el clenbuterol, un selectivo β_2 -agonista adrenérgico, tiene efectos anabólicos y de repartición en ratas y en animales de granja. Estos efectos se deben principalmente al incremento en la proteína corporal y a la disminución en el contenido de grasa (Cardoso y Stock, 1996).

En bovinos el clenbuterol induce a dosis bajas, consideradas como promotoras del rendimiento productivo: Aumento de la presión sanguínea, incremento transitorio de la frecuencia cardíaca durante 24 horas aproximadamente, incremento de la tasa metabólica, se ha informado que aumenta la tasa de cojeras (Sumano *et al.*, 2002).

En la tabla 1 se presentan los resultados del efecto del clenbuterol y cimaterol en rendimiento y características de la canal (CONASA S/A).

Tabla 1

Efecto del clenbuterol y cimaterol en rendimiento y características de la canal en bovinos de engorda (CONASA S/A).

β - adrenérgico	Raza	Peso (Kg)	Días de Exposición n	Dosis (ppm)	Rendimiento en canal	Grasa	Área ojo de costilla (cm ²)	Dureza (W-B) Kg
Clenbuterol	Herford	350	98	0.0	63.7%	35.9%	79.6	----
Clenbuterol	Herford	350	98	0.8	64.5%	28.7%	88.1	----
Clenbuterol	Angus	300	50	0.0	59.6%	----	62.9	5.9
Clenbuterol	Angus	300	50	0.7	60.1%	----	80.6	7.0
Cimaterol	Belgian White	372	127	0	65.2%	19.1%	139.0	----
Cimaterol	Belgian White	372	127	4	69.0%	15.2%	148.3	----
Cimaterol	Belgian White	412	108	0	66.1%	20.6%	148.7	----
Cimaterol	Belgian White	412	108	4	67.5%	15.4%	155.9	----
Cimaterol	Belgian White	542	136	0	71.0%	12.2%	----	----
Cimaterol	Belgian White	542	136	6	72.9%	8.2%	----	----

6.1.1 Toxicidad.

Si los β -agonistas son utilizados para propósitos productivos es posible observar en los animales medicados toxicidad (CONASA S/A). Los efectos de la toxicidad del clenbuterol son similares a los de otros β_2 -agonistas adrenoreceptores, pero la cinética, única del clenbuterol, puede causar efectos severos y prolongados (Daubert *et al.*, 2007).

Los efectos clínicos comprometen principalmente al sistema cardiovascular y a los músculos esqueléticos como son temblores musculares y aumento del ritmo cardiaco. En el ratón se ha estimado una dosis letal de 80 mg/kg de peso vivo, mientras que en el perro varía entre 400 y 800 mg/kg de peso corporal vía oral (CONASA S/A).

6.2. Usos del Clenbuterol.

Se considera al fármaco β -agonista o clenbuterol como un potente broncodilatador, anabólico y agente lipolítico en muchas especies (Sumano *et al.*, 2002). Los β -agonistas adrenérgicos son derivados sintéticos de la epinefrina y norepinefrina poseedores de diversas acciones farmacológicas como son: relajación del músculo liso (broncodilatación y vasodilatación), con resultados satisfactorios en el tratamiento de enfermedades crónicas respiratorias en bovinos y caballos, aumento en la ganancia de peso en bovinos, ovinos y aves (CONASA S/A).

Los β -agonistas se han utilizado ampliamente para el tratamiento de afecciones respiratorias por su acción broncodilatadora y como tocolíticos (Blass *et al.*, 1998).

6.2.1. Utilización del Clenbuterol como Agente Tocolítico.

El manejo de la distocia en el ganado es, en ocasiones complicada por el alto tono uterino, lo cual hace difícil la manipulación de los fetos para la corrección de la

posición anormal (Boileau *et al.*, 2007). En bovinos obstétricos, la fuerza abdominal puede ser brevemente interrumpida con anestesia epidural pero las contracciones uterinas no, sin embargo, algunos compuestos simpaticomiméticos bloquean selectivamente la contracción del músculo liso y su efecto en el útero es conocido como tocolisis. Uno de estos, el clenbuterol, es un potente relajante del músculo liso, notado por su rápida, fuerte, durable y segura acción. Las propiedades de las drogas tocolíticas han sido revisadas y su efectividad como un auxiliar para la corrección quirúrgica de distocias en vacas y ovejas ha sido reportada (Menard, 1994). Algunos estudios indican que la administración de clenbuterol facilita el manejo de la distocia y la ejecución de la cesárea (Boileau *et al.*, 2007).

6.2.2. Utilización del Clenbuterol como Agente Broncodilatador.

Fuera de los Estados Unidos, el hidrocloreuro de clenbuterol está aprobado para uso en humanos como un broncodilatador en el tratamiento de las exacerbaciones agudas del asma. Este está aprobado en los Estados Unidos como un producto veterinario para caballos que experimentan enfermedad respiratoria y para vacas como relajante uterino en el parto (Guggisberg *et al.*, 2001, Daubert *et al.*, 2007).

6.2.3. Utilización del clenbuterol como agente reductor de la atrofia muscular.

Como un fármaco en investigación en humanos, el clenbuterol ha sido estudiado en la rehabilitación de las extremidades inferiores (tales como caquexia y sepsis) que requieren regeneración muscular (Daubert *et al.*, 2007). En la distrofia muscular heredada y después de estudiarse, el clenbuterol se ha descrito como un agente capaz de reducir la atrofia muscular (Ricart-Firigan *et al.*, 2000).

6.2.4. Utilización del Clenbuterol como Agente Anabólico en Humanos.

Aunque el clenbuterol no es una hormona esteroidal, ésta posee propiedades anabólicas que los atletas usan para incrementar la masa muscular. Los atletas lo usan en combinación con otros productos que aumentan el rendimiento (tales como la hormona del crecimiento y esteroides) para demostrar sus propiedades catabólicas y para aumentar el tamaño del músculo (Daubert *et al.*, 2007).

6.2.5. Utilización del Clenbuterol como Promotor del Crecimiento.

El clenbuterol es un potente estimulador del crecimiento muscular en animales bien alimentados, pero provoca incremento del ritmo cardiaco (Sillence *et al.*, 1993). Se ha utilizado como promotor de crecimiento en animales de granja. Se le denomina agente de repartición ya que fomenta la síntesis protéica, debido a que los β -agonistas pueden incrementar el flujo sanguíneo a ciertas regiones del cuerpo, propiciando hipertrofia y neoformación muscular (Ortiz *et al.*, 2005).

Cunningham demostró en 1965 que podía modificarse el crecimiento suministrando a los animales sustancias que directa o indirectamente cambian los niveles celulares de adenosín monofosfato cíclico (cAMP), por ejemplo, cafeína, teofilina, nicotina y epinefrina. Casi 20 años más tarde, Ricks y col. (1984) señalaron que podía modularse el crecimiento de los animales suministrándoles con el pienso clenbuterol. En el ganado en crecimiento (vacuno, porcino, aviar y lanar) esta sustancia aumentó la masa muscular y disminuyó el contenido graso. En algunos casos aumentó igualmente la ganancia de peso y la eficiencia de la conversión del pienso en carne. En los años siguientes fue práctica corriente suministrar con el pienso a los animales éste y otros β -agonistas (cimaterol, ractopamina, salbutamol, etc.) con resultados parecidos (Sanz y López, 2009).

El clenbuterol ha sido eliminado en Canadá para su uso como broncodilatador en caballos destinados para consumo humano (Drennan, 1994).

En la tabla 2 se presentan los resultados de algunos estudios que evaluaron el uso del clenbuterol en bovinos de engorda (CONSA).

Tabla 2
Efecto de agonistas β -adrenérgicos en bovinos de engorda

β -adrenergico	Raza	Días de Exposición	Peso	Dosis (ppm)	Ganancia de peso (Kg)	Consumo (Kg/día)	Eficiencia
Clenbuterol	Herford	98	350	0.0	1.10	13.0	0.084
Clenbuterol	Herford	98	350	0.8	1.01	12.0	0.083
Clenbuterol	Angus	50	300	0.0	1.48	9.9	0.149
Clenbuterol	Angus	50	300	0.7	1.99	10.0	0.198
Cimaterol	Belgian White	127	372	0	1.40	9.3	0.150
Cimaterol	Belgian White	127	372	4	1.52	9.1	0.168
Cimaterol	Belgian White	108	412	0	1.41	10.0	0.141
Cimaterol	Belgian White	108	412	4	1.45	9.9	0.146
Cimaterol	Belgian White	136	542	0	1.28	9.5	0.135
Cimaterol	Belgian White	136	542	6	1.38	9.5	0.146

(CONASA S/A)

6.2.5.1. Calidad de la Carne.

En 1990, se demostraron problemas adicionales con el uso del clenbuterol, incluido en la alimentación del ganado, ya que observaron una disminución del glucógeno en el músculo antes del sacrificio lo que produce un oscurecimiento en la carne, lo cual implica un problema de comercialización (CONASA S/A).

Algunos estudios mencionan un incremento en la fuerza de corte de la carne y se ha demostrado que tales carnes no se tenderizan durante el envejecimiento aunque un pequeño número de reportes no muestran efectos sobre la palatabilidad o aceptación del consumidor. Estas diferencias fueron manifestadas solo a los 8 días de envejecimiento post-mortem. Se observó también una deformación en la curva, mostrando diferencias causadas por el clenbuterol 24

horas después del sacrificio. Los cambios en la coloración debidos al clenbuterol son dependientes del músculo y de la especie animal involucrada (CONASA S/A).

La inclusión de β -agonistas en la ración alimenticia de los animales origina tres hechos fundamentales:

1. El aumento de la acreción de proteína en la canal (alrededor del 15%): la hipertrofia muscular da mejor aspecto a la conformación de la canal, lo que determina un mayor valor comercial de la misma (hasta un 25% más). Ello se debe al aumento del diámetro de las fibras musculares esqueléticas del tipo II, es decir, glucolíticas. De aquí que sean especialmente afectados los músculos en los que predominan estas fibras, principalmente los del tercio posterior y el lomo.
2. La disminución de la grasa total (un 18% aproximadamente): se deja sentir en el depósito subcutáneo y en los acúmulos renales, pelvianos y cardíacos. La grasa intramuscular disminuye en menor grado, gracias a lo cual la carne presenta una palatabilidad comparable a la de los animales sin tratar. Cuando la disminución de la grasa intramuscular es mayor de 2,5% se aprecia en la carne más dureza a la masticación.
3. Un aumento en el contenido acuoso de la carne: en los animales tratados con β -agonistas están disminuidos los niveles de glucógeno muscular por lo que la caída del pH de la carne *post-mortem* no baja tanto como la de los animales sin tratar. Esto influye en la capacidad de retención de agua de la carne (Sanz y López, 2009).

6.3. Eficacia del Clenbuterol.

Las funciones fisiológicas del clenbuterol en los animales van de acuerdo con las demandas recientes por parte de los consumidores de disponer de carne magra. Desde el principio de los años 80's se investigaron y utilizaron los β -agonistas para

tal fin disminuyendo los costos de producción. Se reportaron ganancias de peso muy elevadas en bovinos en engorda y un incremento notorio en el rendimiento en canal (Ortiz *et al.*, 2005).

6.3.1. Como Promotor del Crecimiento.

El clenbuterol es un β_2 -agonista adrenergico que aumenta lo magro de las canales cuando se alimenta a animales en crecimiento (Smith y Paulson, 1997). Diversos reportes han identificado que los β -agonistas adrenérgicos, clenbuterol y cimaterol, cuando se adicionan a la dieta de novillos, corderos, aves de corral y cerdos, producen un incremento en el músculo y una disminución en la grasa lo cual se ha atribuido a un cambio en la distribución de nutrientes (Williams *et al.*, 1986).

Estudios similares con aves de corral demostraron por los β -agonistas una acción metabólica análoga en la disminución de grasa en canales, y un incremento en la deposición de proteínas y rendimiento de la canal (Malucelli *et al.*, 1994).

Los efectos de los β -agonistas son menos manifiestos en los pollos que en los corderos, los cerdos ocupan a este respecto un lugar intermedio y el vacuno responde, poco más o menos, como los lanares. Posiblemente, estas diferencias son consecuencia de que algunas especies animales (cerdos y pollos) se han seleccionado tanto, con vistas a mejorar su crecimiento, que prácticamente el margen de mejora que tienen es ya muy pequeño y está muy próximo al crecimiento máximo biológicamente posible (Sanz y López, 2009).

El clenbuterol incrementa enormemente la velocidad en el crecimiento de los animales. A pesar de que esto proporciona un sustancial beneficio económico, su práctica representa un riesgo debido a los residuos tóxicos en alimentos (Elliott, 2009).

En bovinos, el efecto de los β -agonistas varía en estos animales dependiendo de la edad. En los lactantes ni aumenta el peso ni mejora el índice de transformación

pero hay una mayor retención de nitrógeno y un mayor rendimiento a la canal. En novillos de cebo, el clenbuterol mejora el peso final y se han citado casos de hasta un 30% de aumento; las mejoras en el índice de conversión del pienso llegan al 20%. La calidad de la canal también mejora: su rendimiento aumenta hasta un 8%, la grasa disminuye entre un 25 y un 40% y la proporción de carne aumenta (Sanz y López, 2009).

Tabla 3

Aumento (en porcentaje) del rendimiento de las especies de abasto tratadas con beta-agonistas.

Determinaciones	Vacunos	Lanares	Porcinos	Aves
Ganancia de peso	5	15	5	2
Ingesta de pienso	-9	-2	-3	-1
Eficacia del pienso	15	15	6	2
Rendimiento a la canal	6	6	1,5	1
Grasa de riñonada	-35	-30	-15	-
Carne magra de la canal	15	10	7	2
Grasa de la canal	-30	-25	-25	-7
Superficie del <u>M. dorsi</u>	40	25	8	-

(Sanz y López, 2009).

6.3.2. Con Fines Terapéuticos.

Es conocido por producir hipertrofia muscular y por mejorar la capacidad funcional por el incremento de la fuerza del músculo (Ricart-Firigan *et al.*, 2000). En la distrofia muscular heredada y después de estudiarse, el clenbuterol se ha descrito como un agente capaz de reducir la atrofia muscular (Ricart-Firigan *et al.*, 2000). La pérdida de músculo ocurre naturalmente en el ganado sufriendo de una disminución estacional en la disponibilidad de alimento; los efectos anabólicos del clenbuterol son sostenidos en ratas con resetracción de alimento y estos efectos son potenciados cuando se compara con ratas no tratadas y con restricción de

alimento (Cardoso y Stock, 1996). En particular, el músculo y el tracto gastrointestinal muestran mayor respuesta al clenbuterol en las ratas con restricción de alimento que en aquellas con un acceso ad libitum de alimento. El tratamiento con clenbuterol puede ser valioso en la protección del tracto gastrointestinal y la eliminación del cuadro de reducción en la ganancia de peso vivo y del músculo en animales sujetos a interrupción accidental o estacional de suplementación de alimento (Cardoso y Stock, 1996).

6.3.3. Para el Manejo de las Distocias en el Ganado.

El manejo de la distocia en el ganado es, en ocasiones complicada por el alto tono uterino, lo cual hace difícil la manipulación de los fetos para la corrección de la posición anormal (Boileau *et al.*, 2007).

Por otra parte, el clenbuterol ha probado ser muy útil para la destorción uterina, ya que una mejor evaluación de la dirección de la torsión facilita el paso de la mano a través de los pliegues vaginales y facilita la rotación del feto por la vía manual (Menard, 1994). El número de nacimientos quirúrgicos disminuye a causa de que el útero puede mantenerse efectivamente en estado de relajación después de la destorción, seguida por una mejor relajación y dilatación de los suaves tejidos del canal del parto (Menard, 1994).

Las correcciones de malas presentaciones y malas posturas pueden ser efectuadas más fácil y rápidamente con el uso de clenbuterol (Menard, 1994).

VII. RIESGOS PARA LA SALUD PUBLICA POR EL USO ILEGAL DEL CLENBUTEROL.

7.1. Introducción.

Muchos β_2 - agonistas fueron implementados para el tratamiento de enfermedades bronquiales y como agentes tocolíticos. Después se descubrió que estos eran

además agentes eficientes de repartición, que promovían la reducción de grasa corporal y aumentaban el crecimiento en el ganado, ovejas y cerdos. Para alcanzar estos efectos es necesario el uso de dosis que son aproximadamente 10 veces más grandes que la dosis terapéutica común (Malucelli *et al.*, 1994).

A raíz de la prohibición de las hormonas esteroidales como agentes promotores del crecimiento animal, comenzaron a popularizarse en todo el mundo los llamados “agentes de repartición” o β -agonistas, como sustitutos de los antitiroideos y de los compuestos hormonales (Sanz y López, 2009).

Después de popularizarse su uso, se empezó a descubrir que tenía efectos secundarios en el consumidor de la carne de animales expuestos al β -agonista, causando intoxicaciones agudas. Debido a lo anterior, a partir de 1998, se consideró ilegal el uso de este compuesto en los Estados Unidos, Canadá y Europa (Borges, 2005), sin embargo, en los últimos años los β -agonistas han sido utilizados ilegalmente como promotores de crecimiento en animales de engorda (Guggisberg *et al.*, 2001) y es por ello que se han presentado casos de intoxicación en humanos en varios países de Norte América y Europa (Borges, 2005).

7.2. Uso ilegal del Clenbuterol.

El clenbuterol no ha sido aprobado como promotor de crecimiento o para efectos de aumentar la carne magra de las canales por las agencias regulatorias en Europa, Asia, o las Americas (Smith y Paulson, 1997). Sin embargo, y como consecuencia que se obtienen importantes ganancias en el rendimiento en canal, se sabe de su uso clandestino en el ganado de engorda (Sumano *et al.*, 2002). El clenbuterol se ha usado ilegalmente en partes de Europa y los Estados Unidos por algunos productores para incrementar la cantidad de carne magra de las canales (Smith y Paulson, 1997). El uso del clenbuterol de la manera dicha es ante todo un procedimiento ilegal y como tal reproable y debería ser severamente castigado; empero sólo alcanza penalidades administrativas en México, como multas y

clausuras de establecimientos (Sumano *et al.*, 2002).

El clenbuterol es ilegalmente distribuido como un polvo adicionado al alimento de terneros en muchos países, resultando en niveles de dosis incontrolados, con el propósito de promover el crecimiento (Drennan, 1994).

El uso ilegal en dosis mayores con el propósito de promover el crecimiento en animales productores de carne se ha reportado ampliamente y afecta la seguridad del consumidor (Dave *et al.*, 1998).

El uso ilegal de clenbuterol ha ocurrido esporádicamente en Canadá y ésta es una posibilidad clara de que el mismo patrón de abuso y envenenamientos reportados asociados a humanos en Europa puede surgir en Norte América (Drennan, 1994). A pesar de tales usos, la información es limitada con respecto a la farmacocinética en plasma del clenbuterol a dosis terapéuticas y como promotor de crecimiento para determinar el umbral de concentraciones indicativas de uso ilegal (Dave *et al.*, 1998).

7.3. Riesgo para la Salud Pública.

En todo establecimiento de producción animal (bovinos de carne, bovinos de leche, aves y cerdos de engorda y producción de huevo) la velocidad en el crecimiento del animal y la eficiencia alimenticia para lograr una mayor producción, son factores económicos importantes, por lo que la búsqueda de sustancias químicas que aseguren un aumento en la ganancia de peso en un menor periodo de tiempo se convierte en una necesidad, paralelamente son cada día más los consumidores que demandan carne magra y libre de sustancias y/o tóxicos que comprometan la salud (CONASA S/A).

El laboratorio nacional de salud pública, en marzo del 2002, analizó 64 muestras de hígado de bovinos y porcinos procedentes de varios estados de la república mexicana y reportaron positivos a clenbuterol 24 de las muestras, lo que

representó el 37.5% del total. A partir de esa fecha ha seguido en el proceso de análisis de nuevas muestras (Ortiz *et al.*, 2005).

7.3.1. Residuos.

La utilización de estos compuestos a dosis muy elevadas favorece la aparición de depósitos de los mismos en diferentes órganos. Estos acúmulos pueden originar intoxicaciones en las personas que consuman dichos tejidos cuando el periodo de retirada del fármaco no ha sido suficiente como para que desaparezca totalmente de los productos destinados a consumo humano. (Blass *et al.*, 1998).

Los datos de animales tratados ilegalmente con clenbuterol indican que los tejidos comestibles pueden contener concentraciones bastante altas de clenbuterol inicial en tejidos oscilando de .160 a 5.395 ppm. En contraste, residuos de clenbuterol inicial en hígado en animales tratados experimentalmente han sido .440 ppm (truchas, 5 mg/kg de dieta, 0 retiro), .302 ppm (ovejas, 3.1 mg/kg de dieta, 0 retiro), .039 ppm (becerros, 5 µg/kg BW, 0 retiro) y .067 ppm (broilers, 1mg/kg de dieta, 0 retiro), sugiriendo que los animales tratados ilícitamente han recibido dosis sustancialmente mas altas que los animales tratados experimentalmente (Smith y Paulson, 1997).

En contraste, las grandes dosis administradas son el factor más significativo para las altas concentraciones de residuos radiactivos observados (Smith y Paulson, 1997).

El conocimiento de las proporciones de residuos radiactivos totales es importante con el fin de entender si estos residuos podrían contribuir a la toxicidad del compuesto inicial asociados con el uso ilícito del clenbuterol (CONASA S/A).

Los residuos de clenbuterol permaneciendo en tejido comestible de animales después del uso experimental o ilegal están compuestos por clenbuterol inicial metabolitos y quizás residuos (Smith y Paulson, 1997).

En la tabla 4 se presentan los resultados de diferentes investigaciones en las cuales se determinaron las concentraciones de clenbuterol encontradas en leche y otros tejidos, observándose nuevamente que el hígado es el órgano en el que se encuentran las concentraciones más altas después de la aplicación del clenbuterol, mientras que el músculo y grasa presentan las concentraciones más bajas y en el caso de la grasa 6 días después del retiro no se encuentran niveles detectables (CONASA S/A).

Tabla 4

Residuos totales (promedio $\mu\text{g}/\text{kg}$) de radioactividad en tejido después de administrar ^{14}C -Clenbuterol a terneras.

N. Estudio	N. Animales	Periodo después del retiro (días)	Músculo	Hígado	Riñón	Grasa	Sitio de inyección
1	3	1	0.86	9.20	9.09	0.96	0.98
2	3	6	0.09	7.37	3.16	ND	0.32
3	3	5	0.16	3.9	2.2	0.12	0.39

(CONASA S/A).

En la tabla 5 se presentan las concentraciones de residuos totales en leche después de la administración a vacas lecheras por diferentes vías del clenbuterol. En este cuadro se observa que a los siete días posteriores al retiro los animales administrados vía intramuscular son los que presentaron concentraciones más altas de clenbuterol en leche manteniéndose así hasta el día 23 posterior al retiro, también se observa que la vía oral tiene una eliminación más lenta, mientras que el día 71 los residuos encontrados en leche por las tres vías presentan concentraciones similares (CONASA S/A).

Tabla 5

Resultados totales en leche después de la administración de ¹⁴C-Clenbuterol (0.8µg/kg peso corporal) por diferentes vías de administración en vacas lecheras Friesian.

Intervalo de retiro (días)	Residuos totales (µg eq/l) en leche de vacas		
	Administración Oral	Administración Intravenosos	Administración Intramuscular
Pre-dosificación	ND	ND	ND
7	0.42	0.72	0.84
23	0.43	0.37	0.51
31	0.40	0.27	0.35
47	0.21	0.15	0.16
55	0.14	0.11	0.12
71	0.08	0.07	0.07
79	0.06	0.06	0.06

(CONASA S/A).

7.3.1.1. Metabolitos.

El clenbuterol posee una vida media de acción prolongada, con la particularidad de poder almacenarse en hígado y riñón. Se metaboliza por medio de reacciones de N-oxidación en hidroxyclenbuterol y conjugados glucurónidos (CONASA S/A).

Los metabolitos del clenbuterol en productos animales contaminados son de interés toxicológico potencial debido a que puede contribuir a los efectos toxicológicos adversos del clenbuterol (Smith, 1998b).

Debido al potencial que tienen los metabolitos para contribuir a la toxicidad del compuesto inicial, las agencias reguladoras como la FDA, FAO/OMS, se han encargado de reglamentar los alimentos de origen animal con destino al consumo humano sobre las bases de los residuos radiactivos totales (CONASA S/A).

Si los conjugados del clenbuterol presentes en tejidos comestibles están sujetos a la circulación enterohepática, entonces los ensayos que miden el clenbuterol

inicial, pero no toman en consideración los metabolitos, podrían conducir a la actividad de estas partes, y por lo tanto tener una estimación equivocada del potencial toxicológico del compuesto en el tejido contaminado (CONASA S/A).

Vale la pena señalar que la concentración de residuos máxima (MRL= maximal residue limit, por sus siglas en ingles) en tejidos o en leche de un medicamento y sus metabolitos se calcula a partir de la ingesta diaria admisible (ADI= admisible daily intake, por sus siglas en inglés), utilizando como factor de alimento diario ingerido un total de 300g de carne, 300g de grasa, 300g de vísceras, dos huevos y un litro de leche. El valor de la ADI del clenbuterol es de 0.04 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{día}$, lo que equivale 2.4 mg/día para una persona de 60 kg (Sumano *et al.*, 2002).

Para el caso del clenbuterol, el zilpaterol y la ractopamina, el fármaco original es el residuo marcador y constituye el único residuo de importancia sanitaria, por lo que se considera a lo encontrado como el 100% de los residuos totales en el músculo, la grasa y la leche y 60% de los residuos totales en el hígado y riñón de los bovinos (Sumano *et al.*, 2002).

Puesto que el clenbuterol no es significativamente metabolizado en humanos y animales y sus residuos en tejidos comestibles de animales no es destruido después de hervir o asar, no es posible dar una garantía de que un residuo de clenbuterol en alimentos no tuviera riesgos para sujetos sensibles, que son, individuos con enfermedades cardiovasculares o del sistema nervioso central (Drennan, 1994).

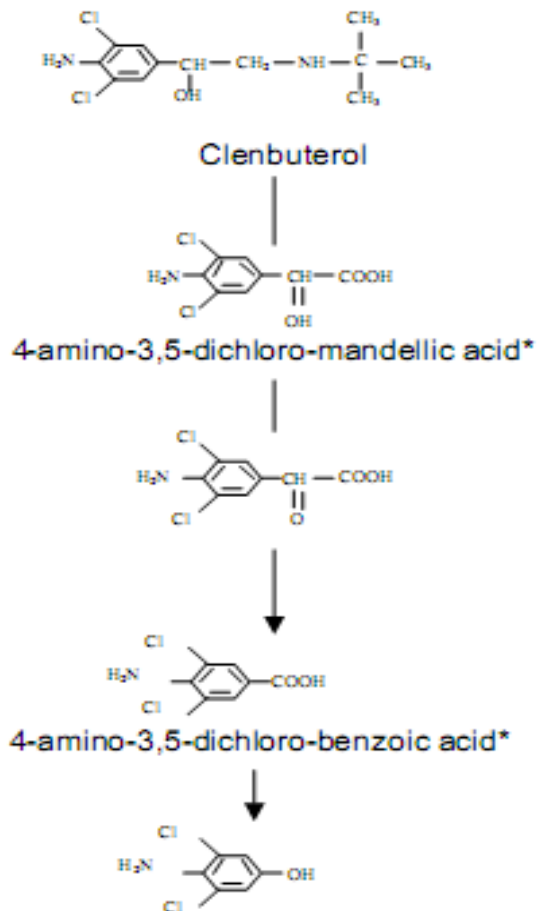


Fig. 3. Biotransformación del Clenbuterol (CONASA S/A),

Para el caso del clenbuterol, el zilpaterol y la ractopamina, el fármaco original es el residuo marcador y constituye el único residuo de importancia sanitaria, por lo que se considera a lo encontrado como el 100% de los residuos totales en el músculo, la grasa y la leche y 60% de los residuos totales en el hígado y riñón de los bovinos (Sumano *et al.*, 2002).

Puesto que el clenbuterol no es significativamente metabolizado en humanos y animales y sus residuos en tejidos comestibles de animales no es destruido después de hervir o asar, no es posible dar una garantía de que un residuo de clenbuterol en alimentos no tuviera riesgos para sujetos sensibles, que son, individuos con enfermedades cardiovasculares o del sistema nervioso central (Drennan, 1994).

7.3.2. Consecuencias para el Consumidor.

Los residuos de los promotores de crecimiento en productos alimenticios pueden causar envenenamiento químico agudo en humanos, además sus niveles necesitan ser cuidadosamente monitoreados por seguridad para el consumidor (Elliott, 2009).

El uso ilegal de clenbuterol representa un riesgo para la salud pública ya que algunos envenenamientos en humanos se han ligado al consumo de productos de carne contaminada con residuos de clenbuterol (Smith y Paulson, 1997). El uso ilegal de estos compuestos para el ganado ya ha llevado a varios casos de intoxicaciones en humanos después de consumir hígado de animales contaminados (Malucelli *et al.*, 1994).

Un numero de casos de intoxicaciones por alimentos asociados con el consumo de hígado con contenido de residuos de clenbuterol se ha reportado desde 1990 y que afecta la seguridad del consumidor ha provocado la restricción en E. U. del uso de clenbuterol para enfermedades respiratorias en caballos y para la tocolisis en vacas parturientas y caballos (Dave *et al.*, 1998).

Los primeros casos de intoxicación humana por el consumo de hígado de animales tratados con clenbuterol son posiblemente los que acaecieron en 1989 en las provincias de Córdoba y Vizcaya en los meses de octubre y noviembre. Sin embargo el brote más llamativo fue el que se extendió de marzo a junio de 1990 por 8 comunidades autónomas y afectó a 43 familias con un total de 135 casos sin producir defunción alguna (Sanz y López, 2009).

Las consecuencias para la salud publica del consumo de clenbuterol en productos de origen animal (POA) son, en el mejor de los casos, inciertas y más seguramente peligrosas por su actividad cardiovascular (Sumano *et al.*, 2002).

Debido a los reportes de intoxicaciones en humanos con clenbuterol después de su uso como agente redistribuyente en el ganado, el clenbuterol fue prohibido en Europa, Canadá y los Estados Unidos en 1997 y su uso en animales productores de carne permanece ilegal (Boileau *et al.*, 2007). El envenenamiento en humanos después del uso ilegal de clenbuterol ha sido atribuido a la permanencia de clenbuterol inicial en tejidos comestibles; sin embargo, el rol de los metabolitos de clenbuterol en estos envenenamientos permanece desconocido (Smith y Paulson, 1997).

Las propiedades farmacológicas/toxicológicas y abuso irresponsable del clenbuterol claramente indican que el riesgo del uso de clenbuterol pesa más que sus beneficios como agente tocolítico en la práctica veterinaria (Drennan, 1994). Las concentraciones reportadas en tejidos comestibles (hígado y riñón) pueden tener apreciable implicación para el consumidor dada la potencia farmacológica del clenbuterol (Dave *et al.*, 1998).

La selectividad del clenbuterol para la broncodilatación no es absoluta e incluso a dosis terapéuticas este β -agonista puede activar los β_1 -adrenoreceptores en el sistema nervioso central (temblores y dolor de cabeza). Se espera que individuos con enfermedades cardiovasculares fundamentales o ciertos síndromes neurológicos serán particularmente un riesgo por las significantes reacciones (Drennan, 1994).

7.4. Riesgos del uso del Clenbuterol en Humanos.

Los medicamentos y químicos usados por fisicoconstructivistas entusiastas, continúan asombrando a los clínicos. El hidrocloreuro de clenbuterol, usado para el tratamiento del asma y enfermedad pulmonar obstructiva crónica (COPD), está ganando popularidad rápidamente a causa de sus efectos anabólicos y la capacidad para promover la lipólisis. Sin embargo, el mal uso de usuarios inexpertos ha resultado en severas reacciones adversas (Daubert *et al.*, 2007).

Aunque el clenbuterol no es una hormona esteroidea, ésta posee propiedades anabólicas que los atletas usan para incrementar la masa muscular, en combinación con otros productos que aumentan el rendimiento (tales como la hormona del crecimiento y esteroides) para demostrar sus propiedades catabólicas y para aumentar el tamaño del músculo (Daubert *et al.*, 2007).

El uso del clenbuterol para incrementar la masa muscular, sitúa al usuario en riesgo de experimentar las reacciones adversas debido a que la dosis usada es mayor a la recomendada comúnmente para el tratamiento de enfermedades respiratorias (Daubert *et al.*, 2007). Hipotensión, dolor severo en el pecho, taquicardia, arritmias e isquemia del miocardio son varios de los eventos adversos reportados con el uso de clenbuterol. Existen reportes de hipertrofia ventricular y taquicardia, infarto al miocardio y muerte súbita después de usar clenbuterol solo o en combinación con esteroides anabólicos (Daubert *et al.*, 2007).

El mayor riesgo de eventos cardiovasculares adversos es típicamente visto durante el inicio de la terapia con β_2 -agonistas. Esto se debe probablemente al desarrollo de tolerancia a la estimulación adrenérgica por medio de la insensibilización y baja regulación que ocurre dentro de minutos a horas de la exposición a la droga (Daubert *et al.*, 2007).

7.5. Síntomas de Envenenamiento por Clenbuterol.

Aunque los residuos de drogas de uso veterinario son relativamente frecuentes en los alimentos, las reacciones adversas en humanos son raramente observadas, ya que la cantidad ingerida de residuos no son lo suficientemente grandes para producir signos clínicos (CONASA S/A).

Como puede ser esperado de la farmacología/toxicología del clenbuterol, las manifestaciones clínicas del envenenamiento se caracterizan por palpitación, taquicardia, vértigo, nerviosismo, dolor de cabeza, temblores y dolores musculares (Drennan, 1994; Daubert *et al.*, 2007). La ingestión excesiva puede conducir a

alucinaciones, severo dolor de cabeza, convulsiones, náuseas y vómito (Daubert *et al.*, 2007). Los signos clínicos aparecieron entre 1 y 3 horas después de la ingestión de alimento contaminado y duraron acerca de 40 horas (Drennan, 1994).

Una revisión de los principales bancos informáticos (CAD, VET-CD, MEDLINE, BIOLOGICAL ABSTRACTS, etc.) de 1966 a la fecha no arrojó una sola cita en la que se correlacione al clenbuterol con un efecto genotóxico, embriotóxico, teratogénico ni mutagénico. De tal suerte que el problema potencial en salud pública se debe posiblemente a una cuestión de concentraciones del clenbuterol en los alimentos ingeridos y no a una toxicidad genómica acumulable o de otra de las índoles ya referidas. De la misma manera, no hay datos que sugieran que algún derivado de los β -adrenérgicos, presente las toxicidades comentadas (Sumano *et al.*, 2002).

Es importante señalar que solamente en el caso del clenbuterol se han documentado los siguientes efectos derivados de la ingesta del fármaco incluido en productos de origen animal: adormecimiento de las manos, temblores musculares, nerviosismo, dolor de cabeza y dolores musculares. En sobredosis agudas extremas, no derivadas de la ingesta de productos con residuos del fármaco, sino producto de una sobredosis accidental o no de productos farmacéuticos de la línea humana que contienen clenbuterol, se acentúan la taquicardia, el adormecimiento, el nerviosismo, los temblores y puede haber necrosis del miocardio por disminución de la perfusión generada por el acortamiento de la diástole, etapa en la que se lleva a cabo la irrigación del miocardio por las coronarias (Sumano *et al.*, 2002).

Tabla 6

*Síntomas de la intoxicación por consumo de hígado con Clenbuterol**

Síntoma	Frecuencia	Porcentaje
Temblores	123	91
Taquicardia	105	78
Nerviosismo	87	64
Cefaleas	71	53
Mialgias generalizadas	56	41
Mialgias periorbitales	46	34
Mareos	13	10
Náuseas	25	19
Vómitos	16	12
Astenia	22	16
Fiebre	11	8
Escalofríos	10	7

*(Sanz y López, 2009).

VIII. REGULACIÓN DEL USO DE CLENBUTEROL.

8.1. Regulación del Uso de Clenbuterol.

La industria de la alimentación está sujeta a más escrutinio que nunca, tanto por los consumidores como los grupos regulatorios. Para asegurar la seguridad del consumidor, las autoridades reguladoras controlan herméticamente los niveles de residuos de drogas veterinarias tales como antibióticos o promotores de crecimiento en el ganado (Elliott, 2009).

El uso ilegal del clenbuterol HCl es un β -agonista adrenérgico que ha recibido mucha atención debido a su uso ilegal como agente realzante muscular en humanos y en el ganado. El uso ilegal en terneras ha causado intoxicaciones en

humanos después de consumir tejido comestible contaminado con residuos de clenbuterol (Smith, 1998b).

Los β -agonistas se han utilizado ampliamente para el tratamiento de afecciones respiratorias por su acción broncodilatadora y como tocolíticos. (Blass *et al.*, 1998) Posteriormente se descubrió que a dosis diez veces superiores a las terapéuticas, presentaban una acción anabolizante, favoreciendo la síntesis de proteínas y disminuyendo la grasa, lo que dio lugar a la denominación de éste grupo como “agentes repartidores de energía”. Este efecto se comprobó en diferentes especies animales; vacuno, ovino, porcino y pollos. (Blass *et al.*, 1998).

8.2. Regulación del uso de clenbuterol a nivel internacional.

Debido a razones políticas, económicas y otras, el uso de agentes anabólicos en la producción de carne no es mayormente permitida en ciertos países, aunque estos pueden ser usados por clínicos con propósitos veterinarios y esto es de creciente interés en el uso potencial de anabólicos β_2 -agonistas adrenérgicos en el tratamiento de varias condiciones de pérdida muscular en humanos (Cardoso y Stock, 1996).

El uso de los β -agonistas para promoción del crecimiento en animales productores de carne no está aprobado por la comunidad Europea, los Estados Unidos y algunos otros países (Malucelli *et al.*, 1994).

El clenbuterol y salbutamol han sido prohibidos en países Europeos, debido a las intoxicaciones que se han producido por el consumo de hígado con residuos de estas sustancias (CONASA S/A).

En la unión europea, la directiva 96-22-CE establece que los β -agonistas solo están autorizados para tratamientos de afecciones respiratorias en équidos criados para distintos fines de la producción de carne, quedando prohibida la posesión por parte de los ganaderos de cualquier medicamento que contenga

dichos compuestos (Blass *et al.*, 1998).

En los Estados Unidos, la FDA aprobó el clenbuterol para el manejo de caballos afectados con obstrucción de las vías respiratorias; no se ha previsto el huso en humanos o en ganado para consumo (Daubert *et al.*, 2007).

El hecho de que actualmente se cuente con los elementos necesarios para una adecuada vigilancia epidemiológica y la coordinación que existe entre los responsables de salud tanto animal como humana, nos permite ahora limitar los daños a la salud producidos por el consumo inadvertido de esta sustancia, además de permitir la construcción de canales endémicos confiables, lo que permite identificar fácilmente los brotes (Kuri *et al.*, 2007).

Las inspecciones oficiales están autorizadas para tomar muestras en cualquier momento de la fase de producción de carne, la intensificación de las inspecciones de las explotaciones podrían dar lugar a una mejora en el control del fraude en la producción de carne, además de los rutinarios controles en el matadero, donde las concentraciones de clenbuterol pueden ser ya indetectables (Blass *et al.*, 1998).

8.3. Tiempo de Retiro.

Las drogas en salud animal son generalmente reguladas en base al total de residuos presentes en un tejido comestible debido a la posibilidad de que los metabolitos puedan estar como activos (Smith y Paulson, 1997).

El tiempo de retiro para metabolizar completamente el clenbuterol es de 18 a 65 horas y los límites máximos de clenbuterol en el hígado se detectan hasta 15 días después de suspender su uso en la alimentación del ganado bovino. Es evidente que suspender el suministro de un β -adrenérgico durante 15 días previos al sacrificio de los animales, propiciaría la pérdida del efecto promotor de la sustancia, siendo contraindicado para su engorda efectiva (Ortiz *et al.*, 2005).

8.4. Limite Máximo de Residuos.

Organismos como el *codex alimentarius*, de la FAO, aún no han aprobado cuál es el MRL (maximal residue limit por sus siglas en inglés) para el clenbuterol. Evidentemente, al definirlo se está aceptando tácitamente que se le puede utilizar, lo que implicaría un riesgo para el consumidor en virtud de que en muchos países aún no se tienen instrumentados sistemas de seguimiento de los residuos en rastro ni hay penalizaciones concretas bien definidas, para aquellos veterinarios productores responsables de llevar al rastro animales que no hayan observado el periodo de retiro adecuado. Sin embargo, como punto de partida, el Comité Mixto FAO/OMS de expertos en aditivos alimentarios recomendó los siguientes MRL de clenbuterol para los bovinos: 0.2µg/kg en el músculo y la grasa, 0.6µg/kg en el hígado y los riñones y 0.05µg/litro de leche. A partir de estos valores de MRL, la ingesta diaria máxima sería de 0.235 µg, sobre una base de consumo diario de alimento de 300 g de músculo, 100 g de hígado, 50 g de riñón y grasa y 1.5 litros de leche (Sumano *et al.*, 2002).

8.5. Normas Oficiales Mexicanas.

El gobierno de México desde 1999 emitió la Norma Oficial Mexicana-NOM-061-ZOO-1999, “especificaciones zoosanitarias de los productos alimenticios para consumo animal”, que prohibió su empleo en el país (NOM-061-ZOO-1999). No obstante su prohibición, se han presentado casos de intoxicación. La Comisión Federal para la Protección contra riesgos Sanitarios de la Secretaría de salud informó de 136 personas afectadas por consumir carne y vísceras de animales alimentados con clenbuterol. Los casos se concentraron en siete estados del centro del país y el D. F (Ortiz *et al.*, 2005).

La Secretaría de Agricultura, Ganadería, Desarrollo Rural, pesca y alimentación (SAGARPA) emitió la Norma Oficial Mexicana de Emergencia NOM-EM-015-ZOO-2002, “Especificaciones técnicas para el control del uso de β-agonistas en los animales”. (Ortiz *et al.*, 2005). En ella establece que, con excepción de aquellos

productos β -agonistas que cuenten con el registro y autorización de la secretaría para su uso o consumo por animales, queda prohibida la producción, manufactura, fabricación, elaboración, preparación, acondicionamiento, transportación, tráfico, comercialización, importación, suministro y/o utilización de los siguientes principios activos como ingredientes activos, aditivos, alimenticios y/o medicamentos en formulación de productos alimenticios destinados para consumo y uso en animales, tales como:

- ❖ Bromobuterol
- ❖ Carbuterol
- ❖ Cimaterol
- ❖ Cimbuterol
- ❖ Clenbuterol
- ❖ Fenoterol
- ❖ Isoproterenol
- ❖ Mabuterolde
- ❖ Mapenterol
- ❖ Orciprenaline
- ❖ Pirbuterol
- ❖ Ractopamina
- ❖ Salbutamol
- ❖ Terbutaline
- ❖ Zilpaterol

La lista anterior tiene una finalidad enunciativa mas no limitativa e incluye a cualquier beta-agonista conocido o de nueva creación (NOM-EM-015-ZOO-2002).

Desatender esta norma es severamente castigado, aplicando sanciones a las personas o establecimientos que lo utilicen, con multas que van de mil a 30 mil salarios mínimos (Ortiz *et al.*, 2005).

IX. METODOS DE DETECCION DE CLENBUTEROL EN GANADO BOVINO.

Estudios de cinética del clenbuterol demuestran que las mayores concentraciones se encuentran en el ojo (epitelio pigmentado de la retina), y en el hígado. El pelo presenta también una alta capacidad de fijación de clenbuterol con niveles detectables hasta meses después de la retirada del tratamiento. El pelo se puede obtener en animales *in vivo* pero los niveles de clenbuterol son proporcionales a la concentración de melanina, por lo que en animales de pelo claro no servirían como matriz. Además, puede presentar problemas debido a contaminaciones cruzadas (Blass *et al.*, 1998).

9.1. Detección de Clenbuterol.

Los reportes de alerta del amplio abuso del clenbuterol, condujo al desarrollo de nuevos procedimientos analíticos para la investigación y confirmación de un amplio rango de β_2 -agonistas. A gran escala se han usado diversos métodos como programas de vigilancia incluyendo ELISA y varias técnicas basadas en cromatografía tales como HPLC, LC-MS Y GC con detección de captura de electrón (Oblak *et al.*, 2004).

Tanto los animales como sus productos pueden ser analizados por residuos ya sea dentro de la granja, rastros o en laboratorios (Elliott, 2009).

En la norma mexicana NOM-EM-015-ZOO-2002, se mencionan los métodos analíticos para realizar la identificación del clenbuterol: ensayo inmuno enzimático (ELISA), cromatografía de gases y cromatografía de líquidos de alta resolución. Otro método, el de cromatografía de gases acoplada a un espectrómetro de masas (CG/EM) es recomendado por algunos autores por ser un método cuantitativo confiable. Los sitios de muestreo para detectarlo son el hígado, lo mismo que el globo ocular o el pelo (Ortiz *et al.*, 2005).

9.1.1. Técnica ELISA para Clenbuterol-peroxidasa.

El plasma es una matriz de elección, ya que se puede obtener fácilmente en animales vivos y analizar directamente sin la necesidad de una purificación, paso imprescindible para el análisis de tejidos si se quiere obtener una sensibilidad aceptable, aunque es cierto que presenta niveles de clenbuterol inferiores a otras matrices. Por tanto, aunque existen mayores acumulaciones de clenbuterol en otros tejidos, donde dichas concentraciones persisten durante periodos más prolongados después de la retirada, como son el hígado y el tejido pigmentado de la retina, y en fluidos como orina y bilis, el plasma presenta grandes ventajas para el seguimiento y control de las explotaciones durante el cebo (Blass *et al.*, 1998).

La técnica ELISA para clenbuterol-peroxidasa es un método rápido, sensible y fiable para la detección de clenbuterol en plasma de vaca. Además mediante la introducción de modificaciones encaminadas a la purificación, se puede aplicar la detección de clenbuterol en otros tejidos como hígado, pelo, ojo, orina, etc (Blass *et al.*, 1998).

9.1.2. Biosensor BIACORE Q.

A pesar de la variedad de pruebas diferentes disponibles, estos métodos a menudo requieren elaboradas preparaciones de la muestra consumen mucho tiempo y protocolos tediosos. El sistema BIACORE Q posee muchas características automatizadas las cuales ayudan en la obtención de resultados de alta calidad analítica. Utilizando este sensor, es posible producir más de ocho resultados analíticos cada cuatro minutos (Elliott, 2009).

El biosensor BIACORE Q puede ser usado para la detección de reacciones antígeno-anticuerpo. Un derivado de la molécula al ser detectado es inmovilizado en la superficie del sensor. El autocatador, mezcla el anticuerpo con la muestra antes de la inyección; después un sistema de microfluído transporta la muestra

hacia la superficie del sensor, donde el anticuerpo ligando finalmente toma su lugar. La cantidad del anticuerpo que liga al derivado de clenbuterol sobre la superficie del sensor es moderada por la resonancia de superficie del plasma (Guggisberg *et al.*, 2001).

9.2. Métodos Analíticos Oficiales.

Los métodos analíticos oficiales establecidos en la NOM-EM-015-ZOO-2002, “especificaciones técnicas para el control del uso de beta-agonistas en los animales”, para la detección de beta-agonistas, son cualquiera de los siguientes:

- ❖ Ensayo inmuno enzimático.

- ❖ Cromatografía de gases.

- ❖ Cromatografía de líquidos de alta resolución.

Los métodos analíticos oficiales establecidos en esta norma para la detección de beta-agonistas, deben ser validados bajo la supervisión del laboratorio oficial (Centro nacional de Servicios de Constatación en Salud Animal) (NOM-EM-015-ZOO-2002).

9.2.1. Laboratorios.

Para la constatación de la presencia o ausencia de residuos de beta-agonistas en animales, sus productos y subproductos, así como en productos químico-farmacéuticos y alimenticios para uso en animales y consumo por éstos, las muestras deben ser procesadas en el laboratorio oficial y/o designados por la secretaría para la observancia de esta norma. Los resultados de los análisis que emiten los laboratorios designados, deben ser informados exclusivamente a la secretaría, dicho incumplimiento será sancionado conforme a la Ley Federal de Sanidad Animal (NOM-EM-015-ZOO-2002).

9.2.2. Toma de Muestras.

Todo establecimiento de sacrificio de animales estará sujeto a un muestreo aleatorio ante y post mortem, mediante lo siguiente:

- ❖ Durante el desarrollo de la visita a que se refiere el presente punto, el médico verificador debe recabar y hacer constar los siguientes datos: identificación de los animales, nombre y ubicación de la explotación pecuaria de origen y nombre del propietario de la explotación pecuaria de origen. La información señalada deberá asentarse en el acta circunstanciada correspondiente.
- ❖ Se debe llevar a cabo el muestreo por lote, considerando el número de animales sacrificados por mes en el rastro.
- ❖ Las muestras a tomar durante el examen ante mortem de los animales deben ser de pelo, lana o pluma.
- ❖ Las muestras post mortem se deben tomar de globo ocular, hígado o músculo (NOM-EM-015-ZOO-2002).

9.2.3. Procedimientos de Colecta.

Los procedimientos de colecta, empaque, registro de datos, documentación requerida y envío de casos al laboratorio oficial o designado, será responsabilidad directa del médico verificador. Se debe evitar contaminación y cambios de la composición y características físicas de las muestras (NOM-EM-015-ZOO-2002).

En animales vivos y sacrificados las muestras se deben tomar por duplicado de acuerdo al siguiente cuadro:

TIPO DE ANIMAL	TIPO DE MUESTRA	CANTIDAD
Animales vivos	Pelo, lana o pluma	2 gramos aproximadamente
Animales sacrificados	Hígado	200 gramos aproximadamente.
- Bovinos, ovinos, caprinos y porcinos	Globo ocular	Uno.
	Músculo	200 gramos aproximadamente.
		Una.
- Aves	Ave completa	

(NOM-EM-015-ZOO-2002).

En los casos en los que se detecte la presencia de residuos de beta-agonistas, la delegación debe iniciar el procedimiento administrativo correspondiente y debe aplicar las medidas zoonosanitarias en la explotación pecuaria de origen (NOM-EM-015-ZOO-2002).

X. TRATAMIENTOS PARA LA INTOXICACION POR CLENBUTEROL.

10.1. Tratamiento de la Intoxicacion por Clenbuterol.

El tratamiento es generalmente de sostén mediante el mantenimiento de los signos vitales y electrolitos. Considerando el gran número de físicos constructivistas, los médicos seguirán encontrando abusos de clenbuterol en su práctica clínica (Daubert *et al.*, 2007).

El tratamiento de las arritmias cardíacas inducidas por clenbuterol no se ha estudiado bien. El uso de terapia con un β -agonista de corta acción (tal como el esmolol) es recomendado en pacientes quienes no tienen otras contraindicaciones. La terapia oral puede entonces ser iniciada una vez que la taquicardia aguda se ha resuelto. El uso de un β -agonista de larga acción (tal como el metoprolol o propanolol) puede ser preferible en ese momento (Daubert *et*

al., 2007).

Con el conocimiento de que el mecanismo fundamental es un cambio celular en el potasio y no un déficit corporal total, la hipopotasemia resultante debe ser tratada judicialmente. La suplementación agresiva del potasio puede conducir a hipopotasemia una vez que los efectos del clenbuterol se calmen (Daubert *et al.*, 2007).

XI. ALTERNATIVAS AL USO DE CLENBUTEROL COMO PROMOTOR DE CRECIMIENTO.

A dosis promotoras de la producción o superiores, el problema del uso ilegal del clenbuterol se centra mayormente en los riesgos que representa para el consumidor la ingesta de productos de origen animal contaminados con este fármaco. Este problema no se hace extensivo a los otros β -agonistas que tienen autorizada su venta (ractopamina, zilpaterol) debido a que su potencia broncodilatadora, vaso o cardioactiva, es mucho menor que la del clenbuterol y aún que la del salbutamol. Por ejemplo, la actividad cardioestimuladora del clenbuterol es aproximadamente 2 000 veces superior a la del zilpatero (Sumano *et al.*, 2002).

11.1. Ractopamina.

Este β -agonista tiene similares efectos de promoción de crecimiento que el clenbuterol y es utilizado particularmente para la reducción de los niveles de grasa y un dramático incremento en el crecimiento muscular de los cerdos. Estos efectos de repartición de los β -agonistas ofrecen significativas ganancias económicas para los productores. Sin embargo, el uso de la ractopamina dentro de la Unión Europea está prohibido (Elliott, 2009).

En los Estados Unidos este es comercializado bajo el nombre de Paylean como un aditivo alimentario, y ha recibido la aprobación de la FDA (Food and Drug

Administration's) y el CVM (Centre of Veterinary Medicine) para su uso en la producción porcina (Elliott, 2009).

No se han reportado efectos tóxicos de la ractopamina ni del zilpaterol en bovinos sobredosificados y, evidentemente, menos en el ser humano, ya que estos productos son de uso veterinario exclusivo y a la fecha no se ha sospechado de un efecto tóxico por la ingesta de productos cárnicos derivados del uso de estos agentes (Sumano *et al.*, 2002).

GLOSARIO

ADRENALINA: neurotransmisor adrenérgico. Sustancia transmisora liberada fundamentalmente por las terminaciones posganglionares del sistema nervioso vegetativo simpático y médula suprarrenal. Tiene efecto tanto sobre los receptores α como β -adrenérgicos. Denominada también epinefrina.

ADRENERGICO: **1.** perteneciente o relativo a las fibras nerviosas simpáticas del sistema nervioso autónomo. **2.** perteneciente o relativo a fármacos u hormonas que reproducen los efectos de la estimulación simpática. **3.** fármaco adrenérgico.

AGONISTA: **1.** Músculo cuya contracción se opone a la del otro músculo (antagonista) **2.** Sustancia que tiene una afinidad celular específica y produce una respuesta predecible.

BRONCODILATACIÓN: aumento de la luz de los bronquios, que permite un mayor flujo de aire hacia los pulmones y a la inversa.

CATECOLAMINA: sustancia perteneciente a un grupo de compuestos simpaticomiméticos que poseen una molécula catecol y la porción alifática de una amina. El organismo produce de forma natural algunas catecolaminas que funcionan como sustancias neurológicas clave. Las catecolaminas también pueden sintetizarse farmacológicamente y se emplean en el tratamiento de diversas afecciones como anafilaxia, asma, insuficiencia cardíaca e hipertensión. Entre las catecolaminas endógenas más importante destacan la dopamina, epinefrina y norepinefrina. La norepinefrina actúa como mediadora en múltiples respuestas fisiológicas y metabólicas que se producen tras la estimulación de los nervios simpáticos. En respuesta al estrés, la médula suprarrenal se estimula y hace que aumenten las concentraciones de epinefrina y norepinefrina en la circulación. La epinefrina dilata los vasos sanguíneos y los músculos esqueléticos mientras que la norepinefrina contrae ligeramente los vasos. Los dos compuestos

estimulan el miocardio. La dopamina se encuentra sobre todo en los ganglios basales del sistema nervioso central pero se han encontrado terminaciones nerviosas y receptores específicos dopaminérgicos en otras zonas del sistema nervioso. Las principales funciones de las catecolaminas y los fármacos de acción similar con excitación o inhibición periférica de ciertos músculos, excitación cardíaca y acciones metabólicas, endocrinas y nerviosas. Las diferencias en cuanto a actividad de las distintas catecolaminas dependen de los receptores alfa y beta situados en los terminales nerviosos de todo el organismo. Las catecolaminas actúan directamente sobre las células efectoras simpáticas, uniéndose a los receptores de las membranas citoplasmáticas.

EPINEFRINA: adrenalina.

HIPERTROFIA: Aumento del tamaño de una célula o grupo de células que da lugar a un incremento del tamaño del órgano del que forman parte.

NORADRENALINA: (norepinephrine). Hormona adrenérgica que actúa aumentando la presión arterial por vasoconstricción pero no afecta al gasto cardíaco. Se sintetiza en la médula adrenal.

RECEPTOR BETA: cualquiera de los componentes adrenérgicos de los tejidos receptores que responden a la adrenalina y a agentes bloqueantes como el propanolol. La activación de los receptores beta produce reacciones fisiológicas diversas como relajación de los músculos bronquiales y aumento de la frecuencia y fuerza de la contracción cardíaca. Denominado también **betaadrenérgico receptor**.

TOCOLISIS: En bovinos obstétricos, la fuerza abdominal puede ser brevemente interrumpida con anestesia epidural pero las contracciones uterinas no, sin embargo, algunos compuestos simpaticomiméticos bloquean selectivamente la contracción del músculo liso y su efecto en el útero es conocido como tocolisis.

VASODILATACIÓN: ensanchamiento o distensión de los vasos sanguíneos, particularmente de las arteriolas, producido casi siempre por impulsos nerviosos o por la acción de determinados fármacos que provocan relajación del músculo liso de las paredes de los vasos sanguíneos.

BIBLIOGRAFÍA CITADA.

1. A.Blass, J.C. Illera, G. Silvan, M. Illera; Cinética del Anabolizante Clenbuterol en Plasma Medida Mediante ELISA; Invest. Agr: Prod. Sanid. Anim. 1998; 13:135-144.
2. A. Malucelli, F. Ellendorff and H.H. Meyer; Tissue distribution and residues of clenbuterol, salbutamol, and terbutaline in tissues of treated broiler chickens; J. Anim. Sci; 72:1555-1560; 1994.
3. Bernabé Sanz Pérez Y Pascual López Lorenzo,. Salud humana y xenobióticos animales. <http://www.ranf.com/publi/mono/011/sanz.pdf>. Fecha de consulta 5 de diciembre de 2009.
4. By P. E. V. Williams, L. Pagliani, G. M. Innes, K. Pennie, C.I. Harris and P. Garthwaite; Effects of a β -agonist (clenbuterol) on growth, carass composition, protein an energy metabolism of veal calves; British Journal of nutrition; 57:417-428; 1987.
5. Carole Ricart-Firiga, Laurence Stevens, Marie-Helene Canu, Tatiana L.Nemirovskaya, and Yvonne Mounier; Effects of β_2 -agonist clenbuterol on biochemical and contractile properties of unloaded soleus fibers of rat; American Physiological Society; 2000; 278:C582-C588.
6. CONASA; Empleo de β -agonistas adrenérgicos en medicina veterinaria; Peña B.S.D. Universidad Autónoma Metropolitana Xochimilco Departamento de Producción Agrícola y Animal. Laboratorio de Toxicología. Calzada del Hueso #1100, Col. Villa Quietud, CP 04510, México, D.F.
7. Chris Elliot; Detecting chemical contaminants in foodstuffs; Department, Veterinary Science Division, Department of Agriculture and Rural Development.
8. D. J. Smith and G. D. Paulson; Distribution, elimination, and residues of [14C] clenbuterol HCl in Holstein calves; J. Anim. Sci; 75:454-461; 1997.

9. D. J. Smith^a; The Pharmacokinetics, metabolism, and Tissue Residues of β -Adrenergic Agonists in Livestock; J. Anim. Sci 1998; 76:173-194.
10. D. J. Smith^b; Total radioactive residues and clenbuterol residues in edible tissues, and the stereochemical composition of clenbuterol in livers of broilers after exposure to three levels of dietary [¹⁴C] clenbuterol HCl and three preslaughter withdrawal periods; J. Anim. Sci; 76:3043-3053; 1998.
11. Dominik Guggisberg, Tanja Widmer and Herbert Coch; Detection of Clenbuterol in urine of Meat Stock and Detection of Sulfamethazine in Pig Meat With the Biosensor Biacore Q; Biosensor Symposium Tübingen 2001.
12. Dr. Pablo Kuri Morales, Dr. Alejandro F. J. Parres, Dra. Karla Aguilar Vaca, Dra. Yuridia Mújica Vargas; problemas de salud emergentes. Intoxicación por clenbuterol (segunda y última parte); Centro Nacional para la Vigilancia Epidemiológica y Control de Enfermedades-SSA; 2008.
13. G Patrick Daubert, Vincent H. Mabasa, Vivian WY Leung, Cynthia Aaron; Acute Clenbuterol Overdose Resulting in Supraventricular Tachycardia and Atrial Fibrillation; Journal of Medical Toxicology 2007; 3:56-60.
14. Hector Sumano L, Luis Ocampo C, Lilia Gutierrez O; Clenbuterol y otros β -agonistas, ¿una opción para la producción pecuaria o un riesgo para la salud pública?; Departamento de Fisiología y Farmacología, Facultad de Medicina Veterinaria y Zootecnia, Universidad Nacional Autónoma de México; Vet Mex 2002; 33:137-157.
15. Julio C. Ortiz Borges, Víctor M Alcocer Vidal, Arturo F. Castellanos Ruelas; Determinación de clenbuterol por el método de gases/masas y su cuantificación en bovinos sacrificados en dos rastros; Tec. Pecu. Mex; 2005; 43:57-67.

16. L. A. Cardoso and M. J. Stock; Effect of clenbuterol on growth and body composition during food restriction in rats; *J. Anim. Sci*; 74:2245-2252; 1996.
17. Laurent Menard; The use of clenbuterol in large animal obstetrics: Manual correction of bovine dystocias; *Can. Vet. J.* 1994; 35:289-292.
18. M. Dave, M. J Sauer and R. J. Fallon; Clenbuterol plasma pharmacokinetics in cattle; *Analyst* 1998; 123:2697-2699.
19. Melanie J. Boileau, Kevin E. Washburn, Cyril R. Clarke, Robert N. Streeter, Lara K. Maxwell; Terbutaline pharmacokinetics in cows: preliminary data; *Journal of Veterinary Research*; 2007; 71:70-73.
20. M. N. Sillence, R. A. Hunter, G. G. Pegg, L Brown, M. L Matthews, T. Magner, M. Sleeman and D. B. Lindsay; Growth. Nitrogen metabolism, and cardiac response to clenbuterol and ketoclenbuterol in rats and underfeed cattle; *J. Anim Sci*; 1993; 71:2942-2951.
21. Marko Oblak, Andrej Prezelj, Slavco Pecar, and Tom Solmajer-reactive Clenbuterol Analogues Conjugated to Bovine Serum Albumin; *Z. Naturforsch*; 2004; 59:880-886.
22. NOM-EM-015-ZOO-2002. Especificaciones técnicas para el control del uso de beta-agonistas en los animales. Secretaría de agricultura, ganadería, desarrollo rural, pesca y alimentación. 2002.
23. NOM-061-ZOO-1999. Especificaciones zoosanitarias de los productos alimenticios para consumo animal. Secretaría de Agricultura, Ganadería y Desarrollo Rural. 1999.
24. S. W. Jones, D. J Baker, S. M. Gardiner, T. Bennett, J. A. Timmons, and P. L. Greenhaff; The Effect of the β_2 -Adrenoceptor Agonist Prodrug BRL-47672 on Cardiovascular Function, Skeletal Muscle Myosin Heavy Chain, and MyoD Expression in the Rat; *JPET*; 311:1225-1231; 2004.

25. W. G Drennan; Clenbuterol not aproved for use in cattle in Canadá; letters to the editor, Endocrine and Antiparasitic Drugs Division; 1994; 35:474.