

Implicaciones del uso de clorhidrato de clenbuterol en la producción pecuaria - Implications of the use of clenbuterol hydrochloride in livestock production

Valladares-Carranza B.^{1,2*} ; Bañuelos-Valenzuela R.²; Peña-Betancourt S.D.³; Velázquez-Ordoñez V.¹; Echavarría-Cháirez F.G.²; Muro-Reyes A.²; Zaragoza-Bastida A.¹; Ortega-Santana C.¹; Zamora-Espinosa J.L.¹; Gutiérrez-Castillo A.¹

¹Facultad de Medicina Veterinaria y Zootecnia. Centro de Investigación y Estudios Avanzados en Salud Animal. Universidad Autónoma del Estado de México, Toluca, México.

²Unidad Académica de Medicina Veterinaria y Zootecnia. Universidad Autónoma de Zacatecas, Zacatecas, México. ³

Departamento de Producción Agrícola y Animal, Laboratorio de Toxicología. Universidad Autónoma Metropolitana, Xochimilco, México, Distrito Federal,

*benvac2004@yahoo.com.mx

RESUMEN

El objetivo del presente trabajo es resaltar la importancia y el riesgo que tiene en salud pública el consumir productos contaminados con clorhidrato de clenbuterol (CCL). En los sistemas de producción animal actuales se hace uso una gran cantidad de sustancias que son adicionadas o incluidas dentro de la alimentación de diferentes especies productivas con el interés de mejorar los parámetros productivos – reproductivos, descuidando el aspecto de inocuidad. El CCL es un aditivo sintético perteneciente a una clase de medicamentos análogos fisiológicamente a la adrenalina. Químicamente se describe como polvo blanco, anhidro, muy soluble en agua y altamente estable a temperatura ambiente. En el humano se utiliza como un medicamento broncodilatador para el tratamiento del asma y en físico culturismo es utilizado por el efecto anabólico que provoca. Es un compuesto utilizado en forma clandestina en animales de ceba destinados para el consumo humano, sin respetar el periodo de retiro antes del sacrificio. El efecto de la administración oral en el ganado, cerdos, ovinos y aves modifica e incrementa el crecimiento por aumento de la masa muscular y disminución de la acumulación de grasa; puede provocar un depósito en diferentes órganos, principalmente en hígado; esta acumulación puede provocar intoxicación en las personas que consuman dicho tejido, los signos clínicos reportados, son: taquicardia, temblor y dolor muscular,

mareos, cefalea, incremento en la presión sanguínea, enfermedades tiroideas, alergias, y provocar la muerte por falla cardíaca. Por las repercusiones y problemas en salud pública que produce el CCL se deben mantener programas de vigilancia epidemiológica para el control y erradicación del uso de esta sustancia en la producción animal.

Palabras clave: Clorhidrato de clenbuterol, producción animal, salud pública

ABSTRACT

The aim of this paper is to highlight the importance and public health risk due to the consumption of clenbuterol hydrochloride (CCL) contaminated products. Nowadays a variety of substances are used to improve productive-reproductive parameters, neglecting safety. CCL is a synthetic additive which belongs to a class of drugs physiologically similar to adrenalin. Chemically it is described as a white powder, anhydrous, highly soluble in water and highly stable at room temperature. In humans it is used as a bronchodilator drug for treating asthma and in body building due to the anabolic effect it causes. It is illegally used for fattening animals meant for human consumption, without respecting the withdrawal period before slaughter. The effect of oral administration in cattle, pigs, sheep and poultry includes growth increase in muscle mass and decreasing fat accumulation; it can accumulate in different organs, mainly in liver which can cause poisoning when it is consumed. The reported clinical signs are: tachycardia, tremor and muscle pain, dizziness, headache, increased blood pressure, thyroid disease, allergies, and death due to cardiac arrest. Surveillance programs for the control and eradication of its use in animal production should be maintained because of the impact and public health problems it produces.

Key words: Clenbuterol hydrochloride, animal production, public health.

INTRODUCCION.

En la actualidad para incrementar la producción pecuaria se recurre en forma constante a la utilización de moduladores del crecimiento, dichas sustancias mejoran en primer lugar parámetros productivos y culminan en mayor cantidad de los productos. No obstante los consumidores exigen productos cárnicos de mejor calidad en cuanto a color, jugosidad y menor deposición de grasa, lo que en gran parte ha "obligado" al productor a utilizar aditivos alimenticios para obtener estas características. La competencia en la producción intensiva de carne, la

demanda por mayor producción, preferentemente al menor costo y en el menor tiempo posible, con cambios en la producción del ganado; esta presión es la que ha orientado al uso ilegal de agentes farmacológicos, específicamente compuestos anabólicos, que promueven el incremento de masas musculares (Boato, 2000; Valladares *et al.*, 2013 a,b).

En particular los moduladores de crecimiento más utilizados por los ganaderos son los β agonistas (clorhidrato de clenbuterol), debido a que con esta sustancia se obtiene una mayor ganancia de peso en menor tiempo y con una menor deposición de grasa, lo cual ocasiona que sea utilizado en exceso provocando problemas en la salud pública (Abraham *et al.*, 2003; Valladares *et al.*, 2014 a).

La seguridad alimentaria es un tópico muy importante de salud pública en los países desarrollados. Sin tener en cuenta, que los medicamentos que son administrados a los animales eventualmente pueden ser ingeridos por los humanos, incluso puede ser minúsculas proporciones en forma de residuos. Esta exposición a sustancias a través de los alimentos es actualmente uno de los temas más importantes entre los consumidores y causa de preocupación en varios países, organizaciones europeas e internacionales, debido a las consecuencias que puede tener en la salud de la población (Codex Alimentarius, 2011; García, 2002; LFSA, 2007; Valladares *et al.*, 2013 b,c).

El clorhidrato de clenbuterol (CCL) 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 sus receptores β -adrenérgicos. El CCL como todos los agonistas β adrenérgicos muestra importantes diferencias en las actividades intrínsecas, ello se debe a las características de los grupos sustituyentes. Asimismo, las diferentes sustituciones propician 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 (Valladares *et al.*, 2013 a; Zalco *et al.*, 1998).

En los últimos años en países europeos (Francia, Italia, Portugal, España y China) se han reportado intoxicaciones masivas, dadas por el uso del CCL, el cual es una sustancia β agonista (compuesto farmacológicamente activo que actúa mejorando la retención de compuestos nitrogenados, es un agente químico que desvía la energía y los nutrientes de los alimentos y de las reservas de grasa del animal hacia la síntesis proteica e incorporación muscular) en la alimentación del ganado de engorda, incrementa el peso del animal debido al aumento en la masa muscular y de esta manera se obtienen canales con un bajo contenido de grasa

(Barbosa *et al.*, 2005; Brambilla, 2000; Carrola *et al.*, 2003; Ramos *et al.*, 2009) .

Con el análisis de la información sobre el CCL se pretende resaltar la importancia en inocuidad alimentaria y los posibles riesgos que tiene para los consumidores los productos cárnicos que pueden estar contaminados con esta sustancia, lo cual tiene serias repercusiones y problemas en salud pública; y mantener programas de vigilancia epidemiológica para el control y erradicación del uso de esta sustancia.

CLORHIDRATO DE CLENBUTEROL (CCL)

El CCL es un polvo blanco, anhidro, muy soluble en agua y altamente estable a temperatura ambiente, tiene una estructura química relacionada a las catecolaminas capaz de interactuar con receptores adrenérgicos, generalmente del tipo β_2 . Químicamente es un amino 4 amino alfa T butilamino metil 3, 5 diclorobenzil alcohol (Figura 1). 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 hidroxclenbuterol y conjugados glucorónicos (Boato, 2000; Dimaano, 2008; Valladares *et al.*, 2013 a).

El clorhidrato de clenbuterol es un aditivo sintético perteneciente a una clase de medicamentos análogos fisiológicamente a la adrenalina. Químicamente se describe como polvo blanco, anhidro, muy soluble en agua y altamente estable a temperatura ambiente, su punto de fusión es de 174 a 175.5 °C. Es un derivado sintético perteneciente a una clase de medicamentos análogos fisiológicamente a la adrenalina, tiene la capacidad de interactuar con receptores adrenérgicos, generalmente del tipo β_2 (β agonista) (Ishikawa, 2009; Mersman, 1998; Valladares *et al.*, 2013 a y 2014 a).

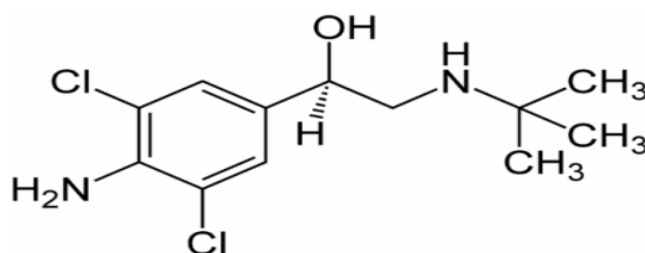


Figura 1. Estructura química del clorhidrato de clenbuterol.

Los agonistas fisiológicos β adrenérgicos son la norepinefrina y la epinefrina. La primera constituye una catecolamina del grupo de las fenetanolaminas, también es considerada como un neurotransmisor del sistema nervioso simpático, que se biosintetiza a partir de la tirosina y circula en el suero en concentraciones relativamente elevadas. La segunda del mismo grupo se sintetiza y secreta en la médula adrenal;

circula en menores concentraciones que la norepinefrina en la mayoría de los mamíferos, pero en situaciones de estrés responde en mayor proporción que la norepinefrina. La norepinefrina es más selectiva de receptores α y la epinefrina actúa sobre ambos, con mayor selectividad por los receptores β , pero con un efecto α más dominante. Las respuestas fisiológicas se producen cuando estos agonistas β adrenérgicos se unen a los receptores y para el caso que nos ocupa, al receptor β adrenérgico. Son moléculas orgánicas los β adrenérgicos que se unen a los receptores β adrenérgicos dando lugar al complejo agonista-receptor que a su vez activa a la proteína Gs. La subunidad α de la proteína Gs activa a la adenilato-ciclasa, enzima que produce el monofosfato de adenosina cíclico (AMPC), una de las principales moléculas de señalización intracelular. Esta molécula, produce sus efectos al unirse a la subunidad reguladora de la cinasa proteica A, para liberar la subunidad catalítica que fosforila a un buen número de proteínas intracelulares. Estas proteínas tienen papeles funcionales vitales para una variada gama de funciones que van a permitir la entrada de Ca^{++} a la célula, hasta mediar la síntesis de proteínas clave para el funcionamiento celular (Badino *et al.*, 2005; Mazzanti *et al.*, 2003).

Dentro de los muchos aditivos alimenticios utilizados en la alimentación animal (especies para abasto: bovinos, cerdos, ovinos y aves), encontramos al clorhidrato de clenbuterol, el cual a dosis de diez veces superiores a la terapéutica, presentan una acción anabólica, favoreciendo la síntesis de proteína y disminuyendo la grasa. Los receptores β adrenérgicos están presentes en la mayoría de las células de los mamíferos, aunque la distribución de los subtipos (β_1 , β_2 y β_3) y la proporción de cada uno, varía entre tejidos y especie. Por lo general, los β_1 predominan en el corazón estimulando su inotropismo (fuerza de contracción) y en el músculo liso intestinal induciendo relajación, mientras que los β_2 se les localiza en los bronquios y músculo uterino, induciendo relajación en ambos casos. Evidentemente, la magnitud de la actividad fisiofarmacológica de un agonista o agonista parcial β adrenérgico, dependerá de su denominada actividad intrínseca en el receptor y distribución en los tejidos blanco (Mitchell and Glora, 1998; Valladares *et al.*, 2014 a, b).

En condiciones fisiológicas el crecimiento del músculo esquelético es el resultado primario de una hipertrofia y se reconoce que un aumento de la síntesis proteica muscular y una disminución en la degradación de proteína muscular o una combinación de ambas producen aumento de la masa muscular. Este puede incrementar el flujo sanguíneo a ciertas regiones del cuerpo, lo cual permite el proceso de hipertrofia en el músculo esquelético al transportar mayores cantidades de sustratos y fuentes de energía para la síntesis de proteína.

Otra de sus principales acciones es la disminución en la cantidad de la grasa en la canal. Se ha demostrado *in vitro* la degradación de

triacilgliceroles en adipositos y la inhibición de la síntesis de ácidos grasos y de triacilglicerol, el tejido de los animales presenta una actividad lipolítica aumentada, una actividad lipogénica disminuida, o ambas. La elevación de la concentración plasmática de ácidos grasos no esterificados después de la administración del CCL, confirma la actividad lipolítica que ocurre en los adipocitos (Huang, 2000; Ramos, 2009; Valladares *et al.*, 2013 a, c).

Los β adrenérgicos aumentan la perfusión sanguínea hacia el músculo, así como una mayor disponibilidad de energía y aminoácidos; en consecuencia aumenta la síntesis y retención de proteína que favorece la hipertrofia muscular, principalmente de los músculos de los cuartos traseros del animal. En el músculo, además de la hipertrofia, ocurren cambios en el tipo de fibra muscular, también hay cambios en la proporción de ARN de transcripción para proteínas musculares como la miosina y actina. En ovinos y bovinos se ha observado que aumenta el peso de los músculos en 40%, y que la magnitud de la respuesta varía dependiendo del β adrenérgico suministrado, así como de la influencia de factores como la especie, la raza, la edad, el sexo y la dieta (Barry and Graham, 2013; Meyer and Rinde, 1999).

El CCL es un agonista β_2 adrenérgico y un anabólico no esteroideo utilizado en la actualidad para el dopaje en el deporte. Esta sustancia es conocida por el inducir hipertrofia del tejido músculo-esquelético. El mecanismo preciso de cómo produce este efecto de hipertrofia no está muy claro aún; la hipótesis más aceptada es que induce este efecto a través de los receptores β_2 adrenérgicos por la regulación controlada de la expresión de los factores de crecimiento de la insulina (IGFs) que juegan un papel esencial en el desarrollo, crecimiento y regeneración del tejido músculo-esquelético.

Las células satélites de los músculos son mononucleadas y residen entre el sarcolema y la lámina basal de las miofibras adultas. En respuesta a los estímulos como son la carga mecánica, descarga, denervación, y lesión son activadas a través de varios factores de crecimiento que contienen IGFs, esta activación permite que haya cambios adaptativos como es la hipertrofia, la alteración del tipo de fibras y la regeneración (Boato, 2000; Mersman, 1998; Valladares *et al.*, 2014b).

Para los agonistas β adrenérgicos, las sustituciones en el anillo aromático son importantes para obtener una actividad biológica definida. Cuando los OH son sustituidos por un halógeno como en el caso del CCL (cloro), se evita la biotransformación por las enzimas COMT (catecol-O-metiltransferasas) a nivel tisular y se hace lenta la biotransformación hepática. Al mismo tiempo la presencia de cloro lo hace más liposoluble que sus análogos, y, por ende, tiende a difundir más en los tejidos y en la grasa animal (Boato, 2000; Mersman, 1998; Valladares *et al.*, 2014b).

USOS DEL CCL.

Terapéuticamente el CCL es un potente simpaticomimético con gran afinidad por los receptores β_2 de la zona bronquial, los efectos más importantes son la dilatación bronquial, eliminando el bronco espasmo, la estimulación de la vibración de los cilios bronquiales facilita la expectoración y aumento de la ventilación pulmonar con efecto prolongado. Para broncoespasmo, bronquitis, bronquiolitis, enfermedad pulmonar crónica obstructiva y afecciones pulmonares agudas y crónicas da buenos resultados al ser administrado conjuntamente con antibióticos, a su vez previene reacciones alérgicas respiratorias. Este ofrece el beneficio de inducir una notoria broncodilatación, en el hombre a dosis de 10, 20 y hasta 40 $\mu\text{g}/\text{adulto}$, y en bovinos y equinos la dosis es de 0.8 $\mu\text{g}/\text{Kg}$ (Brambilla, 2000; Daubert *et al.*, 2007; Laan, 2006).

En los aspectos importantes en la producción animal se debe considerar la seguridad alimentaria, pero a la vez procurar que los alimentos agropecuarios sean libres e inocuos que garanticen la alimentación de todos los consumidores. En la actualidad muchos productores en los diferentes sistemas de producción hacen uso de una gran cantidad de sustancias que son aplicadas, adicionadas o incluidas dentro de la alimentación de las diferentes especies productivas con el interés de mejorar los parámetros productivos – reproductivos, descuidando en gran medida el aspecto de inocuidad que implica la presentación de problemas en salud pública (Valladares *et al.*, 2013 b,c).

El CCL es una sustancia utilizada en forma clandestina en animales de ceba destinados para el consumo humano, sin respetar el periodo de eliminación antes del sacrificio de estos. En los organismos incrementa la masa muscular y favorece la eliminación de grasa; en el humano se utiliza como un medicamento broncodilatador para el tratamiento del asma y en físico culturismo es utilizado por el efecto anabólico que provoca. Su uso a dosis elevadas puede provocar un depósito en diferentes órganos, principalmente en hígado; esta acumulación puede provocar intoxicación en las personas que consuman dicho tejido. Los problemas que causa la intoxicación en personas son: taquicardia, temblor y dolor muscular, incremento en la presión sanguínea, enfermedades tiroideas, alergias, y provocar la muerte por falla cardíaca (infarto al miocardio) (Barbosa *et al.*, 2005; Carrola *et al.*, 2003; LFSA, 2007; Valladares *et al.*, 2013 b, c).

En bovinos, a dosis bajas (consideradas como promotoras del rendimiento productivo), el CCL induce a: aumento de la presión sanguínea, incremento transitorio de la frecuencia cardíaca durante 24 horas aproximadamente, incremento de la tasa metabólica y se ha informado que aumenta la tasa de cojeras. No se tienen documentados los efectos de una sobredosis en esta especie, pero no deben diferir de lo anterior más que en su magnitud. A dosis promotoras de la producción o

superiores, el problema del uso ilegal se centra mayormente en los riesgos que representa para el consumidor la ingesta de productos de origen animal contaminados con éste (Hoffman et al., 2001; Mazzanti *et al.*, 2003).

En becerros el nivel pico inicial de CCL después de una dosis de 5 µg/Kg/ día, considerada como promotora del rendimiento, fue de 0.5 ng/mL a las 2-7 horas después del tratamiento. Después de 21 días, el nivel pico llegó a 1.1 ng/mL cuatro horas después de la dosificación debido probablemente a que se ha alcanzado el denominado estado estable con un ligero nivel de acumulación. En vacas lactantes dosificadas de manera crónica con CCL a razón de 5 µg/Kg cada 12 horas, se alcanzó un nivel plasmático máximo de 5-5.5 ng/mL de 5-7 días después de su administración (Boato, 2000; Mazzanti *et al.*, 2003).

En salud pública el problema potencial se debe a una cuestión de la concentración de éste en los alimentos ingeridos y no a una toxicidad genómica acumulable. Los efectos derivados de la ingesta de productos contaminados con CCL, son: adormecimiento de las manos, temblores musculares, nerviosismo, dolor de cabeza y musculares. En sobredosis agudas extremas, no derivadas de la ingesta de productos con residuos sino producto de una sobredosis accidental de productos farmacéuticos de la línea humana que contienen clenbuterol, se acentúa 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 (Barry and Graham, 2013; Ke *et al.*, 2013).

Sin duda alguna para los productores la inclusión de CCL en la dieta de bovinos ha generado importantes ganancias económicas, sin embargo los problemas en salud pública y en salud animal requieren que especialistas del sector salud, médicos veterinarios y epidemiólogos trabajen en conjunto para salvaguardar la salud colectiva. En México, la SAGARPA (2000 y 2002), a nivel Estatal como Federal también debe mantener los operativos de vigilancia y control, para la erradicación en el uso de esta sustancia.

NORMATIVIDAD EN MÉXICO.

El gobierno de México desde 1999 emitió la Norma Oficial Mexicana NOM-061-ZOO-1999, que prohibió su empleo en el país (SAGARPA, 2000). 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 CCL. Los casos se concentraron en siete estados del país y en el D. F. (Jiménez *et al.*, 2011).

Los β agonistas autorizados en México como aditivos para uso pecuario y de uso en bovinos de engorda, son: el clorhidrato de zilpaterol (Zilmax), y el clorhidrato de ractopamina (Optaflexx). Ambos tienen la característica de rápida eliminación y baja residualidad cuando estos son suspendidos; estos compuestos son del grupo de las fenetanolaminas (β agonistas), a diferencia del clorhidrato de clenbuterol, que tiene una actividad prolongada y por lo tanto de alta residualidad con eliminación mucho más lenta que los anteriores, representando alta toxicidad para utilizarlo como aditivo (Valladares *et al.*, 2013 b, c).

Al respecto la NOM-061-ZOO-1999, en su capítulo 4, dentro de las especificaciones zoonosanitarias de los productos alimenticios para uso animal, indica: "Que la adopción de Buenas Prácticas de Alimentación de los animales en las explotaciones pecuarias, disminuye los riesgos zoonosanitarios e incrementa la productividad de las especies destinadas al consumo humano". "Que debido a los riesgos zoonosanitarios y de salud pública que representa el uso de algunos ingredientes activos como es el caso del CCL en los productos alimenticios destinados para consumo en animales, era indispensable aplicar medidas de restricción de manera inmediata" (SAGARPA, 2000 y 2002).

"Queda prohibido el uso de los siguientes ingredientes activos y/o aditivos alimenticios en la formulación de productos alimenticios destinados para consumo por animales: CCL, así como de todos aquellos ingredientes y/o aditivos alimenticios que comprobadamente puedan ser nocivos para la salud pública o representen riesgo zoonosanitario, y que no cuenten con el soporte técnico correspondiente para su empleo en la nutrición de los animales (SAGARPA, 2000).

"Los productos alimenticios terminados, alimentos balanceados, sustitutos de leche, suplementos lácteos y todos aquellos alimentos que incluyan en su formulación, antimicrobianos incluidos en la Norma Oficial Mexicana NOM-040-ZOO-1995, cuya indicación sea como terapéutico o modulador del crecimiento en los animales, deben señalar en su etiqueta la leyenda "alimento medicado". "Con el fin de vigilar y supervisar permanentemente las disposiciones previstas en esta Norma, los participantes en esta actividad ganadera, deben otorgar las facilidades necesarias al Médico Verificador, para realizar debidamente sus funciones". "Las personas físicas o morales que participen en la comercialización e introducción del ganado, sus productos y subproductos serán responsables solidarios del engordador". "La Secretaría promoverá el consumo de carne y productos de origen animal, proveniente de explotaciones pecuarias que cuenten con la certificación de libre de residuos de beta-agonistas" (SAGARPA, 1996).

Asimismo la Ley Federal de Sanidad Animal (LFSA, 2007), menciona en su Título sexto, "del control de productos para uso o consumo animal,

establecimientos y actividades y servicios”, en su capítulo I: “Del control de productos para uso o consumo animal”: en sus artículos 91, 92 y 95 menciona lo siguiente:

Artículo 91. La Secretaría (SAGARPA), estará facultada para determinar, evaluar, dictaminar, registrar, autorizar o certificar: Los límites máximos de residuos permitidos de antibióticos, compuestos hormonales, químicos, tóxicos y otros equivalentes, en bienes de origen animal destinados para consumo humano, así como el tiempo de retiro de estas sustancias en animales vivos.

Artículo 92. La Secretaría determinará aquellos productos para uso o consumo animal que por sus condiciones de inocuidad, eficacia y riesgo requieran de registro o autorización. Los requisitos y procedimientos para el otorgamiento y uso de los registros o autorizaciones a que se refiere este artículo, se establecerán en el Reglamento de esta Ley.

Los productos registrados deberán contar con un tarjetón con el número de registro, los productos autorizados deberán contar con un oficio de autorización, ambos documentos serán expedidos por la Secretaría.

Artículo 95. La Secretaría expedirá disposiciones de sanidad animal en las que determinará las características y especificaciones zoosanitarias que deberán reunir: La fabricación, importación, almacenamiento, distribución, comercialización y aplicación de los productos para uso o consumo animal; los productos elaborados a base de organismos genéticamente modificados cuando representen riesgo zoosanitario; los envases y embalajes, así como la información zoosanitaria que deben contener las etiquetas, instructivos y recomendaciones sobre aplicación, uso y manejo de productos para uso o consumo animal; y el tiempo de retiro de antibióticos, antimicrobianos, compuestos hormonales, químicos, plaguicidas y otros en animales vivos, los límites máximos de residuos permitidos de los mismos en bienes de origen animal, así como el programa de monitoreo de residuos tóxicos (LFSA, 2007).

El comité mixto FAO/OMS de Expertos en Aditivos Alimentarios recomendó los siguientes MRL (*maximal residue limit* por sus siglas en inglés) de CCL para los bovinos: 0.2 µg/kg en músculo y la grasa, 0.6 µg/kg en el hígado y los riñones, y 0.05 µg/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 1.51 de leche (Codex Alimentarius, 2011).

Se requiere reestructurar las normas para detallar y hacer respetar el tiempo de retiro y se deberían realizar seguimientos en rastro de niveles de residuos en los productos finales y antes del sacrificio en el pelo del animal. Por el momento es alarmante que no se reglamenten las

sanciones a los transgresores de la ley. Deben establecerse e instrumentarse sanciones penales severas a aquellos que transgredan la ley y utilicen el CCL o, para el caso, cualquier medicamento prohibido para fomentar la producción pecuaria.

BIBLIOGRAFIA

- Abraham, G., Brodde, O.E. and Ungemach, F.R. 2003. Pharmacological and biochemical characterization of the β -adrenergic signal transduction pathway in different segments of the respiratory tract. *Biochem Pharmacol.*, 66:1067-1081.
- Badino, P., Odore, R. and Re, G. 2005. Are so many adrenergic receptor subtypes really present in domestic animal tissues?. A pharmacological perspective. *Vet J.*, 170:163-174.
- Barbosa, J., Cruz, C., Martins, J., Silva, J.M., Neves, C., Alves, C., Ramos, F. and Da Silveira, M.I. 2005. Food poisoning by clenbuterol in Portugal. *Food Addit Contam.*, 22:563-566.
- Barry, A.R. and Graham, M.M. 2013. Case report and review of clenbuterol cardiac toxicity. *J. Cardiol Cases*, 8:131-133.
- Boato, G. 2000. Synthesis and characterization of new beta agonists of probable illicit use in animal productions. In: Van Ginkel, L.A. and Ruitter, A. (Eds), *Residues of Veterinary Drugs in Food. Veldhoven, NL*, 237-241.
- Brambilla G. 2000. Clinical and pharmacological profile in a clenbuterol epidemic poisoning of contaminated beef meat in Italy. *Toxicol. Lett.*, 114: 47-53.
- Carrola, P., Devesa, N., Silva, J.M. y Ramos, F. 2003. Intoxicación por agonistas beta adrenérgicos. *Acta Med Port.*, 16:275-278
- Codex Alimentarius. 2011. Límites máximos de residuos para clenbuterol. 34a reunión de la Comisión del Codex Alimentarius FAO/OMS. Roma, Italia. p. 274
- Daubert, G.P., Mabasa, V.H., Leung, V.W. and Aaron, C. 2007. Acute clenbuterol overdose resulting in supraventricular tachycardia and atrial fibrillation. *J. Med Toxicol.*, 3:56-60.
- Dimaano, J.Q. 2008. Street drugs possibly tainted with Clenbuterol. *J. of Emergency Nursing*, 34: 582-583.
- García, L.A. 2002. Alerta epidemiológica por la intoxicación en humanos con clenbuterol y su empleo en la alimentación del ganado. *Revi. Sanid. Milit. Mex.*, 56: 131-134.
- Hoffman, R.J., Hoffman, R.S., Freyberg, C.L., Poppenga, R.H. and Nelson, L.S. 2001. Clenbuterol ingestion causing prolonged tachycardia, hypokalemia and hypophosphatemia with confirmation by quantitative levels. *Clin Toxicol.*, 39:339-344.
- Ishikawa, C. 2009. Effects of Clenbuterol, a β_2 – adrenergic agonist, on Sizes of Masseter, Temporalis, Digastric, and Tongue muscles. *The Open Dentistry J.*, 3: 191-196.

- Jiménez, S.L.A., Garza, R.J., Sumano, L.H. and Fragoso, S.H. 2011. Sanitary surveillance in illegal use of clenbuterol and its intersectoral coordination in two states of Mexico. *Vet Méx.*, 42 (1): 11-25.
- Ke, Y., Fu, L.L., Hong, X.F., Dong, R., Xu, T.M., Gou, J.F., Liu, Y. and Cao, J.M. 2013. Acute clenbuterol induces hypotension, atrioventricular block and cardiac asystole in the rabbit. *Cardiovasc Toxicol.*, 13:85-90.
- Laan, T.J.M. 2006. The Effect of Aerosolized and Intravenously Administered Clenbuterol and Aerosolized Fluticasone Propionate on Horses Challenged with *Aspergillus fumigatus* Antigen. *Veterinary Research Communications*, 30:623-635.
- LFSA (Ley Federal de Sanidad Animal). 2007. México: Cámara de Diputados del H. Congreso de la Unión, Diario Oficial de la Federación.
URL: <http://www.diputados.gob.mx/LeyesBiblio/pdf/LFSA.pdf>
- Mazzanti, G., Daniele, C., Boatto, G., Manca, G., Brambilla, G. and Loizzo, A. 2003. New β -adrenergic agonists used illicitly as growth promoters in animal breeding: chemical and pharmacodynamic studies. *Toxicol*, 187:91-99.
- Mersmann, H.J. 1998. Overview of the effects of β -adrenergic receptor agonist on animal growth including mechanisms of action. *J. Anim. Sci.*, 76:160-172.
- Meyer, H.D. and Rinde, L.M. 1999. The pharmacokinetics and residues of clenbuterol in veal calves. *J. Anim. Sci.*, 69:4538-4544.
- Mitchell, G.A. and Glora, D. 1998. Illegal use of β -adrenergic agonistic in the United States. *J. Anim. Sci.*, 76:208-211.
- SAGARPA. 2002. NOM-EM-015-ZOO-2002. Especificaciones técnicas para el control de beta-agonistas en los animales. México, D.F. Diario Oficial de la Federación.
- SAGARPA. 1996. NOM-040-ZOO-1995. Especificaciones para la comercialización de sales puras antimicrobianas para uso en animales o consumo por éstos. México, D.F. Diario Oficial de la Federación.
- SAGARPA. 2000. NOM-061-ZOO-1999. Especificaciones zoosanitarias de los productos alimenticios para consumo animal. México, D.F. Diario Oficial de la Federación.
- SAGARPA. 2004. NOM-194-SSA1-2004. Productos y servicios. Especificaciones sanitarias en los establecimientos dedicados al sacrificio y faenado de animales para abasto, almacenamiento, transporte y expendio. Especificaciones sanitarias de productos. Diario Oficial de la Federación.
- Ramos, F., Baeta, M.L., Reis, J. and Silveira, M.I.N. 2009. Evaluation of the illegal use of clenbuterol in portuguese cattle farms from drinking water, urine, hair and feed samples. *Food Addit Contam.*, 26 (6):814-820.

- Valladares, C.B., Velázquez, O.V., Zamora, E.J.L., Avilés, M.J.A., Zaragoza, B.A. and Posadas, S.M.A. 2013 a. Implications of the Use of Clenbuterol Hydrochloride in Beef Cattle. In: Salem AFZM. Nutritional Strategies of Animal Feed Additives, New York: Nova Science Publishers, Inc.
- Valladares, C.B., Montes de Oca R., Zamora, E.J.L., Velázquez, O.V., Posadas, M. E., Peña, B.S.D., Zaragoza B.A., Sánchez, T. J.E., Rivero P.N. 2013 b. Influence of the use of additives and growth promoters on the herd health. In: Salem AFZM. Feed Nutrients and Animal Health. Roles of some Nutrients in Animal Health. Deutschland, Germany: Lambert Academic Publishing.
- Valladares, C.B., Velázquez, O.V., Posadas, M.E., Peña, B.S.D., Zamora, E.J.L., Ortega, S.C., Alonso, F.U. 2013 c Determinación de clorhidrato de clenbuterol en suero sanguíneo de bovinos para abasto del estado de Guerrero, México. En: Beatriz Nava Moreno. Seguridad Alimentaria y Producción Ganadera en Unidades Campesinas. México, Universidad Autónoma de Chapingo.
- Valladares, C.B., Bañuelos, V.R., Peña, B.S.D., Velázquez, O.V., Velázquez, A.Y. and Nava, O.A. 2014 a. Illegal use of clenbuterol in cattle production in México. Health, 6:673-676. <http://dx.doi.org/10.4236/health.2014.68087>.
- Valladares, C.B., Bañuelos, V.R., Peña, B.S.D., Velázquez, O.V. y Zamora, E.J.L. 2014 b. Biocinética y lesiones histológicas del clorhidrato de clenbuterol en modelo conejo. En: M. Ramos, V. Aguilera. Ciencias Agropecuarias, Handbook – ©ECORFAN- Valle de Santiago, Guanajuato. pp. 61-69. http://www.ecorfan.org/handbooks_agro2.php.
- Zalco, D., Bories, G. and Tulliez, J. 1998. Metabolic fate of clenbuterol in calves. J Agric Food Chem 1998; 46:1935-1943.