

11621  
75



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA  
DE MEXICO**

FACULTAD DE ESTUDIOS SUPERIORES  
CUAUTITLAN

"PROMOTORES DEL CRECIMIENTO UTILIZADOS EN LA  
ENGORDA DE BOVINOS" (REVISION BIBLIOGRAFICA)

**T E S I S**

QUE PARA OBTENER EL TITULO DE:

**MEDICO VETERINARIO ZOOTECNISTA**

P R E S E N T A :

**HIRAM ORTIZ RAMIREZ**

ASESOR: MSP. CARLOS MANZANO CAÑAS

CUAUTITLAN IZCALLI, ESTADO DE MEXICO,

2003.

TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN

A



Universidad Nacional  
Autónoma de México



**UNAM – Dirección General de Bibliotecas**  
**Tesis Digitales**  
**Restricciones de uso**

**DERECHOS RESERVADOS ©**  
**PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL**

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.



**FACULTAD DE ESTUDIOS SUPERIORES CUAUTITLAN  
UNIDAD DE LA ADMINISTRACION ESCOLAR  
DEPARTAMENTO DE EXAMENES PROFESIONALES**

**TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN**

ASUNTO: VOTOS APROBATORIOS  
U. N. A. M.  
FACULTAD DE ESTUDIOS  
SUPERIORES-CUAUTITLAN



**DR. JUAN ANTONIO MONTARAZ CRESPO**  
DIRECTOR DE LA FES CUAUTITLAN  
P R E S E N T E

INSTITUTO DE  
EXAMENES PROFESIONALES

ATN: Q. Ma. del Carmen García Mijares  
Jefe del Departamento de Exámenes  
Profesionales de la FES Cuautitlán

Con base en el art. 28 del Reglamento General de Exámenes, nos permitimos comunicar a usted que revisamos la TESIS:

Promotores del Crecimiento Utilizados en la Engorda de Bovinos (Revisión Bibliográfica).

que presenta el pasante: Hiram Ortiz Ramírez  
con número de cuenta: 9853629-2 para obtener el título de :  
Médico Veterinario Zootecnista

Considerando que dicho trabajo reúne los requisitos necesarios para ser discutido en el EXAMEN PROFESIONAL correspondiente, otorgamos nuestro VOTO APROBATORIO.

**A T E N T A M E N T E**

**"POR MI RAZA HABLARA EL ESPIRITU"**

Cuautitlán Izcalli, Méx. a 06 de Octubre de 2003

|                  |  |
|------------------|--|
| PRESIDENTE       | <u>MSP. Jesús Carlos Manzano Cañas</u>     |
| VOCAL            | <u>M.C. Patricia Mora Medina</u>           |
| SECRETARIO       | <u>I.A. Jesús Alberto Guevara González</u> |
| PRIMER SUPLENTE  | <u>MVZ. Carlos Raúl Romero Basurto</u>     |
| SEGUNDO SUPLENTE | <u>MVZ. Hugo Bernal Zepeda</u>             |

B

## DEDICATORIAS

Con Amor a dos personas muy especiales mi madre la Sra. Francisca Ramírez Medina y mi abuela la Sra. Carmen Medina González, por su sacrificio y apoyo incondicional para realizar mis estudios.

A todos mis compañeros y amigos; en especial a Juan Pablo Trejo y a Daniel Campos, por brindarme su amistad.

Al MSP Carlos Manzano Cañas, por su tiempo y colaboración en el desarrollo de este trabajo.

Al MVZ Franco Arroyo y a la MVZ Ingram Blanco, por su amistad y confianza durante el transcurso de mis estudios

A mi familia, por su apoyo hacia mi persona.

A la Universidad Nacional Autónoma de México en especial a la Facultad de Estudios Superiores Cuautitlán, por haber permitido mi desarrollo en el ámbito profesional.

## ÍNDICE

|          |  |    |
|----------|--|----|
| 1.       | Resumen .....  | 1  |
| 2.       | Introducción .....   | 2  |
| 3.       | Objetivos .....  | 4  |
| 4.       | Metodología .....  | 5  |
| 5.       | Revisión de literatura .....                                       | 6  |
| 5.1.     | Definiciones .....   | 6  |
| 5.2.     | Condiciones que deben cumplir los promotores del crecimiento ..... | 7  |
| 5.3.     | $\beta$ -agonistas .....   | 9  |
| 5.3.1.   | Clasificación .....  | 9  |
| 5.3.2.   | Farmacología de los $\beta$ -agonistas .....                       | 9  |
| 5.3.3.   | Clembuterol .....  | 12 |
| 5.3.4.   | Zilpaterol .....   | 13 |
| 5.4.     | Anabólicos .....   | 16 |
| 5.4.1.   | Clasificación .....  | 16 |
| 5.4.2.   | Anabolismo .....   | 17 |
| 5.4.3.   | Esteroides sexuales endógenos .....                                | 18 |
| 5.4.3.1. | 17 $\beta$ -estradiol .....  | 18 |
| 5.4.3.2. | Progesterona .....   | 18 |
| 5.4.3.3. | Testosterona .....   | 19 |
| 5.4.4.   | Compuestos esteroides no naturales .....                           | 20 |
| 5.4.4.1. | Acetato de melengestrol .....                                      | 20 |
| 5.4.4.2. | Trembolona .....   | 21 |
| 5.4.4.3. | Boldenona .....  | 21 |
| 5.4.4.4. | Dietilbestrol .....  | 21 |
| 5.4.4.5. | Methadlanona .....   | 22 |
| 5.4.4.6. | Nandrolona .....   | 23 |
| 5.4.4.7. | Zeranol .....  | 24 |
| 5.4.5.   | Implantes hormonales .....   | 26 |
| 5.5.     | Antibióticos .....   | 27 |
| 5.5.1.   | Clasificación .....  | 27 |
| 5.5.2.   | Efecto de los antibióticos en las sustancias nitrogenadas .....    | 27 |
| 5.5.3.   | Efecto de los antibióticos sobre la nutrición de los bovinos ..... | 28 |
| 5.5.4.   | Bacitracina-zinc .....   | 29 |
| 5.5.5.   | Eritromicina .....   | 29 |
| 5.5.6.   | Neomicina .....  | 30 |
| 5.5.7.   | Quinosalínicos .....   | 30 |
| 5.5.7.1. | Carbadox .....   | 30 |
| 5.5.7.2. | Olaquinodox .....  | 31 |
| 5.5.8.   | Tetraciclínas .....  | 31 |
| 5.5.9.   | Tilosina .....   | 33 |
| 5.6.     | Antiparasitarios .....   | 34 |
| 5.6.1.   | Amprolio .....   | 34 |
| 5.6.2.   | Coumaphos .....  | 35 |
| 5.6.3.   | Ivermectina .....  | 36 |

|           |   |    |
|-----------|---|----|
| 5.6.4.    | Levamisol .....   | 37 |
| 5.6.5.    | Fenbendazol .....   | 38 |
| 5.6.6.    | Mebendazol .....  | 39 |
| 5.6.7.    | Tiabendazol .....   | 40 |
| 5.7.      | Poliésteres ionóforos .....   | 42 |
| 5.7.1.    | Monensina .....   | 42 |
| 5.7.2.    | Lasalocida .....  | 43 |
| 5.8.      | Características principales de los promotores del crecimiento ....      | 45 |
| 5.9.      | Efectos nocivos en la salud pública y animal .....                      | 49 |
| 5.9.1.    | Resistencia bacteriana .....  | 49 |
| 5.9.2.    | Efectos indeseables de los anabólicos .....                             | 52 |
| 5.9.3.    | Efectos indeseables de los $\beta$ -agonistas en la salud pública ..... | 53 |
| 5.10.     | Muestreo en establecimientos de sacrificio .....                        | 55 |
| 5.10.1.   | Tipos de muestras para su envío al laboratorio .....                    | 56 |
| 5.10.2.   | Identificación de muestras para su envío al laboratorio .....           | 57 |
| 5.10.3.   | Pruebas para la detección de residuos .....                             | 58 |
| 5.10.3.1  | Análisis de bencimidazoles .....  | 58 |
| 5.10.3.2. | Análisis de organofosforados .....                                      | 59 |
| 5.10.3.3. | Análisis de antibióticos .....  | 60 |
| 5.10.3.4. | Análisis de ivermectinas .....  | 60 |
| 5.10.3.5. | Análisis de DES, ZER y talaranol .....                                  | 60 |
| 5.10.3.6. | Análisis de $\beta$ -agonistas .....                                    | 61 |
| 5.10.4.   | Sanciones .....   | 62 |
| 6.        | Discusión .....   | 63 |
| 7.        | Conclusiones .....  | 64 |
| 8.        | Bibliografía .....  | 65 |
| Apéndice  | .....   | 68 |

## 1. RESUMEN

Esta tesis se elaboró en base a la recopilación, selección y ordenamiento de datos relacionados con los promotores del crecimiento utilizados en la engorda de bovinos. La información se presentó en relación a las Normas Oficiales emitidas por la SAGARPA. Dando como resultado que se obtuvieran los siguientes grupos de medicamentos, entre los cuales destacan: los  $\beta$ -agonistas, anabólicos, antibióticos, antiparasitarios y los poliesteres ionóforos. Los  $\beta$ -agonistas, son fármacos que actualmente han tomado mayor auge en la engorda de ganado bovino, los mas comunes el zilpaetrol, entre otros como el clenbuterol de uso ilegal, son fármacos que aumentan la lipólisis mejorando el rendimiento de la canal. En el grupo de los anabólicos hay compuestos esteroides naturales además de los no naturales, la forma más común de emplearlos es como implante en la oreja donde se libera gradualmente el principio activo. Los antibióticos se utilizan para disminuir la incidencia de enfermedades bacterianas, se ha descubierto que mejoran la conversión alimenticia, su administración primordialmente es por la vía oral. Del grupo de los antiparasitarios se emplean según el tipo de parásitos que se deseen controlar, reduciendo la presentación de estos para que los animales mejoren los parámetros productivos. Los poliesteres ionóforos se destacan la monensina y la lasalocida, por tener un papel importante en la medicina veterinaria por su acción como coccidiostato, lo tiene también en la zootecnia al actuar como preventivo para trastornos metabólicos como la cetosis además del el timpanismo. Para llevar a cabo un buen control sobre el uso de los promotores del crecimiento es necesario hacer muestreos a las canales y proceder a la realización de las pruebas de laboratorio correspondientes para cada grupo de fármacos, de esta forma, tener la certeza de que no produzcan daños a la salud pública.

## 2. INTRODUCCIÓN

México cuenta con un alto índice de crecimiento poblacional, los datos obtenidos del el Censo General e Población y Vivienda del año 2000, indican que la población actual del país es de 97 483 412, con una tasa de crecimiento anual del 1.9 %. Dando como resultado, que el 50% de esta es menor a los 20 años, y el 68% menor a los 30 años, su alimentación es primordialmente a base de granos (maíz, frijol, trigo, etc.) lo cual repercute que en la mayoría de las veces se tenga una nutrición deficitaria, por lo que es prioritario tratar de proveer una alimentación rica en proteína de origen animal.

Actualmente la producción nacional de carne de bovino es de 1 428 393 t, de el cual el 30% se encuentra concentrada en los estados de Veracruz, Jalisco, Chiapas, Sonora, Chihuahua y Durango. Actualmente el Estado de México produce 37 485 t ocupando el lugar número quince (26).

La alimentación del ser humano es una necesidad primordial desde su origen, sin embargo, conforme ha transcurrido el tiempo, se tuvo que buscar la forma de hacer más eficiente la producción de los alimentos para satisfacer la demanda como consecuencia de la explosión demográfica. Es por ello que al incrementarse la población humana, necesariamente se requiere aumentar en la misma proporción productos pecuarios que nos ayuden a satisfacer la demanda de alimentos proteicos de origen animal, particularmente la carne. Para incrementar la producción se recurre en forma constante a la utilización de compuestos que se conocen como moduladores o promotores del crecimiento, los cuales se consideran como sustancias capaces de mejorar la retención de nitrógeno en el animal, favoreciendo así la acumulación de proteína. Para poder alcanzar esto, el sector pecuario se enfrenta a diversos obstáculos entre los que se pueden mencionar: bajo rendimiento de la canal de bovino, ganado genéticamente pobre, baja calidad del producto, pocos adelantos tecnológicos, deficientes canales de comercialización, escasos recursos económicos, ausencia de diferentes programas de apoyo y financiamiento, falta de producción forrajera de buena calidad (1, 2).

Los promotores de crecimiento se han suministrado desde la mitad de 1950 hasta la fecha. Se han utilizado diferentes tipos de aditivos alimentarios a los animales domésticos, pero muchos no han pasado la prueba del tiempo y la experimentación cuidadosa, así como la del uso práctico.

Muchos aditivos han aparecido y desaparecido como resultado de factores como el costo, los residuos tisulares, la toxicidad, o más comúnmente, la falla de respuesta benéfica en el animal (4).

Actualmente los aditivos más utilizados como mejoradores de la producción son los agentes antibacterianos, las hormonas, y los  $\beta$ - agonistas para estimular la ganancia de peso y mejorar la eficiencia alimenticia en los animales jóvenes, en etapa de crecimiento rápido (4, 9).

### **3. OBJETIVOS**

#### **GENERAL**

- Evaluación de cada uno de los promotores del crecimiento empleados en la engorda de bovinos, así como sus repercusiones en la salud pública y animal.

#### **PARTICULARES**

- Mencionar las repercusiones de estos medicamentos en la salud pública y animal.
- Enunciar los diferentes efectos adversos a los que conduce el consumo de productos cárnicos provenientes de animales tratados con estos grupos de fármacos.
- Describir el muestreo que se debe llevar a cabo en los establecimientos de sacrificio y las pruebas de laboratorio correspondientes para cada grupo de medicamentos, apegado a la normatividad dictada por la SAGARPA.

#### 4. METODOLOGÍA

- Para la realización de esta tesis, se utilizó la metodología de recopilación de datos, selección y ordenamiento del material hemerográfico y bibliográfico disponible.
- La información se presentó en relación a las Normas Oficiales Mexicanas emitidas por la SAGARPA, tomando en cuenta los datos más importantes de ellas y presentándolos en este estudio.
- Como complemento se englobó la información más importante en el cuadro de las características principales de los promotores del crecimiento para su comprensión e interpretación.

## 5. REVISIÓN DE LITERATURA

Los moduladores o promotores del crecimiento son productos de diversas características químicas, distinta acción biológica, con diversos grados de toxicidad y formas de uso. Estos compuestos no reemplazan los nutrientes ni los alimentos, únicamente dirigen más eficientemente los procesos metabólicos, facilitando el anabolismo y la mejor fijación de proteínas en el organismo (21).

Los promotores del crecimiento se encuentran dentro del grupo conocido como aditivos alimenticios. Los aditivos alimenticios son cualquier material de uso específico que se incluya en el alimento que favorezca su presentación, preservación, ingestión, aprovechamiento, en los animales. Y son capaces de mejorar la captación de nitrógeno en el animal, favoreciendo así la acumulación de proteína. La función de esos aditivos es variada, usualmente se clasifican en una o más de las siguientes categorías: estimulantes del crecimiento y mejoradores de la eficiencia alimenticia, ambos con la finalidad de proveer un buen estado de salud general en el animal. La mayoría de los aditivos alimenticios los cuales estimulan el crecimiento y proveen un buen funcionamiento de los organismos de los animales se administran generalmente de forma oral, usualmente mezclada en la ración, pero también algunos fármacos pueden ser administradas en forma de implantes en la oreja o de forma intramuscular (8, 12, 21).

Gran parte de los moduladores del crecimiento se identifican en la Norma Oficial NOM-004-ZOO-1994, y los podemos agrupar como: Antibióticos, ionóforos, Desparasitantes, Coccidiostatos, Metales pesados y Anabólicos hormonales; de este último grupo la norma solo obliga al muestreo del DES (Dietilbestrol) y del Zéranol, sin embargo se deben examinar otras hormonas como la testosterona, progesterona, estradiol y derivados de las mismas, además de los  $\beta$ -agonistas señalados en la NOM-EM-015-2002 (25).

### 5.1. Definiciones

**$\beta$ -agonistas:** Son un grupo de compuestos químicos pertenecientes a los  $\beta$ -adrenérgicos que confiere a cualquier producto, dilución o mezcla de carácter farmacéutico específico de los mismos, con efectos de promoción de la masa muscular, reductor de la cantidad de grasa y efectos sobre el aparato respiratorio (22).

**Anabólicos:** Los anabólicos se definen como aquellas sustancias capaces de incrementar la retención de nitrógeno aumentando la acumulación de proteína en los animales (1).

**Antibióticos:** Los antibióticos son compuestos producidos por microorganismos (bacterias, hongos, actinomicetos), los cuales inhiben el crecimiento de otros organismos (28).

**Antiparasitarios:** Los medicamentos antiparasitarios se clasifican de acuerdo al tipo de parásito que afecten, siendo posibles los efectos larvicidas y ovididas dentro del mismo espectro. Los empleados en la industria ganadera son ivermectinas, bezimidazoles, coccidiostatos, organofosforados (15, 28).

**Metales pesados:** Son aquellos elementos químicos como el arsénico, cadmio, mercurio, plomo y cobre que causan efectos indeseables en el metabolismo aún en concentraciones bajas, su toxicidad depende de la dosis en que se ingieran así como de su acumulación en el organismo. El alimento puede contener varios de estos metales, el agua, el ambiente, por ejemplo: cobre en la pollinaza; se utilizan medicamentos para disminuir el riesgo de enfermedades en los pollos, productos que se conocen como coccidiostatos y tienen altas cantidades de cobre las cuales se acumulan en el hígado de los animales y no pueden ser metabolizados y eliminados (25).

**Poliesteres ionóforos:** La acción de estos fármacos es ayudar a los iones, como el sodio y el potasio, a pasar por las membranas celulares. Regulan la función del organismo, impidiendo el desarrollo de coccidias, previenen problemas metabólicos como el timpanismo y la cetois (28).

La experimentación ha demostrado que existen factores que modifican la respuesta de promoción del crecimiento como:

- Condiciones higiénicas
- Edad de los animales y procedencia genética
- Calidad de los alimentos
- Raza
- Sexo
- Manejo
- Medio ambiente (28).

## **5.2. Condiciones que deben cumplir los promotores del crecimiento**

1. Utilizarse específicamente para la alimentación animal. Esto evitará usar antibióticos, que también son utilizados en medicina humana y que pueden perder su eficacia terapéutica debido a la posible formación de resistencia ocasionada por el uso continuo a valores subterapéuticos.

2. Poder anabólico a las dosis indicadas, sin importar la falta de efectos terapéuticos a esas dosis
3. Baja toxicidad. Este requisito es de gran importancia si se toma en cuenta que estas sustancias se administran durante periodos largos e incluso hasta el fin de la ceba
4. No poseer efectos teratogénicos, embriotóxicos, antigénicos, alergénicos ni cualquier otro que ponga en peligro la vida del ser humano o de los animales
5. Que su poder antimicrobiano proteja la flora normal y combata a los microorganismos patógenos
6. Eliminación rápida sin acumulación en tejidos, con lo cual se garantiza que los consumidores no ingieran residuos
7. Bajo efecto ambiental, es decir, que el producto se descomponga rápidamente para evitar contaminaciones ambientales
8. Que no forme metabolitos dañinos; de preferencia la sustancia no debe sufrir transformaciones metabólicas
9. No poseer resistencia cruzada con otras sustancias de actividad antibacteriana utilizadas comúnmente como agentes terapéuticos
10. Estable durante largo tiempo. Con ello se garantiza que aún en alimentos almacenados durante largo tiempo o en condiciones poco favorables conserve su eficacia sin perder actividad durante el procesamiento de los alimentos

(28).

### 5.3. $\beta$ -AGONISTAS

Los  $\beta$ -agonistas son un grupo de compuestos químicos pertenecientes a los  $\beta$ -adrenérgicos que comprende a cualquier producto, dilución o mezcla de carácter farmacéutico específico de los mismos, con efectos de promoción de la masa muscular, reductor de la cantidad de grasa y efectos sobre el aparato respiratorio (3).

#### 5.3.1. Clasificación

Los agonistas  $\beta$ -adrenérgicos constituyen un grupo de compuestos que se han utilizado como una alternativa para promover la ganancia de peso vivo en animales destinados para el consumo humano y este grupo lo componen los siguientes fármacos: bambuterol, bromobuterol, carbuterol, cimaterol, clembuterol, dobutamina, fenoterol, isoproterenol, mabuterol, mapenterol, metaproterenol, pirbuterol, ractopamina, reproterol, rimiterol, ritodrina, salbutamol, salmeterol, tetrabulina, tulobuterol y zilpaterol (3).

Con excepción de aquellos productos  $\beta$ -agonistas que cuenten con el registro y autorización de la SAGARPA, según la NOM-EM-015-2002; para el 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, aditivos alimenticios y/o medicamentos en la formulación de productos alimenticios destinados para consumo y uso en animales tales como: bromobuterol, carbuterol, cimaterol, cimbuterol, clembuterol, isoproterenol, mabuterol, mapenterol, araciprenaline, pirbuterol (22).

Los fármacos beta-agonistas autorizados por la SAGARPA, son los siguientes: ractopamina, salbutamol, terbutaline, zilpaterol. En el caso de la alimentación de ganado bovino el beta agonista permitido más utilizado en la engorda de bovinos es el zilpaterol (22).

#### 5.3.2. Farmacología de los $\beta$ -agonistas

Los  $\beta$ -agonistas, que se han sumado a la práctica de la medicina veterinaria, han sido usados como agentes broncodilatadores y agentes tocolíticos y más recientemente en la zootecnia, como promotores del crecimiento para promover la eficiencia alimenticia y aumentar la cantidad de carne en el ganado de engorda, borregos, cerdos y aves de engorda. Su efecto es el de incrementar la cantidad de proteína y disminuir la cantidad de grasa, afectando severamente la calidad de la canal (3).

El modo de acción de estos fármacos es poco entendido, pero su interacción con los receptores de la membrana incrementa la lipólisis de las células adiposas y estimula la hipertrofia de la fibras musculares (cuadro 1). Aunque la mayoría de los  $\beta$ -agonistas son bien absorbidos, no están igualmente disponibles en los tejidos antes de la absorción. Generalmente se encuentran en plasma y orina sin sufrir cambios después de su administración oral. El sistema nervioso autónomo es parte del sistema nervioso periférico que inerva el músculo estriado y las glándulas. Este sistema a su vez se divide en simpático y parasimpático; el primero es mediado por la adrenalina y la noradrenalina, y todas las sustancias que mimetizan la actividad de estas, que en conjunto se les conoce como catecolaminas, las cuales actúan sobre receptores alfa o beta adrenérgicos (3, 24).

Existe un riesgo potencial para los consumidores de carne, por que se emplea a dosis 5-15 veces más grandes que las dosis terapéuticas que se requieren y emplean en un periodo de tiempo mayor al requerido. Los residuos de estos compuestos son ilegales y pueden producir efectos adversos en el sistema cardiovascular y el sistema nervioso central de los humanos (24).

**Cuadro 1. ACCIÓN FARMACOLÓGICA DE LOS  $\beta$ -AGONISTAS**

| Órgano o tejido                   | Acción farmacológica   |
|-----------------------------------|--|
| <b>Corazón y vasos sanguíneos</b> | Aumenta el ritmo cardíaco, así como la fuerza de contracción. Desencadena vasodilatación.  |
| <b>Pulmones</b>                   | El pulmón tiene una gran cantidad de adrenoreceptores, por lo que se observa relajación en las fibras musculares lisas (tráquea, bronquios, bronquiolos) y disminución de la permeabilidad de las membranas endoteliales a los mediadores de la inflamación, por lo que evita la liberación de histamina. Disminuye la formación de mediadores químicos de la inflamación.   |
| <b>Tejido urogenital</b>          | Relajan el músculo uterino, permitiendo una mayor dilatación del canal útero-vaginal. Mejora la circulación sanguínea en toda la región pélvica y en el feto. Permite maniobras obstétricas.   |
| <b>Efectos metabólicos</b>        | <p><b>Lípidos:</b> lipólisis e inhibición de la lipogénesis a través del AMP cíclico citoplasmático.</p> <p><b>Carbohidratos:</b> estimulan la degradación de glucógeno e inactivan su síntesis por que actúan sobre la liberación de insulina y del glucagón por parte del páncreas. Los beta agonistas son potencialmente hiperglucemiantes.</p> <p><b>Proteínas:</b> actúan sobre el incremento muscular y provocan una hipertrofia de la célula muscular estriada. Parece ser que este incremento se debe a una inhibición de la degradación de las proteínas que a su síntesis propiamente dicha.</p> |

Fuente: Ruíz, C. J. G., 2002.

### 5.3.3. Clembuterol

Es conocido por ser usado ilegalmente, al emplearlo en el alimento o en el agua de bebida, para mejorar las características de la canal y aumentar la productividad de los animales. Después de su administración exhibe niveles anabólicos. Sus residuos están presentes en la mayoría de los tejidos de los animales tratados, particularmente en hígados, después de largos periodos de administración. La toxicidad masiva en humanos es debida al consumo de hígado y carne de animales tratados con este fármaco (3).

La sal de clorhidrato de clembuterol se administra por la vía oral y se absorbe bien en el tracto gastrointestinal entre 15 a 45 min. Actúa selectivamente sobre los receptores beta 1 y 2 del tejido adiposo y muscular, activando la adenilciclasa, para convertir el trifosfato de adenosina (ATP) en monofosfato de adenosina (AMP), induciendo la actividad de las lipasas en el adiposito para posteriormente liberar ácidos orgánicos a la sangre y provocar la repartición de nutrientes hacia las vías metabólicas, aumentando el depósito de proteína, disminuyendo lípidos y aumentando la cantidad de agua (24).

Se absorbe en becerros rápidamente. Los residuos en la sangre oscilan entre las 160 partes por billón (ppb) equivalentes a una dosis de 3 mg/kg después de 1 hora de la dosificación, después de 48 h ha disminuido hasta 50 % de la dosis administrada y es excretada en la orina y heces alrededor del 2 %. Después de 4 días de tratamiento a dosis terapéuticas (0.8 mcg/kg) y 7 días después la concentraciones de clembuterol en hígado son de 0.35 ppb (3).

Estudios de muestras de carne de becerros que se les ha suministrado clembuterol por vía oral a dosis de 3 mg/kg indican que el total de residuos en orina, heces y la canal son alrededor de 41.5 %, 2.4 % y 52.3 % de la dosis respectivamente. Los residuos detectados en la canal después de 2 días de la dosificación muestran que hay 0.6 partes por millón (ppm) en sangre, 1.4 ppm en corazón, 8.4 ppm en pulmones, 2.6 ppm en bazo, 5.0 ppm en hígado, 5.9 ppm en riñón, 1.9 ppm en cerebro, 1.0 ppm en músculo esquelético, 12.5 ppm en bilis, 0.7 ppm en la piel blanca y 4.0 ppm en piel negra. Los residuos oculares son alrededor de 13.5 ppm en cornea, 255.8 ppm en iris y 84.5 ppm en retina (3).

Otros estudios indican que también la melanina contiene residuos y tejidos como la retina y cabello pueden acumular clembuterol. En ganado tratado oralmente con clembuterol a dosis terapéuticas, solo el ojo contiene residuos después de 14 días de la última administración a niveles de 6.3 ppb (3).

Para la inspección en rastros, el hígado ha sido un buen tejido para hallar residuos de clenbuterol, dado que el clenbuterol persiste en este tejido por largo tiempo después de su administración en el ganado de engorda. La acumulación de clenbuterol en el ganado, alcanza sus niveles máximos después de 15 días de tratamiento (3).

Los efectos de clenbuterol en todas las especies son reducción de la grasa corporal e incremento de la calidad de la carne, mejorando la conversión alimenticia. Es necesario lograr una mezcla homogénea de estos fármacos para evitar toxicidad aguda en los animales su tratamiento requiere cuidado debido a estrecho margen terapéutico (28).

#### 5.3.4. Zilpaterol

La molécula del clorhidrato de zilpaterol pertenece al grupo de los  $\beta$ -agonistas, actúa preferentemente en los receptores  $\beta_2$  del músculo liso, del músculo esquelético, y del tejido adiposo. Está diseñado para ser administrado a bovinos productores de carne durante los últimos 30 días de su finalización, como agente repartidor de nutrientes (7).

El clorhidrato de zilpaterol es un polvo blanco soluble en agua (150 g/l), soluble en metanol pero no en cloroformo, etanol, acetona, ni tolueno. El clorhidrato de zilpaterol tiene en efecto farmacológico leve o moderado. Sin embargo, debe eliminarse cualquier riesgo para el usuario. Por lo tanto la formulación del producto utiliza un proceso para evitar la formación de polvos durante las diferentes operaciones del premezclado (7, 8).

En la membrana celular existen dos tipos importantes de receptores adrenérgicos de estructura proteínica. En el momento que el clorhidrato de zilpaterol se une a los receptores  $\beta_2$  de la membrana celular, se forma el complejo agonista receptor que activa el sistema adenilciclasa. La activación de este sistema se realiza a través de la proteína estimuladora de nucleótidos, la cual funciona solamente después de que se une al trifosfato de guanosidina (GTP). La adenil ciclasa activada transforma al ATP en AMP cíclico, el cual es uno de los principales mensajeros intracelulares, el AMP cíclico fosforila diversas proteínas intracelulares (7).

En las fibras musculares estriadas, la fosforilación estimula diversas proteínas intracelulares produciendo un incremento en la tasa de síntesis de proteína, que es acompañada por una disminución en la tasa de catabolismo de las proteínas celulares. En tejido muscular liso produce relajación, vasodilatación y broncodilatación (27).

Otro mecanismo involucrado en la respuesta fisiológica del clorhidrato de zilpaterol es el incremento en el flujo sanguíneo hacia ciertas regiones del cuerpo. Por ejemplo, un incremento en el flujo sanguíneo hacia el músculo esquelético puede mejorar el proceso de hipertrofia debido a la mayor afluencia de sustratos y de energía para la síntesis de proteína. Por otro lado, el incremento del flujo sanguíneo hacia el tejido adiposo puede tener la función de acarrear ácidos grasos libres lejos de los tejidos para mejorar el proceso de lipólisis. Este mecanismo puede explicar la mayoría de los efectos directos de los  $\beta$ -agonistas en el músculo y en el tejido adiposo (7).

Los niveles plasmáticos alcanzan un máximo entre el día 10 y 30 de tratamiento. Cuando el periodo de tratamiento excede los 30 días, no hay acumulación de clorhidrato de zilpaterol en los tejidos (músculo, hígado, riñón o grasa). Tan pronto como se suspende el tratamiento, se observa una rápida caída en los niveles de clorhidrato de zilpaterol desde las primeras 24 horas de retiro. Después de 24 horas, más del 80 % de los residuos han sido eliminados del músculo. Se ha podido observar que los niveles más bajos de residuos han sido eliminados del músculo, mientras que los niveles más altos se encuentran en hígado y en riñones (8).

Desde 1994 se han realizado pruebas experimentales y comerciales en los estados de Querétaro, Nuevo León, Sinaloa, Baja California, Tabasco y Yucatán para identificar los beneficios de incluir clorhidrato de zilpaterol en la respuesta productiva y las características de la canal de ganado de engorda en la etapa de finalización y alimentado con dietas comerciales. En todos los casos, los animales fueron alimentados con una dieta basada en grano de maíz roiado (60-70 %) durante 52 días. En los últimos 30 a 40 días de experimentación, las dietas fueron adicionadas con una premezcla de clorhidrato de zilpaterol al 4.8 % (125 g/t de alimento terminado), el cual fue incluido en la premezcla mineral (cuadro 2). Previo al sacrificio de los animales, se retiró el compuesto de la dieta (el periodo de retiro del clorhidrato de zilpaterol varió desde 2 días hasta 8 días debido a las condiciones comerciales que prevalecieron en cada una de las explotaciones) (6).

De acuerdo a los datos, el comportamiento y rendimiento de la canal, el nivel de 0.15 mg/kg de peso vivo/día de clorhidrato de zilpaterol mostró los mejores resultados, por lo que esta dosis fue utilizada en pruebas comerciales (6).

Las conversiones alimenticias mejoraron en todos los animales tratados con clorhidrato de zilpaterol. Es notorio que la inclusión de clorhidrato de zilpaterol en la dieta de bovinos en finalización mejoró los rendimientos de carne magra, sin modificar el consumo de alimento y mejoró las ganancias de peso diarias hasta en un 15 % y mejoró la conversión alimenticia hasta en un 8 % (6).

El nivel de residuos en hígado, riñón y músculo en bovinos que consumieron zilpaterol durante 50 días a dosis de 0.15 mg/kg de peso vivo fue de 20, 14 y 1 ppb. Una persona que consume 100 g de hígado, 50 g de riñón y 300 g de carne podría ingerir 3.8 mcg/día. Este valor está muy por debajo del consumo diario aceptable que es de 30 mcg/día (6).

**Cuadro 2. EFECTOS DEL CLORHIDRATO DE ZILPATEROL SOBRE EL COMPORTAMIENTO PRODUCTIVO Y CARACTERÍSTICAS DE LA CANAL EN NOVILLOS CON DIETAS DE FINALIZACION**

| Variable                | Control | Clorhidrato de zilpaterol |
|-------------------------|---------|---------------------------|
| Peso inicial, kg        | 375.4   | 371.2                     |
| Peso final, kg          | 435.2   | 435.2                     |
| Consumo de MS, kg/día   | 8.55    | 8.45                      |
| GDP, kg                 | 1.42    | 1.94                      |
| Consumo MS/GDP          | 6.08    | 4.37                      |
| Peso de la canal, kg    | 273.2   | 285.6                     |
| Rendimiento, %          | 61.7    | 63.9                      |
| Abscesos hepáticos, %   | 17.1    | 7.1                       |
| Ojo de costilla, cm     | 82.5    | 84.7                      |
| Marmoleo                | 3.48    | 3.43                      |
| Rendimiento estimado, % | 54.0    | 54.1                      |

Fuente: Garcés, Y. P., 2002.

## 5.4. ANABÓLICOS

Los anabólicos se definen como aquellas sustancias capaces de incrementar la retención de nitrógeno aumentando la acumulación de proteína en los animales. Se usan para corregir el equilibrio nitrogenado y calcio negativos en los animales seniles. En infecciones crónicas o graves, parasitosis, en condiciones de desnutrición o las sobredosis de glucocorticoides. Por ser eritropoyéticos, los andrógenos anabólicos se emplean en la anemia aplásica adquirida (1, 28).

La disminución de los niveles de andrógenos en los animales castrados tiene consecuencias y como resultado la disminución en la calidad de la canal, que en comparación con un toro intacto o una hembra. Es por ello y otras causas, que se han desarrollado sustancias hormonales, llamadas colectivamente promotores del crecimiento de tipo hormonal. Esos compuestos pueden incrementar substancialmente el crecimiento y proveer la eficiencia alimenticia y la composición de la canal además de ser altamente provechoso para los ganaderos (1).

### 5.4.1. Clasificación

Las hormonas sexuales tienen un papel importante en el crecimiento celular de músculo, aumentando la eficiencia del ciclo metabólico de nitrógeno. Desde el punto de vista bioquímico los anabólicos los podemos clasificar en tres grupos:

- Hormonas naturales: que son esteroides con estructura del ciclo pentanoperhidrofenantreno, llamados esteroides sexuales endógenos.
- Derivados de estilbenos: como el dietilbestrol (DES), hexestrol, melengestrol y dimestrol.
- Xenobióticos, o no estilbénicos: como el zeranol obtenido por reducción de la zeralenona (micotoxina producida por el hongo *Gibberella zeae*), la trembolona que es un esteroide sintético presentado como acetato.

Para el caso de los últimos dos grupos también se denominan compuestos esteroides no naturales (1).

Las hormonas naturales, que se producen por el animal, el nivel de actividad anabólico es muy superior que el de su propia función hormonal, además de que son riesgosos de producir efectos no deseados en el consumidor, por ejemplo el cáncer de senos y desordenes testiculares (1).

Con respecto a los derivados de estilbenos, conllevan a un gran riesgo para el ser humano por el alto poder estrogénico que presentan. El consumo constante de carne de animales tratados o implantados con estos productos se manifiestan como productos tóxicos que pueden producir alteraciones sexuales, cambios anatómicos, desarrollos tumorales, y efectos teratogénicos (1).

Los no estibénicos, se deben asegurar que sus niveles de acción anabólica sean muy inferiores a los de su actividad hormonal, además de ausencia de efectos mutagénicos y carcinogénicos (1).

#### 5.4.2. Anabolismo

En los animales sanos el ritmo de crecimiento y la eficiencia alimenticia se pueden modificar mediante la aplicación de sustancias anabólicas estimulantes del crecimiento, debido a que una de las funciones de estos productos es actuar a nivel de las moléculas orgánicas y contribuir en la construcción de tejidos.

El anabolismo se puede clasificar según el lugar de síntesis proteínica en dos clases, estas son:

- Anabolismo generalizado: es una síntesis no específica de proteína y da lugar a un incremento de peso.
- Anabolismo específico: es una síntesis de proteína, limitada al músculo esquelético llamada miotropía. (1).

El uso de anabólicos promotores del crecimiento de tipo hormonal en rumiantes no solo se limita a animales castrados, sino también en hembras y animales jóvenes, y puede tener efectos similares en machos intactos y hembras preñadas (3).

Todas esas sustancias hormonales tienen diferentes métodos de aplicación, pueden ser administradas a los animales por vía intramuscular, también pueden ser incorporados a los alimentos, pero el mejor método es el de administrar implantes subcutáneos en la oreja. Esto suministra una dosis controlada de los ingredientes activos, exponiendo al animal a un constante efecto estimulante del agente anabólico (3).

### **5.4.3. Esteroides sexuales endógenos**

Dos hormonas sexuales femeninas, el  $17\beta$ -estradiol, progesterona y una hormona sexual masculina; testosterona, son usadas como promotores del crecimiento en el ganado de engorda (1).

Por naturaleza, estos productos endógenos tienen un papel importante para controlar las funciones reproductivas en humanos y animales. Cuando son administrados por vía exógena, entran a las vías metabólicas produciendo moléculas hormonales (3).

#### **5.4.3.1. $17\beta$ -estradiol**

Se aplica a los animales en forma de implantes hormonales en la oreja, solo en combinación con otro compuesto hormonal activo los cuales pueden ser progesterona o acetato de trembolona. El  $17\beta$ -estradiol es usado en becerros, para incrementar la ganancia, pero también exhibe efectos anabólicos en hembras y terneras, a dosis de 20 a 100 mg. El  $17\beta$ -estradiol derivado de un implante es indistinguible del estradiol endógeno en el sistema circulatorio del animal (3).

Los residuos en la orina son debidos a el  $17\beta$ -estradiol, con bajas cantidades de estrona. En forma libre ambos compuestos son presentados como conjugados. Los residuos en heces son debidos al  $17\beta$ -estradiol y la estrona, cada compuesto actuando en forma no conjugada (3).

Después de la administración de benzoato de estradiol a los becerros, la mayor cantidad de metabolitos es hallada en músculo, debido a la aplicación de  $17\beta$ -estradiol y estrona. Distinto a las terneras, la mayor cantidad de metabolitos se hallados es en el hígado en becerros, los cuales fueros el 3- $\beta$ -glucosiduronato de estradiol. La disminución de residuos en becerros implantados por 70-180 días con implantes controlados conteniendo 24 mg de  $17\beta$ -estradiol mostraron, que 24 h después de remover el implante los niveles del  $17\beta$ -estradiol y estrona fueron 4.0 partes por trillón (ppt) en músculo, 5.0 y 4.7 ppt en hígado, 7.5 y 7.1 ppt en riñón y 7.1 y 14.3 ppt en grasa respectivamente (3).

#### **5.4.3.2. Progesterona**

Es usada principalmente como promotor del crecimiento en ganado, en combinación con el estradiol en los becerros a dosis de 200 mg. La administración se lleva a cabo por vía subcutánea en implante en la oreja,

el cual subsecuentemente es retirado después de la matanza. Cuando es aplicada por vía exógena, la progesterona entra a las vías metabólicas en forma indistinguible de la endógena (3).

Los becerros y las hembras tratadas, presentan en el hígado la mayor cantidad de metabolitos de progesterona y subsecuentemente en riñón, mientras que alrededor del 15 % del total de los residuos es progesterona no alterada (3).

En músculo y grasa se evidencian metabolitos hidroxilados que constituyen fracciones menores en comparación con el compuesto original (3).

Es similar a otros esteroides sexuales endógenos, los niveles residuales de progesterona es muy baja en los tejidos de animales tratados. Los niveles residuales fueron de 0.4 ppb en músculo, hígado y riñón y 3.5 ppb en grasa, esos niveles fueron comparados con la cantidad de niveles normales aproximadamente 0.2 ppb en músculo, hígado y riñón y alrededor de 2.5 ppb en grasa proveniente de animales no tratados (3).

#### **5.4.3.3. Testosterona**

Se emplea como promotor del crecimiento en el ganado en forma de implante subcutáneo, en combinación con el estradiol en los becerros a dosis de 200 mg. Es administrado usualmente en forma de acetato, propionato o isobutirato (3).

La testosterona es producida normalmente por los mamíferos está siempre en el plasma aunque no sea tratado con esta, pero en bajas concentraciones (3).

Los niveles de testosterona determinados en el plasma de los becerros machos es en relación a su edad, pero siendo más altas las concentraciones que en hembras maduras e inmaduras. El porcentaje de la determinación de testosterona conjugada en carne de ternera, varía en un rango de 20-55 % (3).

En ganado la desactivación biológica se conduce principalmente a la formación de epitestosterona. Los residuos de testosterona endógena son usualmente altos en riñones de animales, los cuales son hembras con baja producción de testosterona, y mucho más alta en animales en engorda como los toros, con alta producción de esta (3).

Estudios sobre los efectos residuales en hembras no preñadas mostraron que a los 30 días después de la implantación con testosterona y 17 $\beta$ -estradiol, los niveles de testosterona en grasa incrementaron de 26 a 340

ppt, en músculo de 20 a 100 ppt, en hígado de 14 34 ppt y en riñón de 190 a 450 ppt. Fueron disminuyendo progresivamente hasta alcanzar las concentraciones esperadas de los niveles hormonales endógenos a los 130 días. Los máximos niveles de testosterona de todos los tejidos tratados en hembras fueron menores que los niveles de las hembras preñadas no tratadas (3).

#### **5.4.4. Compuestos esteroides no naturales**

Los compuestos esteroides sintéticos son usados comúnmente en muchos países con licencia oficial para producir carne con agentes anabólicos, incluye acetato de trembolona y acetato de melengestrol. Una gran variedad de otros compuestos esteroides sintéticos que pueden ser usados ilegalmente con el propósito de promover el crecimiento están también disponibles. Ejemplos de tales compuestos que son aprobados solo para terapia de desordenes reproductivos y usados en la producción de carne no solo en los bovinos de carne son: boldenona, acetato de clormadinona, etilenestrol, fluoximestrona, acetato de medroxiprogesterona, methadianona, metilboldenona, metiltestosterona, drostanolona, nortandrolona, norgestomed, nergestrel, nortestosterona (nandrolona), decaonato de nortestosterona, oximetolona y stanzolol (3).

##### **5.4.4.1 Acetato de melengestrol**

El acetato de melengestrol es comúnmente conocido como MGA. Este es un fármaco aprobado para la engorda de hembras o para suprimir el estro. Las hembras se ven afectadas por el estro usualmente cuando están en engorda afectando las ganancias, y por lo tanto la engorda se verá minimizada con este problema. El MGA incrementa las ganancias de un 5-15%. Incrementa la eficiencia alimenticia en la misma magnitud a la respuesta (12).

El MGA es una progesterona sintética efectiva como agente promotor del crecimiento al proveer eficiencia alimenticia en hembras estabuladas. La actividad del MGA es aproximadamente 125 veces mayor que la de la progesterona (3).

Se administra por vía oral, usualmente en el alimento a dosis de 0.25-0.5 mg/día por 140-185 días. La farmacocinética muestra que este fármaco es eliminado principalmente en las heces, 6 horas post dosis, los residuos en el hígado, grasa, riñón y tejido muscular son de 9-15 ppb, 7-8 ppb, 1.2-1.8 ppb y 0.5-1 ppb de MGA respectivamente (3).

El periodo para el retiro de este fármaco es de 48 horas antes de la matanza, de cualquier modo es importante que la hembras no sean sacrificadas 48 horas después del periodo de retiro. (12).

#### **5.4.4.2. Acetato de trembolona**

Es un esteroide sintético con actividad similar a la a la testosterona, pero con gran actividad anabólica. Después de su administración al ganado, el acetato de trembolona es rápidamente hidrolizado, para cambiar a una forma hidroxilada libre. El  $17\beta$ -OH es el principal metabolito que se excreta en bilis y el hígado (3).

Con la implantación de 200 mg de acetato de trembolona en becerros y hembras, los niveles máximos de residuos en tejidos, se presentaron a los 30 días post implantación. Los niveles más altos de residuos expresados en trembolona, fueron aproximadamente 50 y 3 ppb en hígado y músculo respectivamente. Solo el 25 y 10 % de esos residuos pueden ser extraídos del hígado y músculos tratados. La mayoría de los residuos no pueden ser extraídos con solventes orgánicos (3).

#### **5.4.4.3. Boldenona**

La  $17\beta$ -boldenona es un esteroide androgénico con propiedades anabólicas conocidas. Estudios in vitro, in vivo han demostrado que en el sistema microsomal hepático el metabolito más prominente formado es el androst-1, 4-diene-3, 17-diona. No mucho tiempo atrás, se asumía que la presencia de boldenona es el principal metabolito en la orina implicado en la administración ilegal de esteroides a los animales (3).

Algunas evidencias que se han presentado recientemente indican que la presencia de solo el metabolito de boldenona no puede se tomada en cuenta como de uso ilegal, por que la presencia del metabolito de boldenona se encuentra naturalmente a niveles bajos, sin embargo niveles arriba de 1-2 mcg/l se consideran de uso ilegal (3).

#### **5.4.4.4. Dietilbestrol (DES)**

Este es un compuesto estrogénico usado para aumentar la eficiencia de la conversión alimenticia y la ganancia de peso. Su uso fue discontinuado en 1979 debido a que se relacionó al desarrollo de cáncer en humanos. Los principales estrógenos en los mamíferos son el  $17\beta$  estradiol, la estrona, y el estriol. Son producidos en el folículo ovárico y en la placenta.

En la actualidad existen estrógenos sintéticos que se han sustituido en parte a los naturales; ejemplos de ellos son el dietilbesterol (DES), etilenestradiol, benzesterol, hexesterol, y en algunas especies se consideran estrogénicos. El dietilbesterol es una sustancia hormonal la cual es muy efectiva, aumenta las ganancias de peso y la eficiencia alimenticia. Es recomendado en el ganado estabulado a niveles de 10-20 mg/cabeza/día mostrando ganancias de peso 10-20% con una respuesta similar con la eficiencia alimenticia (12, 15, 28).

El dietilbesterol puede ser administrado a las hembras, pero no se obtendrá una respuesta tan grande. Su combinación con el acetato de melengestrol no es legal. De tal forma que puede ser incorporado al alimento con suplementos como aureomicina o terramicina (12).

#### 5.4.4.5. Methadianona

Este fármaco se absorbe lentamente cuando se utiliza en solución oleosa por vía intramuscular o subcutánea. Este compuesto es liposoluble por ello se separa lentamente del aceite prolongando así su vida media en el organismo del animal. Una vez en el torrente sanguíneo es transportada en combinación con las proteínas plasmáticas, siendo esta unión con la alfaglobina en un 75% y con la albúmina del 10 al 15%. Así solo con un 10 a 15% del compuesto no se encuentra combinado, en forma libre, siendo esta fracción la responsable de la acción anabólica. Posteriormente el 85 a 90% restante de methadianona unido a proteínas plasmáticas se va modificando a su forma libre activa lentamente. La unión de la methadianona a las proteínas plasmáticas impide la filtración glomerular con lo cual aumenta su permanencia y efecto. El proceso de biotransformación de la methadianona se lleva a cabo en el sistema microsomal hepático, donde sufre reacciones de oxidación y síntesis. La excreción de la methadianona conjugada se realiza de un 70 a 75% por vía renal y de un 20 a 25% a través de las heces. La methadianona es considerada como una agente anticatabólico, estimulante del apetito, que incrementa la deposición de calcio (9).

Se realizó un experimento en el que se administró methadianona a ratas. Por vía oral durante 12 meses a dosis de 0.250, 500, 1,000 y 10,000 ppm. Se observó una disminución en el consumo de alimento, falta de desarrollo corporal, y seborrea en la piel. En otro experimento se usaron perros de 6 meses de edad a los que se les administró methadianona por vía oral a dosis de 5, 10, 40 y 100 mg/kg/día. En el grupo de 100 mg/kg/día se observó frecuente anorexia con emesis ocasional, tanto que en los otros grupos no se observaron cambios relacionados con el tratamiento (9).

Su uso está indicado cuando el equilibrio metabólico esta alterado, como coadyudante posterior a enfermedades infecciosas o parasitarias, en la corrección de estados catabólicos. Este fármaco esta contraindicado durante la gestación, ya que puede producir una condición similar al freemartinismo, puede afectar la función hepática. La dosis es de 500 mcg/kg de peso vivo (9).

#### 5.4.4.6. Nandrolona (nortestosterona)

Este anabólico es empleado muy frecuentemente en la Unión Europea, se ha abusado de sus uso por sus propiedades de promoción del crecimiento en el ganado. Su abuso puede ser detectado en la matanza, o posteriormente al ser analizada la orina y la bilis, al ser administrado por inyección. El metabolito hallado en mayor cantidad en el ganado es el llamado 17 $\beta$ -19-nortestosterona. Este metabolito se encuentra naturalmente en hembras preñadas y en garañones. Para evitar ser detectados los sitios de inyección después de al matanza, muchos productores han usado múltiples inyecciones en sitios oscuros, o directamente en la piel del animal (preparaciones pour-on) (3).

La eficiencia de las formulaciones pour-on muestran que son efectivas alrededor del 8.2 al 9.8 %, con tratamientos de fenilpropionato de nandrolona (nortestosterona) y de 31.9 % y 24.6 % de laurato de nandrolona (nortestosterona) (3).

Solo el metabolito 17 $\alpha$ -19-nortestosterona puede ser hallado en la bilis en animales inyectados y los metabolitos 17 $\alpha$ -19-nortestosterona y 17 $\beta$ -19-nortestosterona pueden ser hallados después de haberles aplicado formulaciones pour-on (3).

Después de 73 días puede ser hallada la aplicación de esteroides de nandrolona en terneras, en grasa y orina con valores de 1 ppb. Dosis elevadas en un corto periodo, resulta en un incremento proporcional de los niveles residuales en grasa y orina. La administración oral de nandrolona no causa formación de residuos en grasa pero en orina si esta presente (3).

#### 5.4.4.7. Zeranol

Es un estrógeno semisintético preparado industrialmente por reducción de la zeranelona, la cual es una de las tres toxinas producidas por *Gibberella zeae*. El isomero  $\beta$ -zearalanol es llamado taleranol. Solo el zeranol, que es resultado de esos ácidos lactónicos es usado como promotor del crecimiento. La actividad del zeranol dura de 90-120 días. El implante puede ser usado solo o con otra sustancia hormonal activa, para incrementar el peso y proveer de eficiencia alimenticia. En los Estados Unidos y México está permitido el uso del zeranol para la engorda de animales, pero en la Unión Europea su uso está prohibido (3).

El producto más común que utiliza zeranol como principio activo es el Ralgro. Cuando es implantado de forma subcutánea en la base de la oreja es absorbido a través de la sangre. Cuando este llega a la glándula pituitaria, la producción de somatotropina se incrementa. Este es un factor de crecimiento natural que desarrollara el parénquima muscular al sintetizar más proteína. El músculo incrementará la capacidad de captación de nitrógeno del animal alimentado con suplementos o pasturas naturales, así se provee de más nitrógeno para la síntesis de proteína. Al final el producto obtenido es mayor cantidad de carne (2).

El metabolismo del zeranol ha sido estudiado en muchas especies, incluyendo el ganado, ovejas y conejos. En todos los mamíferos, el zeranol es metabolizado en hígado y se degrada a zeranelona y taleranol, este último se ha identificado como el mayor metabolito. El zeranol y sus metabolitos son excretados a través de la bilis a las heces, ambos pueden ser compuestos libres a conjugados (glucuronizados o sulfatados) (3).

La eficiencia clínica del zeranol en el promedio de ganancia diaria de peso fue mejorada en 7.1 % en becerros lactantes y 8.2 % en becerros para carne. Los promedios de ganancia diaria de peso en toreros y vaquillas ha sido probada en diferentes tipos de explotaciones especializadas en engorda de ganado y los resultados han sido mejorados entre 9.9 % y 7.5 % respectivamente arriba que los animales testigo. Estudios que se han realizado los animales ganan en promedio de 7-16 kg más en 90 días, que los no implantados (2).

El total de residuos, como resultado de la implantación en la oreja a las dosis recomendadas llega a su nivel máximo de los 5 a los 15 días y va disminuyendo conforme transcurre el tiempo. A los 65 días aproximadamente el 60 % de la dosis inicial ha sido removida del sitio de implantación, 12-18 % de los residuos son recuperados en la orina y 21-24 % en las heces (3).

El total del nivel de los residuos en tejidos comestibles después de los tiempos de implantación son generalmente muy bajos. Las mayores concentraciones de residuos se encuentran en hígado pero nunca exceden los niveles de 10 ppb. Las concentraciones de residuos en músculo, riñón y grasa son alrededor de 0.2, 2 y 0.3 ppb respectivamente, después de la postimplantación (3).

La dosis correcta de zeranol (Ralgro) es de 3 pellets que contienen 36 mg.. Estudios adicionales que se han realizado los animales ganan en promedio de 7-16 kg más en 90 días, que los no implantados (cuadros 3 y 4) (2).

Se puede presentar edema en la vulva y ubre de hembras implantadas, crecimiento de los pezones, prolapsos rectales o vaginales y signos de estre, en machos retraso de desarrollo testicular (23).

**Cuadro 3. DIFERENCIAS DE PESO CON BECERROS IMPLANTADOS (Ralgro)**

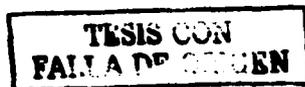
|                                   | Control | Ralgro |
|-----------------------------------|---------|--------|
| Peso inicial, (kg)                | 296.6   | 309.6  |
| Peso final, (kg)                  | 331.0   | 355.4  |
| Incremento, (kg)                  | 34.4    | 45.8   |
| Incremento extra con Ralgro, (kg) |         | +11.4  |

Fuente: Baker, and F. H., Miller, E., 1984.

**Cuadro 4. REIMPLANTACION DE BECERROS CON ZERANOL (Ralgro)**

|                                   | Control | Ralgro |
|-----------------------------------|---------|--------|
| Peso inicial, (kg)                | 165     | 170    |
| Peso final, (kg)                  | 388     | 429    |
| Incremento, (kg)                  | 223     | 259    |
| Incremento extra con Ralgro, (kg) |         | +35    |

Fuente: Baker, F. H., and Miller, E., 1984.



#### 5.4.5. Implantes hormonales

Los implantes que actúan como promotores del crecimiento son herramientas importantes que el ganadero puede obtener para promover la producción y la eficiencia. Baker y Miller, han mostrado que el planear bien con un programa de implantación incrementará los pesos en la matanza hasta 100 lb (cuadro 5) (2).

**Cuadro 5. GANANCIAS DE PESO CON DIFERENTES IMPLANTES**

| Implante  | Número de animales | Peso inicial (lb) | Ganancia de peso a los 68 días | % de la respuesta |
|-----------|--------------------|-------------------|--------------------------------|-------------------|
| Control   | 17                 | 875               | 143.2                          |                   |
| Ralgro    | 17                 | 865               | 161.4                          | 12.7              |
| Sinovex-S | 18                 | 827               | 169.6                          | 18.4              |
| Revalor   | 18                 | 865               | 180.1                          | 25.8              |

Fuente: Baker, F. H., and Miller, E., 1984.

En el experimento ninguno de los animales fue reimplantado, así los resultados fueron presentados en el día 68 cuando ocurre el nivel más alto de la respuesta. Cabe mencionar que usando dos combinaciones de implantes Revalor, produce ganancias de peso más rápidas que ningún otro tratamiento. Además, las combinaciones para tener un efecto semejante fueron, por ejemplo, Ralgro y Sinovex, individualmente incrementaron las ganancias 12.7 % y 10.8 % respectivamente, de tal forma que suman 23.5 % (2).

Actualmente podemos encontrar una gran variedad de implantes anabólicos de diferentes marcas y principios activos. De los implantes más empleados en la engorda de ganado bovino se encuentran: Revalor, Sinovex Plus, Component T-H, Ralgro. Todos estos implantes le permiten al ganadero mejorar sus márgenes de ganancias, aumentando los parámetros productivos del ganado.

**TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN**

## 5.5. ANTIBIÓTICOS

Los antibióticos son compuestos producidos por microorganismos (bacterias, hongos, actinomicetos), los cuales inhiben el crecimiento de otros organismos (28).

Antibióticos como la clortetraciclina (aureomicina) y la oxitetraciclina (terramicina) son usados predominantemente en la engorda de ganado (12).

La aplicación de antibióticos en concentraciones subterapéuticas para mejorar la conversión alimenticia o como promotores de crecimiento en los animales, conlleva el riesgo de poner en peligro la vida del consumidor de los productos de origen animal o la salud de éste, ya sea por una reacción de hipersensibilidad, un efecto específico o por el desarrollo y transmisión de organismos patógenos resistentes a la terapia con antibióticos (15).

### 5.5.1. Clasificación.

Los agentes antibacterianos se pueden clasificar en varios grupos de acuerdo a su mecanismo de acción:

1. Agentes que inhiben la síntesis de la pared celular de la bacteria, como las penicilinas, cefalosporinas, cicloserina, bacitracina y otras.
2. Sustancias que afectan la permeabilidad de la membrana celular por ejemplo polimixinas, nistatina, anfotericina.
3. Agentes que inhiben primariamente la síntesis proteínica al actuar en los ribosomas; por ejemplo cloranfenicol, tetraciclinas, antibióticos macrólidos como la eritromicina, oleandomicina y lincomicina, gentamicina.
4. Fármacos que afectan el metabolismo de los ácidos nucleicos por ejemplo rifampicina, y ácido nalidixico.
5. Antimetabolitos como trimetoprim-sulfametoxazol y los nitrofuranos.
6. Inhibidores de la topoisomerasa como quinolona y fluoroquinolonas.

(28).

### 5.5.2. Efecto de los antibióticos en las sustancias nitrogenadas

Los antibióticos tienen una actividad muy positiva en la inhibición de la desaminación y descarboxilación de las sustancias nitrogenadas, la flora intestinal genera la destrucción de la cistina, metionina y arginina, entre otras, se ha demostrado la destrucción de las dos primeras, y su inhibición por la clortetraciclina.

Se sabe también que las bacterias pueden atacar a los grupos carboxil y amino, y que la desaminación es acompañada de la producción de amoniaco (28).

Los antibióticos, por tanto, no solo bloquearían la desaminación y la descarboxilación (esta última se realiza en menor grado), también la formación de amoniaco, considerado como un factor tóxico asociado a problemas respiratorios depresivos del crecimiento. Este es, con seguridad el efecto más importante de los antibióticos sobre el metabolismo bacteriano y el principal mecanismo de promoción del crecimiento (28).

### 5.5.3. Efecto de los antibióticos sobre la nutrición de los bovinos

Se sabe que mediante su empleo se obtienen mejores índices de crecimiento y aumenta la eficiencia alimenticia, ciertamente algunas propiedades metabólicas de la flora digestiva son alteradas, como la formación de metanol, ácidos volátiles y amoniaco, con lo cual la destrucción de las proteínas sería aminorada. También en asociación al dietilbestrol se reducen los problemas de timpanismo en dietas a base de forraje, empleando clortetraciclina en bovinos, en el cuadro 6 se puede comprender mejor su mecanismo de acción (28).

En presencia de clortetraciclina y tilosina, se ha demostrado que existe una reducción significativa de los abscesos hepáticos, los cuales sin lugar a dudas disminuyen la capacidad funcional del hígado (28).

**Cuadro 6. MECANISMO DE ACCION DE LOS ANTIBIÓTICOS**

| Flora bacteriana  | Vías gastrointestinales  | Metabolismo   |
|---|--|---|
| 1. Inhibición selectiva de bacterias intestinales consumidoras de materias nutritivas y activas, p. ej. clostridios | 1. Disminución del grosor de la pared intestinal                   | 1. Eliminación de la depresión de crecimiento por productos metabólicos bacterianos |
| 2. Bloqueo de microorganismos de la putrefacción  | 2. Hipertrofia de la mucosa intestinal                             | 2. Mejor aprovechamiento de ciertos aminoácidos                                     |
| 3. Inhibición de bacterias intestinales patógenas y productoras de toxinas  | 3. Mejor aprovechamiento de los distintos componentes del alimento | 3. Aumento celular y proteínico   |
| 4. Cambios favorables de la composición de la flora bacteriana  |  | 4. Activación de las funciones suprarrenales y de la tiroides                       |

Fuente: Sumano, H., y Ocampo, L., 1997.

#### 5.5.4. Bacitracina-zinc

Antibiótico dermatológico de uso local, obtenido de *Bacillus subtilis*, cepa Tracy Y, de la cual se obtiene bacitracina A, B, C y F. La cepa A es la más utilizada, existen dos sales de bacitracina-zinc y la bacitracina MD (metilendisalicilato). La absorción intestinal es casi nula, llega a pasar a la sangre en pequeñas cantidades y se acumula en los tejidos, donde existe la posibilidad de que actúe sobre el metabolismo, además de aumentar el valor sanguíneo del calcio (28).

Se emplea en pollos de engorda, cerdos, y ganado bovino estabulado a razón de 35-70 mg/cabeza/día para incrementar las ganancias de peso en ganado estabulado. Mejora las condiciones de ambiente y alimentación y los resultados han sido proporcionales al porcentaje de su incorporación, se ha empleado la combinación de bacitracina-metilendisalicilato a dosis de 70 mg/cabeza/día o 250 mg continuos por 5 días reduciendo el % de presentación de abscesos hepáticos (12).

#### 5.5.5. Eritromicina

La eritromicina puede ser bactericida o bacteriostática dependiendo de la naturaleza del microorganismo y de la concentración del antibiótico. Es muy eficaz contra cocos grampositivos como *Staphylococcus aureus* tipo A; *Streptococcus pyogenes*, *Pneumococcus*, incluso: *Neisseria*, *Haemophilus*, *Corynebacterium*, *Listeria*, *Pasteurella*, *Clostridium*, etc (28).

La eritromicina es eficaz contra microorganismos sensibles y resistentes a la penicilina, también posee actividad contra bacterias que han adquirido resistencia a la estreptomina. La administración por vía oral del fármaco no altera la flora coliforme intestinal, la gram positiva disminuye además las bacterias del género *Clostridium* desaparecen prácticamente (28).

La resistencia es frecuente sobre todo entre los estafilococos, y su aparición en el curso de tratamientos prolongados con eritromicina es muy predecible. Es resistente a el siguiente grupo de gérmenes: *Proteus*, *E. Coli*, *Brucella abortus*, *Salmonella*, etc (28).

Se ha observado poca toxicidad clínica tras el uso de la eritromicina. Grandes dosis orales del antibiótico pueden producir trastornos digestivos similares a los causados por otros antibióticos (28).

Se emplea frecuentemente en el ganado estabulado, para promover el crecimiento y mejorar la eficiencia alimenticia a dosis de 37 mg/cabeza/día (12).

#### 5.5.6. Neomicina

La neomicina se obtiene a partir de *Streptomyces fradiae*. Es el aminoglucósido más polar y por ende el de peor distribución y mayor toxicidad renal. Es más activo en pH alcalino, aunque en presencia de leche su actividad disminuye hasta 100 veces. Para aumentar su eficacia se le ha combinado con polimixina B y bacitracina, es una mezcla sinérgica contra varias especies bacterianas como especies de *Proteus*, *Pseudomonas* y de *Staphylococcus*. Tiene actividad gramnegativa y positiva. La resistencia a la neomicina es rápida al igual que la de todos los aminoglucósidos, pero si se inyecta por vía intramuscular se ha dicho que logra concentraciones séricas terapéuticas, a dosis convencionales (28).

La neomicina no se absorbe del tubo gastrointestinal, en donde ejerce un fuerte efecto contra la flora bacteriana. Por vía intramuscular, su biodisponibilidad es de 53-74%. Su vida media en bovinos es de 2.5-3 horas con un volumen de distribución de 390 ml/kg (28).

Se administra en becerros o en ganado estabulado a dosis de 70-140 g/t de alimento o 0.22-1.1 mg/kg/día. Se emplea en el tratamiento de actinomicosis maxilar, enteritis bacteriana, diarrea bacteriana. Se suspende su tratamiento 30 días antes del sacrificio (12, 29).

#### 5.5.7. Quinosalínicos

**5.5.7.1 Carboxox:** se puede aplicar a dosis de 60 mg/kg de peso, es decir, en el periodo crítico después del destete cuando más influye en los terneros una serie de factores que causan estrés y que ejercen una influencia negativa en la condición de salud de los terneros y en su efecto útil (28).

Durante el siguiente periodo, que cubre hasta el fin de la cría lactea a dosis de 60 mg/kg de peso mejorando los resultados (28).

Los resultados mostraron una alta eficacia del carboxox, mejorando el efecto de los factores que causan estrés del destete y durante el traslado de los terneros a los corrales de engorda, y lo cual se manifestó en mayor aumento de peso diario, así como el mejoramiento de la conversión

alimenticia. De lo anterior se desprende que la combinación de carbadox y nitrovina, aplicada en la cría de terneros es altamente eficaz y cumple con los requisitos de la práctica ganadera desde el punto de vista favorable de los índices de utilidad y la salud de los terneros (28).

**5.5.7.2 Olaquinodox:** es un compuesto sintético que se ha comercializado con la idea de disminuir los efectos nocivos del estrés del destete, el traslado de los terneros al corral. Este efecto se manifiesta en aumento de peso diario, así como en la mejora de la conversión alimenticia (28).

Es insoluble en grasa. Tiene propiedades antibacterianas principalmente contra gramnegativos como *E. Coli*, *Salmonella*, *Shigella* y *Proteus*. Este efecto es útil para disminuir diarreas. Sus acciones ergotrópicas se deben a que produce cambios en la flora intestinal, inhibe el catabolismo bacteriano y de los procesos inflamatorios en intestino. Induce activación de las glándulas endocrinas, promueve la lipógenesis y el efecto anabólico por inhibición de las flavinenzimas con reducción de la degradación proteínica y la consecuente disminución de amoníaco (28).

En bovinos, diferentes estudios prueban que la inclusión de olaquinodox en las dietas de becerros para engorda a razón de 5 a 50 mg/kg de alimento mejora la ganancia de peso 8% y la eficacia alimenticia 6%. Las ganancias de peso varían alrededor de 0.936 kg/cabeza/día en experimentos con novillas Holsteín (28).

### 5.5.8. Tetraciclinas

Es un grupo de antibióticos producidos por el género *Streptomyces*, que es la fuente más abundante de antibióticos utilizables para combatir las enfermedades bacterianas en los tejidos animales.

Las tetraciclinas que se emplean principalmente en la engorda de ganado bovino son:

- Clortetraciclina (aureomicina). Es producida por *Streptomyces aureofaciens*.
- Oxitetraciclina (tetramicina). Es producida por *Streptomyces rimosus* (28).

Las tetraciclinas son de amplio espectro, extensamente usadas por los ganaderos, para la prevención y tratamiento de las enfermedades así como para promover el crecimiento (3).

En muchos aspectos farmacológicos la clortetraciclina y la oxitetraciclina son similares a las demás tetraciclinas, además de sus rutas de excreción (3).

Las tetraciclinas son polvos alcalinos ligeramente amarillos, sin olor, y ligeramente amargos, en solución acuosa neta, la clortetraciclina pierde la mayor parte de su actividad en 24 h; la oxitetraciclina en tres a cuatro días, son clasificadas como tetraciclinas de corta acción y su eficacia es comparable. (28).

Las tetraciclinas se absorben en el estómago y en la parte inicial del intestino delgado, de ahí se difunden a todo el cuerpo, pero principalmente en bazo, hígado, pulmones. Las tetraciclinas pueden ser administradas por vía oral a través del alimento o agua, vía parenteral o intramamaria por medio de infusiones, de tal manera que la administración oral suprime inicialmente la fermentación ruminal, la absorción de las tetraciclinas puede verse afectada por la presencia de iones metálicos en el tracto gastrointestinal (3, 28).

Las tetraciclinas se absorben moderadamente en el tracto gastrointestinal. La degradación por la administración vía oral de varias tetraciclinas es también en función de las células lipocíticas y del compuesto en particular, algunas de las dosis administradas son depositadas en hígado, excretadas en bilis y reabsorbidas en intestino, en pequeñas y varias cantidades a través de la sangre por un largo tiempo de administración son ampliamente distribuidas en el cuerpo, con altos niveles en riñón, hígado y tejidos. Generalmente las tetraciclinas no son detectadas en la grasa, aunque no están exentas. Estos antibióticos tienen afinidad por el calcio, y también se acumulan, detectándose en tejido óseo del ganado, esos residuos han sido detectados después de haber administrado concentraciones subterapéuticas (27).

Se ha observado que la administración de oxitetraciclina y la clortetraciclina a valores nutricios mejora la conversión alimenticia y la ganancia diaria de peso, ajusta de manera favorable la flora intestinal lo cual permite mayor desarrollo y aprovechamiento de la sustancia vitamínicas, ya que suprime la presencia de microorganismos que normalmente destruyen las vitaminas y algunos otros nutrientes, destruye microorganismos que producen afecciones subclínicas y que mantienen a los animales en constante estado de estrés. (27).

Al igual que la penicilina y la bacitracina aumentan el valor sanguíneo del calcio, la oxitetraciclina y la clortetraciclina han sido probados como promotores del crecimiento a dosis de 75 mg/cabeza/día. Varios investigadores han observado que la clortetraciclina produce un incremento de peso de las glándulas endocrinas sin causar alteraciones tisulares evidentes. Además de reducir la incidencia de abscesos hepáticos, diarreas bacterianas, y patologías de las pezuñas (12, 27).

A diferencia de los cerdos el ganado bovino presenta concentraciones de tetraciclinas de 0.40, 0.20, 0.060 y 0.027 ppm en riñón, hígado, músculo y grasa respectivamente en 5 días después de su retiro. Cuando se administran altas dosis (800-1600 ppm), se observan residuos 7 días post-tratamiento (3).

#### 5.5.9. Tilosina

La tilosina es un antibiótico del grupo de los macrólidos, que se caracteriza químicamente por poseer un anillo lactona sumamente grande en su estructura. Estos macrólidos son glucósidos, en los que la lactona está unida a dos azúcares, uno de los cuales es un aminoazúcar. Este antibiótico es igual que los demás macrólidos, se obtienen de la cepa *Streptomyces fradiae*. Las soluciones acuosas de tilosina son estables en un pH de 5.5 a 7.5 a temperatura de 25°C durante periodos hasta de tres meses (28).

La tilosina es activa contra microorganismos grampositivos, con especial acción contra *Mycoplasma*. También actúa contra algunas bacterias gramnegativas. Por lo general los microorganismos susceptibles a la tilosina lo son también a la eritromicina (28).

Como antibiótico se ha utilizado en el control de neumonías e infecciones respiratorias. Recientemente la Food and Drug Administration lo aprobó como promotor de crecimiento para Ganado bovino. Reduce la incidencia de abscesos hepáticos en el ganado causados por *Sphaerophorus Necrophorus* y *Corynebacterium pyogenes* (12, 28).

La dosis que se emplean son de 8-10 g/ton. Cada animal no debe recibir más de 90 mg/día y no menos de 68 mg/día (12).

## 5.6. ANTIPARASITARIOS

Los medicamentos antiparasitarios se clasifican de acuerdo con el tipo de parásito que afecten, siendo posibles también los efectos larvicidas y ovcidas dentro del mismo espectro.

- Antinematódicos. Medicamentos utilizados contra gusanos redondos, ubicados generalmente en las vías gastrointestinales, respiratorias y a veces en circulatorias.
- Anticestódicos. Utilizados contra gusanos planos segmentados de las vías gastrointestinales y sus formas maduras como los cisticercos.
- Antitrematódicos. Se administran contra gusanos planos no segmentados, que se alojan en hígado, pulmón, y con menor frecuencia en rumen.
- Antiprotzoarios. Fármacos que controlan o eliminan a microorganismos unicelulares de diferentes sitios como sangre, intestino, útero, etc.
- Ectoparasiticidas o acaricidas. Medicamentos que se utilizan en el control de artrópodos como ácaros, moscas, etc (28).

Las características deseables que debe tener un antiparasitario para uso veterinario son:

1. Amplio margen terapéutico
2. Potente y con efecto rápido
3. Con efecto residual definido
4. Sin efectos colaterales indeseables
5. Que no sea costoso
6. Amplio espectro antiparasitario
7. Baja tasa de residuos en productos de origen animal
8. De fácil administración
9. Que no genere resistencia
10. Que no afecte el ecosistema
11. Con una relación costo beneficio favorable

(28).

La administración de los fármacos antiparasitarios en medicina veterinaria, de manera tradicional se ha utilizado principalmente la vía oral para grandes poblaciones, usando presentaciones farmacéuticas como cargas rápidas, suspensiones, soluciones, polvos, pastillas, pastas, etc (28).

### 5.6.1. Amprolio

Este fármaco fue introducido en 1961, y se ha usado de manera extensa en todo el mundo como uno de los coccidiostatos más seguros, ya que al usarlo no manifiesta efectos adversos. Su limitación principal es el aspecto

tan reducido contra las diferentes especies de coccidias. Se recomienda combinarlo con sulfonamidas, lo que también aumenta su espectro, este fármaco es muy útil por su solubilidad en agua (28).

Es un antagonista de la tiamina tan eficaz que se emplea en forma experimental para provocar deficiencias de tiamina en ovejas adultas y en otras especies, por lo que se ha postulado que afecta a la coccidia al interferir con la función de la tiamina, inhibiendo la formación de merozoitos y esporulación de los oocistos (28).

El fármaco se absorbe de manera eficaz por vía oral, alcanzando su concentración máxima en el plasma en un promedio de cuatro horas; se distribuye en todo el organismo, tanto, que se ha visto que puede provocar aborto y signos neurológicos graves o cuando menos diarrea con sangre en bovinos. Al parecer se biotransforma por hidrólisis y se excreta rápidamente por transporte activo en riñón (28).

Este fármaco es de empleo común en los becerros, para la prevención y tratamiento de *Eimeria bovis* y *E. Zurnii*. La dosis recomendada para la prevención de la coccidiosis es de 227 mg de amprolio por cada 100 lb de peso vivo por 21 días (5 mg/kg de peso) (12).

Para evitar síntomas de deficiencia de tiamina por el uso de este fármaco, se recomienda evitar dosificaciones que sobrepasen el 0.005 % de amprolio a menos que se incremente la gravedad de la infección. Retirar 24 horas antes del sacrificio (19, 28).

### 5.6.2. Coumaphos

Pertenece al grupo de los organofosforados, fue desarrollado originalmente como pesticida, para el control de los parásitos externos de los animales, pero en tiempos recientes se ha usado como antihelmíntico (3).

Muchos de estos compuestos son pesticidas potentes y persistentes, que pueden causar malformaciones en los fetos (efectos teratogénicos), cancerígenos y la bioacumulación en el organismo puede ser de 10 a 30 veces mayor que lo ingerido en el alimento. Su metabolismo y eliminación es lento y el tiempo de vida media de estos compuestos puede ser de varios meses en los bovinos y sus residuos pueden durar varios años en suelos áridos (15).

El coumaphos puede ser usado en becerros lactantes, sin requerir que la leche sea descartada después del tratamiento. Es común que el coumaphos sea administrado a los bovinos de engorda. En Europa se utilizan dosis de 8-15 mg/kg de peso vivo. El coumaphos también es administrado al ganado lechero en forma de premezcla a dosis de 2 mg/kg/día por un periodo de 6 días (3).

### 5.6.3. Ivermectina

Son compuestos macrocíclicos de lactosa que se emplean en contra de una amplia variedad de nemátodos y parásitos artrópodos. Presentan efectos teratogénicos en animales de laboratorio, entre ellos ratas y conejos (15).

Es el resultado de la fermentación de *Streptomyces avermitilis*, obtenido por primera vez en 1979. Mas tarde se descubrió su potente actividad antihelmíntica. Se inicio su comercialización en medicina veterinaria en 1981 (28).

La ivermectina es producida a partir de la abamectina por reducción de la doble ligadura en la posición C<sub>22</sub>-C<sub>23</sub>, es un proceso que permite la formación de dihidroaivermectina B<sub>1a</sub> y dihidroaivermectina B<sub>1b</sub> (3).

La ivermectina es excepcionalmente eficaz en bajas cantidades contra nematodos y artrópodos en el ganado y ha sido usada para el tratamiento de endoparásitos y ectoparásitos en el ganado bovino y otras especies. Se administra de manera oral o parenteral, o en preparación pour-on a dosis que varían de los 0.2-0.6 mg/kg (3).

La ivermectina se manifiesta al estimular la liberación del ácido gammaaminobutírico (GABA) del parásito. Es un neurotransmisor inhibitorio de los estímulos nerviosos en la placa neuromuscular. Esta inhibición ocasiona parálisis e incluso la muerte del parásito y puede afectar la producción de huevecillos de este. Las limitaciones de estos medicamentos contra otros parásitos, como cestodos y trematodos (28).

Este fármaco es muy liposoluble y muy poco hidrosoluble, por lo que se puede aplicar por todas las vías, siendo las más recomendadas, la subcutánea, intramuscular y por derrame dorsal. Se administra de manera oral, o en preparación pour-on a dosis que varían de los 0.2-0.6 mg/kg. Solo exhibe efectos teratogénicos en ratas conejos y ratones (3, 28).

El medicamento es excretado por vía biliar, por lo que se detectan grandes cantidades en heces aunque también se excreta por orina y leche;

el posible efecto en la salud pública se debe a grandes cantidades de residuos del compuesto en productos de origen animal (28).

Las dosis empleadas en bovinos van de 200 mcg/kg por vía subcutánea y por vía oral cuando menos el doble. Solo exhibe efectos teratogénicos en ratas conejos y ratones (3, 28).

La administración subcutánea u oral a dosis de 0.3 mg/kg, los niveles residuales de ivermectina se presentaron en músculo, hígado, riñón y tejido graso son 39, 244, 62 y 201 ppb a 7 días post-dosis (3).

#### 5.6.4. Levamisol

El levamisol posee una alta actividad contra nematodos, pero no tiene actividad contra cestodos, trematodos, ni artrópodos (8).

Es el isomero levógiro del tetramisol. Desde el punto de vista fisicoquímico, se presenta como polvo microcristalino inodoro, muy soluble en agua y en metanol, y prácticamente insoluble en éter y acetona. La sal más utilizada es el clorhidrato. Esta forma levógira es muy soluble en agua y más eficaz que el tetramisol, y presenta menos toxicidad, en la forma de fosfato de levamisol. Es útil en la aplicación parenteral. Posee un espectro amplio contra vermes redondos en ovejas, bovinos, cerdos, caballos, perros, gatos y aves; es muy estable en condiciones normales de almacenamiento (28).

La administración oral o parenteral, el levamisol es rápidamente absorbido, sin embargo en la aplicación parenteral alcanza mayores concentraciones en sangre (3).

El efecto sobre el parásito en primera instancia se manifiesta por su acción colinomimética al estimular los ganglios nerviosos, lo cual ocasiona una contracción muscular permanente. Luego, se puede bloquear la función de la enzima fumarato reductasa, lo cual indica que este efecto se detecta solo cuando se acumulan grandes dosis del medicamento en el parásito, así, el efecto sobre este último será definitivo e irreversible. El fármaco es ineficaz contra cestodos y trematodos (28).

Entre los parásitos más importantes contra los que actúa el levamisol son: en abomaso (*Haemonchus*, *Trichostrongylus*, *Ostertagia*), intestinales (*Trichostrongylus*, *Cooperia*, *Nematodirus*, *Bunostomum*, *Oesophagostomum*) y gusanos pulmonares (*Dictyocaulus*) (12).

El levamisol se puede aplicar casi por cualquier vía desde donde se absorbe de manera rápida y eficaz, tanto en el tubo entérico como por la vía parenteral. Cuando se aplica por vía intramuscular o subcutánea, la biodisponibilidad del compuesto es tres veces mayor que cuando se administra por vía enteral, sobre todo a nivel de vías respiratorias, donde muestra magníficos resultados contra gusanos pulmonares. Cuando se administra por vía subcutánea alcanza valores plasmáticos máximos a los 30 minutos y a las tres o cuatro horas no se detecta en el plasma. Su distribución es muy buena y se elimina por vía urinaria (28).

En la actualidad cada día es más constante el uso de levamisol para aumentar la respuesta inmunitaria, efecto que se logra a la segunda exposición del antígeno. También es manifiesto cuando se aplican juntos el antígeno y el medicamento. El levamisol se distingue por su eficacia contra gusanos pulmonares y contra la mayoría de helmintos gastrointestinales, en particular formas adultas (28).

La dosis indicada es de 0.36 g-3.6g/lb de alimento. Se recomienda no sacrificar hasta 48 horas después del tratamiento. Sin embargo en la administración oral muestra residuos en músculo y grasa alrededor de 100 ppb después de tres días de la última aplicación, cinco días después de la última aplicación se han encontrado concentraciones de 100 y 300 ppb en hígado y riñón respectivamente (3, 12, 30).

#### 5.6.5. Fenbendazol

Es un antihelmíntico del grupo de los benzimidazoles, para el control de gusanos redondos, gusanos planos, es un polvo de color y sabor neutros, insoluble en agua. Este fármaco interfiere con la formación de glucosa, evitando su integración en forma de glucógeno y se inhibe también la degradación de glucógeno en el parásito, de tal forma que se altera la producción de energía. Se han detectado altas concentraciones de fenbendazol en el intestino de los parásitos, además de gran cantidad de medicamento en los conductos excretores y en su sistema nervioso. El efecto ovicida de este compuesto se basa en la alteración de la morfología de los huevos, ya que bloquea la eclosión de la larva. En el caso de *Fasciola hepática* también son afectados los huevos producidos por estos parásitos, impidiendo la formación del miracidio (3, 28).

Se absorbe por vías gastrointestinales solo una pequeña porción, alcanzando los máximos valores plasmáticos en un promedio variable de 6 a 30 horas (28).

La absorción del fenbendazol es más rápida en ruminantes que en animales monogástricos. Usualmente se aplica por la vía oral, por lo que solo se encuentran pequeñas cantidades en el hígado del metabolito 5-(4-hidroxifenil-tio) benzimidazol-2-carbamato de metilo y algunos otros metabolitos en cantidades muy pequeñas. La eliminación predominantemente es por la vía fecal (3, 28).

Aunque no se ha demostrado, los residuos pueden repercutir de modo desfavorable en los consumidores, por lo que se precisa tener precaución con ellos, en hígado de bovinos se han detectado 1.4 nanogramos (ng)/g después de 15 días de tratamiento; en los demás órganos, las concentraciones fueron inferiores a 0.1 ng/g. En otro estudio en ganado con tratamientos a dosis de 7.5 mg/kg, el fenbendazol mostró concentraciones en hígado de 1.29 ppm. No se han detectado efectos nocivos en hembras de alguna especie. La dosis indicada es de 7.5 mg/kg vía oral, sin embargo la dosis puede variar de 3 a 10 mg/kg (3, 28).

#### **5.6.6. Mebendazol**

El mebendazol es un fármaco empleado para el control de nematodos y gusanos planos, no produce efectos teratogénicos por sí mismo, pero el combinarse con algunas sustancias del organismo produce metabolitos que sí pueden llegar a ser teratogénicos (3).

Pertenece al grupo de los metil carbamatos. Es un polvo amorfo de coloración amarillenta de sabor agradable muy poco soluble en agua. Su efecto incluye gusanos planos y redondos. El mebendazol difiere en su forma de actuar de la mayoría de los benzimidazoles, debido a que éste no inhibe a la enzima fumarato reductasa. En cambio bloquea el paso de glucosa al parásito, parece ser que esto sucede en el intestino del parásito, donde el medicamento bloquea la acción de la tubulina que induce a la organización de los microtubulos citoplasmáticos (28).

En el caso de tenias (que son parásitos segmentados sin intestino), parece ser que existen gránulos secretores que están implicados en la formación y mantenimiento de las vellosidades del tegumento externo, mismas que proporcionan enzimas hidrolíticas y proteolíticas para la digestión extracelular y la absorción de nutrimentos (28).

Cuando el medicamento se administra por vía oral, se absorbe poco desde el rumen. Presenta ciclo enterohepático como todos los benzimidazoles. Es poco tóxico en animales y en el ser humano, aunque tiene efectos depresores sobre el sistema nervioso central a altas dosis (28).

A pesar de que la absorción es baja, el fármaco puede ser detectado hasta dos semanas después de haberse administrado.

Se emplea para controlar infestaciones parasitarias causadas por gusanos planos y redondos de los géneros *Moniezia*, *Trichostrongylus*, *Haemonchus*, *Ostertagia*, *Nematodirus*, *Cooperia*, *Oesophagostomum* (12).

Se recomienda emplearlo a dosis de 10 mg/kg de peso vivo (28).

Los residuos tóxicos hallados en hígado, riñón, músculo y grasa contenían 109, 103, 104 y 40 ppb respectivamente 48 horas después de la última dosificación (3).

### 5.6.7. Tiabendazol

Los benzimidazoles son un grupo de antihelmínticos, derivado de un núcleo simple de benzimidazol; incluye el tiabendazol y análogos del carbamato de benzimidazol (3).

Es de los más solubles en agua; se lanzó al mercado en el decenio de 1960 a 1970 y se usa en todo el mundo contra los parásitos gastrointestinales de los animales; tiene amplio espectro antinematódico. Este medicamento es eficaz solo contra parásitos adultos y algunas fases larvianas (28).

El tiabendazol se absorbe bien en el tubo digestivo y se distribuye a la mayor parte de los tejidos; se disuelve fácilmente el líquido ruminal, al desde donde se absorbe rápidamente, alcanzando su máxima concentración en sangre a las cuatro horas de aplicado, además de que son escasamente absorbidos a nivel gastrointestinal y lo poco que se absorbe manifiesta un ciclo hepático, el tiabendazol es rápidamente metabolizado en el hígado de los mamíferos y degradado a 5-dihidroxi-glucurónico, 5-hidroxi-tiabendazol-sulfato y 4-hidroxi-tiabendazol. En la mayoría de los casos es excretado el 90 % de la dosis en la orina y el 5 % restante en las heces, mostrando una alta cantidad de metabolitos; menos del 1 % restante de la dosis administrada se queda en los tejidos, parte del tiabendazol absorbido es hidroxilado y posteriormente conjugado; esto puede variar de acuerdo con la especie que se esté tratando y el vehículo, ya que éste puede aumentar o disminuir la tasa de absorción (3, 5, 28).

Los bovinos son la especie en la que mayores concentraciones se logran en sangre; esto se debe en parte a que el tránsito intestinal en esta especie es de 50 horas aproximadamente (28).

En la mayoría de los tejidos, se detectan residuos tóxicos menores de 0.005 mg/kg después de dos días, pero en algunos casos suelen detectarse hasta dos semanas después de la dosificación en cantidades de hasta 0.3 ng/g de tejido. Por ello se requiere un periodo de retiro del fármaco mínimo de dos semanas antes del sacrificio (28).

Es poco tóxico, aunque a dosis altas deprime ligeramente el sistema nervioso central; induce además náusea y vómito. Dosis altas repetidas inducen alteraciones del comportamiento anemia, hipocalcemia, uremia, en raras ocasiones producen la muerte (28).

Con base en el Tratado de Libre Comercio, en caso de los animales para el abasto que se exporten a los Estados Unidos, es necesario evitar todo residuo de este tipo de medicamentos (28).

Se emplea en el control de infecciones por gusanos redondos gastrointestinales de los géneros *Trichostrongylus*, *Haemonchus*, *Ostertagia*, *Nematodirus*, *Cooperia*, *Oesophagostomum* (12).

La dosis recomendada es de 66-110 mg/kg de peso vivo según la gravedad de la infestación, también es correcto emplearlo a dosis de 50-100 mg/kg de peso vivo (3).

Después de 6 días de la última dosis se han hallado concentraciones en hígado de 163 ppb, en músculo y grasa los niveles son indetectables, solo un día después de la última dosificación se pueden hallar concentraciones de 54 y 64 ppb de tiabendazol respectivamente (3).

Solo se ha reportado un caso en el que el tiabendazol se vio implicado en casos de embriotoxicidad y efectos teratogénicos (3).

## 5.7. POLIESTERES IONÓFOROS

Ese nombre es derivado por que afectan la permeabilidad de la membrana incrementando el transporte de iones y la función celular. Al administrarlos por vía oral, los poliesteres ionóforos regulan la función del cuerpo principalmente la digestión aumentando la conversión alimenticia y también impiden el desarrollo de las coccidias, sus efectos son particularmente contra los esporozoítos y merozoítos. Además de tener un papel importante en la medicina veterinaria por su acción como coccidiostatos, lo tiene también en la zootecnia al actuar como promotor del crecimiento, como preventivo para trastornos metabólicos como la cetosis y el timpanismo (28).

### 5.7.1. Monensina

Es un ionóforo monovalente obtenido de la fermentación de *Streptomyces cinnamonensis*. Perteneció al grupo de los compuestos conocidos como ionóforos carboxílicos o polietanos. Además de tener un papel importante en la medicina veterinaria por su función como anticoccidiostato y promotor del crecimiento. Es muy eficaz en el control de la coccidiosis en los becerros, se emplea en casos de cetosis en vacas, además de prevenir el timpanismo. Estos compuestos son activos en el transporte de cationes como sodio, potasio, y calcio, siendo la monensina en particular, de las más eficaces en el transporte de sodio al interior de las células (3, 28).

La palabra ionóforo significa "llevar iones" y se refiere a la acción de estos fármacos de ayudar a los iones, como el sodio y el potasio, a pasar por las membranas celulares. Esto rompe el equilibrio de las células, lo que ocasiona un consumo alto de energía para corregir el desequilibrio. Es muy activo en los días uno y dos de iniciada la infección. Parece ser que, después de que los esporocitos penetran la célula del huésped, sufren cambios metabólicos que los hacen sensibles al ingreso del fármaco (28).

El medicamento se administra por vía oral, desde donde se absorbe de manera errática pero en buena proporción. Es absorbido rápidamente en el tracto gastrointestinal, rápidamente distribuido y metabolizado, es excretado en la bilis y eliminado en las heces. Presenta bajo volumen de distribución. Su biotransformación se realiza a nivel tisular y hepático (3, 28).

Este grupo de fármacos además de tener el efecto como coccidiostato para el que fue creado, posee efectos que modifican la fermentación ruminal,

Como promotor de crecimiento en los rumiantes por ser un modificador de la fermentación ruminal, la monensina administrada en el alimento en el ganado reduce el consumo voluntario de alimento hasta en un 10 % (28)..

Actúa como modificador del pH ruminal incrementando la utilización del alimento en grano, forraje y pasto de buena calidad, este efecto se puede obtener sin riesgos de toxicidad cuando se va adaptando a el animal al ionóforo con base en dosis crecientes del fármaco. Ya modificada la fermentación ruminal, la acción puede durar de uno a dos meses después de la última administración del fármaco, lo cual aumenta la eficacia alimenticia de 3.5-3.7 % con una ganancia de peso de hasta 15 % en el ciclo, y puede elevarse más al usar paralelamente implantes hormonales con los que no se contraponen (28).

Los residuos en hígado se encuentran en promedio de 0.4 ppm a 12 horas después de aplicar la última dosis (3).

Las dosis recomendadas en bovinos a cebar son de 50, 100, 200 y 300 mg/kg por animal ; o de 20-30 g por tonelada de alimento (12; 27).

#### **5.7.2. Lasalocida**

Es un antibiótico ionóforo divalente obtenido de la fermentación de *Streptomyces lasaliensis*; constituye en producto en forma de cristal incoloro soluble en solventes orgánicos e insoluble en agua, únicamente en su preparación sódica es soluble en agua (28).

Es muy similar a la de sus congéneres, los ionóforos monovalentes; muestra afinidad por los iones de sodio y potasio, por lo que altera la permeabilidad de la membrana. Se aplica básicamente por vía oral desde donde se absorbe en forma errática; tiene un bajo volumen de distribución, se metaboliza en hígado por desmetilación y descarboxilación, se excreta por vía biliar y un poco por orina (28).

Tiene un amplio espectro anticoccídico y se utiliza ampliamente en la engorda de bovinos. En ganado de engorda se obtiene hasta un 18 % de aumento de eficacia alimenticia, parece ser más eficaz que la monensina por que disminuye el costo de alimentación, además de requerir hasta 30 % menos de alimento. Es prudente hacer notar que esta eficacia puede variar de acuerdo con la dieta; mientras más calidad en esta última, más eficacia y por tanto mayor ganancia de peso (28).

Se presentan efectos tóxicos si se exceden las dosis terapéuticas. Se presenta resistencia igual que con sus congéneres y no es de completo cruzada con los demás ionóforos (2).

Durante las primeras evaluaciones del Bovatec, en ganado estabulado el personal encargado de los estudios notó que los problemas de timpanismo disminuyeron considerablemente. De tal manera que descubrieron que el timpanismo crónico podría ser controlado administrando una cápsula gelatinosa conteniendo 1.5 g de lasalocida (Bovatec) (2).

En varios experimentos realizados en los Estados Unidos trabajando con ganado con fistula ruminal los efectos del lasalocida se extendieron por un periodo de 64 días sin presentar casos de timpanismo a dosis de 600 mg/1000 lb de peso (2).

Los ionóforos suelen prevenir también la acidosis. Inhiben selectivamente la acidosis láctica utilizando microorganismos presentes en el rumen. El cambio rápido de la dieta de los rumiantes de forraje a concentrado ricos en carbohidratos fermentables es una situación en la cual los animales inadaptados en consumir grandes cantidades de carbohidratos ricos en la dieta es causa de acidosis láctica. Aparentemente la lasalocida es más efectiva que la monensina para disminuir la incidencia de la acidosis láctica (2).

Las concentraciones de lasalocida en hígado son aproximadamente de 10 ppb, después de 7 días de tratamiento (3)

La dosis más efectiva para prevenir la acidosis láctica es de 1.3 mg/kg de peso (2).

5.8. Cuadro 7. CARACTERISTICAS PRINCIPALES DE LOS PROMOTORES DEL CRECIMIENTO

| Principio activo                | Clasificación           | Nombre comercial | Indicaciones   | Farmacocinética y farmacodinamia  | Dosis y vía de administración   | Retiro antes del sacrificio   | Toxicidad   |
|---------------------------------|-------------------------|------------------|--|---|---|---|---|
| Clembuterol                     | Anabólico beta-agonista | -                | Promotor del crecimiento, aumenta la conversión alimenticia, disminuye la cantidad de grasa corporal                 | Se absorbe en tracto gastrointestinal, actúa sobre receptores beta 1 y 2, de tejido adiposo y muscular, es excretado en orina y heces | 0.8 mcg/kg, aplicación vía oral   | Se han detectado residuos 14 días después de la última administración | En humanos se observan temblores musculares, palpitaciones cardíacas, nerviosismo, dolor muscular, disnea, náusea, vómito |
| Zilpaterol                      | Anabólico beta-agonista | Zimav            | Promotor del crecimiento, aumenta la eficiencia alimenticia  | Actúa sobre receptores beta 2, estimula la fosforilación de diversas proteínas intracelulares, se elimina por orina y heces           | 0.15 mg/kg, 125 g/ton de alimento balanceado, en los últimos 30 días de engorda   | 3 días  | -   |
| 17 $\beta$ estradiol-trembolona | Anabólico hormonal      | Revalor          | Promotor del crecimiento, aumenta la eficiencia alimenticia, en periodos de 70-90 días                               | La mayor cantidad de metabolitos es hallada en músculo, es metabolizada en hígado y eliminada por orina y heces                       | 8 pellets, que contienen 140 mg de trembolona, y 20 mg de estradiol, aplicación vía subcutánea en el tercio medio de la oreja | -   | El estradiol es la principal causa de cáncer de senos en la mujer   |
| -                               | -                       | Revalor G        | Promotor del crecimiento, aumenta la eficiencia alimenticia, al inicio de la engorda dura un periodo de 120-140 días | -   | 2 pellets, que contienen 40 mg de trembolona y 8 mg de estradiol, aplicación vía subcutánea en la oreja                       | -   | -   |
| -                               | -                       | Revalor H        | Promotor del crecimiento, aumenta la eficiencia alimenticia, al final de la engorda de 120-140 días                  | -   | 10 pellets, que contienen 200 mg de trembolona y 20 mg de estradiol, aplicación vía subcutánea en la oreja                    | -   | -   |
| Bezoato de estradiol-trembolona | Anabólico hormonal      | Sinovex plus     | Promotor del crecimiento, aumenta la eficiencia alimenticia, de los bovinos destinados a la engorda                  | -   | 8 pellets, que contiene 200 mg de trembolona y 28 mg de estradiol, aplicación vía subcutánea                                  | -   | -   |

**TESIS CON  
FALLA DE CUBRIMIENTOS**

## CARACTERÍSTICAS PRINCIPALES DE LOS PROMOTORES DEL CRECIMIENTO *(Continuación)*

| Principio activo                   | Clasificación      | Nombre comercial  | Indicaciones   | Farmacodinámica y farmacodinamia  | Dosis y vía de administración   | Retiro antes del sacrificio | Toxicidad   |
|------------------------------------|--------------------|-------------------|--|---|---|-----------------------------|---|
| Progesterona-benzoato de estradiol | Anabólico hormonal | Sinorex M         | Promotor del crecimiento, aumenta la eficiencia alimenticia, de bovinos machos           | La progesterona actúa principalmente en músculo, es metabolizada en hígado, eliminada principalmente en orina | 8 pellets, que contienen 200 mg de progesterona y 20 mg de estradiol, aplicación vía subcutánea en la oreja | -                           | -   |
| Acetato de megestrol               | Anabólico hormonal | MGA-100           | Promotor del crecimiento, aumenta la eficiencia alimenticia, suprime el estro en hembras | Es metabolizado en hígado eliminado principalmente en heces   | 0.25-0.50 mg/cabeza/día, aplicación vía oral  | 2 días                      | En humanos puede llegar a producir criptorquidismo y desórdenes testiculares  |
| Trembolona                         | Anabólico hormonal | Component T-H     | Promotor del crecimiento, aumenta la eficiencia alimenticia                              | Es hidrolizado, su principal metabolito se excreta en bilis y heces   | 10 pellets, que contienen 200 mg de trembolona, aplicación vía subcutánea en la oreja                       | -                           | No administrar a animales con tumores malignos  |
| Bolbonona                          | Anabólico hormonal | Equi-gan          | Promotor del crecimiento aumenta la eficiencia alimenticia                               | Se metaboliza en el sistema microsomal hepático   | 1.1 mg/kg, 1 ml-45 kg, aplicación vía intramuscular   | 20 días                     | -   |
| Dietilbesterol                     | Anabólico hormonal | Stilbesterol plus | Promotor del crecimiento   | -   | 10-20 mg/cabeza por día, aplicación vía oral  | -                           | Su uso está prohibido, produce cáncer en humanos  |
| Methadionona                       | Anabólico hormonal | Dinabol           | Anabólico promotor del crecimiento, aumenta la eficiencia alimenticia                    | Se une con la albumina, siendo la responsable de su acción anabólica,   | 500 mcg/kg de peso aplicación vía intramuscular o subcutánea  | -                           | En animales puede llegar a producir seborrea, vómito ocasional, no aplicar a animales con tumores                     |
| Nandrolona                         | Anabólico hormonal | Laurabolin        | Promotor del crecimiento, aumenta la eficiencia alimenticia                              | Se metaboliza en hígado, es eliminado en bilis orina y heces  | 1 ml-50 kg de peso  | 21 días                     | -   |
| Testosterona                       | Anabólico hormonal | Testosterone 200  | Anabólico promotor del crecimiento   | Es eliminada principalmente en orina  | 1.5 ml/animal   | 60 días                     | Su uso está prohibido en la Comunidad Europea   |
| Zeranol                            | Anabólico hormonal | Ralgro            | Promotor del crecimiento, aumenta la eficiencia alimenticia                              | Aumenta la producción de somatotropina, es excretado en bilis y en heces                                      | 3 pellets, que contienen 36 mg, aplicar vía subcutánea en la oreja  | -                           | En animales provoca edema en la vulva y ubre, crecimiento de los pezones en machos, retraso del desarrollo testicular |

## CARACTERÍSTICAS PRINCIPALES DE LOS PROMOTORES DEL CRECIMIENTO *(Continuación)*

| Principio activo | Clasificación              | Nombre comercial | Indicaciones   | Farmacocinética y farmacodinamia   | Dosis y vía de aplicación  | Retiro antes del sacrificio | Toxicidad  |
|------------------|----------------------------|------------------|--|--|--|-----------------------------|--|
| Bacitracina      | Antibiótico polipeptido    | BMD 110          | Reducción de abscesos hepáticos incrementa la ganancia de peso y mejora las características de la canal.                     | En sangre existe la posibilidad que actúe sobre el metabolismo   | 70 mg/cabeza/día o 250 mg por 5 días continuos, aplicación vía oral                        | 10 días                     | El uso excesivo de antibióticos se relaciona con la aparición del factor R     |
| Entromona        | Antibiótico macrólido      | Diperinodox      | Incrementa la eficiencia alimenticia, eficaz contra G <sup>+</sup>   | Se absorbe en intestino Se une a la unidad ribosomal 50 S, disminuye la capacidad del RNA  | 37 mg/cabeza/día, aplicación vía oral  | 5 días                      | -  |
| Neomona          | Antibiótico aminoglicosido | Neomix           | Promotor del crecimiento, coadyudante en enteritis bacterianas, eficaz contra <i>Proteus</i> , <i>Staphylococcus</i>         | No se absorbe en el tracto gastrointestinal, en donde ejerce un fuerte efecto contra la flora bacteriana   | 0.22-1.1 mg/kg/día o 70-140 g/ton  | 4 días                      | -  |
| Carbadox         | Quinosalimico              | Carbamix         | Promotor del crecimiento, coadyudante en problemas digestivos, tiene efectos contra <i>E. Coli</i> , <i>Salmonella</i>       | -  | 60 mg/kg, aplicación vía oral  | 30 días                     | -  |
| Olaquinodox      | Quinosalimico              | Aloca            | Promotor del crecimiento, coadyudante en problemas digestivos, tiene efectos contra <i>E. Coli</i> , <i>Salmonella</i>       | -  | 50 mg/kg aplicación vía oral   | 10 días                     | -  |
| Clortetraciclina | Tetraciclina               | Aureomona        | Promotor del crecimiento, reduce la diarrea bacteriana y la fiebre de embarque   | Se absorbe en estomago y de ahí se difunde a todo el cuerpo, la aplicación oral disminuye la fermentación ruminal, se eliminan por heces y orina | 100 mg/cabeza/día para animales con mas de 315 kg o 350 mg/cabeza/día, aplicación vía oral | 2 días                      | -  |
| Oxitetraciclina  | Tetraciclina               | Terramona        | Promotor del crecimiento, mejora la conversión alimenticia, reduce meteorismo y abscesos hepáticos                           | Se absorbe en estomago y de ahí se difunde a todo el cuerpo, la aplicación oral disminuye la fermentación ruminal, se eliminan por heces y orina | 75 mg/cabeza/día, aplicación vía oral  | 4 días                      | -  |
| Tiosina          | Antibiótico Macrólido      | Tylan            | Promotor del crecimiento, reduce abscesos hepáticos, eficaz contra G <sup>+</sup> y especial acción contra <i>Mycoplasma</i> | Interfiere con la formación de proteínas, afectando la subunidad ribosomal. 30 S, es eliminada en orina  | 8-10 g/ton de alimento o 68-90 mg/cabeza/día   | 5 días                      | -  |
| Amproliol        | Anticoccidico              | Amprocox 20      | Previene las coccidiosis causadas por <i>E. Bovis</i> , <i>E. zurnii</i>   | Se absorbe eficazmente por vía oral, se biotransforma por hidrólisis y se excreta por orina  | 227 mg/5kg de peso/21 días, o 454 mg/100días   | -                           | En bovinos llega a provocar aborto y signos neurológicos, o diarrea con sangre |

## CARACTERISTICAS PRINCIPALES DE LOS PROMOTORES DEL CRECIMIENTO (Continuación)

| Principio activo | Clasificación   | Nombre comercial | Indicaciones   | Farmacocinética y farmacodinamia  | Dosis y vía de aplicación  | Retiro antes del sacrificio | Toxicidad  |
|------------------|---|------------------|--|---|--|-----------------------------|--|
| Coumaphos        | Antiparasitario organofosforado                                     | Baymix           | Para el control de infestaciones de gusanos redondos gastrointestinales                                    | Inhibe la acetilcolinesterasa   | 0.0002 kg/45 kg de peso 6 días, repetir a intervalos de 30 días, aplicación vía oral | -                           | Posee efectos teratogénicos, carcinogénicos en animales                      |
| Fentendazol      | Antiparasitario del grupo de los benzimidazoles                     | Panacur 22%      | Para el control de gusanos planos y redondos gastrointestinales  | Interfiere con la formación de glucosa del parásito, se excreta en heces y orina                          | 7.5 mg/kg de peso, aplicación vía oral   | 3 días                      | Los residuos pueden repercutir en la salud humana aunque no se ha demostrado |
| Mebendazol       | Antiparasitario del grupo de los benzimidazoles                     | Mebecril         | Antiparasitario de amplio espectro   | Interfiere con la formación de glucosa del parásito, se excreta en heces y orina                          | 7.5 mg/kg de peso, aplicación vía oral   | -                           | -  |
| Tabendazol       | Antiparasitario del grupo de los benzimidazoles                     | Thabendazol      | Para el control de gusanos redondos gastrointestinales   | Se absorbe en tubo digestivo y en líquido ruminal, se excreta en heces, bloquea la producción de tubulina | 3-5 g/45 kg de peso, aplicación vía oral   | 3 días                      | En animales produce anemia, hipocalcemia, uremia                             |
| Ivermectina      | Antiparasitario del grupo de las lactonas macrocíclicas             | Ivermex 0.6%     | Para el control de gusanos redondos y parásitos externos   | Se manifiesta al estimular la liberación del ácido gammaaminobutírico, se excreta por vía biliar y orina  | 3-5 g/45 kg de peso vivo, aplicación vía oral  | 5 días                      | -  |
| Levamisol        | Antiparasitario del grupo de los amidazoles, actúa contra nematodos | Levaquen Tramsol | Para el control de gusanos redondos pulmonares y gastrointestinales  | Tiene acción colinomimética al estimular los ganglios nerviosos del parásito, es eliminado en orina       | 3-5 g/45 kg de peso, aplicación vía oral   | 3 días                      | -  |
| Lasalocida       | Antibiótico ionóforo  | Bovatec          | Promotor del crecimiento, mejora la conversión alimenticia, auxiliar en la prevención de coccidiosis       | Se absorbe en tracto gastrointestinal y excretado en bilis y eliminado en heces                           | 1.3 mg/kg, aplicación vía oral   | -                           | -  |
| Monensina s      | Antibiótico ionóforo  | Rumensin         | Promotor del crecimiento, promueve la alimentación, previene la acidosis, tympanismo, celosis, coccidiosis | Estimula la producción de propionato, se melaboliza en hígado y se excreta por vía biliar y por orina     | 20-30 g/ton de alimento balanceado   | -                           | No exceder la dosis indicada por que reduce el promedio de ganancia          |

Fuente: Fort Dodge Animal Health., 2001; Matsushima J.K., 1979; Rosenlein S., col., 2001; Sumano y col., 1997.

## 5.9. EFECTOS NOCIVOS EN LA SALUD PÚBLICA Y ANIMAL

Una de las principales preocupaciones en el uso de promotores del crecimiento en los animales y, por tanto en la cadena alimenticia para el consumo humano, es la presencia de sustancias ilegales en la carne (principalmente en hígado y riñones). En este sentido existen dos áreas de importancia para la salud humana: reacciones de hipersensibilidad y depresión en la flora benéfica humana (28).

En el caso de las reacciones de hipersensibilidad, se sabe de un número ilimitado de personas con hipersensibilidad a las penicilinas, su exposición a cantidades sumamente pequeñas de penicilina en los subproductos animales, producen un profundo efecto inmunitario. La posibilidad de que un medicamento llegue al consumidor depende de varios factores como tipo de fármaco involucrado, absorción, farmacocinética, intervalo de la administración de la última dosis hasta el sacrificio animal, tejido que se ha de consumir, grado de cocción de la carne, etcétera (28).

Al parecer el principal problema de los promotores es que no se respetan los tiempos señalados antes del sacrificio de los animales, sin dar la posibilidad de que se hayan eliminado en su totalidad, por lo que medicamentos como los antibióticos y los del grupo esteroideo se deben verificar cuidadosamente para establecer el grado de su concentración tisular por medio de inspecciones periódicas practicadas por los departamentos u oficinas responsables (28).

### 5.9.1. Resistencia bacteriana

Algunas enfermedades que se presentan en los animales también son producidas por los mismos agentes patógenos que las producen en los humanos. Estas infecciones son llamadas comúnmente zoonosis, pueden propagarse por contacto directo a través del consumo de productos animales contaminados, tales como leche sin pasteurizar, carne contaminada, causando problemas considerables en la salud pública. Las enfermedades zoonóticas, tales como la salmonelosis, puede llegar a no ser controlada eficientemente o eliminada, si la prevención y control no se lleva a cabo con los fármacos indicados (3).

En el informe de la "Task Force" de la Food and Drug Administration, en 1972, establece más claramente los riesgos potenciales del uso de los promotores del crecimiento en la alimentación animal. En él se concluía que los antibióticos, especialmente en pequeñas cantidades, favorecen la selección y el desarrollo singular y múltiple de la resistencia a los antibióticos y la aparición del factor R en animales que reciben valores

subterapéuticos o terapéuticos de antibióticos en el alimento, pueden servir como reservorio de resistencia a los antibióticos por bacterias patógenas y no patógenas; la estacionalidad de la resistencia, factor R de bacterias patógenas y no patógenas en los animales se ha incrementado y es atribuible al uso de los antibióticos; se han encontrado microorganismos resistentes a los agentes antibacterianos en la carne y en los productos cárnicos y también incrementándose la resistencia bacteriana a los antibióticos en el ser humano. Los factores R, constituyen una clase de plásmidos, que son elementos genéticos extracromosomales que llevan genes para la resistencia de uno o varios fármacos antibacterianos (3, 28).

Sin embargo, no todos los antibióticos tienen la misma capacidad como selectores del factor. En efecto, los estudios realizados hasta el presente apuntan en forma categórica hacia los antibióticos empleados en la terapéutica humana y veterinaria como potentes selectores, como las tetraciclinas y las sulfonamidas, premezclas con opciones terapéuticas como el cloranfenicol (ahora ya prohibido), el tianfenicol y el florfenicol, todos ellos usados de forma exagerada. En cambio, no existen evidencias hasta el presente de que la bacitracina, flavomicina y virginamicina puedan ser considerados fármacos peligrosos (28).

Las bacterias que han presentado resistencia y que han tenido difusión son *Salmonella* y *E. Coli*, sobre todo en los asentamientos rurales y en los trabajadores de rastros y sus familiares. Por otra parte, se ha observado que la carne preparada para consumo contiene gran número de bacterias entéricas que casi siempre tiene el factor R (28).

Cuando los fármacos son administrados para producir alimentos de origen animal, los residuos pueden aparecer en los alimentos comestibles como leche, huevo o carne. Los residuos ilegales en los productos de origen animal pueden ser evitados al usar protocolos para su uso y permitir que se lleven a cabo los periodos de retiro después del tratamiento y así evitar residuos tóxicos para el consumidor. Los fármacos ilegales, afectan al consumidor por que por que pueden producir perturbaciones toxicológicas, farmacológicas, microbiológicas, inmunológicas y enzimáticas (3).

Los fármacos de uso veterinarios, constituyen una clase de compuestos con diversos efectos útiles, no solo son agentes para mantener la eficiencia alimenticia, a través de promover o estimular el crecimiento y por sus beneficios anticoccidicos, según sea el caso, pero también se puede contar con ellos para proteger la salud humana de las enfermedades letales (3).

El desarrollo de la resistencia bacteriana en las poblaciones es extremadamente complejo. El origen de la resistencia a los fármacos puede

ser una causa no genética de resistencia a algunos antibacterianos que siempre están presentes en las poblaciones. De tal forma que, la mayor resistencia bacteriana surge como resultado de cambios genéticos y subsecuentemente procesos de selección por parte de los fármacos (3).

La resistencia antimicrobiana, se desarrolla como resultado de una mutación espontánea en un locus que controla la susceptibilidad para desarrollarla; la presencia de fármacos en los mecanismos de selección para suprimir organismos susceptibles, favorecen el crecimiento organismos mutantes resistentes. La resistencia extracromosomal se desarrolla por transducción, trasformación, conjugación, transposición y transferencia de los llamados factores R en bacterias aisladas (3).

Los factores R pueden desarrollar múltiples resistencias, facilitando el uso de un antibacteriano o varios antibacterianos para seleccionar la resistencia. Tal posibilidad existe principalmente entre fármacos que están relacionados químicamente, por ejemplo (polimixina B-colistina, eritromicina-oleandomicina, neomicina-kanamicina), pero también existen fármacos no relacionados como (eritromicina, lincomicina). En ciertas clases de fármacos, tal como las tetraciclinas y cefalosporinas, el núcleo activo del compuesto es similar entre muchos congéneres que producen resistencia cruzada. Otros antibacterianos tal como las fluoroquinolonas, se han mostrado solo resistencia derivada de un cromosoma (3).

Las condiciones que favorecen la resistencia son factores que son asociados con la repetición o una exposición larga a los antibacterianos a bajas dosis (3).

La resistencia también puede ser desarrollada indirectamente si se alteran fragmentos de proteína de una vía bioquímica usada por los antibióticos. Esto ocurre cuando el antibiótico esta presente en exceso de la concentración mínima inhibitoria. De ahí, la importancia de usar el nivel correcto de antibióticos y no bajos niveles que favorecen la aparición de genes mutantes (3).

La absorción de factores R es consecuencia de la absorción de agentes antimicrobianos que representan un alto riesgo a la salud humana. Esta absorción resulta en el desarrollo e incidencia de organismos tales como, *Salmonella*, *Escherichia coli*, *Campylobacter*, *Vibrio cholerae*, *Yersinia pestis*, *Shigella*, *Proteus* y *Pseudomonas aeruginosa*. Esos agentes pueden ser causa de enfermedades tales como, fiebre tifoidea, gastroenteritis infantil y cólera (3).

### 5.9.2. Efectos Indeseables de los anabólicos

Los consumidores están expuestos a varios niveles de hormonas endógenas en carne de bovino, en productos cárnicos y en otros productos derivados de animales, incluyendo leche y huevos. El nivel de exposición está determinado individualmente por los hábitos del consumidor, este varía de acuerdo a los niveles hormonales en la matanza de los animales (5).

Actualmente se están empleando nuevas técnicas para detectar residuos trazas de hormonas en productos cárnicos. El análisis por cromatografía de gases. Esta técnica detecta hasta 50 ppt (partes por trillón), de una pequeña porción de hígado y carne de bovino. Los análisis incluyen metabolitos conjugados (5).

Las posibles consecuencias de exposición diaria continua a hormonas, incluyen a los periodos más susceptibles y se encuentran en (útero y etapa prepuber).

El riesgo por contaminación de los alimentos con altas cantidades de hormonas que podrían estar presentes en carne, cuando se usan implantes hormonales impropiaemente. Éstos acumulan residuos que pueden acabar a en la dieta de una población grande o un solo individuo consumidor (5).

Las hormonas ejercen sus efectos diferentemente. Se han expresado preocupaciones que el estado actual no permite hacer una valoración de riesgo cuantitativo confiable con respecto al impacto de las hormonas, y particularmente 17 $\beta$ -estradiol, que es la hormona más usada para promover el crecimiento (5).

Todos los segmentos de la población humana y además los animales en los que se emplean anabólicos, son susceptibles a sufrir las consecuencias del empleo de fármacos en la engorda de ganado. Los nuevos datos publicados indican, que con bajas dosis de estrógenos naturales y sintéticos se obtiene un efecto negativo en el desarrollo normal de órganos sexuales secundarios en experimentos (5).

La exposición al 17 $\beta$ -estradiol es el factor de riesgo más consistente en cáncer de senos. Por consiguiente, cualquier exposición a través de las hormonas exógenas aumentan el riesgo para adquirir este tipo de cáncer, pero todavía no puede ser cuantificado. La valoración de la exposición requiere primeramente, cuantificar la variación fisiológica en la producción de la hormona durante la vida humana teniendo presente que estos niveles fisiológicos han sido asociados con cáncer, y secundariamente el conocimiento de las concentraciones hormonales en los alimentos (5).

Recientemente, nuevas técnicas de análisis inmunquímico, tales como; radioinmunoensayo, ensayo enzimático indirecto, ELISA; permiten la

cuantificación de niveles hormonales muy bajos, incluso debajo de esos niveles consideraron ser fisiológicos en la actualidad. Por consiguiente, en el futuro se exigirá validar y aplicar esta metodología, como algo confiable. Un aspecto relativamente reciente de esta investigación, indica que estos compuestos, en particular  $17\beta$ -estradiol, muestran una falta de correlación entre los productos estrogénicos y los efectos carcinogénicos de ciertos estrógenos (y sus metabolitos) ha llevado a la hipótesis que además hay efectos mediados por receptores de estrógenos y pueden contribuir a la producción de ADN perjudicial (5).

De las hormonas naturales las más empleadas en la producción animal son el  $17\beta$ -estradiol, progesterona y testosterona. El estradiol tiene un efecto genotóxico, además de la progesterona y testosterona. Algunos autores sostienen que la exposición dietética a las cantidades residuales de estradiol, progesterona y la testosterona, comprende un riesgo aceptable para el consumidor (5).

Otros anabólicos tales como el zeranol (ZER), trembolona (TB) y acetato de melengestrol (MGA), en estudios recientes muestran que pueden llegar a producir criptorquidismo, además de ser un factor de alto riesgo para desarrollar cáncer de células testiculares (5).

En estudios realizados en conejos, reflejan los efectos que podrían acarrear el uso de sustancias exógenas a los organismos de estos. Se presentaron casos de criptorquidismo en casos aislados, después de la exposición a TB o ZER. Para el caso de el acetato de MGA cuando es aplicado a machos disminuye el tamaño y peso testicular, caso contrario de la TB. A la revisión de la histología testicular, se observa disminución y degradación relativa del epitelio testicular, después de el tratamiento con acetato de MGA. Los resultados, indican que la exposición prenatal a hormonas sintéticas como el MGA, TB, o ZER pueden afectar la función reproductiva del macho (5).

### **5.9.3. Efectos de los $\beta$ -agonistas en la salud pública**

Actualmente, un problema en salud pública es el uso del clenbuterol en la engorda de animales, dando como resultado intoxicaciones por alimentos contaminados con este fármaco.

Es un medicamento usado a lo largo del mundo como broncodilatador para el tratamiento de asma. En Europa se utiliza como broncodilatador en humanos por vía oral a dosis bajas de 0.2 mcg/kg en pacientes con enfermedades crónicas pulmonares. En México se utiliza para el tratamiento del asma bronquial a dosis de 0.3-0.5 mg/kg de peso.

Las contraindicaciones incluyen pacientes que padecen desordenes cardiovasculares, diabetes e hipersensibilidad a los simpaticomiméticos. Las intoxicaciones se presentan cuando se aplican cuatro veces al día a razón de 10 mcg/kg (13).

Al parecer el clorhidrato de clenbuterol utilizado en la engorda de ganado, sin el debido control Sanitario o Normativo, al quedar residuos en los productos comestibles de los mismos y al consumirlos por los humanos puede ser causa grave de trastornos en el sistema cardiovascular, además los signos y síntomas incluyen temblores musculares, agitación, palpitaciones cardíacas, nerviosismo, cefalea, disnea, náusea, vómito y fiebre. El clenbuterol permanece en cantidades de 2-4 ppb en pacientes intoxicados después de haber consumido carne contaminada (13).

El consumo de 100 g de hígado contaminado contienen de 160 a 500 mcg/kg de clenbuterol, cuando la dosis indicada en los humanos es de 5 mcg/kg (13).

Para evitar los la comercialización de efectos indeseables del clenbuterol es necesario:

- Detectar e impedir el uso del producto denominado clorhidrato de clenbuterol en los animales.
- Prevenir, controlar y erradicar los efectos que causa el clenbuterol
- Prevenir riesgos para la salud humana (14).

## 5.10. MUESTREO EN ESTABLECIMIENTOS DE SACRIFICIO

Los procedimientos de colecta, empaque, registro de datos, documentación requerida y envío de casos al laboratorio aprobado, será responsabilidad directa del médico veterinario aprobado de cada planta. Se debe evitar contaminación y cambios en la composición o características físicas de las muestras, por lo que es importante llevar a cabo un adecuado manejo de las mismas (15).

Mensualmente se seleccionará un animal al azar, de acuerdo al sistema de números aleatorios indicado en el apéndice C de la NOM-004-ZOO-1994, de un lote que tenga identificado su origen, al que se le tomarán las siguientes muestras primarias: músculo, riñón, hígado y grasa señaladas en el apéndice A de la misma, las cuales deberán enviarse al laboratorio aprobado para su análisis. Las muestras iniciales serán tomadas y enviadas al laboratorio la primera semana del mes, las siguientes muestras se tomarán y enviarán en la segunda semana del mes correspondiente y así sucesivamente. El envío se debe realizar en un plazo no mayor de 48 horas posteriores a la colecta. Del lote seleccionado se elegirá un animal para proceder a la toma de muestras. Una vez obtenida la muestra, los tejidos se colocarán y envolverán individualmente en papel aluminio depositándose en una bolsa de polietileno transparente (plástico) (15).

Cada bolsa deberá identificarse con los siguientes datos:

- Tipo de órgano o producto
- Número de caso (animal o producto)
- Número de lote al que pertenece
- Fecha de colecta (15).

La muestra será colocada en otra bolsa de plástico transparente de la que se extraerá el aire residual, sellándola con cinta adhesiva o material análogo. La bolsa se colocará en una caja de unicel o metálica. Las muestras deberán ir acompañadas de refrigerantes o hielo seco, que se intercalará entre las bolsas, para conservarse en buenas condiciones durante el transporte. Una vez cerrada la caja, ésta deberá sellarse con cinta adhesiva o engomada, colocando sobre ésta el sello y/o firma del médico veterinario aprobado de la planta (15).

En la superficie de la caja se debe adherir una etiqueta con los siguientes datos del remitente:

- Planta de sacrificio o industrializadora-dirección con código postal
- Número de teléfono y fax
- Nombre del médico veterinario aprobado (15).

Asimismo, a los lados de la caja deberán incluirse las siguientes leyendas: "Manéjese con cuidado y manténgase en refrigeración".

Cada muestra deberá acompañarse del formato de identificación que le corresponda debidamente registrado, firmado y sellado. Las muestras después de colectarse y ser empacadas se enviarán al laboratorio aprobado para llevar a cabo los análisis, y su llegada al mismo no deberá exceder en ningún caso de 72 horas. En el establecimiento de sacrificio se mantendrá un juego de muestras de retención colectadas y empacadas, de igual forma que las muestras primarias. Las muestras de retención se deberán almacenar y conservar en congelación durante 15 días hábiles. El médico veterinario aprobado deberá contar con un registro de las muestras remitidas al laboratorio (15).

#### **5.10.1. Tipos de muestras para su envío al laboratorio**

##### **Carne**

- Canales enteras a medias canales: músculo diafragmático, es necesario tomar 0.5 kg de un solo animal.
- Partes frescas refrigeradas: tomar músculo de una sola mitad 0.5 kg incluyendo hueso.
- Partes congeladas a granel: tomar una muestra respectiva del envase seleccionado o tomar 0.5 kg de un músculo grande (15).

##### **Grasa**

- Grasa: tomar grasa de riñón, abdomen o subcutánea 0.5 Kg de un animal.
- Tejido adiposo: tomar porciones de igual tamaño de cuatro lugares en el envase, se deben tomar 0.5 kg (15).

##### **Hígado**

- Tomar el hígado entero o una porción suficiente para cumplir con el 0.5kg tamaño de muestra requerido (15).

##### **Riñón**

- Tomar uno o ambos riñones, o riñones de varios animales para cumplir con el tamaño de la muestra requerido. Sólo se obtendrá de un solo animal si el tamaño de la muestra cumple 0.25 kg con el límite menor (15).

En el caso de muestreo de  $\beta$ -agonistas, las muestras ante mortem deben ser de pelo, y post mortem de hígado, globo ocular y músculo (22).

## 5.10.2. IDENTIFICACIÓN DE MUESTRAS PARA ENVÍO AL LABORATORIO

### PROCEDENCIA

Establecimiento No. \_\_\_\_\_

Ubicación: \_\_\_\_\_

### IDENTIFICACION

Tipo de producto o tejido enviado: \_\_\_\_\_

Especie y sexo del animal que se colectó la muestra (si procede):

No. de lote: \_\_\_\_\_ No. de caso: \_\_\_\_\_

Clave de la muestra de retención: \_\_\_\_\_

No. de animales o unidades que integran el lote: \_\_\_\_\_

Fecha de obtención de la muestra: \_\_\_\_\_

Observaciones: \_\_\_\_\_

Fecha de envío de la muestra: \_\_\_\_\_

Nombre y firma del médico veterinario aprobado.

\_\_\_\_\_

Fuente: Apéndice "B" de la Norma Oficial Mexicana NOM-004-ZOO-1994.

### 5.10.3. PRUEBAS PARA LA DETECCIÓN DE RESIDUOS

Los diferentes elementos compuestos y familias químicas consideradas en esta Norma, presentan efectos nocivos relacionados con sus características estructurales, los cuales provocan daños potenciales por consumirlos en alimentos cárnicos que los contengan y que son:

- **Antibióticos:** estreptomycin, penicilina, tetraciclina, eritromicina, neomicina, cloranfenicol y sulfonamidas.
- **Bencimidazoles**
- **Hormonas:** dietilbestrol y zeranol.
- **Ivermectinas**
- **Organofosforados**
- **Agonistas beta-adrenérgicos:** bromobuterol, carbuterol, cimaterol, cimbuterol, clembuterol, isoproterenol, mabuterolde, mapenterol, araciprenaline, pirbuterol

(15, 16, 17, 18, 19, 20, 22).

#### 5.10.3.1. Análisis de becimidazoles

**Cromatografía de líquidos alta resolución:** Es una técnica analítica, que permite la separación física de dos o más compuestos, basada en la diferente distribución en dos fases, una de las cuales es estacionaria sólida o líquida y la otra móvil (16).

**Fundamento:** Este procedimiento se utiliza para la determinación de los residuos de bencimidazoles por cromatografía de líquidos alta resolución en fase reversa, con detector ultravioleta (16).

Los residuos que pueden determinarse son: el tiabendazol y su metabolito el 5-hidroxitiabendazol, el metabolito albendazol 2-amino sulfona, el benomilo en su forma hidrolizada activa (carbendazim), el oxfendazol, el mebendazol, el cambendazol y el fenbendazol; siendo la sensibilidad del método de aproximadamente 25 ppb, sobre la base de una muestra de 10 g (16).

El método aprovecha la naturaleza débilmente básica del núcleo de los bencimidazoles para lograr una extracción y limpieza efectiva. Una muestra de 10 g de tejido, se fortifica con el estándar interno, el 2-(nbutilmercapto) bencimidazol y se agita con sulfato de sodio granular, carbonato de potasio 4 M y acetato de etilo (16).

La mezcla se centrifuga y el sobrenadante líquido se transfiere a otro tubo. El volumen se reduce y se transfiere cuantitativamente a un tubo más pequeño con acetato de etilo y se evapora a sequedad; el residuo se disuelve en hexano (16).

La solución de hexano, es extraída con una solución de etanol-ácido clorhídrico 0.2 N y centrifugada; la capa de hexano se remueve y se descarta. Una alícuota de la fase acuosa se seca y el residuo seco se disuelve en la fase móvil para análisis por cromatografía de líquidos de alta resolución (HPLC). Los bencimidazoles son separados y cuantificados por HPLC con detector UV a 298 nm (16).

Para aquellas muestras donde los efectos de matriz, impiden el análisis satisfactorio por HPLC, se aplica una alícuota de la solución de etanol:HCl 0.2 N en una columna de extracción en fase sólida C2. Los bencimidazoles se eluyen con acetato de etilo; el eluato es evaporado y el residuo se disuelve en la fase móvil para inyección en la columna del HPLC (16).

#### 5.10.3.2. Análisis de organofosforados

**Cromatografía de gases:** Es una técnica analítica que permite la separación física de dos o más compuestos, basada en la diferente distribución en dos fases, una de las cuales es estacionaria sólida o líquida y la otra móvil, en fase gaseosa (18).

**Fundamento:** La cuantificación de residuos de plaguicidas organofosforados se realiza por cromatografía de gases con detector termiónico específico; el etilparatión se usa como estándar interno. El tejido se pesa en un tubo de centrifuga y se fortifica con el estándar interno; simultáneamente se prepara una muestra de recuperación que se fortifica con la mezcla estándar de trabajo. El tejido se mezcla, centrifuga y filtra; el filtrado se extrae con una mezcla de acetato de etilo-hexano, agitando y centrifugando. El extracto se concentra, se reconstituye a un volumen específico y se extrae con acetonitrilo. Una limpieza posterior se realiza con una mezcla de carbón, celite y óxido de magnesio por cromatografía en columna utilizando una jeringa Pasteur. El eluato se concentra, para análisis por cromatografía de gases. Por este procedimiento se analizan los siguientes organofosforados: diazinón, dioxatión, di-systón, metil paratión, etil paratión, malatión, fentión, metiltritión, DDVP, etión y fenitrotión (18).

#### 5.10.3.3. Análisis de antibióticos

**Fundamento prueba de la torunda:** La técnica se basa en la difusión del antibiótico desde una torunda o hisopo (prueba preliminar) o un cilindro vertical (prueba confirmatoria), que contiene un extracto del tejido a analizar, sobre una capa de agar solidificada, con una concentración conocida de una suspensión de esporas de un germen de prueba susceptible, depositada sobre una capa de medio de cultivo específico en una caja de Petri e incubada durante 24 horas a 37 ° C, para determinar la presencia de antibióticos por la formación de un halo de inhibición alrededor de la torunda o cilindro (19).

**Bioensayo:** Procedimientos y consideraciones generales. Este es un método confirmatorio, que permite conocer el tipo y concentración de los antibióticos detectados por el método preliminar de la torunda (19).

#### 5.10.3.4. Análisis de ivermectinas

La prueba a realizar es cromatografía de líquidos de alta resolución (mencionada anteriormente).

**Fundamento:** En este procedimiento, el analito se extrae del tejido hepático con iso octano y se limpia precipitando con baja temperatura los residuos extraños de la matriz. Con el reactivo derivatizante, se forma un derivado fluorescente, que se analiza por cromatografía de líquidos. El método también se aplica a músculo, riñón, grasa y plasma (17).

#### 5.10.3.5. Análisis de DES, ZER y taleranol

**Cromatografía de gases:** Es una técnica analítica que permite la separación física de dos o más compuestos, basada en la diferente distribución en dos fases, una de las cuales es estacionaria sólida o líquida y la otra móvil en fase gaseosa (20).

**Espectrometría de masas:** Es una técnica analítica que, mediante alto vacío, permite la fragmentación de una muestra en fase vapor, así como la separación y detección de los iones formados de acuerdo con su masa y su carga (20).

**Fundamento:** Este procedimiento emplea una extracción con solventes de tres fases a partir de hígado, usando una solución reguladora acuosa, acetonitrilo, diclorometano y hexano para remover efectivamente la mayoría de los triglicéridos y materiales altamente no polares, previo a la limpieza por columna.

Este paso previene la sobresaturación de la columna, lo que reduciría las recuperaciones y simultáneamente fracciona los compuestos en tres clases de polaridad. Para extraer el DES, ZERANOL y TALERANOL, se usa un cartucho de extracción que contiene una resina de intercambio aniónico fuertemente básica, con grupos amino cuaternarios en la forma de cloruro. El anión fenolato de estos compuestos tiene una gran afinidad por el cloruro de la resina a valores de pH arriba de 12.0. El extracto del tejido contenido en acetonitrilo, se concentra, se alcaliniza y el analito es intercambiado a la resina. Se realizan varios lavados con solvente, para remover las sustancias que interfieren. Un lavado con ácido acético acuoso al 5% permite la elución de una gran cantidad de materiales aniónicos interferentes previamente intercambiados a la resina. Posteriormente la columna se eluye con metanol acuoso al 25% para eliminar el ácido acético residual y el material remanente, antes de la elución final con metanol (20).

#### **5.10.3.6. Análisis de $\beta$ -agonistas**

Los métodos analíticos oficiales para la detección de  $\beta$ -agonistas, son cualquiera de los siguientes:

- Ensayo inmuno-enzimático.
- Cromatografía de gases.
- Cromatografía de líquidos de alta resolución.

(22).

#### 5.10.4. SANCIONES

El incumplimiento a las disposiciones contenidas en la presente Norma será sancionado conforme a lo establecido en la Ley Federal de Sanidad Animal y la Ley Federal sobre Metrología y Normalización (15).

Los fármacos prohibidos por la SAGARPA en su Norma Oficial NOM-061-ZOO-1999, son de los siguientes ingredientes activos y/o aditivos alimenticios en la formulación de productos alimenticios destinados para consumo por animales:

- Cloranfenicol en su modalidad de preventivo o terapéutico.
- Cristal violeta como fungicida en materias primas y producto terminado.
- Cumarina en saborizantes artificial.
- Pigmentantes sintéticos del grupo de los sudanes.
- Clmbuterol (21).

En el caso de  $\beta$ -agonistas, adicionalmente la presunción de un hecho ilícito, la Secretaría procederá a formular la denuncia correspondiente ante el Ministerio Público Federal (22).

La sanción Penal en caso de haber hecho un acto ilícito en relación a los  $\beta$ -agonistas, según la NOM-015-ZOO-2002:

- Amonestación,
- Pecuniaria,
- Decomiso de instrumentos, objetos y productos del delito,
- Suspensión de Derechos como Ciudadano y como Profesionista,
- Privación de la Libertad, Prisión Preventiva o Prisión Definitiva (14).

## 6. DISCUSIÓN

- Durante varios años ha sido práctica común el empleo de los promotores del crecimiento y de otros compuestos en la dieta de los bovinos. (Wayne, 1990) Mencionó que esta práctica se basaba en investigaciones, demostrando que, el empleo de dichos productos proporcionaba un beneficio económico a los ganaderos al mejorar el rendimiento de los animales, mejorando la utilización del alimento, reduciendo la incidencia de enfermedades entre otros trastornos. (Matsushima, 1979) Adicionalmente citó a los principales beneficios obtenidos por el empleo de estas sustancias al clasificarlos como: estimuladores del crecimiento o mejoradores del funcionamiento del organismo animal, aumentando la eficiencia alimenticia, así de esta forma incrementando el estado de salud general en el animal. Los resultados del consumo continuo de bajos niveles de antibiótico (65-100 mg/cabeza/día) mejoró las ganancias diarias de peso y de la eficiencia alimenticia del 2-5 % en ganado vacuno alimentado con dietas ricas en energía junto con una reducción significativa de la incidencia de abscesos hepáticos. En cambio, con el empleo de sustancias como los anabólicos se obtuvieron mejores ganancias de peso entre 10 y 15 % aumentando los índices de conversión de 7-10 %.
- (Baker y col; 1984) Este autor consideró como el grupo más importante de promotores del crecimiento a los poliésteres ionóforos. (Church, 2002) Recientemente denominó, a los aditivos más utilizados como mejoradores de la producción, a los siguientes grupos de fármacos agentes antibacterianos, las hormonas y los  $\beta$ -agonistas, para estimular la ganancia de peso y mejorar la eficiencia alimenticia en animales jóvenes, en etapa de crecimiento rápido.
- (European Comisión Health, 2002) Realizaron estudios acerca de los posibles efectos perjudiciales para los consumidores, en sus reportes mencionaron que los humanos están expuestos a varios niveles de hormonas endógenas y diversos fármacos en productos cárnicos y en otros derivados de los animales. El nivel de exposición está determinado individualmente por los hábitos del consumidor, este varía de acuerdo a los niveles hormonales en la matanza de los animales, señalan algunas de las consecuencias de estos residuos hormonales como un factor de riesgo más consistente en cáncer de senos y desordenes testiculares. Adicionalmente, (Botsoglou; y col; 2002) afirmó, que el consumo de pequeñas cantidades de antibióticos en los productos cárnicos puede llegar a ocasionar resistencia bacteriana. (Sumano y col; 1997) Mencionó que, al parecer el principal problema en el uso de promotores es que no se respetan los tiempos señalados antes del sacrificio de los animales.

## 7. CONCLUSIONES

- Con el uso continuo de los promotores del crecimiento incrementa las ganancias diarias de peso, en la mayoría de los casos sin afectar el consumo de alimento, además de que mejoran las conversiones alimenticias.
- Ayudan a la disminución de la incidencia de enfermedades bacterianas, parasitarias y metabólicas.
- La Organización Mundial de la Salud (OMS), ha analizado algunos fármacos que principalmente han sido encontrados en los productos alimenticios en general; antihelmínticos (febantel, fenbendazol), antimicrobianos (clortetraciclina, oxitetraciclina, y tetraciclina), un coadyudante en la producción (somatotropina bovina recombinante).
- Adicionalmente es necesario realizar investigaciones experimentales para probar todos aquellos casos que halla duda sobre sus efectos nocivos.
- Con su uso correcto se tendría la certeza de que pueden llegar a tener un buen término en el metabolismo animal y no dañar a la salud pública.
- Actualmente una alternativa que esta tomando relevancia para disminuir los riesgos de consumir productos cárnicos inocuos, es la producción de carne orgánica o ecológica, que tiene como objetivo principal la producción de alimentos saludables, de la mejor calidad nutritiva y sin contaminantes.

## 8. BIBLIOGRAFÍA

1. Arellano, S. H., 2002. Sustancias utilizadas en la alimentación de bovinos productores de carne. Memorias de la Cátedra Ciencia y Tecnología de la Carne. FESC. UNAM. Estado de México.
2. Baker, F. H., and Miller E., 1984. Beef Cattle Science Handbook. Westview Press. San Antonio Texas. Pág. 681-701.
3. Botsoglou, A. N., Fletouris, J. D. 2001. Drug residues in food. Pub. Marcel Dekker, Inc. New York. Pág. 95-860.
4. Church, D. C., 2002. Fundamentos de nutrición y alimentación de los animales. Ed. UTEHA Wiley. México. Pág. 60-63.
5. European Commission Health & Consumer Protection Directorate-General. 2002. Review of previous SCVPH opinions of 30 April 1999 and 3 May 2000 on the potential risks to human health from hormone residues in bovine meat and meat products. [www.eu.int/comm/food/fs/sc/scv/outcome\\_en.html](http://www.eu.int/comm/food/fs/sc/scv/outcome_en.html).
6. Garcés, Y. P., 2002. Uso del zilpaterol en la alimentación del ganado de engorda. Memorias de la Cátedra Ciencia y Tecnología de la Carne. FESC. UNAM. Estado de México.
7. Hanrahan, J. P., 1987. Beta-agonists and their effects on animal growth and carcass quality. In: Proc. of a seminar sponsored by the Commission of European Communities. Ed. J. P. Hanrahan, Elsevier Applied Science. London.
8. Hoechst Roussel Vet., 2000. Efecto de la Salinomicina sódica en sinergia con acetato de trembolona-17 $\beta$  estradiol, clorhidrato de zilpaterol, sobre la eficiencia productiva y características de la canal, de toretes desarrollados y finalizados en pastoreo rotacional suplementado en clima tropical. Tabasco. México.
9. Hoechst Roussel Vet., 2002. Uso de la methadionona en el ganado de engorda. Memorias de la Cátedra Ciencia y Tecnología de la Carne. FESC. UNAM. Estado de México.
10. Ley federal de sanidad animal. Diario Oficial de la Federación. México. 1993.

11. Ley Federal de Metrología y Normalización. Diario Oficial de la Federación. México. 1999.
12. Matsushima, J. K., 1979. Feeding beef cattle. Springer Verlag. Colorado University. Pág. 108-121.
13. Mitchell, G. A., and Dunnavan, G. 1998. Illegal use of  $\beta$ -adrenergic agonists in United States. J. Anim. Sci. United States. Pág. 208-211.
14. Muñoz, M. A. 2002. Aspectos Legales a cerca del uso del clenbuterol en la práctica de la Medicina Veterinaria. Memorias de la Cátedra Ciencia y Tecnología de la Carne. FESC. UNAM. Estado de México.
15. NOM-004-ZOO-1994; Control de residuos tóxicos en carne, grasa, hígado y riñón de bovinos, equinos, porcinos y ovinos. SAGARPA México. 1994
16. NOM-017-ZOO-1994; Análisis de benzimidazoles en hígado y músculo de bovino, equinos, porcinos, ovinos y aves por cromatografía de líquidos de alta resolución. SAGARPA. México. 1995.
17. NOM-020-ZOO-1995; Determinación de ivermectinas en hígado de bovinos, equinos, porcinos, ovinos y aves por cromatografía de líquidos de alta resolución. SAGARPA. México. 1995.
18. NOM-028-ZOO-1995; Determinación de residuos plaguicidas organofosforados, en hígado y músculo de bovinos, equinos, porcinos, ovinos, caprinos, cérvidos y aves por cromatografía de gases. SAGARPA. México. 1996.
19. NOM-032-ZOO-1995; Determinación de antibióticos en hígado, músculo y riñón de bovinos, equinos, porcinos, aves, caprinos y cérvidos por la prueba de la torunda y por bioensayo. SAGARPA. México. 1996.
20. NOM-034-ZOO-1994; Determinación de dietilbestrol, zeranol y taleranol en hígado y músculo de bovinos, equinos, porcinos, ovinos, aves, caprinos y cérvidos por cromatografía de gases-espectrometría de masas. SAGARPA. México. 1996.

21. NOM-061-ZOO-1999; Especificaciones zoosanitarias de los productos alimenticios para consumo animal. SAGARPA. México. 1999.
22. NOM-EM-015-2002; Técnicas para el control del uso de beta-agonistas en los animales. SAGARPA. México. 2002.
23. Rosentein, S., y col., 2001. Prontuario de especialidades veterinarias. 21 edición. Editorial PLM. México.
24. Ruiz, C. J. G., 2002. Farmacología del clenbuterol. Memorias de la Cátedra Ciencia y Tecnología de la Carne. FESC. UNAM. Estado de México.
25. Sánchez, M. J. M., 2002. Contaminación y residuos tóxicos en la carne de bovinos en México. Memorias de la Cátedra Ciencia y Tecnología de la carne. FESC. UNAM. Estado de México.
26. Secretaría de Desarrollo Agropecuario del Estado de México., 2002. Importancia de la producción de carne en el Estado de México.
27. Smith, D. J., 1998. The Pharmacokinetics, Metabolism, and Tissue Residues of  $\beta$ -adrenergic Agonists in Livestock. J. Animal Science. Pág. 173-194.
28. Sumano, H., y Ocampo, L., 1997. Farmacología Veterinaria, 2ª Edición. Mc Graw Hill Interamericana. México. Pág. 118-545.
29. Fort Dodge Animal Health., 2000. Vademecum Fort Dodge. México. Pág. 44-46.
30. Wayne P. T. Alimentación y nutrición del ganado vacuno para carne. 1990. Editorial Acribia. Zaragoza. España. Pág. 373-376.
31. World Health Organization. 1998. Toxicological evaluation of certain veterinary residues in food. Roma. Italy. [www.who.int/gb/EB-WHA/PDF/EF1051se35.pdf](http://www.who.int/gb/EB-WHA/PDF/EF1051se35.pdf)

## APÉNDICE

- Ley Federal de Metrología y Normalización (11).
- Ley Federal de Sanidad Animal (10).
- NOM-004-ZOO-1997; Control de residuos tóxicos en carne, grasa, hígado y riñón de bovinos, equinos, porcinos y ovinos (15).
- NOM-017-ZOO-1994; Análisis de bencimidazoles en hígado y músculo de bovino, equinos, porcinos, ovinos y aves por cromatografía de líquidos de alta resolución (16).
- NOM-020-ZOO-1995; Determinación de ivermectinas en hígado de bovinos, equinos, porcinos, ovinos y aves por cromatografía de líquidos de alta resolución (17).
- NOM-028-ZOO-1995; Determinación de residuos plaguicidas organofosforados, en hígado y músculo de bovinos, equinos, porcinos, ovinos, caprinos, cérvidos y aves por cromatografía de gases (18).
- NOM-032-ZOO-1995; Determinación de antibióticos en hígado, músculo y riñón de bovinos, equinos, porcinos, aves, caprinos y cérvidos por la prueba de la torunda y por bioensayo (19).
- NOM-034-ZOO-1994; Determinación de dietilbestrol, zeranol y taleranol en hígado y músculo de bovinos, equinos, porcinos, ovinos, aves, caprinos y cérvidos por cromatografía de gases-espectrometría de masas (20).
- NOM-061-ZOO-1999; Especificaciones zoonosanitarias de los productos alimenticios para consumo animal (21).
- NOM-EM-015-2002; Técnicas para el control del uso de beta-agonistas en los animales (22).