



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA  
DE MÉXICO**

---

**FACULTAD DE ESTUDIOS SUPERIORES  
CAUTITLÁN**

**EFFECTOS NOCIVOS DE RESIDUOS DE  
MEDICAMENTOS VETERINARIOS EN  
PRODUCTOS CÁRNICOS**

**T E S I S**

**QUE PARA OBTENER EL TITULO DE:  
INGENIERA EN ALIMENTOS**

**P R E S E N T A:  
ANA CECILIA DELGADO RODRÍGUEZ**

**ASESOR:  
QFI. LETICIA ZÚÑIGA RAMÍREZ**

**CUAUTITLÁN IZCALLI, EDO. DE MEX.**

**2005**



Universidad Nacional  
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

**Biblioteca Central**



**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.

Autorizo a la Dirección General de Bibliotecas de la UNAM a difundir en formato electrónico e impreso el contenido de mi trabajo recepcional.

NOMBRE: Ana Cecilia Delgado

Rodriguez

FECHA: 21- Septiembre -2005

FIRMA: 



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

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

ASUNTO: VOTOS APROBATORIOS
UNIVERSIDAD DE ESTUDIOS SUPERIORES CUAUTITLAN



DEPARTAMENTO DE EXAMENES PROFESIONALES

DR. JUAN ANTONIO MONTARAZ CRESPO
DIRECTOR DE LA FES CUAUTITLAN
PRESENTE

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:

Efectos nocivos de residuos de medicamentos veterinarios en productos cárnicos.

que presenta la pasante: Ana Cecilia Delgado Rodríguez
con número de cuenta: 9950938-3 para obtener el título de:
Ingeniera en Alimentos

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

ATENTAMENTE
"POR MI RAZA HABLARA EL ESPIRITU"

Cuautitlán Izcalli, Méx. a 5 de Septiembre de 2005

- PRESIDENTE Dr. José Francisco Montiel Sosa
VOCAL CFI. Leticia Zúñiga Ramírez
SECRETARIO CFB. María Virginia Oliva Arellano
PRIMER SUPLENTE MC. María Guadalupe López Palacios
SEGUNDO SUPLENTE MC. Enrique Martínez Manrique



## DEDICATORIAS Y AGRADECIMIENTOS

*Mamá*, por enseñarme a ser fuerte, a luchar por lo que quiero, por ayudarme a alcanzar esta meta y por estar a mi lado.

*Papá*, por tu incondicional apoyo, por tu gran paciencia y por tu gran esfuerzo.

*Hermano*, por ser mi más grande apoyo, mi mejor amigo, mi cómplice, mi confidente, por ser tan valiente y el mejor y más grande hermano del universo.

*Hermana*, por dejarme cuidarte, enseñarte y ayudarte siempre, por que siempre serás mi princesita, mi nena consentida y la mejor hermana del mundo.

*Luis Martín*, por regalarme un pedacito de eternidad, por llegar al fondo de mi corazón y al más pequeño rincón de mi alma.

*Los amo.*

*Lupita y Beatriz*, porque siempre se han sentido orgullosas de mí.

*Zara y Pau*, por ser las mejores amigas que pude haber encontrado, por su infinito cariño, por nuestros momentos, por sus abrazos y sus palabras de aliento, por estar siempre a mi lado y porque todavía nos falta un gran camino por recorrer juntas. Las quiero mucho.

*David, Luis, Ali, Juan Carlos, Mario, Paco, Jeka, Evelia, Eva, Mariela*, por su gran amistad, por los momentos de alegrías y de tristezas, por compartir parte de su vida conmigo. Siempre tendrán un lugar especial en mi corazón.

*Lety*, por aceptar ser mi asesora, por tu inmensa paciencia, por tu ayuda y por tu apoyo.

*Dr. Francisco Montiel, MC. Ma. Guadalupe López Palacios, QFB. María Virginia Oliva Arellano y MC. Enrique Martínez Manrique* por su gran conocimiento y sus buenos consejos.



## INDICE GENERAL

INDICE GENERAL.....	I
INDICE DE TABLAS.....	vi
INDICE DE FIGURAS.....	v
ABREVIATURAS.....	v
1. INTRODUCCIÓN.....	1
2. OBJETIVOS.....	6
3. ANTECEDENTES.....	7
4. GENERALIDADES.....	13
4.1 Hormonas.....	13
4.2 Antibióticos.....	14
4.2.1 Modo de acción de los antibióticos.....	15
4.2.2 Microorganismos productores de antibióticos.....	15
5. RESIDUOS DE MEDICAMENTOS VETERINARIOS EN ALIMENTOS.....	17
5.1 Hormonas.....	17
5.1.1 Hormonas anabólicas.....	18
5.1.1.2 Clasificación de los agentes anabólicos.....	20
5.1.1.3 Administración.....	21
5.1.1.4 Formulación.....	22
5.1.1.5 Uso y eficacia.....	23
5.1.2 Antitiroideos.....	24
5.1.3 Hormonas del crecimiento o somatotropinas.....	25
5.1.4 Estrógenos.....	26



5.1.4.1 Estrógenos naturales.....	26
5.1.4.2 Estrógenos xenobióticos y sintéticos.....	26
5.1.4.2.1 Estrógenos vegetales.....	26
5.1.4.3 Estrógenos de origen fúngico.....	28
5.1.4.4 Estrógenos de síntesis.....	29
5.1.5 Andrógenos.....	29
5.1.5.1 Andrógenos naturales.....	29
5.1.5.2 Andrógenos sintéticos.....	30
5.1.6 Progestágenos naturales y sintéticos.....	31
5.1.7 Efectos de los anabolizantes en la calidad de la carne.....	31
5.1.7.1 Mecanismo de acción.....	31
5.1.7.1.1 Efectos directos e indirectos de los andrógenos.....	32
5.1.7.1.2 Efectos directos e indirectos de los estrógenos.....	33
5.1.7.1.3 Progestágenos.....	34
5.1.8 Metabolismo y farmacocinética de los anabolizantes.....	34
5.1.9 Residuos en los alimentos.....	36
5.1.10 Efectos toxicológicos de los xenobióticos anabolizantes.....	37
5.1.11 $\beta$ -Agonistas o Agentes de reparto.....	39
5.1.11.1 Propiedades generales.....	40
5.1.11.2 Receptores adrenérgicos.....	41
5.1.11.3 Agonistas $\beta$ -adrenérgicos.....	42
5.1.11.4 $\beta$ -agonistas y crecimiento animal.....	43
5.1.11.5 Receptores $\beta$ -adrenérgicos.....	44
5.1.11.6 Mecanismo de acción.....	46
5.1.11.7 $\beta$ -Agonistas adrenérgicos y metabolismo.....	48
5.1.11.7.1 Factores que influyen en los efectos de los agonistas.....	49
5.1.11.7.2 Administración y empleo.....	49
5.1.11.7.3 Efectos de los $\beta$ -agonistas en las especies de abasto.....	51
5.1.11.7.4 Intoxicaciones por clenbuterol.....	53
5.2 Antibióticos.....	55
5.2.1 Antibióticos Inhibidores de la síntesis de la pared celular.....	55
5.2.1.1 Penicilinas.....	56



5.2.1.2	Cefalosporinas.....	57
5.2.2	Antibióticos inhibidores de la función ribosómica.....	57
5.2.2.1	Tetraciclinas.....	57
5.2.2.2	Eritromicina.....	58
5.2.3	Aminoglucósidos.....	59
5.2.3.1	Estreptomina.....	59
5.2.3.2	Neomicina.....	59
5.2.3.3	Gentamicina.....	59
5.2.4	Antibióticos como promotores del crecimiento.....	60
5.2.5	Origen de la resistencia bacteriana.....	62
5.2.6	Como actúan los antibióticos al funcionar como promotores del crecimiento animal.....	64
5.2.7	Aplicación de los antibióticos como promotores del crecimiento a pollos.....	65
5.2.7.1	Tipo y concentración de los antibióticos empleados en la alimentación de aves.....	65
5.2.8	Aplicación de los antibióticos como promotores del crecimiento de cerdos.....	66
5.2.8.1	Tipo de antibiótico y concentraciones empleadas.....	66
5.2.9	Efectos de los antibióticos agregados a la alimentación de animales rumiantes.....	68
5.2.10	Antibióticos en la alimentación de animales lecheros (vacunos).....	68
5.2.11	Antibióticos en la alimentación de animales para carne (vacunos).....	69
5.2.12	Antibióticos en la alimentación de ovinos.....	69
5.2.13	Efectos del uso prolongado de antibióticos en la dieta de los animales.....	69
5.2.14	Productos alimenticios y antibióticos.....	70
6.	LEGISLACIÓN.....	71
6.1	Normas del Códex.....	71
6.2	Aspectos de la salud pública.....	75
6.3	Control de residuos.....	80





6.3.1	Explotaciones ganaderas y animales vivos.....	81
6.3.2	Vigilancia del sacrificio y carnicación.....	82
6.3.3	Inspección del almacenamiento, distribución y venta.....	83
6.3.4	Medidas complementarias.....	83
6.4	Plan nacional de investigación de residuos.....	85
6.4.1	Sistemas de investigación de residuos.....	87
7.	DISCUSIONES.....	88
8.	CONCLUSIONES.....	90
9.	ANEXOS.....	91
10.	REFERENCIAS.....	111

#### INDICE DE TABLAS

• Tabla 1.	Agentes anabólicos.....	20
• Tabla 2.	Esteroides y no esteroides.....	21
• Tabla 3.	Agentes anabólicos utilizados en animales domésticos.....	22
• Tabla 4.	Efecto de esteroides hormonales en relación con el sexo y la edad de ganado vacuno.....	24
• Tabla 5.	Derivados de la isoflavona.....	27
• Tabla 6.	Aumento (en porcentaje) del rendimiento de las especies de abasto tratadas con $\beta$ -agonistas.....	50
• Tabla 7.	Contenido de clenbuterol de diversos órganos bovinos.....	51
• Tabla 8.	Síntomas de la intoxicación por consumo de hígado con clenbuterol....	53
• Tabla 9.	Personas intoxicadas con clenbuterol en México.....	54
• Tabla 10.	Antibióticos que alteran la pared celular.....	56
• Tabla 11.	Nombre comercial, componente químico y aprobación por la FDA de los estimulantes anabólicos del crecimiento en E.U.A.....	76
• Tabla 12.	Límites de residuos anabólicos en productos cárnicos permitidos por el USDA.....	77
• Tabla 13.	Producción diaria de estrógenos en humanos.....	78



- Tabla 14. Contenido de estrógenos en el músculo del ganado vacuno..... 79
- Tabla 15. Niveles diarios aceptados para el consumo de agentes promotores del crecimiento para humanos ..... 79

### INDICE DE FIGURAS

- Figura 1. Derivados de Isoflavona y derivados del cumestano..... 27
- Figura 2. Formulas de la ariletanolamina, de algunos  $\beta$ -agonistas, y de los mediadores fisiológicos, noradrenalina y adrenalina..... 39
- Figura 3. Muestra el mecanismo de acción de los  $\beta$ -agonistas..... 42
- Figura 4. Estructura de un receptor  $\beta$ -adrenérgico..... 44
- Figura 5. Estructura química de la Tetraciclina..... 58
- Figura 6. Estructura química de la Gentamicina..... 60

### ABREVIATURAS

- ADN : Ácido desoxirribonucleico
- ATP: Adenosin trifosfato
- cAMP: Adenosin monofosfato cíclico
- BPMV: Buenas prácticas en el uso de medicamentos veterinarios
- CCRVDF: Comité del Códex sobre los residuos de drogas veterinarias en los alimentos
- CE: Comunidades europeas
- CEE: Comunidad económica europea
- CNA: Consumo nacional aparente
- DES: Dietilestilbestrol
- ECA: Eficiencia de la conversión alimenticia
- ECP: Eficiencia de conversión del pienso
- FARAD: Banco de datos animal de la evitación del residuo del alimento.
- FAO: Organización de las Naciones Unidas para la Agricultura y la Alimentación



- **FDA:** Administración de Alimentos y Medicamentos
- **GPV:** Ganancia de peso vivo
- **GTP:** Trifosfato de guanina
- **HC:** Hormona del crecimiento
- **HEX:** Hexestrol
- **IDA:** Ingesta diaria admisible
- **INEGI:** Instituto nacional de estadística, geografía e Informática
- **JECFA:** Comité de expertos del empalme FAO/WHO sobre los aditivos alimenticios
- **LMR:** Límite máximo de residuos
- **MGA:** Acetato de melengestrol
- **NSEO:** Nivel farmacológico sin efectos observables
- **OMS:** Organización mundial de la Salud
- **OSD:** Órgano de solución de diferencias
- **PCB:** Bifenil policlorados
- **SAGARPA:** Secretaría de Agricultura, Ganadería, Desarrollo Rural, Pesca y Alimentación
- **SHBG:** Globulinas ligantes de hormonas sexuales
- **TBA:** Acetato de trembolona
- **UE:** Unión Europea
- **USDA:** Departamento de agricultura de Estados Unidos



## 1. INTRODUCCIÓN

En los años setenta, la preocupación sobre el destino de la humanidad se centraba en el análisis de las estadísticas de producción agrícola y ganadera, que dejaban ver la incapacidad de los sistemas de producción para alimentar a una población que en treinta años se duplicaría, con una superficie agrícola mermada por la explosión demográfica. Concluyendo que las guerras futuras serían por la disputa de los alimentos.

En nuestros días podemos aseverar que esa reflexión estuvo equivocada, no porque la evaluación del incremento poblacional o las estadísticas de la producción de alimentos estuvieran mal calculadas, sino por no contemplar que los avances tecnológicos en la producción animal incrementarían significativamente la disponibilidad de alimentos, al grado de poder asegurar en nuestros días que el hambre en el mundo no es un problema de producción, sino de comercialización. (García, 2002)

La carne, por sus características, es un alimento de gran importancia para la alimentación humana. Su consumo siempre se ha asociado al nivel de desarrollo económico, de modo que a mayor cantidad de carne consumida, más alto es el nivel de calidad de vida o índice de riqueza atribuidos a una población. (Velazco, 2001)

Esta consideración ha llevado, durante la segunda mitad del siglo XX, a una mayor apetencia por el consumo de carne y, como consecuencia, a incrementos de la producción basados en nuevos métodos de cría intensiva del ganado. Estos métodos han favorecido la aparición de nuevos riesgos: un cambio en el tipo de alimentación del ganado que ha primado los índices de conversión, pero no su calidad sanitaria; un mayor hacinamiento del ganado en las explotaciones y en los medios de transporte que ha favorecido la difusión de agentes patógenos entre los animales; o el empleo, muchas veces indiscriminado, de sustancias de acción farmacológica, tanto para usos terapéuticos como por su acción promotora del crecimiento, entre otros. (Sanz, et al., 2001)

El gran desarrollo alcanzado en las últimas décadas por la producción animal en los países industrializados ha ido paralelo con los avances y logros conseguidos por las ciencias que le sirven de base:



- **Genética:** Mediante la práctica de usar esquemas de cruzamientos para producir animales superiores, así como el impulso dado por la biología molecular.
- **Reproducción:** Por medio de técnicas de reproducción asistida que acortan intervalos generacionales y permiten un mayor avance genético.
- **Hormonales:** Mejoran la retención de nitrógeno, haciendo más eficiente a la célula muscular en la síntesis de proteína (anabólicos esteroides).
- **Transgénesis:** Mediante la alteración de la base genética por la inserción de genes.
- **Técnicas inmunológicas:** Evidencia experimental sugiere que se puede alterar la identidad de células o redirigir el sistema hormonal para el control del metabolismo y el crecimiento.
- **Alimentación:** La nutrición animal ha evolucionado significativamente, desarrollando productos alimenticios sintéticos de muy alta digestibilidad, que han permitido satisfacer las necesidades nutricionales de parámetros de producción superiores.

En los países miembros de la Unión Europea (UE) cada año son más los animales explotados en régimen intensivo o semiintensivo. La mayor densidad de animales por explotación que ello conlleva, ha ido acompañada de una disminución del número de granjas o explotaciones pero no de los rendimientos por animal (carne, leche, y huevos) que han seguido creciendo. Ello ha sido posible gracias a cinco factores fundamentales:

1. La selección de razas sarcopoyéticas<sup>1</sup> y lecheras genéticamente mejoradas.
2. Un mejor control de las enfermedades animales.
3. La disponibilidad de mejores piensos y de técnicas de racionamiento por ordenador.
4. Mejores alojamientos animales y técnicas de manejo animal más racionales.
5. Empleo de productos farmacológicos y promotores del crecimiento, tanto naturales como xenobióticos.

---

<sup>1</sup> Sarcopoyéticas: Razas especializadas en producir carne. (San. B., 1995)



Otro factor que ha influido mucho en la moderna producción animal ha sido el creciente rechazo de la grasa en la dieta humana por un sector importante de la población de los países desarrollados que demanda alimentos magros o sin grasa, en unos casos por la mala información pues se considera a la grasa animal, responsable de ciertas enfermedades degenerativas y cardiovasculares, y en otros porque la moda impone el mimetismo de la belleza y esbeltez de las modelos de pasarela. De otra parte la mayoría de los consumidores siguen demandando carnes tiernas, jugosas, magras y rosadas. (Sanz et. al., 2001)

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

La carne como alimento es una excelente fuente de aminoácidos esenciales y, aunque en menor medida, también de ciertas vitaminas (principalmente del grupo B) y minerales. Entre estos últimos cabe destacar el hierro, no tanto por su concentración, sino por su mayor disponibilidad. (Valencia, 2001)

Existe, no obstante, cierta controversia sobre los efectos negativos de una dieta rica en carne sobre la salud, básicamente porque la carne no contiene fibra, y en su grasa predominan ácidos grasos insaturados. Por ello, se ha sugerido que un elevado consumo de carne puede asociarse con el padecimiento de enfermedades cardiovasculares, hipertensión e incluso con algunos tipos de cáncer.

La ingestión elevada de ácidos grasos saturados, como el láurico, mirístico o palmítico, que se encuentran en relativamente altas concentraciones en la grasa de los animales, se ha relacionado con el incremento de los niveles de colesterol de la sangre y, por tanto, en un mayor riesgo de muerte por enfermedades cardiovasculares.

Otro de los riesgos asociados a una dieta rica en proteínas es un incremento en los niveles sanguíneos de ácido úrico, aunque en este caso los factores hereditarios parecen jugar un papel importante. También debido al aporte proteico pueden producirse determinadas alteraciones congénitas del individuo, que afectan los mecanismos de digestión y absorción de determinados aminoácidos esenciales. Muchos fármacos, especialmente antibióticos y hormonas, tienen además otros efectos que



influyen de forma positiva en el engorde del ganado. La utilización de estos fármacos para estas finalidades es ilegal. (Alonso J., 2001)

La utilización de determinadas hormonas sí está permitida en otros países, como en Estado Unidos. Esto dificulta las transacciones comerciales entre ambos mercados. En Europa, ocasionalmente se detecta el uso fraudulento de estos compuestos.

Los  $\beta$ -agonistas son un grupo de sustancias anabolizantes muy utilizado en los últimos años y de los que actualmente existen auténticas redes encargadas de comercializarlos a través del mercado negro. Su representante más conocido es el clenbuterol. Éste ha causado algunos brotes de Intoxicación por consumo de hígado de bovino. No obstante, sus niveles en el músculo son muy bajos, por lo que es difícil que se produzca una intoxicación por consumo de carne. No obstante, no se conoce bien el efecto a largo plazo de la ingestión de pequeñas dosis. La detección de su uso no es sencilla, aunque es posible intuirlo por la "excesiva" musculación que presentan algunos de los animales tratados. (Serrano, 2002)

El empleo indiscriminado de antibióticos en los animales es también un grave problema, no sólo por las consecuencias toxicológicas directas que supone su presencia residual sobre algunos consumidores, sino también por el incremento cada vez más patente de microorganismos patógenos resistentes. Entre los grupos encontrados con mayor frecuencia en la carne destacan las tetraciclinas, neomicina,  $\beta$ -lactámicos y quinolonas. (Rivar, 1996)

Para detectar la presencia de estos y de otros residuos, como dioxinas, bifenil policlorados (PCB) o metales pesados en la carne, se han iniciado en los países de la UE los llamados Planes Nacionales de Residuos. Estos implican la toma y el envío a laboratorios de referencia de todas las muestras sospechosas y de un cierto número de muestras tomadas aleatoriamente. Los anabolizantes son, precisamente, el grupo de residuos detectados con mayor frecuencia en estos planes, seguidos de los antibióticos. El resto de contaminantes aparecen en mucha menor frecuencia. (Sanz et al., 2001)

Para minimizar al máximo los riesgos, es necesario que tanto productores como consumidores conozcan su origen y su naturaleza.



Estas observaciones y muchas otras, ampliamente reportadas en la literatura, indican la importancia de conocer los riesgos en la salud humana que implica utilizar productos químicos en la alimentación animal.





## 2. OBJETIVOS

### Objetivo General.

Realizar una investigación actualizada de los medicamentos veterinarios (hormonas y antibióticos) utilizados en animales de granja, para conocer el riesgo que representan en la salud humana el consumo de productos cárnicos.

### Objetivo Particular 1.

Establecer las principales hormonas utilizadas en animales de granja, mediante la investigación y recopilación bibliográfica, hemerográfica y en direcciones electrónicas, para conocer los principales residuos en la carne.

### Objetivo Particular 2.

Establecer los principales antibióticos utilizados en animales de granja, mediante la investigación y recopilación bibliográfica, hemerográfica y en direcciones electrónicas, para conocer los principales residuos en la carne.

### Objetivo Particular 3.

Analizar de acuerdo a los residuos de hormonas y antibióticos utilizados en la alimentación animal, el riesgo que estos representan en la salud humana.

### Objetivo Particular 4.

Conocer la normatividad y legislación que regula el nivel de uso de residuos de hormonas y antibióticos en alimentos de origen animal.



### 3. ANTECEDENTES

La inquietud de los consumidores europeos por el uso de hormonas para estimular el crecimiento del ganado aumentó ininterrumpidamente durante el decenio de 1970 como resultado de la utilización ilegal de dietilstilbestrol, conocido comúnmente como DES en la producción de carne de ternera en Francia, así como de casos de adolescentes, particularmente en Italia, que según se había informado experimentaban irregularidades hormonales, y en los que se sospechaba de la carne de ternera como posible causa. <sup>(Rabito, 2002)</sup>

Las organizaciones de consumidores europeos declararon un boicot de la carne de ternera, y el mercado de ésta se vio gravemente afectado. El 20 de septiembre de 1980, el Consejo de Ministros (Agricultura) de las CE adoptó una declaración en favor de la prohibición del uso de estrógeno y expresó su apoyo al principio de una mayor armonización de la legislación sobre los medicamentos veterinarios y de un mayor control sobre la cría de animales, tanto en la base de la producción como en la del sacrificio.

El 31 de octubre de 1980, la Comisión de las Comunidades Europeas (CE) propuso legislación encaminada a prohibir el uso de todos los productos hormonales, salvo con fines terapéuticos. Esta propuesta se amplió posteriormente el 6 de enero de 1981. De acuerdo con éstos se permitiría el uso controlado de los tres productos hormonales naturales para fines terapéuticos y zootécnicos y se introducirían diversas medidas de control de la producción y manipulación de tales productos, junto con propuestas sobre ensayos en animales. El 13 de febrero de 1981, el Parlamento Europeo adoptó el "Informe Nielsen" por el que se aprobaban las propuestas de la Comisión. El Comité Económico y Social de las CE hizo suyas las propuestas en febrero de 1981. No obstante, tres Estados miembros de las CE (Bélgica, Irlanda y el Reino Unido) deseaban que las tres hormonas naturales siguieran estando disponibles para fines terapéuticos y como agentes estimulantes del crecimiento, e Irlanda y el Reino Unido argumentaron también en favor de que se mantuviesen las hormonas sintéticas trembolona y zeranol. Además, terceros países, entre ellos Argentina, Australia, Canadá, Estados Unidos, Nueva Zelanda y Sudáfrica, también plantearon cuestiones



relativas a las repercusiones de cualquier prohibición sobre sus exportaciones a las Comunidades Europeas. (SICE, 1998)

El 31 de julio de 1981 el Consejo de Ministros de las CE adoptó su primera Directiva sobre la materia (81/602/CEE). En la misma, y con respecto a cinco de las hormonas examinadas (todas salvo el acetato de mehengestrol (MGA)) el Consejo daba instrucciones a la Comisión de que suministrara, no después del 1º de julio de 1984, un informe sobre la experiencia adquirida y sobre los adelantos científicos, acompañado, si fuese necesario, de propuestas en las que se tuviesen en cuenta tales adelantos. De conformidad con ello, la Comisión estableció un Grupo Científico sobre los Agentes Anabólicos en la Producción Animal, presidido por el Profesor G.E. Lamming (el "Grupo Lamming"). La cuestión de que debía ocuparse el Grupo era la siguiente:

Si tiene algún efecto perjudicial para la salud el uso en animales, con fines de engorde, de las siguientes sustancias: 17  $\beta$ -estradiol, testosterona, progesterona, trembolona y zeranol. (SICE, 1998)

El 22 de septiembre de 1982 el Grupo Lamming emitió un Informe provisional (el "Informe Lamming"). En éste se llegaba a las siguientes conclusiones:

El Grupo de Trabajo Científico opina que el uso de 17  $\beta$ -estradiol, testosterona y progesterona y de aquellos derivados a partir de los cuales se obtiene fácilmente el compuesto original por hidrólisis tras su absorción en el lugar de aplicación, no presentaría efectos perjudiciales para la salud de los consumidores cuando esas sustancias se utilicen en condiciones apropiadas como estimulantes del crecimiento de los animales de explotación.

La evaluación de los datos relativos a la "trembolona" y al "zeranol" reveló que aún faltan algunas informaciones sobre la concentración hormonal de efecto nulo y la toxicología de estos compuestos.

El Grupo de Trabajo Científico estima necesario contar con Información adicional antes de poder llegar a una conclusión definitiva con respecto a la trembolona y al zeranol.

El Comité Científico Veterinario de las CE emitió su dictamen sobre el Informe Lamming el 9 de noviembre de 1982, y después lo hicieron otros dos Comités de las Comunidades Europeas, el Comité Científico sobre Nutrición Animal, el 17 de



noviembre de 1982 y el Comité Científico sobre Productos Alimenticios, el 4 de febrero de 1983. Los Comités mencionados apoyaron las conclusiones y recomendaciones del Informe Lammimg, pero destacaron la necesidad de adoptar disposiciones relativas al establecimiento de programas apropiados para el control y la supervisión del uso de los agentes anabólicos, en relación, en particular, con las instrucciones de uso, los programas de vigilancia y los métodos de análisis.

En enero de 1984, la Comisión pidió a un grupo de expertos del Comité Científico sobre los Agentes Anabólicos de las CE que examinase la información relativa a la trembolona y el zeranol. El 12 de junio de 1984, la Comisión publicó una propuesta de Directiva del Consejo modificatoria de la Directiva 81/602/CEE, en la que se contemplaba el uso controlado de las tres hormonas naturales como estimulantes del crecimiento y se proponía reexaminar la prohibición de las dos hormonas sintéticas después de que se hubiese concluido su evaluación científica.<sup>(CEE, 1981)</sup> No obstante, el Parlamento Europeo, el Comité Económico y Social de las CE y el Consejo de Ministros de las CE rechazaron la propuesta de la Comisión.

La Comisión de las CE modificó su propuesta en consecuencia y el 31 de diciembre de 1985 el Consejo de las CE adoptó la Directiva 85/649/CEE. Esta Directiva prohibió el uso de todas las sustancias de que se trata como estimulantes del crecimiento y estableció disposiciones más detalladas relativas a los usos terapéuticos autorizados. La Directiva fue impugnada ante el Tribunal de Justicia Europeo, el que la declaró inválida por razones de procedimiento. La Comisión de las CE presentó nuevamente las propuestas, y éstas fueron de nuevo adoptadas por el Consejo de las CE como Directiva del Consejo 88/146/CEE, el 16 de marzo de 1988.<sup>(SICE, 1998)</sup>

A raíz de informaciones relativas a la utilización considerable de sustancias hormonales ilícitas como estimulantes del crecimiento en varios Estados miembros de las CE, el Parlamento Europeo estableció el 26 de septiembre de 1988 una "Comisión de investigación de los problemas de calidad en el sector de la carne". El informe de esa Comisión (el "Informe Pimenta") apoyaba la prohibición del uso de hormonas y fue adoptado por el Parlamento Europeo el 29 de marzo de 1989. Las conclusiones esenciales del Informe Pimenta eran que se debía mantener y ampliar la prohibición de sustancias hormonales con fines no terapéuticos (por ejemplo, para estimular el crecimiento) por las siguientes razones:



- era la única forma de restablecer la confianza del consumidor en el sector de la carne;
- 10 de cada 12 expertos veterinarios nacionales habían manifestado que una prohibición total facilitaría la aplicación y el control;
- las conclusiones científicas relativas al uso de hormonas naturales se basaban en condiciones estrictas de uso que, en opinión de la Comisión, no se pueden cumplir en realidad. La Comisión opinaba que el uso de hormonas sintéticas idénticas a las naturales puede acarrear el riesgo de una aplicación sin experiencia, de la dosificación incorrecta y la inyección incontrolada, que suponen un riesgo para el animal y para el consumidor, y tomaba nota asimismo de que siguen existiendo dudas en relación con la capacidad potencial carcinogénica acumulativa e interactiva a largo plazo. Además, la Comisión consideraba que la existencia de una necesidad demostrada y de la conveniencia socioeconómica deberían ser los criterios de aceptabilidad del uso de estimuladores bioquímicos del crecimiento en la cría de animales;
- la Comisión no compartía el argumento según el cual la prohibición del uso de algunas hormonas naturales o idénticas a las naturales para estimular el crecimiento provocaría un aumento del uso de otras sustancias estimuladoras del crecimiento más peligrosas, en detrimento del consumidor;
- la Comisión estimaba que la Comisión de las CE debía defender el concepto de la *protección de los animales* en la producción agrícola. (SICE, 1998)

El Parlamento Europeo adoptó otro informe sobre la cuestión del uso de hormonas para estimular el crecimiento animal, el "Informe Collins", el 7 de febrero de 1989. En este informe se sostenía que:

"Los actuales sistemas de autorización para la reglamentación de medicinas veterinarias" (incluyendo, en este momento, productos aceleradores del crecimiento) exigen que un nuevo producto satisfaga tres criterios: inocuidad, calidad y eficacia.



Dichos criterios pueden resultar suficientes para medicamentos terapéuticos, pero no lo son, en modo alguno, para los productos aceleradores del crecimiento. Para estos últimos, se propone aquí que el régimen aplicable a la medicina veterinaria de la Comunidad se adapte para incluir una "cuarta barrera" que suponga una evaluación objetiva de las repercusiones socioeconómicas y sobre el medio ambiente. En los proyectos de propuesta de la Comisión de julio de 1988 para la reforma del régimen aplicable al sector veterinario en la Comunidad se aceptaba en principio esta idea. La versión final de las propuestas (diciembre de 1988) no incluye este concepto. Resulta claro, sin embargo, que las consecuencias sociales, agrícolas y para el medio ambiente del empleo de productos farmacéuticos aceleradores del crecimiento y del rendimiento requieren un régimen algo distinto del existente para dichos productos cuando se los emplea con propósitos terapéuticos. <sup>4</sup>(SICE, 1990)

La Comisión de las CE organizó una conferencia científica sobre este tema, que se celebró en Bruselas del 29 de noviembre al 1º de diciembre de 1996. Con respecto a las hormonas naturales, la Conferencia Científica de las CE sobre el Estímulo del Crecimiento en la Producción de Carne (la "Conferencia Científica de las CE de 1995") llegó a la siguiente conclusión:

No existen actualmente elementos de juicio que indiquen la existencia de posibles riesgos para la salud del consumidor debido al uso de hormonas sexuales naturales con el fin de estimular el crecimiento, dado que:

1. Los niveles de los residuos de estas sustancias medidos en la carne de los animales tratados están comprendidos en el intervalo fisiológico observado en la carne de animales no tratados comparables.
2. La producción diaria de hormonas sexuales por los seres humanos es muy superior a las cantidades que puedan consumirse en la carne, y ello se aplica incluso en el caso de los seres humanos que presentan mayor sensibilidad (niños en edad anterior a la pubertad y mujeres en la menopausia).
3. Debido a un amplio efecto de primer paso en el metabolismo, la biodisponibilidad de las hormonas ingeridas es reducida, lo que proporciona un margen adicional de seguridad.



Con respecto a las hormonas sintéticas, zeranol y trembolona, la Conferencia Científica de las CE de 1995 concluyó que:

En las dosis necesarias para estimular el crecimiento, los niveles de residuos [de trembolona y zeranol] se encuentran muy por debajo de los niveles considerados inocuos (los LMR). No existen actualmente indicios de un posible riesgo para la salud humana causado por los bajos niveles de residuos de trembolona con enlaces covalentes. (Comisión de Agricultura y Desarrollo Rural, 2000)

El 26 de enero de 1996, los Estados Unidos solicitaron la celebración de consultas con las Comunidades Europeas, en relación con la Directiva del Consejo por la que se prohíbe la utilización de ciertas sustancias de efecto hormonal en el sector animal y las medidas conexas (WT/DS26/1).

El 27 de marzo de 1996, los Estados Unidos, Australia, el Canadá y Nueva Zelanda celebraron consultas conjuntas con las Comunidades Europeas pero no se llegó a una solución mutuamente satisfactoria. (Vainhoarte, 1999)

El 20 de mayo de 1996, el Órgano de solución de diferencias (OSD) estableció un Grupo Especial. El mandato uniforme convenido del Grupo Especial era el siguiente (WT/DS26/7):

"Examinar, a la luz de las disposiciones pertinentes de los acuerdos abarcados invocados por los Estados Unidos en el documento WT/DS26/6, el asunto sometido al OSD por los Estados Unidos en ese documento y formular conclusiones que ayuden al OSD a hacer las recomendaciones o a dictar las resoluciones previstas en dichos acuerdos."

Australia, el Canadá, Nueva Zelanda y Noruega se reservaron el derecho de participar en los procedimientos del Grupo Especial en calidad de terceros.

El 2 de julio de 1996, se constituyó el Grupo Especial. (SICE, 1999)



## 4. GENERALIDADES

### 4.1 HORMONA

Compuesto químico segregado por algunas glándulas endocrinas. Son reguladores químicos de procesos fisiológicos que varían mucho en estructura química pudiendo ser desde simple hasta muy compleja por ejemplo, aminoácidos con la tirosina, esteroides como el estradiol, progesterona y cortisona; polipéptidos como la oxitocina; proteína como la insulina y la hormona folículo estimulante.

Son mensajeras químicas del cuerpo. Se vierten a la corriente sanguínea y muchas hacen efecto en órganos determinados que son su blanco de acción. Aunque las hormonas son sintetizadas continuamente y vertidas en la sangre, se hallan en muy pequeñas y variables cantidades, más de unos cuantos microgramos por 100 ml de sangre. <sup>(Cáceres, 1997)</sup>

#### Características Bioquímicas:

- ↗ No suministran energía a ninguna reacción.
- ↗ Actúan en cantidades mínimas.
- ↗ Se eliminan en el torrente circulatorio.
- ↗ Regulan en índice de reacciones pero no las inician ni las sintetizan.

La acción de las hormonas resulta particularmente compleja; tal sucede con el factor de crecimiento, que de una parte hace proliferar el cartilago epifisario de los huesos (por cuya razón crecen) y de otra actúan reteniendo nitrógeno mediante síntesis proteicas en todo el organismo. <sup>(Sides, 2008)</sup>

Contamos también con un limitante del efecto hormonal. <sup>(Cáceres, 1997)</sup> La célula del organismo blanco requiere un reconocimiento entre las células y la hormona. Este





reconocimiento se logra mediante la presencia de receptores fuera (en la membrana), o dentro de la célula, los cuales reaccionan específicamente con la hormona. Si una célula no posee receptores para una hormona, no responderá a dicha hormona. La concentración de una hormona (en algunas situaciones), puede modificar el número y la actividad de sus propios receptores como también los receptores de otras hormonas. Cuando una hormona ocupa otros receptores distintos a los suyos la respuesta del órgano o tejido es generalmente incompleto, parcial o nula.

### Receptores:

Existen a nivel celular, dos tipos de receptores:

1. Receptores localizados en la membrana celular; estos reaccionan con hormonas peptídicas y proteicas que no pueden difundirse, o lo hacen, hacia el interior de la célula. Estas son hidrosolubles.
2. Receptor intracelular; reacciona con hormonas estructuralmente más pequeñas, como esteroides y tiroxina, las cuales pueden difundirse hacia el interior de la célula, estas son liposolubles.

Los receptores cumplen con dos funciones principales:

*Primero:* debe reconocer la hormona, que es la sustancia biológicamente activa, por medio de un acople o ligadura de esta.

*Segunda:* esta combinación receptor-hormona inicia los eventos químicos que dan lugar a la acción biológica del sistema hormonal específico.

## 4.2 ANTIBIÓTICOS

Los antibióticos son sustancias que se producen por algunos microorganismos, que inhiben el crecimiento o matan a otros microorganismos. Los antibióticos constituyen una clase especial de agentes quimioterapéuticos, que se distinguen de los análogos de factores de crecimiento porque son productos naturales (productos de actividad microbiana).<sup>(García, 1985)</sup>. En el lenguaje común el término antibiótico se ha hecho sinónimo de agente quimioterápico, es decir, agentes químicos que pueden interferir directamente en la proliferación de microorganismo a concentraciones que son tolerables por el huésped. Su característica esencial es la toxicidad relativa, un



hecho que distingue a los agentes quimioterapéuticos de los desinfectantes y los antisépticos. (Hammond, et al, 1980)

Se han descubierto un gran número de antibióticos, pero tal vez, menos del 1% de ellos han sido de valor práctico en medicina. Los que han resultado útiles han tenido un impacto maravilloso sobre el tratamiento de las enfermedades infecciosas. También existen antibióticos que pueden hacerse más efectivos mediante modificaciones químicas y son los conocidos antibióticos semisintéticos. (García, 1985)

#### 4.2.1 MODO DE ACCIÓN DE LOS ANTIBIÓTICOS

El antibiótico introducido en el organismo por vía oral o parenteral despliega una actividad contra las bacterias o microorganismos sensibles, cuyo efecto se expresa en dos alternativas: destruye el microbio o lo inhibe en su crecimiento y reproducción. (Bergoglio, 1986)

Los antibióticos se dividen en dos grupos: antibióticos bactericidas (por ejemplo, penicilina) los cuales matan o provocan la lisis (disolución) de la bacteria invasora, y los antibióticos bacteriostáticos (por ejemplo, el cloranfenicol) que sólo inhibe el crecimiento bacteriano y la duplicación. Los agentes bacteriostáticos cuentan con las defensas del huésped para detener la infección y si se suspende la terapia antibiótica el crecimiento bacteriano se puede reanudar. No obstante, esta división no es demasiado tajante ya que los bacteriostáticos pueden llegar a ser bactericidas si la concentración se eleva y viceversa. (Hammond, et al, 1980)

#### 4.2.2 MICROORGANISMOS PRODUCTORES DE ANTIBIÓTICOS

La capacidad de las bacterias para producir antibióticos es limitada considerando la estructura química, el número (aproximadamente el cinco por ciento de los antibióticos descritos son de origen bacteriano) y las especies productoras. Todos los antibióticos de origen bacteriano utilizados en medicina son producidos por el género *Bacillus*, todos son polipéptidos e incluyen las polimixinas, la gramicidina y la tirocidina. Aunque poseen estructura química similar difieren en su mecanismo de acción; las polimixinas son activas contra bacterias gram negativas y sólo débilmente contra las gram positivas. De manera inversa sucede con la gramicidina y la tirocidina.



Los hongos constituyen un grupo más importante en la producción de antibióticos (aproximadamente el 20% de los antibióticos descritos se derivan de los hongos). Los antibióticos con actividad quimioterápica se han encontrado sólo entre los *Aspergillales* (un grupo de mohos filamentosos que forman esporas) y que incluyen las penicilinas, las cefalosporinas y el ácido fusídico.

Los actinomicetos del género *Streptomyces* y en menor grado *Nocardia* son el grupo más importante en la producción de antibióticos aproximadamente el 75% de los antibióticos descritos). Los actinomicetos sintetizan una gran variedad de compuestos antimicrobianos con estructuras químicas diferentes, con mecanismos de acción distintos y con variado espectro antibacteriano e incluyen la anfotericina B, el cloranfenicol, la kanamicina, la eritromicina, la rifamicina, la estreptomina, la neomicina, la novoblocina, las tetraciclinas y la vancomicina. (Harwood, 1986).



## 5. RESIDUOS DE MEDICAMENTOS VETERINARIOS EN PRODUCTOS CARNICOS.

### 5.1 LAS HORMONAS

Las hormonas (sustancias químicas) producidas por los organismos de los seres humanos y los animales se denominan hormonas endógenas o naturales. (Ciertos vegetales producen fitohormonas). Los compuestos químicos sintetizados para imitar los efectos de las hormonas naturales se denominan hormonas sintéticas o xenobióticas. (García, 1996)

Las hormonas naturales son secretadas y vertidas en la corriente sanguínea por células especializadas, y viajan por todo el organismo. Las hormonas actúan uniéndose a receptores de proteínas presentes en tejidos que responden a la hormona de que se trata. El receptor experimenta un cambio en su conformación, se une a secuencias de ADN específicas y regula genes específicos dentro de una célula. Las hormonas sintéticas pueden diferir de las hormonas endógenas (naturales) en su tasa de metabolismo y de excreción.

Las hormonas cumplen funciones en cuatro campos generales: la reproducción; el crecimiento y el desarrollo; el mantenimiento del medio interno, y la producción, utilización y almacenamiento de energía. Una hormona puede tener efectos múltiples. Por ejemplo, la hormona masculina testosterona controla muchos procesos, desde el desarrollo del feto hasta la libido del adulto. Asimismo, una función puede ser controlada por múltiples hormonas: en el ciclo menstrual intervienen el estradiol, la progesterona, la hormona folicular y la hormona luteinizante. (Beak y Taylor, 1993)

Estas tres hormonas se producen naturalmente en los seres humanos y en los animales: el 17  $\beta$ -estradiol, la progesterona y la testosterona (que en adelante se denominarán hormonas naturales). El 17  $\beta$ -estradiol es una hormona esteroide sexual con efectos estrógenos (es decir, responsable de características femeninas) la



testosterona es una hormona esteroide sexual con efectos andrógenos (es decir, responsable de características masculinas); la progesterona es una hormona esteroide sexual con acción gestágena (es decir, responsable del mantenimiento de la gestación). Estas tres hormonas son producidas durante toda la vida de cada individuo y se necesitan para el funcionamiento fisiológico y la maduración normales. Los niveles hormonales difieren según el tejido, la especie animal, el sexo y el individuo, y varían de manera espectacular con la pubertad y la gestación y en caso de castración. <sup>(Gawong, 1996)</sup>

Hormonas producidas artificialmente: la trembolona, el zeranol y el acetato de melengestrol (MGA) (denominadas en adelante hormonas sintéticas). Estas hormonas imitan la actividad biológica de las hormonas naturales. La trembolona imita la acción de la testosterona; el zeranol imita los efectos del 17  $\beta$ -estradiol, y el MGA imita a la progesterona. <sup>(Best y Taylor, 1993; Gawong, 1996)</sup>

En los Estados Unidos, las tres hormonas naturales pueden utilizarse en los tratamientos médicos en humanos (terapéuticos). El 17  $\beta$ -estradiol también se permite para fines zootécnicos. En ese país, las seis hormonas (las tres hormonas naturales y las tres hormonas sintéticas mencionadas anteriormente) están también aprobadas como estímulo antes del crecimiento. Tres de las hormonas utilizadas para estimular el crecimiento -la trembolona, el zeranol y el MGA- no tienen usos zootécnicos o terapéuticos. Para el estímulo del crecimiento, cinco de estas hormonas (excepto el MGA) se preparan en forma de pellas (con cantidades fijas y aprobadas del compuesto) destinadas a ser implantadas en la oreja del animal. Al sacrificarse el animal, la oreja se desecha. El MGA se administra como aditivo en los piensos.

### 5.1.1 HORMONAS ANABÓLICAS

Pueden definirse como cualquier agente que afecte la función metabólica del animal, aumentando la sedimentación de proteínas. La Organización de las Naciones Unidas para la Agricultura y la Alimentación (FAO por su siglas en inglés) y la Organización Mundial de la Salud (OMS) define anabólicos como toda sustancia capaz de mejorar el balance de nitrógeno por el aumento de la acumulación de proteína en el organismo animal.



Los anabólicos son compuestos que tienen la propiedad de retener nitrógeno, elemento indispensable en la síntesis proteica, además favorecen la eritropoyesis (formación de glóbulos rojos), la retención de calcio y fósforo, factores que contribuyen a un aumento de peso. (Ciceres, 1997)

Las hormonas anabólicas más usadas en animales productores de alimento son las hormonas gonadales (esteroides); masculinas (andrógenos), que actúan directamente en las fibras musculares uniéndose a sus receptores; femeninas (estrógenos), su acción es de tipo general al estimular la síntesis proteica (Sides, 2000); también se piensa que estimulan el hipotálamo y la prehipófisis aumentando en ésta la secreción de hormona del crecimiento y aquellas con actividad progestacional.

Las hormonas sintéticas no se encuentran en el organismo, pero imitan la actividad de las hormonas naturales. Las hormonas artificiales parecen ser más activas y persistentes que las naturales, debido a que son metabolizadas más despacio que las naturales.

En los rumiantes sanos, el ritmo de crecimiento y la eficiencia de conversión del pienso (ECP) pueden modificarse mediante la administración de dos tipos de sustancias estimulantes del crecimiento: las primeras incluyen los agentes anabólicos que tienen propiedades hormonales y actúan sobre los procesos metabólicos, y las segundas incluyen las sustancias anabólicas activas a nivel ruminal que modifican las fermentaciones que tienen lugar en el rumen.

La denominación anabólico debe distinguirse desde dos puntos de vista: el terapéutico y el de producción.

Terapéutico: es un esteroide, un derivado de la testosterona, con gran capacidad androgénica.

Producción: para el especialista en producción animal, un compuesto anabólico es aquella sustancia que retenga nitrógeno que aumente de peso, no importa su origen.

El uso de agentes anabólicos depende de varios factores: la nutrición prenatal y el primer periodo postnatal, composición hormonal, edad, sexo, raza, medio ambiente, precio de los alimentos y hormonas, precios y sistemas de fijación de los precios de la carne. (Sides, 2000)



### 5.1.1.2 CLASIFICACIÓN DE LOS AGENTES ANABÓLICOS.

En la tabla 1, se muestra la clasificación de los agentes anabólicos en 6 categorías.

Tabla 1. Agentes anabólicos

CATEGORIAS	SUSTANCIAS QUÍMICAS
Estilbenos	*Dietilbestrol *Hexestrol *Dienestrol
Compuestos Naturales	*17- $\beta$ estradiol *Testosterona *Progesterona
Xenobióticos no estilbenos	*Acetato de Melengestrol *Zeranol *Acetato de trembolona
Hormona del crecimiento y compuestos afines	*Liberadores de HC *Descargadores de hormona del crecimiento *Somatotropina *Somatomedina *Somatostatina
Compuestos anti tiroideos	*Tiocianatos *Tionamidas (tiourcas)
Otros	*Ractopamina *Clenbuterol *Cimaterol

Fuente: Rubio L. M. S. 2002, Sanz, et. al., 2001.

Los anabólicos en producción pecuaria, pertenecen a varios grupos químicos y no son únicamente derivados de la testosterona. Pueden clasificarse como hormonales y no hormonales o esteroides y no esteroides, como se presentan en la tabla 2.



Tabla 2. Esteroides y no esteroides

Esteroides u hormonales	
Estrogénicos	*17-β estradiol *Benzoato de estradiol
Progestágenos	*Progesterona *Acetato de melengestrol
Androgénicos	*Testosterona *Trembolona
No esteroides o no hormonales	
Estrogénicos	*Zeranol *Hexestrol *Dietilestilbestrol (DES)

Fuente: Cardona, mencionado por Cáceres, C. D. M., 1997.

### 5.1.1.3 ADMINISTRACIÓN

Pueden administrarse por vía oral o parentalmente. Se dan oralmente a los cerdos como aditivos del alimento. Se administran como implantes subcutáneos en bovinos, borregos y aves, o inyectados como soluciones oleosas en caballos y en algunas temeras. <sup>(Sáez, 2000)</sup>

Los anabólicos utilizados en soluciones oleosas tienen la desventaja que su acción es corta y generalmente solo se administran a animales domésticos por razones terapéuticas. Es más generalizado para fines de producción animal en ganado de carne, los implantes subcutáneos, en la base de la oreja y deben estar sujetos a una época de retracción o con dosis específicas.

Los implantes subcutáneos se han presentado tradicionalmente en forma de tabletas comprimidas. Existen también implantes de caucho siliconado rodeado por una capa también del mismo caucho, que contiene la hormona en forma molecular. Esta mezcla de caucho siliconado proporciona al implante integridad estructural que previene la posibilidad de que se fragmente. La duración de cada implante puede variar entre 90-100 días o hasta 200-400 días siendo el de mayor duración los pellets. Los implantes de caucho siliconado tienen mayor duración debido a su liberación controlada de la hormona. <sup>(Cáceres, C. D. M., 1997)</sup>





#### 5.1.1.4 FORMULACIÓN.

Esta deberá permitir la absorción de una dosis efectiva durante un largo periodo. Esto se consigue mejor con implantes subcutáneos, o administrados por vía oral como aditivos de los alimentos suministrados diariamente. La duración de la absorción es más larga en animales que reciben implantes que en aquellos a los que se les inyecta intramuscularmente.

En la tabla 3, se presentan los anabólicos más utilizados en animales domésticos, así como su nombre químico y la forma en que estos se administran.

Tabla 3. Agentes anabólicos utilizados en animales domésticos.

Agente Anabólico	Nombre Químico	Forma	Uso Principal
<b>ANDROGENOS</b>	Acetato de trembolona	I	N, VD
<b>ESTROGENOS</b>	Diétilstilbestrol	I, AC, B	NC, T
	Dipropionato de dietilboestrol	S	T
	Hexoestrol	I	NC, CC, B
	Zeranol	I	Bo, A, B, NC
	Estradiol	I	N, T, CC B
<b>PROGESTINAS</b>	Acetato de melengestrol	AC	N
<b>IMPLANTES COMBINADOS</b>	Acetato de trembolona + estradiol	I	NC, T, CC
	Acetato de trembolona + hexoestrol	I	To, B, Bo
	Acetato de trembolona + Zeranol	I	NC, B
	Testosterona+ estradiol	I	B, NC, T
	Progesterona + estradiol	I	N, T
	Propionato de testosterona + benzoato de estradiol	I	NC, B
	Progesterona + benzoato de estradiol	I	N
	Metiltestosterona + dietilstilbestrol	I	NC
	Testosterona+ dietilstilbestrol	AC	C
	Testosterona+ dietilstilbestrol	I	T
<b>ACTIVADORES DEL RUMEN</b>	Monesina sódica	AC	NC, N, To

I: Implante; AC: Aditivo para el concentrado; S: Solución oleosa; N: Novillas; VD: Vacas de desecho; NC: Novillos castrados; T: Terneros; To: Toros; CC: Corderos castrados; B: Bueyes; Bo: Borregos; A: Aves; C: Cerdos.

Fuente: Heltzman, 1983, Haresing, 1988 mencionados por Cáceres, C. D. M., 1997.



#### 5.1.1.5 USOS Y EFICACIA

Los agentes anabólicos se usan principalmente para mejorar la producción de carne en los rumiantes, en menor escala en cerdos y en una escala muy limitada las aves. También son promotores eficaces del crecimiento en caballos y peces. Los agentes anabólicos utilizados en rumiantes aumentan la ganancia de peso vivo (GPV) y la eficiencia de la conversión alimenticia (ECA). Sin embargo, en aves los agentes anabólicos se utilizan para castración química, en tanto que en cerdos la acción principal de los agentes anabólicos es la de mejorar el tejido muscular magro contenido en la canal y reducir el contenido de grasa indeseable.

Los niveles de crecimiento en novillos, se obtiene suministrando agentes anabólicos de carácter estrógenos y andrógenos, dando la combinación de los mismos, resultados en un ritmo de crecimiento máximo. El estradiol y la progesterona son muy efectivos también. En novillas y vacas de desecho los mejores resultados obtenidos se han producido mediante el suministro de andrógenos solos o combinados con estrógenos. En el caso de los toros la mejor hormona esteroide se puede utilizar para el incremento en el ritmo de desarrollo del estrógeno o la asociación de estrógeno andrógeno. <sup>(Cáceres, 1997)</sup>

Cuando el estilbestrol se incorpora a la ración las ganancias en peso vivo se pueden estimar hasta en un 30%, cuando se usan raciones de engorda con alto contenido de granos; pero cuando las raciones son de forraje de alta calidad y no granos los bovinos ganan de 10 a 15% de peso vivo con mayor rapidez y los costos de alimentación se reducen del 10 al 20%.

Los estudios con borregos implantados en finalización, mostraron que la adición de 2 a 5 mg de estilbestrol en el alimento incrementó en 20% el promedio de la ganancia diaria y redujo el alimento requerido por cada unidad grande. En algunos casos la calidad de la canal fue menor, especialmente cuando la ingesta de estrógeno fue elevada. <sup>(Pabico, 2002)</sup> En la tabla 4, se muestra el efecto de los esteroides en relación con el sexo y la edad del ganado vacuno.



Tabla 4. Efecto de esteroides hormonales en relación con el sexo y la edad en ganado vacuno.

HORMONA	ESTROGENO	ANDROGENO	PROGESTAGENO	ESTROGENO + ANDROGENO
<b>TIPO DE ANIMAL</b>				
<b>MACHOS</b>				
Termeros	+	-	-	+
Toros	+	-	*	+
<b>CASTRADOS</b>				
Novillos	+	±	*	+
<b>HEBRAS</b>				
Termeros	+	±	+	+
Vaquillas	-	+	+	+

+: Efecto positivo en aumento de peso y/o balance de N

-: Sin efecto en aumento de peso y/o balance de N

±: Efectos irregulares no evidentes en aumento de peso y/o balance de N

\*: Sin evidencia experimental

Fuente: Cardona, mencionado por Cáceres, C. D. M., 1997.

### 5.1.2 ANTITIROIDEOS.

Sustancias que inhiben la síntesis de hormona tiroidea (tiroxina). Se administran mezclados con el pienso durante 40 días antes del sacrificio de los animales, por ello se conocen vulgarmente como "finalizadores cárnicos".

Producen un síndrome de hipotiroidismo caracterizado por apatía, engrosamiento de la piel, edemas subcutáneos duros, retención de agua (mixedema),



hipertrofia tiroidea y a veces cardíaca, debilidad muscular y un rápido aumento de peso.

Usar estas sustancias constituye un auténtico fraude ya que la ganancia ponderal se debe a la retención hídrica en los tejidos muscular y subcutáneo y a un aumento de la grasa subcutánea<sup>(Martín et al., 1992)</sup>. La utilización de antitiroideos como promotores del crecimiento animal está prohibida en la UE desde 1981<sup>(CEE, 1981)</sup>. Afortunadamente su administración ilegal ha disminuido mucho en los últimos años gracias a los controles sistemáticos del peso del tiroides de los animales sospechosos, llevados a cabo en el matadero.

### 5.1.3 HORMONAS DEL CRECIMIENTO O SOMATOTROPINAS.

Se trata de polipéptidos (de 190-199 aminoácidos) segregados por la hipófisis anterior que regulan importantes procesos metabólicos relacionados con el crecimiento y la lactación de los animales.<sup>(Sanz et al., 2001)</sup> Las técnicas de ingeniería genética han permitido producirla a gran escala por lo que se comercializa a un precio razonable.<sup>(Martín et al., 1995)</sup> Cuando se aplica a los animales aumenta en ellos la síntesis proteica y disminuye hasta un 80% la deposición grasa. Sus efectos últimos son una mayor retención de nitrógeno, mayor acreción muscular, mayor retención de calcio y fósforo, menor concentración de urea sanguínea, con menor excreción urinaria de esta sustancia.

Desde el punto de vista de la seguridad de sus residuos para la especie humana, conviene señalar que se trata de sustancias especie-específicas que se inactivan durante la digestión, debido a su naturaleza peptídica.<sup>(García et al., 1997)</sup> En 1993 y tras numerosas pruebas toxicológicas, el gobierno de EEUU aprobó la comercialización de la leche procedente de vacas tratadas con somatotropina bovina, obtenida por ingeniería genética. No obstante, su empleo en los animales de abasto no se permite en los países de la UE<sup>(CEE, 1994)</sup>.



## 5.1.4 ESTRÓGENOS

Son compuestos hormonales que inducen en el tracto reproductor femenino los cambios que acompañan al estro o celo animal. Se consideran estrógenos a los compuestos esteroideos de 18 carbonos ya sean naturales (como el 17  $\beta$ -estradiol) o sintéticos, (como el estradiol) y a los derivados del estilbena (como el dietilestilbestrol), junto con ciertas sustancias de origen fúngico y vegetal que tienen en común el provocar los cambios citados.

### 5.1.4.1 Estrógenos naturales.

Son las hormonas sexuales femeninas que tienen como núcleo estructural el anillo del ciclopentanoperhidrofenantreno. Se producen en los ovarios de todos los vertebrados y su principal representante es el 17  $\beta$ -estradiol. Sin embargo, este producto, no se utiliza independientemente como promotor del crecimiento sino combinado con los andrógenos y progestágenos.

El efecto de los estrógenos en el crecimiento y en el recambio proteico animal depende de muchos factores, como especie animal, edad y dosis administrada. Los ruminantes responden mejor que los monogástricos, aumentando muy pronto de peso al suministrarles estradiol, en cambio en la especie humana y en otras especies animales se inhibe el crecimiento. (Hancock et al., 1991) Nos referimos casi exclusivamente a las hormonas sexuales xenobióticas.

### 5.1.4.2 ESTRÓGENOS XENOBIÓTICOS Y SINTÉTICOS

#### 5.1.4.2.1 Estrógenos vegetales.

Se sabe desde hace años que son muchos los vegetales que poseen acción estrogénica (figura 1). Entre los alimentos humanos corrientes, en los que se han detectado sustancias estrogénicas, se encuentran zanahorias, trigo, arroz, avena y otros cereales, legumbres (semillas de soja y garbanzos), papas, manzanas, cerezas y ciruelas (Lindner, 1995) y muchos aceites, como el de maíz, cacahuete, soja, coco y oliva. Hoy se conocen unas 300 plantas con acción estrogénica, destacando entre los forrajes y plenos animales la alfalfa, trébol rojo, bastantes legumbres, cebada, maíz y bulbos de tulipán.

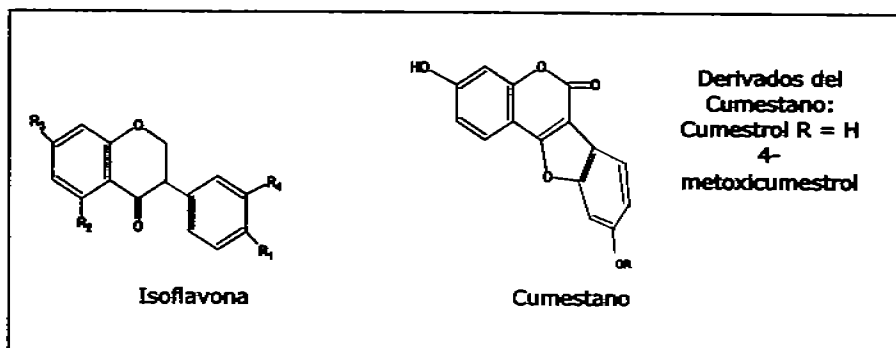


Figura 1. Los estrógenos vegetales se incluyen en dos grupos: derivados de isoflavona y derivados del cumestano. Fuente: Linder, 1995.

En los estrógenos vegetales, se incluye el grupo de derivados de isoflavona que los podemos ver en la tabla 5.

Tabla 5. Derivados de la isoflavona.

Nombre	R1	R2	R3	R4
Genisteína	OH	OH	OH	H
Daidzeína	OH	OH	H	H
Biochenina A	OCH <sub>3</sub>	OH	OH	H
Formononetina	OCH <sub>3</sub>	OH	H	H
Prunetina	OH	OCH <sub>3</sub>	OH	H
Pratenseína	OCH <sub>3</sub>	OH	OH	OH

Fuente: Linder, 1995.

Las concentraciones de estrógenos varían mucho de unas plantas a otras, siendo las leguminosas las que con mayor frecuencia llegan a los animales, tanto en forma de forrajes como formando parte de los piensos. Además de los compuestos de la tabla 6, debe citarse entre las isoflavonas la genisteína.



Los efectos biológicos de los estrógenos vegetales son semejantes a los de los naturales pero mucho menos potentes. En circunstancias normales el peligro de una acción estrogénica a consecuencia de los productos contenidos en los alimentos es mínimo, dadas las pequeñas concentraciones que presentan los vegetales, lo que exigiría su ingestión continuada y sostenida durante mucho tiempo. (Sanz, et al., 2001)

#### 5.1.4.3 ESTRÓGENOS DE ORIGEN FÚNGICO.

Se pusieron de manifiesto por primera vez en 1928 cuando Mc Nutt y colaboradores comprobaron que el consumo de maíz enmohecido les producía a las cerdas vulvovaginitis y trastornos en la función sexual. Poco más tarde Stob y colaboradores aislaron de los cultivos del hongo *Gibberella zeae* el compuesto responsable que recibió el nombre de zearalenona. Además de la especie fúngica citada, también la originan ciertas especies de *Fusarium* (*F. graminearum*, *F. roseum*, *F. oxysporum*, etc.), *Stachyotrys chartrum*, *Paecilomyces terricola* y *Acremonium strictum*.

La zearalenona producida en los granos de maíz, de cebada y de trigo infectados con *Fusarium graminearum* causa problemas genitales en los animales domésticos, especialmente en los cerdos. Los síntomas incluyen hiperemia e inflamación edematosa de la vulva en las cerdas jóvenes que no han llegado a la edad de la pubertad; en los casos más graves se observa prolapso de la vagina y el recto. En las cerdas de cría, los trastornos reproductores incluyen esterilidad, reabsorción o momificación de los fetos y abortos; el tamaño de la camada es reducido y los lechones son pequeños. Los cerdos machos también resultan afectados: han sido perfectamente comprobadas documentalmente, la atrofia de los testículos, la disminución de la libido y la hipertrofia de las glándulas mamarias. La zearalenona generalmente se valora mediante HPCL. (ICHMF, 1996)

En 1969 la FDA autorizó por primera vez la implantación de zeranól en novillos de cebo. La mayoría de los trabajos con implantes de zeranól en novillos y corderos señalan un mayor peso vivo (en torno al 9,5%), y una mejor conversión del pienso (6,5% aproximadamente). Retrasa la madurez sexual de los animales y cambia el comportamiento animal. (Cajal, et al., 1967)



#### 5.1.4.4 ESTRÓGENOS DE SÍNTESIS.

De todos los estrógenos sintéticos disponibles los mejores promotores del crecimiento son los derivados del estilbeno, es decir, dietilestilbestrol (DES), hexestrol (HEX) y dienestrol. Sin embargo, a medida que se profundizaba más en su toxicidad y efectos cancerígenos, su empleo se prohibía en casi todos los países.

El DES se sintetizó en 1938, comprobándose dos años más tarde que implantado subcutáneamente en pollos, terneros, corderos y lechones mejoraba la ganancia ponderal diaria. Mientras los estrógenos de síntesis dan lugar en los mamíferos a canales más musculosas y menos grasas, con lo que mejora su calidad, en las aves aumenta también la ganancia en peso pero las canales son más grasas que las de los animales sin tratar. Hexestrol y dienestrol tienen los mismos efectos pero menos manifiestos, de aquí que los animales tratados con ellos no alcancen la calidad de los que reciben DES. (Sauer, et al., 2001)

#### 5.1.5 ANDRÓGENOS

En producción animal se incluyen bajo este nombre tanto las hormonas producidas naturalmente por las células de Leydig de los testículos y a veces también por el ovario (testosterona), como las sintetizadas industrialmente. Independientemente de su origen, ambas ejercen funciones androgénicas y anabolizantes.

##### 5.1.5.1 Andrógenos naturales.

Se trata de las hormonas sexuales masculinas. Los andrógenos se sintetizan fundamentalmente en las células testiculares de Leydig, a partir del colesterol ligado a las lipoproteínas extracelulares de baja densidad. Además de testosterona, que es el andrógeno principal, en los testículos se producen igualmente, androstenodiona y deshidroepiandrosterona, ambas tienen una potencia androgénica muy inferior a la de la testosterona.





Los andrógenos actúan directamente en las células musculares, que son incapaces de convertir la testosterona en dihidrotestosterona además, su funcionamiento no está mediado por otras hormonas; por estas razones son anabolizantes. Desde hace años se sabe que la testosterona es anabolizante. Sin embargo, la hormona apenas se ha empleado, independientemente, como promotor del crecimiento pero combinada con los estrógenos naturales o sintéticos ha dado buenos resultados. (Sanz, et al., 2001)

#### 5.1.5.2 Andrógenos sintéticos.

El primer compuesto de este tipo fue la trembolona (o mejor acetato de trembolona) sintetizada en Francia en 1967, donde se le denominó originalmente trienobolona. Por su comportamiento se trata de un auténtico anabolizante esteroideo. Es inactiva y termolábil por lo que, una vez cocinada, los riesgos de residuos en la carne son mínimos para los consumidores. Se aplica en implantes subcutáneos.

Como acetato, la trembolona se usa sola o combinada con otros anabolizantes. En los primeros ensayos franceses se comprobó que las vacas selectas ganaban un 27-30% más peso que los animales del grupo control y disminuían la grasa perirrenal. La eficiencia en la conversión del pienso aumentó un 22%. (Cajal et al., 1987)

En otros experimentos se comprobó una mayor retención de nitrógeno y una menor excreción por la orina que en los animales del grupo control. En terneros los resultados han sido semejantes: mayor peso y menor contenido de grasa perirrenal que en los controles; en cambio en los toros son bastante controvertidos. Se sabe poco de los efectos de la trembolona en el ganado lanar, pero los pocos estudios realizados indican que es un buen promotor del crecimiento (Estrada, et al., 2000, López Z. R. et al., 2003), lo mismo que en los pavos.

Actualmente se utilizan fraudulentamente mezclas de varios anabolizantes que se encuentran a la venta en un floreciente mercado negro. La testosterona y también la nandrolona interfieren en la detección y estimación de la trembolona que siguen utilizando ganaderos desaprensivos para engordar su negocio al margen de la ley.



Otros compuestos utilizados con el fin de confundir a los analistas son etilestrenol, norboletona, estenobolona, bolasterona, etc.

### 5.1.6 PROGESTÁGENOS NATURALES Y SINTÉTICOS

Llamadas "hormonas de la gestación", algunas se emplean en medicina veterinaria, por ejemplo, progesterona, clornadinona, melengestrol y medroxiprogesterona, que, como acetatos (salvo la primera) y en combinación con los estrógenos o los andrógenos, se usan como promotores del crecimiento. El acetato de melengestrol, que es activo por vía oral, aumenta la eficacia de conversión del pienso y suprime el celo de las vacas.

### 5.1.7 EFECTOS DE LOS ANABOLIZANTES EN LA CALIDAD DE LA CARNE.

En Finlandia, bajo la presión de las asociaciones de consumidores, han conseguido rebajar un 30% el contenido graso del magro de cerdo y en los EEUU entre el 15 y el 20%. Las disminuciones grasas de la carne de vacunos, cerdos y lanares, alcanzadas en otros países, han sido del 6%, 23% y 9% respectivamente. (Rose, mencionado por Sarz, et. al., 2001)

Mediante selección genética y cruzamiento de los animales, con una alimentación y alojamiento racionales y empleando ciertos productos farmacológicos, se ha conseguido reducir el contenido graso de las canales animales. Si bien todos los anabolizantes estudiados en este trabajo persiguen mejorar el crecimiento ponderal y la calidad de las canales animales no todos consiguen los mismos efectos dado que hay una serie de factores, que van del medio ambiente a las técnicas de explotación y cría animal, que influyen en los rendimientos de la canal y en la calidad final de la carne. Los principales son: especie, raza, sexo y edad animal, dosis de anabolizante administrada, vía de administración, etc.

#### 5.1.7.1 MECANISMO DE ACCIÓN

Como tanto se ha insistido, los anabolizantes aumentan en el ganado la masa ponderal, la eficacia de la conversión o transformación del pienso en carne y la



retención de nitrógeno. Por tanto incrementan la síntesis proteica sin modificar su degradación o catabolismo. Puesto que los músculos esqueléticos son la reserva proteica natural del organismo, es en ellos donde mejor se aprecia dicho incremento, de aquí que a los anabolizantes se les haya llamado también *miotrópicos* atendiendo a su principal sitio de acción o diana final.

#### *5.1.7.1.1 Efectos directos e indirectos de los andrógenos.*

La testosterona producida en los testículos pasa directamente a la sangre, donde se une a unas proteínas específicas, conocidas como globulinas ligantes de hormonas sexuales (SHBG). Estas proteínas tienen mayor afinidad por los esteroides que ninguna otra proteína plasmática y además, facilitan su entrada en las células de los tejidos diana. Una vez dentro de la célula, la testosterona se une a un receptor citoplasmático de naturaleza proteica. A continuación el complejo hormona-receptor penetra en el núcleo y se une a un receptor nuclear dejando libre el receptor proteico del protoplasma. Cuando esto ha tenido lugar, la hormona interactúa con la cromatina nuclear.

Las células musculares y en menor cantidad otros tejidos, también poseen receptores androgénicos, por lo que estas hormonas actúan directamente en ellas. <sup>(Michal, et al., 1980)</sup> Se ha comprobado que el estradiol tiene una afinidad por los receptores androgénicos específicos cinco veces menor que la testosterona, siendo aun menor la afinidad de la progesterona. La castración disminuye el número de receptores androgénicos mientras que la inyección de testosterona en las hembras los aumenta. Estos y otros estudios indican que los receptores celulares de andrógenos son distintos de los de estrógenos.

La respuesta de los músculos a los andrógenos varía de unos a otros, siendo los cervicales y los escapulares los que mejor lo hacen; son precisamente estos músculos los más ricos en receptores.

Además de los efectos directos en la musculatura esquelética, la testosterona, trembolona y otros andrógenos modifican las concentraciones de otras hormonas circulantes de gran interés para el desarrollo animal, como hormona del crecimiento,



hormonas tiroideas, insulina y glucocorticoides, alterando asimismo sus interrelaciones y metabolismo.

Galbraith y Berry mencionados por Sanz et. al., 2001 han estudiado en corderos de 4 meses el papel de los andrógenos naturales (testosterona) y sintéticos (fenilpropionato de nandrolona y acetato de trembolona) en el crecimiento, actividad androgénica, peso del timo y receptores musculares de glucocorticoides. Para ello implantaron dos veces a los animales, a los 100 y 60 días antes del sacrificio, 50 mg de los andrógenos citados. La testosterona y el acetato de trembolona, pero no la nandrolona, mostraron una potente actividad androgénica ya que aumentaron el peso de la glándula vesicular accesoria. Los dos andrógenos sintéticos (trembolona y nandrolona) pero no el natural (testosterona) disminuyeron el peso del timo. También comprobaron en preparaciones de citosol del músculo gástrico de carneros, a los que se había implantado trembolona, una disminución de receptores de dexametasona. En una preparación semejante de corderos, a los que se hicieron implantes de testosterona, se comprobó una mayor capacidad ligante de dexametasona. Estos resultados concuerdan con el efecto reductor, bien conocido, de la degradación proteica que ejerce la trembolona y con el aumento, tanto de la síntesis, como de la degradación proteica muscular ejercido por la testosterona. Sin embargo, con una combinación de testosterona y nandrolona no se obtuvieron los mismos resultados. Por tanto hacen falta más estudios de este tipo con animales de distinto sexo, para comprender mejor los mecanismos moleculares subyacentes en el crecimiento de los rumiantes.

#### *5.1.7.1.2 Efectos directos e indirectos de los estrógenos.*

Su mecanismo de acción no se conoce tan bien como el de los andrógenos. Se sabe que en los músculos hay receptores estrogénicos, distintos de los androgénicos. Algunas publicaciones señalan que los estrógenos también se acoplan a los receptores de los andrógenos pero con menor afinidad (5-10 veces menor). A este respecto conviene señalar que los estrógenos naturales se unen a los receptores musculares, algo que no hacen los sintéticos como el DES; esto significa que unos y otros difieren en sus mecanismos íntimos de acción; tal vez los naturales actúen directa e indirectamente, mientras los sintéticos solo lo hagan por vía indirecta. <sup>(Dunn, 1983)</sup>



Los efectos indirectos de los estrógenos están mediados por la secreción de HC y de insulina. Se ha visto que los animales tratados con estrógenos presentan lóbulos anteriores de la hipófisis de mayor peso que los controles; además contienen mayor cantidad de HC, algo que también ocurre con los niveles de insulina. (Hancock, et al., 1991) Posiblemente las mayores concentraciones de Insulina se deben a la acción diabética por el aumento de la HC en los animales tratados con estrógenos. (Saez, et al., 2001)

#### 5.1.7.1.3 Progestágenos

Se conoce bastante menos del mecanismo de acción de estas sustancias que en el caso de los estrógenos, ya que se han publicado muy pocos trabajos sobre su efecto en la musculatura. Se piensa que dada su semejanza estructural con los andrógenos y puesto que derivan de la nortestosterona, podrían interactuar con los receptores de los andrógenos; también podrían hacerlo indirectamente, vía la HC y la insulina. Los efectos del acetato de melengestrol en el crecimiento son independientes de los que ejerce en los ovarios a consecuencia de la disminución de los niveles plasmáticos de cortisol y cortisona. Por otra parte son muchos los factores que influyen en sus propiedades farmacológicas: especie animal, raza, edad, sexo, características genéticas, alimentación, higiene de la granja, tratamientos profilácticos y terapéuticos recibidos, etc. (Sides G. E., 2000, Saez, et al., 2001)

### 5.1.8 METABOLISMO Y FARMACOCINÉTICA DE LOS ANABOLIZANTES

En los animales productores de alimentos, como en la especie humana, todos los fármacos que pretendan utilizarse en terapéutica, lo mismo que sus metabolitos y que los demás productos químicos empleados con fines zootécnicos, deben someterse a una serie de estudios farmacocinéticos y toxicológicos antes de que las correspondientes autoridades sanitarias aprueben su utilización.

*Dietilstilbestrol.* El DES ha sido muy empleado en producción animal y antes de prohibirlo (1979 en EEUU y dos años después en la UE) el 80% del ganado vacuno de engorde se implantaba con esta sustancia.



En estudios farmacológicos con DES marcado con  $^{14}\text{C}$  se comprobó que con el aire expirado no se eliminaba  $^{14}\text{CO}_2$ . El ganado vacuno elimina por las heces de dos a tres veces más  $^{14}\text{CO}_2$  que por la orina y las ovejas 14 veces más. También se ha visto que el 64% del  $^{14}\text{C}$  aparece como DES y un 23% como 3-p-hidroxifenil-2-hexen-4-ona. Una mínima parte se identificó como p-hidroxipropiofe-nona. Se comprobó igualmente que el DES se degrada en las heces, actividad que llevan a cabo las bacterias.

**Zeranol.** Según Sharp y Dyer, mencionados por Sanz, et. al., 2001 cuando se implanta en la base de la oreja zeranol radioactivo (72 mg), la radioactividad se detecta en las heces hasta 90 días después del implante, mientras en la sangre no se detecta después de los 12 días. Las heces mostraban más radioactividad que la orina. Salvo en la bilis y en el páncreas en ningún otro tejido se observó radioactividad. En ratas hembras el zeranol y la zearalenona son los residuos más abundantes ya que suponen, respectivamente, el 25% y el 30% del total.

**Acetato de melengestrol (MGA).** Se sabe muy poco del comportamiento de este compuesto en el ganado al que se administraba a dosis de 0,25-0,50 mg /cabeza y día. El 87% de la radioactividad se elimina por las heces y el 13% por la orina.

**Acetato de Trembolona.** Se comprobó que la hidrólisis del acetato de trembolona era muy rápida ya que después de 6 minutos de inyectada solo quedaba un 2% de la dosis administrada. En el caso del implante la liberación se realizaba lentamente *in vitro* e *in vivo* sobre el metabolismo, farmacocinética y residuos del acetato de trembolona (Evrard, et al., 1987, Eward et al., 1989) la mayor parte de los residuos no pueden extraerse por estar unidos covalentemente a los ácidos nucleicos. Concluyeron que el empleo de acetato de trembolona podía considerarse seguro siempre que la cantidad total de residuos en forma de 17  $\beta$ -trembolona y 17  $\alpha$ -trembolona no superaran, respectivamente, los 0,7 mg y los 7 mg.

Desde hace algunos años se ha estudiado el metabolismo de muchas otras sustancias que se emplean fraudulentamente en múltiples mezclas ilegales que se venden en el mercado negro. Entre ellas debe citarse la *nandrolona* o *19-nortestosterona* (17  $\beta$ -19-nortestosterona), uno de los anabolizantes más populares para el engorde de vacunos y cerdos.



### 5.1.9 RESIDUOS EN LOS ALIMENTOS

Son relativamente pocos los estudios realizados sobre el metabolismo de los anabolizantes esteroideos. De ahí la necesidad de investigar más profundamente en su conocimiento. Quizá la escasez de tales trabajos se deba a la falta de métodos suficientemente sensibles para poner de manifiesto concentraciones del orden de  $10^{-12}$  picogramos.

*Derivados del estibeno.* El dietilestilbestrol, a pesar de estar prohibido en todo el mundo sigue empleándose fraudulentamente como en Italia, donde se detectaron alimentos infantiles contaminados con niveles altos de DES.

En el ganado vacuno la mayor cantidad de residuos ocurre en el hígado y riñones; su concentración muscular es mucho menor. Los niveles máximos acaecen en el lugar del implante pero cuando las muestras se toman a muy poca distancia de dicho sitio las concentraciones caen llamativamente.

*El hexestrol* se considera menos peligroso que el DES; comenzó a utilizarse en Europa en 1957, ahora y como el DES, está prohibido desde 1981. Se administra por vía bucal. De todas las canales animales analizadas las de pollos son las que presentan concentraciones más altas de residuos. En los músculos, que son los tejidos con menor concentración de residuos, predomina el HEX libre (70% aproximadamente) mientras en el hígado y el riñón predomina la forma conjugada como glucurónido (70-80%).

*Zeranol.* Son pocos los datos disponibles; los pocos con que se cuenta indican que son muy bajas sus concentraciones tisulares y que la repetición de los implantes no da lugar a mayores niveles. La concentración más alta se presenta a los 5 días después del implante y luego va descendiendo lentamente hasta el día 65. Los valores más altos, corresponden al hígado. Sus principales residuos son, además del propio zeranol, la zearalenona y el taleranol. (OMS, 1986; Lambing, 1987)

*Acetato de trembolona.* Se hidroliza rápidamente a  $\beta$ -trembolona y después pasa a  $17\alpha$ -trembolona que es su principal metabolito. En la musculatura la mayor parte de los residuos corresponden a la  $\beta$ -trembolona. Cuando se implanta combinado con estradiol (u otras sustancias) a una concentración de 200 mg por implante, el



máximo nivel de residuos ocurre entre los 15 y 30 días, decayendo después progresivamente. La concentración máxima en el hígado es de 50 µg/Kg y en la musculatura de 3 µg/kg. También se ha señalado que los residuos solubles suponen el 10% del total estando el resto ligados al tejido (es decir, no son extraíbles con disolventes orgánicos). La IDA para la especie humana se ha fijado en 0-0,1 g/kg de peso corporal. (FAO, 1988, OMS, 1988)

### 5.1.10 EFECTOS TOXICOLÓGICOS DE LOS XENOBIÓTICOS ANABOLIZANTES

Andrógenos, estrógenos y progestágenos, tanto naturales como especialmente xenobióticos, no están exentos de riesgos como indica la bibliografía científica, y aunque algunos están en favor del empleo del zeranol y del acetato de trembolona, son mayoría los que indican que deben evitarse. De hecho ninguna de estas sustancias puede emplearse indiscriminadamente dados sus efectos sobre la salud humana y animal y sobre el medio ambiente. (Mestres, 2001)

Por lo que se refiere al DES, el más utilizado de los estrógenos xenobióticos, desde la década de 1940 se sospecha de su acción carcinogénica. Unos treinta años después se comprobaría que en las mujeres ocasiona teratogénesis, cáncer vaginal y carcinogénesis transplacentaria. En 1971 se comprobó que de ocho mujeres jóvenes (15-22 años) que presentaban adenocarcinoma vaginal, siete eran hijas de madres que se trataron con DES en su primer trimestre de embarazo por amenaza de aborto u otros problemas ginecológicos. En las últimas décadas del siglo XX se observó que el DES y sus metabolitos se unen a los receptores del estradiol. Al parecer la carcinogenicidad de estas sustancias implica su activación por los sistemas de óxido-reducción celulares.

La relación entre estrógenos y cáncer se ha sugerido múltiples veces y por ejemplo, Service señaló en *Science* en 1998 que, aparte de su acción promotora del crecimiento animal, también actúan como favorecedores del desarrollo canceroso y como mutógenos. Estudios epidemiológicos diversos han puesto de manifiesto la influencia de estas sustancias en tres de los cinco cánceres más frecuentes de la mujer: mamario, uterino y ovárico.





No es de extrañar que el Consejo de las Comunidades Económica Europea (CEE) prohibiese el empleo de los anabolizantes hormonales como promotores del crecimiento, primero en 1988 y de nuevo en 1991. En consecuencia se prohibió igualmente la entrada en los países miembros de la UE de carne con hormonas procedente de países terceros. Los EEUU reaccionaron llevando a cabo un estudio, dirigido por el USDA, sobre el "impacto económico" de la prohibición en la CEE de los implantes animales de xenobióticos anabolizantes. De aquí derivó la llamada "guerra de la carne" entre los EEUU y la UE. Los estadounidenses han defendido el empleo de los anabolizantes, salvo el DES y sus derivados, por las siguientes razones:

1. Las pérdidas de carne y por tanto económicas a que daría lugar tal prohibición.
2. Porque los residuos de las hormonas anabolizantes son tan bajos que no acarrearán peligro para la especie humana.
3. Que tres de las hormonas naturales más utilizadas son las mismas que los correspondientes productos sintéticos.
4. Que las cantidades mayores o menores de residuos en la carne dependen sobre todo de la fase del ciclo reproductor en que se encontrasen los animales en el momento del sacrificio.
5. Que hay dos hormonas xenobióticas (zeranol y trembolona) que no son mutágenas ni cancerígenas en el test de Ames.
6. Que el Comité Conjunto de Expertos de la FAO/OMS en Aditivos de los Alimentos estableció para la trembolona una IDA de 0,1  $\mu\text{g}/\text{kg}$  de peso y para el zeranol de 0,5  $\mu\text{g}/\text{kg}$ , valores muy superiores a los alcanzados por sus residuos en la carne.

Sostienen, además, que la prohibición de estos promotores del crecimiento dará lugar a un comercio ilegal de éstas y otras sustancias que por otra parte serían implantadas o inyectadas por ganaderos y otras personas sin la debida titulación, lo que provocaría nuevos y peores problemas. Hoy son más de 40 solo los productos esteroideos de este tipo empleados como promotores del crecimiento.



### 5.1.11 $\beta$ -AGONISTAS O AGENTES DE REPARTO

A raíz de la prohibición de las hormonas esteroideas como agentes promotores del crecimiento animal, comenzaron a popularizarse en todo el mundo los llamados "agentes de reparto" o  $\beta$ -agonistas, como sustitutos de los antitiroideos y de los compuestos hormonales. Se trata de los últimos productos que se han incorporado (por ahora) a la ya larga lista de promotores del crecimiento o anabolizantes. Son sustancias obtenidas por síntesis química que se ligan a los receptores  $\beta$ -adrenérgicos celulares y actúan como los mediadores fisiológicos naturales; por lo tanto se parecen a la noradrenalina (norepinefrina) y adrenalina (epinefrina) no solo en su mecanismo de acción sino también en su estructura química, ya que se trata de análogos estructurales de la  $\beta$ -fenil-etanolamina (figura 2).

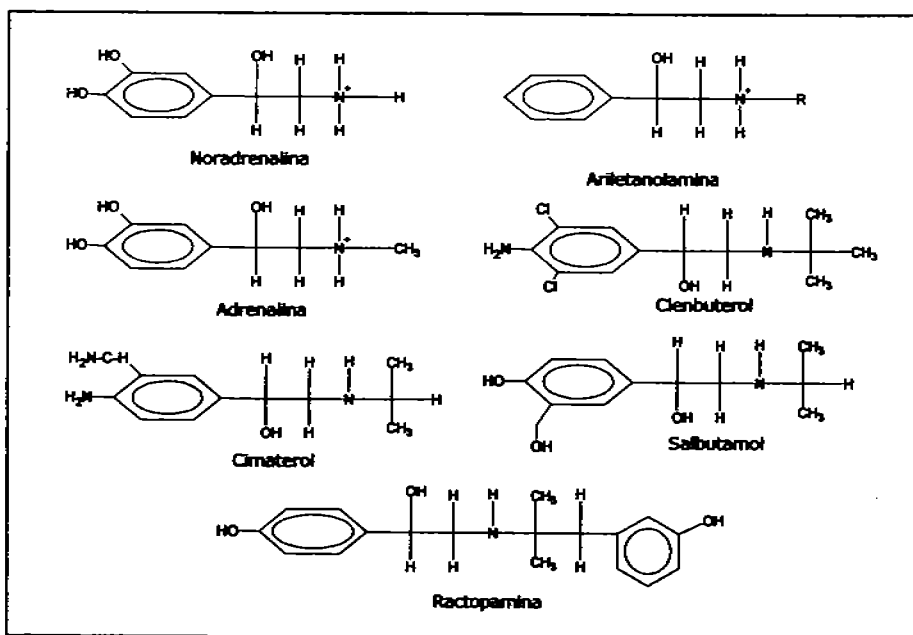


Figura 2. Fórmulas de la ariletanolamina, de algunos  $\beta$ -agonistas, y de los mediadores fisiológicos, noradrenalina y adrenalina. Fuente: Sanz, et. al., 2001.



#### 5.1.11.1 Propiedades generales.

Dependiendo de los radicales que ocupen las posiciones 3, 4 y 5 del anillo de la ariletanolamina (ver *figura 2*) y de los sustitutos de R de la cadena se obtienen una serie de compuestos, como clenbuterol, cimaterol, salbutamol, metaproterol, terbutalina, mabuterol y otros; los tres primeros se han empleado como promotores del crecimiento.<sup>(Samz, 1995)</sup>

Las catecolaminas (noradrenalina y adrenalina) son  $\beta$ -agonistas naturales en el cuerpo, que pueden estimular los  $\beta$ -receptores de las células y en situaciones de estrés concentraciones más altas son emitidas a la sangre, también son neurotransmisores simpático miméticos que provocan una inmediata adaptación del metabolismo a las situaciones de estrés (frío, calor, ruidos, luchas, miedo, etc.) para mantener la homeostasis del organismo.<sup>(Samana, et al., 2002)</sup>. Además estimulan la lipólisis, con la consiguiente liberación de ácidos grasos, ejerciendo por otra parte un efecto positivo en la retención de nitrógeno. Las células efectoras interaccionan por medio de los *receptores específicos* de su superficie celular.<sup>(Buchanan H., 2000)</sup>

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

Al unirse los agonistas con los receptores  $\beta$ -adrenérgicos, el complejo resultante, agonista-receptor, activa a las proteínas G (o N) que son los principales mediadores de las respuestas adrenérgicas celulares. Las dos proteínas G mejor conocidas son la  $G_s$  y la  $G_i$ . La primera al activarse se une al trifosfato de guanina (GTP) que activa, a su vez, a la adenilciclasa (se trata de una de las enzimas intracelulares más importante la proteína  $G_i$  la inhibe), que produce adenosin monofosfato cíclico (cAMP) que se junta con una subunidad de proteinkinasa A para liberar catalizadores que fosforilizan la proteína intracelular y de esta manera la activan. Semejantes reacciones con cAMP estimulan la transcripción de un gen especial



que entrega el mecanismo para la transcripción de otros genes en la célula de mamíferos. Otras enzimas se ponen inactivas por fosforilización. Administración de compuestos como clenbuterol puede influir la concentración intracélula de cAMP que repercute en el crecimiento. (Buchanan M., 2000, Saez, et. al., 2001)

#### 5.1.11.2 Receptores adrenérgicos.

Se conocen dos tipos de receptores adrenérgicos, el  $\alpha$  y el  $\beta$ : Ambos tipos poseen agonistas y antagonistas específicos, lo que permite estimular o inhibir a un tipo sin afectar al otro. Tanto los receptores  $\alpha$  como los  $\beta$  se dividen en subtipos que desempeñan distintas funciones; también éstos pueden activarse o inhibirse de forma diferencial. (Garza, 2009)

Las funciones principales desempeñadas por los receptores  $\alpha$ -adrenérgicos son vasoconstricción, relajación de la musculatura lisa y dilatación pupilar. En cambio los receptores  $\beta$  intervienen en la estimulación de la frecuencia y contracción cardiacas, vasodilatación, broncodilatación y lipólisis. En cualquier tratado moderno de fisiología o farmacología el lector interesado podrá ampliar detalles sobre los receptores.

Se conocen tres subtipos de receptores adrenérgicos:  $\beta_1$ ,  $\beta_2$  y  $\beta_3$ . En la mayor parte de las células de los mamíferos se han encontrado receptores  $\beta$ -adrenérgicos, sin embargo, su distribución y sus proporciones respectivas varían de unos tejidos a otros dentro de cada especie animal. Su distribución en el mismo tejido varía también de unas especies a otras, y por último, la secuencia de aminoácidos de los distintos subtipos de receptores cambia de unas especies animales a otras. Por lo general, los  $\beta_1$  predominan en el corazón estimulando su inotropismo (fuerza de contracción) y en el músculo liso intestinal induciendo relajación, mientras que a los  $\beta_2$  se les localizan en los bronquios y músculo uterino, induciendo relajación en ambos casos (Sammes, et. al., 2002). Debido a estas variaciones los efectos farmacológicos observados tras la administración oral de un  $\beta$ -agonista adrenérgico son complejos y difíciles de discernir.

En la figura 3, se muestra el mecanismo de acción de los  $\beta$ -agonistas.

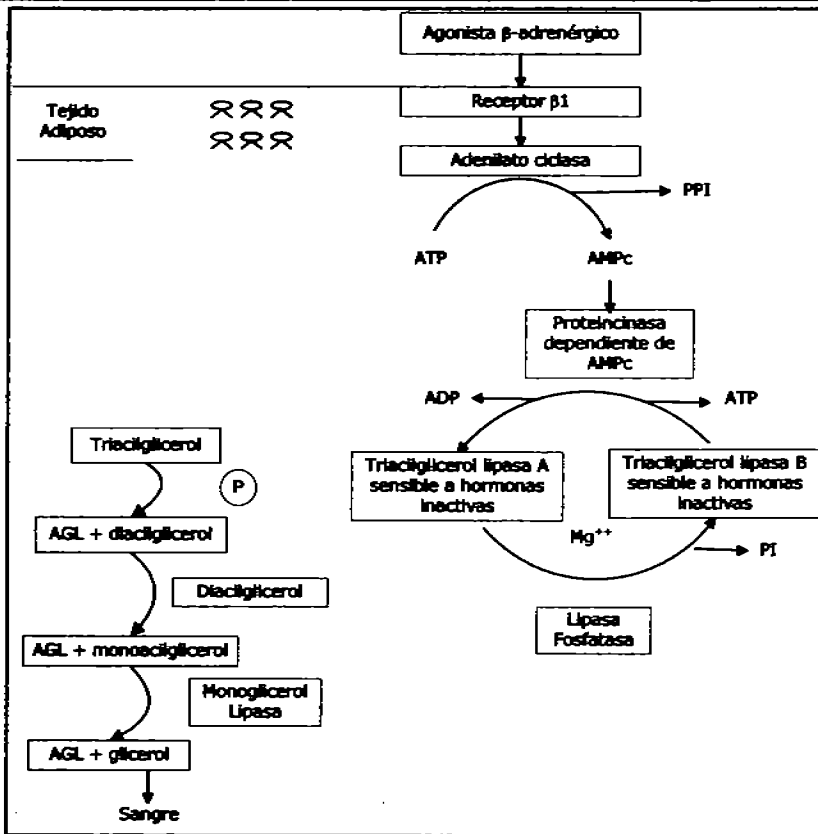


Figura 3. Muestra el mecanismo de acción de los  $\beta$ -agonistas.

Fuente: Juan José Ornelas Gutiérrez mencionado por García L. A., 2002.

### 5.1.11.3 Agonistas $\beta$ -adrenérgicos

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



a que cambian la función cardiovascular al disminuir la frecuencia cardíaca, la contractibilidad y la presión sanguínea. (Sumano, et al., 2002)

Se necesita eliminar a los agonistas para que los receptores no permanezcan siempre activos. Noradrenalina y adrenalina son inactivados por la catecol-o-metiltransferasa, una enzima que metila los grupos hidrófilo del anillo (ver figura 2) y por la monoamino oxidasa que desamina al ligando.

#### 5.1.11.4 $\beta$ -agonistas y crecimiento animal.

Ricks, mencionado por Sanz et. al., 2001 señalaron que podía modularse el crecimiento de los animales suministrándoles con el pienso clenbuterol. En el ganado en crecimiento (vacuno, porcino, aviar y lanar) el clenbuterol aumentó la masa muscular y disminuyó el contenido graso. En algunos casos aumentó igualmente la ganancia de peso y la eficiencia de la conversión del pienso en carne. Fue práctica corriente suministrar con el pienso a los animales éste y otros  $\beta$ -agonistas (cimaterol, ractopamina, salbutamol, etc) con resultados parecidos. Adelantemos ahora que el empleo como promotores de estas sustancias está prohibido en la UE y en EEUU.

Los efectos de los  $\beta$ -agonistas son menos manifiestos en los pollos que en los corderos, los cerdos ocupan a este respecto un lugar intermedio y el vacuno responde, poco más o menos, como los lanares. Posiblemente estas diferencias son consecuencia de que algunas especies animales (cerdos y pollos) se han seleccionado tanto, con vistas a mejorar su crecimiento, que prácticamente el margen de mejora que tienen es ya muy pequeño y está muy próximo al crecimiento máximo biológicamente posible (Mersmann, 1998). Otra posible razón sería que determinado agonista no fuera tan eficaz en unas especies como en otras; por ejemplo, porque no activara tan bien los receptores del tejido diana en una especie. Otras posibles razones serían que los receptores  $\beta$ -adrenérgicos de los tejidos se inactivasen rápidamente o que una especie animal tuviera un número limitado de los mismos con lo que disminuiría la respuesta al agonista. Por desgracia son muchos los factores tangibles e intangibles en los experimentos de crecimiento animal y en los ensayos farmacológicos para poder establecer conclusiones comparativas a partir de pruebas individuales.



### 5.1.11.5 Receptores $\beta$ -adrenérgicos

Casi todas las células animales poseen receptores  $\beta$ -adrenérgicos en el plasma membranario; constan de una cadena lineal de más de 400 aminoácidos. El modelo reproducido por Mersmann (1998), indica (figura 4) que siete dominios transmembranarios, relativamente hidrofóbicos, fijan el receptor al plasma de la membrana. Además, hay cuatro porciones extracelulares que sobresalen de la membrana (tres bucles conectan los dominios transmembranarios adyacentes) y otras cuatro porciones intracelulares en el interior de la membrana (otros tres bucles conectan los dominios transmembranarios adyacentes). El sitio de unión del ligando es el centro de los siete dominios transmembranarios y en él están implicados aminoácidos de distintos dominios. Los lugares de interacción con la proteína  $G_s$  se localizan en ciertas zonas de los bucles 2, 3 y 4.

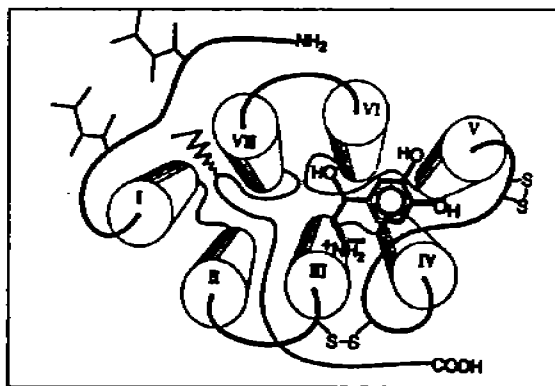


Figura 4. Estructura de un receptor  $\beta$ -adrenérgico. Se muestran sus siete dominios transmembranarios (cilindros), la norepinefrina (ligando), las porciones extracelulares (líneas gruesas en la superficie superior de los cilindros) y las intracelulares (líneas delgadas en la base de los cilindros).

Fuente: Ostrowski, 1992.



Para evitar la activación indefinida del receptor  $\beta$ -adrenérgico, o se elimina el agonista con mecanismos de "reabsorción" o degradación, o bien se inactiva por otros mecanismos. El receptor, después de unirse al agonista, puede fosforilarse por la acción de una quinasa específica que se localiza en determinados sitios del bucle 4 intracelular. La proteínquinasa A también puede fosforilizar al receptor. Este puede eliminarse de la membrana plasmática en condiciones de estimulación crónica que disminuyen la respuesta, al reducir el receptor  $\beta$ -adrenérgico. (Ostromski, 1992)

En 1940-1950, al investigar las funciones que estimulan o inhiben la norepinefrina, epinefrina y sustancias análogas se demostró que había receptores  $\alpha$  y  $\beta$ . Tanto la norepinefrina como la epinefrina estimulan ambos tipos de receptores, pero la epinefrina es más potente puesto que actúa a concentraciones menores. En los primeros años 70 se comprobó que había dos subtipos de receptores  $\beta$ : los  $\beta_1$  y los  $\beta_2$ .

La norepinefrina es más activa en los  $\beta_1$  que en los  $\beta_2$ . Este sistema de clasificación ha permitido una mejor comprensión de las complejas funciones adrenérgicas. Además puso de manifiesto que había lo que se han llamado "tejidos prototípicos", esto es, tejidos en los que hay casi exclusivamente receptores de un solo tipo; sirvan de ejemplo el tejido cardíaco de las ratas para las respuestas de los receptores  $\beta_1$  y la musculatura traqueal de los cobayas para las de los receptores  $\beta_2$ .

Arch y Kaumann (1993) confirmaron que, como se sospechaba desde 1975, en los adipocitos de rata había un receptor adrenérgico distinto de los conocidos ( $\beta_1$  y  $\beta_2$ ); este nuevo receptor atrajo mucho la atención y fue objeto de muchos estudios por su efecto termogénico y por lo tanto por su importante papel potencial en la obesidad. Aunque se ha perdido el interés por su rol como responsable parcial de la obesidad humana, las investigaciones realizadas llevaron al descubrimiento del receptor  $\beta_3$ , un nuevo receptor que predomina en el tejido adiposo marrón y blanco de la rata. También se encuentra en otras zonas del organismo, como garganta, musculatura esquelética y músculo cardíaco. El receptor  $\beta_3$ -adrenérgico es farmacológicamente distinto de los otros dos subtipos y el cuarto bucle intracelular de su estructura proporciona pocos sitios para su inactivación por fosforilación. Aunque se conocen agonistas específicos de los receptores  $\beta_3$ , algunos antagonistas de los receptores  $\beta_1$  y  $\beta_2$  actúan como agonistas parciales (y a veces totales) de los receptores  $\beta_3$ .





#### 5.1.11.6 Mecanismo de acción.

Cualquiera que sea el mecanismo que se postule para explicar los efectos de los agonistas  $\beta$ -adrenérgicos, deberá tenerse en cuenta que se inicia con la activación de los receptores  $\beta$  y que continúa con la de las proteínas G, que activan, a su vez, a la adenilciclase que rinde AMP cíclico. (Buchanan, 2000, Garza, 2000, Saez, et. al., 2001, Suriano, et. al., 2002)

La distribución casi universal de los receptores  $\beta$ -adrenérgicos por todas las células de los mamíferos constituye el entorno en el que acaecen los complejos mecanismos de acción, que dependen de los subtipos de receptores  $\beta$ -adrenérgicos que se expresan en las distintas células y de la distribución del agonista por los diversos tejidos. El mecanismo *in vivo* de un agonista  $\beta$ -adrenérgico puede complicarse mucho por los efectos secundarios resultantes de las respuestas hormonales o fisiológicas de los numerosos tejidos a los que llega el agonista  $\beta$ -adrenérgico administrado. De todos modos su efecto siempre es consecuencia de la activación de los receptores  $\beta$  y no de ninguna función "mágica", como señala acertadamente (Marshall, 1998). Dada la semejanza estructural de los receptores  $\alpha$  y  $\beta$  adrenérgicos cabe que algún receptor  $\alpha$ -adrenérgico sea activado (o inactivado) por un determinado agonista  $\beta$ . Esta posibilidad no puede excluirse por completo cuando se investigan los mecanismos *in vivo* pero es bastante improbable si se comprueba que *in vitro* el agonista carece de efectos en el receptor  $\alpha$ .

Es posible igualmente que un agonista  $\beta$ -adrenérgico de una especie animal dada actúe como antagonista  $\beta$ -adrenérgico de otra especie y tejido (es decir, se una al receptor sin activar a la adenilciclase). Por último, es difícil medir una pequeña alteración de la velocidad de una función metabólica durante los minutos u horas que dura el experimento; un cambio muy pequeño *in vivo*, durante las semanas o meses de administración del fármaco produciría grandes cambios en el tamaño de un músculo o de un depósito graso o en toda la actividad de un órgano.

**Musculatura esquelética.** Uno de los efectos más llamativos del suministro oral de agonistas  $\beta$ -adrenérgicos al ganado vacuno, porcino y ovino es el aumento de la masa muscular. Puesto que el crecimiento post-natal del músculo esquelético es, en parte, consecuencia de su hipertrofia, cabe esperar que se deba al aumento de la síntesis de proteína muscular, a la disminución de la degradación o hidrólisis de la



misma, o a una combinación de las dos, estimulada por el agonista  $\beta$ -adrenérgico. Los agonistas  $\beta$ -adrenérgicos pueden incrementar el flujo sanguíneo a ciertas regiones del cuerpo. Este aumento permite el proceso de hipertrofia en el músculo esquelético al transportar mayores cantidades de sustratos y fuentes de energía para la síntesis de proteína. (Sanz, et. al., 2001, Sumano, et. al., 2002)

**Tejido adiposo.** Otro efecto de la administración oral de agonistas adrenérgicos es la disminución de la grasa de las canales de los animales de abasto. Los agonistas estimulan *in vitro* la degradación del triacilglicerol en células y tejidos obtenidos de varias especies animales e inhiben la síntesis de los ácidos grasos con el glicerol. No obstante, con ciertos agonistas y con adipositos de determinadas especies se han obtenido resultados negativos. En algunos casos, aunque no en todos, después de la administración crónica de un agonista, el tejido adiposo de los animales presenta una actividad lipolítica aumentada, una actividad lipogénica disminuida, o ambas. Hasta los agonistas que disminuyen el contenido graso animal al administrarlos con el pienso y que se unen a los  $\beta$ -receptores *in vitro*, en ocasiones apenas afectan a los adipositos de la misma especie (Rubio, 2002, Sanz, et. al., 2001, Sumano, et. al., 2002). El aumento de la concentración plasmática de los ácidos grasos sin esterificar, después de suministrar *in vivo* a los animales un agonista  $\beta$ -adrenérgico, sugiere la activación del sistema lipolítico del adiposito.

En los cerdos y en las vacas algunos  $\beta$ -agonistas elevan mucho la concentración plasmática de ácidos grasos sin esterificar. En las últimas y en las ovejas la respuesta a la administración crónica de agonistas no es tan clara. En síntesis, los efectos de los  $\beta$ -agonistas en el tejido adiposo no son tan persistentes como en el muscular y en algunos casos resultan contradictorios.

Mersmann (1998) ha resumido magistralmente los distintos aspectos que aquí hemos tratado. Afirma que los agonistas  $\beta$ -adrenérgicos suministrados con el pienso estimulan los receptores  $\beta$ -adrenérgicos, aumentan la masa muscular y disminuyen el contenido graso de las canales de terneros, lechones, pollos y corderos. Puesto que los receptores  $\beta$ -adrenérgicos se encuentran en casi todas las células de los mamíferos, su mecanismo de acción, como promotores del crecimiento, es muy complejo. Con independencia de esta complejidad, el mecanismo de acción de un  $\beta$ -agonista adrenérgico en particular, en una determinada especie animal, implica su unión directa a los receptores  $\beta$ -adrenérgicos de la superficie de las células musculares y adipositos.



Las distintas especies animales muestran diferencias en la estructura y farmacología de los receptores  $\beta$ -adrenérgicos, en los subtipos que de los mismos se encuentran en los diferentes tejidos y en el metabolismo y distribución de los diferentes agonistas  $\beta$ -adrenérgicos.

Además los  $\beta$ -agonistas poseen otros mecanismos de acción *in vivo*, menos directos, que contribuyen a los efectos que ejercen cuando se administran oralmente.

#### 5.1.11.7 $\beta$ -AGONISTAS ADRENÉRGICOS Y METABOLISMO.

Los efectos de los  $\beta$ -agonistas en el metabolismo de las grasas son difíciles de definir: Por una parte, actúan *indirectamente* en la deposición grasa, al aumentar la velocidad metabólica y el gasto energético de los animales tratados y al disiparse con la termogénesis parte de la energía ingerida se evita la formación de grasa y por otra tiene lugar un *efecto directo* basado en el aumento de los niveles de AMP cíclico en el tejido adiposo. Como se indica más atrás, el ATP se transforma en AMP cíclico que activa la proteinquinasa que por fosforilación estimula a una lipasa intracelular que transforma los triglicéridos en ácidos grasos y glicerol. Por lo tanto aumenta la lipólisis y disminuye la lipogénesis. La importancia relativa de ambos efectos es difícil de cuantificar ya que los valores finales varían bastante en las pruebas *in vitro* e *in vivo* así como con el tipo de  $\beta$ -agonista utilizado y dosis empleada. También depende de la especie animal<sup>(Maromani, 1998)</sup>. La disminución de la lipogénesis no es tan clara, a pesar de que en algunos rumiantes se haya observado una menor producción de ácidos grasos a partir del acetato. De todas formas la caída de la lipogénesis es siempre menor que el aumento de la lipólisis.

Por lo que se refiere al metabolismo proteico, los animales tratados con  $\beta$ -agonistas, en comparación con los testigos sin tratar, aumentan la retención de nitrógeno. Un detalle digno de mención es que de todos los efectos ejercidos por los  $\beta$ -agonistas en los animales de abasto el que más persiste es el ejercido en las proteínas musculares. Como ya se ha señalado más atrás, aumenta la musculatura esquelética debido a la hipertrofia de las fibras musculares. La hipertrofia muscular se aprecia especialmente en los llamados "músculos blancos" que abundan más en el cuarto trasero que en otras regiones. Por lo tanto se deja sentir más en los cortes comerciales



de carne más apreciados (Sanz, et al., 1995). La destrucción catabólica muscular disminuye al inhibirse las enzimas proteolíticas de los liposomas.

Los  $\beta$ -agonistas se conocen coloquialmente como "repartidores de energía" y "agentes de reparto" porque derivan los nutrientes energéticos del tracto gastroentérico y del tejido adiposo a la síntesis láctea y a la hipertrofia muscular.

#### 5.1.11.7.1 Factores que influyen en los efectos de los $\beta$ -agonistas.

Las características farmacodinámicas y farmacocinéticas de los fármacos, incluidos los  $\beta$ -agonistas, se ven influenciadas por una serie de factores que influyen o modifican sus acciones, entre ellos, especie animal, raza, edad, forma y ruta de administración del producto, dosis, estabilidad en el pienso, etc.<sup>(Merriman, 1998)</sup>.

Cada especie animal varía en la distribución, especificidad y densidad de los receptores celulares lo que depende fundamentalmente: 1) de la actividad lipolítica potencial de cada raza, 2) de la sensibilidad a la insulina y 3) de la variación en número y localización de los receptores. Respecto de la edad algunos investigadores admiten que el efecto de los  $\beta$ -agonistas es menor en los animales más jóvenes ya que poseen menor número de receptores que los adultos. Otros piensan que el mayor efecto en los animales viejos se debe a una menor secreción de hormona del crecimiento. También se ha visto, por lo que se refiere a la alimentación, que hay una interacción positiva entre  $\beta$ -agonistas y ración alimenticia hiperprotéica a la que generalmente se someten los animales de abasto antes de su sacrificio. En relación con el tiempo de exposición se ha visto que prolongar el suministro de  $\beta$ -agonistas disminuye mucho los receptores de las células por lo que se saturan pronto. De aquí que se haya afirmado que a mayor tiempo de exposición, menor efecto. En la tabla 7 se indican de forma resumida los efectos más sobresalientes de los  $\beta$ -agonistas en las especies de abasto.

#### 5.1.11.7.2 Administración y empleo.

La ventaja práctica del empleo de los  $\beta$ -agonistas como agentes de reparto estriba en que son activos y por ello pueden utilizarse mezclados con el pienso. En



ocasiones también se aplican como implantes subcutáneos de liberación retardada. Se han suministrado a terneros, corderos, cerdos y aves a dosis de 5-10 veces mayores que las terapéuticas (0,8 g/kg de peso vivo), esto es, unos 5 g/kg dos veces al día, lo que equivale en el pienso a 0,25-10 ppm, dependiendo de la especie animal y del compuesto empleado. La dosis para cerdos es de 1 ppm en el pienso, en los corderos de 2 ppm y en los terneros de 2-4 ppm. En cambio la dosis de cimaterol para los últimos es de 5 ppm. En la tabla 6, se muestra el aumento del rendimiento en especies de abasto que fueron tratadas con  $\beta$ -agonistas.

TABLA 6. Aumento (en porcentaje) del rendimiento de las especies de abasto tratadas con  $\beta$ -agonistas.

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

Fuente: Peters, mencionado por Sanz, et. al., 2001.

Según Sanz et. al., 2001 la absorción del clenbuterol es rápida; entre 20-60 minutos después de administrado por vía oral ya se detecta en el plasma. A las 7 horas alcanza una meseta de 0,5 ng/ml el primer día, el tercero llega a 7 ng/ml y el día 21



todavía alcanza 1,1 ng/ml. Las concentraciones urinarias son unas 40 veces mayores que las plasmáticas. La eliminación del clenbuterol por la orina es muy rápida al principio (10 horas de semivida), pero después se lentifica mucho (2,5 días de semivida aproximadamente).

La concentración de clenbuterol en los ojos de los animales tratados con este agonista (como se muestra en la tabla 7) es unas 107 veces mayor que la del plasma de los mismos animales (1,1 ng/ml, de media) a los 21 días después de su aplicación. La eliminación del clenbuterol de los ojos es muy lenta: después de 3,5 días de suspendido el tratamiento todavía permanecía en los ojos un 49% de la concentración presente antes de la retirada del agonista y a los 14 días de suspensión persistía todavía un 13%. (Heinrich, et al., 1991)

TABLA 7. Contenido de clenbuterol de diversos órganos bovinos

Órgano	Sin suspensión medicamentosa (ng/g)	A los 14 días de retirado el clenbuterol (ng/g)
Pulmón	76	<0,08
Hígado	46	0,6
Ojo	118	15,1

Fuente: Sanz, et al., 2001.

#### 5.1.11.7.3 Efectos de los $\beta$ -agonistas en las especies de abasto.

Son muchos los investigadores que han estudiado el efecto de los  $\beta$ -agonistas en los animales de matadero, habiéndose observado ciertas diferencias debidas a variaciones metabólicas específicas. También han comprobado que las hembras son más sensibles a los efectos de los agonistas que los machos enteros o castrados. Generalmente modifican la composición de la canal al disminuir su contenido graso y aumentar su masa muscular. Además los animales vivos aumentan su ganancia ponderal y el índice de conversión del pienso en carne.

*En porcinos.* Cuando se añade al pienso 1 ppm de clenbuterol la ganancia en peso de los cerdos mejora aproximadamente un 10%, el índice de conversión casi un



10%, la retención de nitrógeno sobre un 25% y la carne magra de la canal un 2%; al mismo tiempo la grasa disminuye un 3% aproximadamente y el peso del pernil se incrementa otro 10%. Todos estos valores corresponden al final del periodo de engorde. Con el cimaterol se han alcanzado resultados similares.

El salbutamol incrementa el peso en un 8%, mejora un 10% el índice de conversión del pienso y la carne magra de la canal en un 2-3%, lo que se acompaña de una disminución de la grasa: el grosor del tocino dorsal disminuye un 20% y la grasa total de 6 a 11%. Los efectos de la ractopamina a una dosis de 20 ppm en el pienso se traducen en un aumento de peso de casi el 15%, un incremento del índice de conversión del pienso del 20% y una disminución de la grasa del 10%.

*En bovinos.* El efecto de los  $\beta$ -agonistas varía en estos animales dependiendo de la edad.<sup>(Boerman, 1994)</sup> En los lactantes ni aumenta el peso, ni mejora el índice de transformación pero hay una mayor retención de nitrógeno y un mayor rendimiento a la canal. En novillos de cebo, tanto el clenbuterol como el cimaterol mejoran el peso final y se han citado casos de hasta un 30% de aumento, lo que parece un poco exagerado; las mejoras en el índice de conversión del pienso llegan al 20%. La calidad de la canal también mejora: su rendimiento aumenta hasta un 8%, la grasa disminuye entre un 25 y un 40% y la proporción de carne aumenta. La superficie al corte transversal del músculo *L. dorsi* puede ser un 11-17% mayor.

*En ovinos.* Tanto con clenbuterol como con cimaterol en los corderos se han señalado aumentos del peso final de hasta el 24%, un mayor rendimiento a la canal y un aumento de hasta el 40% de la superficie de carne del lomo y de los músculos del cuarto trasero. Los depósitos subcutáneos y abdominales de sebo bajan de un 20 a un 27% y a veces hasta un 36%.<sup>(Anderson et al., 1991)</sup>

*En pollos broiler.* En estos animales el cimaterol es más eficaz que el clenbuterol; su efecto es mayor al final del cebo pero los resultados son, en conjunto, inferiores a los alcanzados en los mamíferos: Un incremento del peso final no mayor del 3-4%, una mejora del índice de transformación de pienso del 3-8% y un aumento de rendimiento a la canal del 0,3%.



#### 5.1.11.7.4 INTOXICACIONES HUMANAS POR CLENBUTEROL

Los primeros casos de intoxicación humana por el clenbuterol son posiblemente los que acaecieron en 1989 en las provincias de Córdoba y Vizcaya, España. Sin embargo un brote más llamativo fue en 1990 que se extendió en 8 comunidades con 135 casos, en comunidades españolas. (Sanz, et. al., 2001)

En nuestro país los datos oficiales del Centro de Vigilancia Epidemiológica han notificado hasta la fecha 27 brotes que han afectado a 132 personas, en todos los eventos se reportó el antecedente de consumo de hígado de res. El cuadro clínico se ha caracterizado en la mayoría de los casos de taquicardia, ansiedad y temblor, asociado con uno o más de los siguientes signos o síntomas: malestar general, cefalea, debilidad, rubor facial o hipertensión (ver tabla 8). El grupo de edad y sexo más afectado es el femenino, de 25 a 44 años. (García, 2002)

Tabla 8. Síntomas de la intoxicación por consumo de hígado con clenbuterol.

SINTOMAS	FRECUENCIA	PORCENTAJE
Temblores	123	91
Taquicardia	105	78
Nerviosismo	87	64
Cefaleas	71	53
Mialgias generalizadas	56	41
Mialgias periorbitales	46	34
Mareos	13	10
Núuseas	25	19
Vómito	16	12
Astenia	22	16
Fiebre	11	8
Escalofríos	10	7

Fuente: Sanz, et. al., 2001.





La tabla 10 muestra el número de brotes y casos de intoxicación por clenbuterol reportados por el Sistema Nacional de Vigilancia Epidemiológica, catalogándolos por entidad federativa, destacando que en su totalidad los casos fueron asociados al consumo de hígado de bovinos, lo que orienta el estudio epidemiológico hacia el núcleo de la población de escasos recursos, debido a que sus ingresos no les permite el consumo de carne, haciéndolos consumidores de vísceras, siendo el sector más afectado.

Tabla 9. Personas intoxicadas por clenbuterol en México.

ENTIDAD FEDERATIVA	BROTOS	CASOS
Jalisco	15	67
Distrito Federal	4	21
Estado de México	3	17
Hidalgo	1	6
Guanajuato	2	9
Querétaro	1	11
Michoacán	1	1
Total	27	132

Fuente: García I, 2002.



## 5.2 ANTIBIÓTICOS.

### 5.2.1 ANTIBIÓTICOS INHIBIDORES DE LA SÍNTESIS DE LA PARED CELULAR.

La pared celular es una estructura rígida compuesta de varias macromoléculas. Las más importantes son los peptidoglucanos, una red compleja formada de cadenas azucaradas (glucanos) constituidas por restos ácidos alternantes de N-acetilglucosamina y de N-acetilmurámico. Los restos ácidos del N-acetilmurámico están sustituidos por una cadena corta de cuatro aminoácidos (una cadena tetrapeptídica) y las cadenas de glucanos están unidas por puentes constituidos entre estas cadenas peptídicas. La longitud de las cadenas glucánicas así como la naturaleza de los aminoácidos en las cadenas tetrapeptídicas y la forma en que se entazan las cadenas entre sí, varía de un organismo a otro. No obstante, todos los peptidoglucanos tienen una estructura macromolecular similar constituyendo una red de una gran fuerza tensora que rodea la delicada membrana celular y le da soporte mecánico. Los peptidoglucanos actúan de manera similar a una tela metálica, aguantando la membrana celular que podría reventar bajo la influencia de la alta presión osmótica intracelular.

Como los peptidoglucanos se encuentran exclusivamente en las bacterias, éste es el lugar más sensible para realizar un ataque contra ellas. Los agentes que interfieren con la biosíntesis de los peptidoglucanos y dañan los mecanismos de unión de la estructura macromolecular pueden detener el crecimiento y destruir a los gérmenes. (Pittman, et al, 1988) Los antibióticos más importantes que inhiben la síntesis de los peptidoglucanos se exponen en la tabla 11.



Tabla 10. Antibióticos que alteran la pared celular.

Antibiótico	Origen	Aplicaciones terapéuticas más importantes
Penicilina	<i>Penicillium chrysogenum</i>	Infecciones por cocos gram-positivos, sífilis, gonorrea, meningitis meningocócica.
Cefalosporinas	<i>Cephalosporium spp.</i>	Sustituye a la penicilina en pacientes alérgicos a la penicilina.
Cicloserina	<i>Streptomyces orchidaceus</i>	Tuberculosis provocadas por bacilos resistentes a otras drogas.
Bactracina	<i>Bacillus licheniformis</i>	Esterilización intestinal antes de la cirugía, aplicaciones tópicas.
Vancomicina	<i>Streptomyces orientalis</i>	Infecciones estafilocócicas graves resistentes a otras drogas.
Ristocitina	<i>Nocardia lurida</i>	Infecciones estafilocócicas graves.

Fuente: Hammond, et al, 1980.

#### 5.2.1.1 PENICILINAS

Con el nombre de "penicilina" se incluyen un grupo de sustancias fabricadas por *Penicillium* y otros hongos afines. La penicilina está constituida químicamente por un núcleo básico, ácido 6-amino penicilánico, común a los diferentes tipos y con un grupo prostético variable de acción antibacteriana y un grupo opuesto que otorga solubilidad.

La penicilina G o benzilpenicilina, es la más comúnmente usada; afecta a las células bacterianas en crecimiento, cuando bacterias susceptibles crecen en presencia



de concentraciones letales de penicilina, se lisan. La penicilina G es inestable en medio ácido y cuando se administra por vía oral se produce la inactivación de la mayor parte de la dosis ingerida. También puede ser destruida por un enzima, la penicilinas, fabricada por diversas bacterias entre las que se encuentra el estafilococo. Las penicilinas son bactericidas. (Bergoglio, 1986; Hammond, et al., 1989)

### 5.2.1.2 CEFALOSPORINAS.

Estos son otro grupo de antibióticos clínicamente importante que forman parte de los  $\beta$ -lactámicos. Son producidas por una especie de *Cephalosporium* aislado del mar cercano a las cloacas de Cerdeña. Difieren estructuralmente de las penicilinas porque poseen un anillo de dihidrotiacina de seis miembros. Las cefalosporinas tienen el mismo modo de acción que las penicilinas. Es decir, interfieren en la síntesis de los mucopéptidos formadores de la pared de la bacteria. En general, las cefalosporinas tienen un espectro de actividad más amplio que las penicilinas y con frecuencia son más resistentes a la acción de las enzimas que destruyen los anillos  $\beta$ -lactámicos. (Hammond, et al., 1989)

Las de primera generación son más activas contra grampositivos (en especial estafilococos) y algunos gramnegativos (*E. coli*, *Klebsiella pneumoniae* y *Proteus*). Las de segunda son más activas que las anteriores contra gramnegativos y pueden remplazar a los aminoglucósidos nefrotóxicos en infecciones graves. Muchos anaerobios (*Bacteroides*, *Clostridium*, *Peptococcus* y *Peptostreptococcus*) son susceptibles a la segunda generación. Las de tercera generación se reservan para infecciones graves causadas por cepas resistentes de gramnegativos sobre todo *Enterobacteriaceae* (*E. coli*, *Enterobacter*, *Serratia*, *Klebsiella* y *Citrobacter*) y mayoría de anaerobios. (Bergoglio, 1986)

## 5.2.2 ANTIBIÓTICOS INHIBIDORES DE LA FUNCIÓN RIBOSÓMICA

### 5.2.2.1 TETRACICLINAS

Las tetraciclina son un importante grupo de antibióticos que tienen gran utilidad clínica. Fueron unos de los primeros llamados antibióticos de amplio espectro, que inhiben a casi todas las bacterias Gram positivas y Gram negativas. Inhiben la síntesis proteica en ribosomas aislados de cualquier tipo de células, interfiere con la



función de la subunidad ribosómica 30s con lo cual se afecta la capacidad vital del microorganismo. Al interferir la síntesis proteica el efecto tetraciclínico es bacteriostático, pero si la concentración en sangre es muy alta puede ser bactericida. Actúan sobre cocos gram positivos y gram negativos, enterobacterias y se utilizan para el tratamiento de infecciones producidas por *Brucella*, *Mycoplasma*, *Rickettsia* y *Chlamydia*. (Bergoglio, 1986, Hammond, et al., 1980) Las tetraciclinas también se usan en medicina veterinaria y en algunos países se usan como suplemento nutricional para aves y cerdos. En la figura 5 se muestra la estructura química de la Tetraciclina.

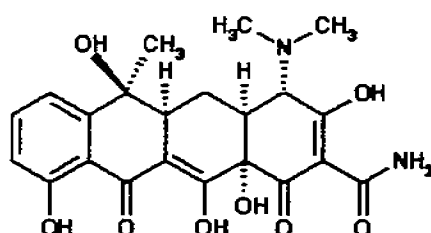


Figura 5. Estructura química de la Tetraciclina

Fuente: Bergoglio, 1986

### 5.2.2.2 ERITROMICINA

Es producida por el hongo *Streptomyces erythreus*, procedente de una muestra de tierra recogida en la Isla Panay del archipiélago de las Filipinas. La actividad antibacteriana de la eritromicina es esencialmente bacteriostática, porque inhibe la proteinosíntesis y bloquea la transpeptidación. Actúa a nivel de la subunidad 50, ribosomal, pero esta acción puede ser bactericida según el microorganismo o el sitio de la infección y la concentración del antibiótico.

El espectro bacteriano es amplio, especialmente dirigido contra cocos y bacilos gram positivos como neumococo, estreptococo, estafilococo y *Listeria monocytogenes*. Actúa también contra bacilos gram negativos, contra cocos gram negativos y su acción se extiende contra anaerobios gram positivos. (Bergoglio, 1986)

La resistencia bacteriana a la estreptomycinina se debe al desarrollo de ribosomas con subunidades más pequeñas que no se unen con los antibióticos. (Hammond, et al., 1980)



### 5.2.3 AMINOGLUCÓSIDOS

Son bactericidas activos sobre células bacterianas en crecimiento. Su efecto se debe a que se unen irreversible a la proteína S12 de la unidad ribosómica 30s. Entre los aminoglucósidos más utilizados clínicamente figuran la Estreptomicina, Neomicina, Gentamicina, Kanamicina, Tobramicina.

#### 5.2.3.1 ESTREPTOMICINA

Su aislamiento pudo hacerse con cepas del hongo *Streptomyces griseus*. Las altas concentraciones de estreptomina deben considerarse como bactericidas, mientras que las concentraciones bajas son bacteriostáticas. En el primer caso inhibe la síntesis proteica mientras que en el segundo produce falsas codificaciones con síntesis de proteínas inútiles. Puede alterar la permeabilidad de la membrana del citoplasma de las bacterias, provocando pérdida de elementos esenciales para el metabolismo.

Las bacterias pueden transformarse en resistentes con rapidez (resistencia de tipo cromosómico) pero además pueden intervenir factores R, plásmidos capaces de producir enzimas inactivadoras de antibióticos. El espectro de acción comprende: *E. coli*, *Haemophilus influenzae*, *Klebsiella*, *Proteus*, *Brucella*, gonococo, neumococo, estafilococo. Son resistentes el enterococo y los anaerobios. (Burgallo, 1986)

#### 5.2.3.2 NEOMICINA

Fue aislada del *Streptomyces fradiae*. El mecanismo de acción es de tipo bacteriostático, pero se hace bactericida apenas se eleva su concentración. Tiene efectos contra bacterias gram negativas, *Escherichia coli*, *Klebsiella*, *Shigella*, *Salmonella* y *Proteus vulgaris*. (Burgallo, 1986)

#### 5.2.3.3 GENTAMICINA

Antibiótico aislado en 1961, por laboratorio Shering, como un complejo de sustancias extraídas del cultivo de *Micromonospora purpurea*. La acción de gentamicina es de tipo bactericida, cuando se inyecta en cantidades suficientes porque altera la síntesis proteica de los microorganismos en fase de proliferación logarítmica. En la figura 6, se muestra la estructura química de la Gentamicina.



El espectro bacteriano es amplio porque cubre bacterias gram negativas y gram positivas. Se destacan *E. coli*, *Klebsiella*, *Proteus*, *Pseudomonas*, *Salmonella*, *Shigella* y estafilococo. (Bergoglio, 1986)

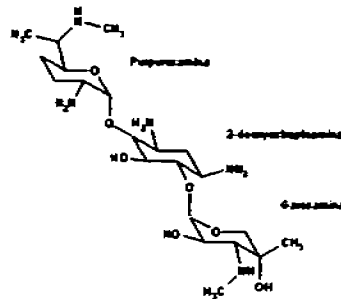


Figura 6. Estructura química de Gentamicina.

Fuente: Bergoglio, 1986

#### 5.2.4 ANTIBIÓTICOS COMO PROMOTORES DEL CRECIMIENTO.

En medicina humana los antibióticos se utilizan exclusivamente con fines terapéuticos; en cambio en los animales de abasto se emplean, además, como promotores del crecimiento. (Schwarz et al., 2001) En ocasiones se usan también como profilácticos antiinfecciosos (intervenciones quirúrgicas, transporte animal, destete de lechones, comienzo del período seco de las vacas lecheras, etc.). Sin embargo, la última aplicación ha sido muy criticada por su contribución a la posible aparición en la leche de bacterias resistentes y a la difusión de genes de resistencia. (OIEP)

El empleo de los antibióticos con fines terapéuticos, profilácticos y como promotores del crecimiento ha creado una serie de problemas de salud pública como:

- Cambios de la flora intestinal humana y consecuentemente presencia de disbiosis que pueden ser graves en personas especialmente sensibles.



- Fenómenos alérgicos en individuos predispuestos a esta patología.
- Desarrollo de cepas bacterianas antibiótico resistentes.
- Destrucción o inhibición de microorganismos tecnológicamente importantes (cultivos iniciadores).<sup>(Wilson, 1994)</sup>
- Posible aparición de nuevos tipos de alteración alimentaria al destruirse los microorganismos responsables de la "alteración normal" y ser sustituidos por una microflora distinta.<sup>(Sanz, 1998)</sup>

Desde 1975, cuando en Europa comunitaria se prohíbe el empleo de los antibióticos  $\beta$ -lactámicos como promotores del crecimiento, a pesar de estar permitidos en EEUU y hasta 1999, año en el que los antibióticos autorizados como promotores del crecimiento se redujo a cuatro (flavofosfolipol, monensina sódica, salinomicina sódica y avilamucina), la resistencia bacteriana a consecuencia del empleo de estos antimicrobianos como promotores del crecimiento ha disminuido mucho. Sin embargo, su empleo fraudulento todavía podría tener graves consecuencias.<sup>(Sanz, et al., 2001)</sup>

Antes de autorizar el empleo de antibióticos como promotores del crecimiento debe establecerse su "nivel de residuos máximo (MRL)" que es "el nivel de residuo máximo aceptable en las canales que no causa ningún efecto perjudicial en salud pública".<sup>(Woodward, 1993)</sup> En los experimentos toxicológicos y microbiológicos este "nivel sin efecto observable (NOEL)" es la dosis por debajo de la cual no se presentan efectos adversos.

Tres han sido las razones principales que han llevado a la UE a fijar los límites máximos de residuos de fármacos veterinarios permitidos:

- Como garantía de seguridad de los alimentos de origen animal.
- Como base para establecer los periodos de suspensión o retirada de los medicamentos.
- Como norma para supervisar los residuos y el comercio de los alimentos.

Los antibióticos que se emplean con fines terapéuticos en medicina humana y animal son los mismos pero hay ciertas particularidades que determinan los que deben utilizarse en veterinaria:<sup>(Schwarz et al., 2001)</sup>





- 1) En medicina veterinaria siempre debe tenerse muy en cuenta el coste del tratamiento. Razones económicas determinan que ciertas estructuras antibióticas "viejas", como penicilinas y tetraciclinas, sigan utilizándose mucho. En 1997 los tres tipos de antibióticos más empleados fueron tetraciclinas, macrólidos y penicilinas.
- 2) Ciertos antibióticos, como las cefalosporinas, están infrautilizadas en veterinaria en comparación con su empleo en medicina humana.
- 3) En las últimas décadas se han incorporado muy pocas moléculas antibióticas al arsenal terapéutico veterinario, entre ellas tiamulina, florfenicol, y fluoroquinolonas. El ácido nalidíxico solo se emplea en Italia, España y Portugal, en cambio el oxolínico y la flumequina se usan en toda Europa, salvo en Alemania. La sarafloxacin, utilizada en los peces, solo la emplean en Irlanda y el Reino Unido.
- 4) Ciertos antibióticos como apramacina, florfenicol, tilosina, timilcosina y tiamulina únicamente se emplean en veterinaria.
- 5) Moléculas de reciente introducción en medicina humana todavía no lo han sido en veterinaria y tardarán en hacerlo, piénsese que las cefalosporinas de tercera generación (amicacina y minociclina) todavía no se emplean en clínica de grandes animales. Otras, como ketóolidos, gliciclícinas y oxazolidonas se reservan exclusivamente para terapéutica humana.

### 5.2.5 ORIGEN DE LA RESISTENCIA BACTERIANA

El organismo animal constituye un medio favorable para el desarrollo microbiano. Las bacterias que se encuentran en cualquier región corporal de un animal sano, por ejemplo el intestino, constituyen la *flora normal* de la que forman parte microorganismos simbióticos, comensalistas y oportunistas. Una gran parte de la flora intestinal es incultivable por lo que el conocimiento de las especies bacterianas que la constituyen es todavía bastante deficiente. <sup>(Sereni y Sando, 2001)</sup>

El empleo de los antibióticos como promotores del crecimiento ha sido muy controvertido debido al posible desarrollo de resistencias bacterianas a los mismos. El ejemplo más llamativo del efecto secundario perjudicial de los promotores antimicrobianos fue el desarrollo de resistencia a la vancomicina, en los enterococos de



pollos tratados con pienso que contenía avoporcina. El empleo como promotor del crecimiento de este antibiótico ha sido prohibido en la UE desde 1997.

Tres son los mecanismos principales de los que se sirven las bacterias para desarrollar resistencia frente a los antibióticos:

1. Adquiriendo genes de resistencia de las propias bacterias productoras de antimicrobianos y modificándolos para optimizar su funcionalidad en su nuevo microorganismo hospedador. Los microorganismos productores de antibióticos albergan genes de resistencia como mecanismo autodefensivo frente a sus propios productos; generalmente se localizan en el ADN cromosómico. Por tanto, su difusión a otras bacterias implica la incorporación de estos genes en elementos genéticos móviles, como plásmidos y transposones; ambos se han detectado en bacterias de la "era preantibiótica" aisladas del entorno. Cuando los genes de resistencia se transfieren a las especies y géneros bacterianos próximos pueden sufrir mutaciones en sus nuevos hospedadores, lo que da lugar a una gran variedad de determinantes de resistencia, estructuralmente heterogéneos pero funcionalmente homogéneos. Como ejemplo de esta evolución tan divergente a partir de un ancestro común pueden citarse las salidas o "eflujos" del citosol, de proteínas asociadas con la resistencia a la tetraciclina de las bacterias Gram positivas y Gram negativas. (Roberts, 1996)
2. Desarrollando genes de resistencia mediante una mutación multifásica de los genes que desempeñan alguna función en el metabolismo celular. Como resultado se modifican los genes, de forma que los sustratos de sus productos son, en vez de los metabolitos de las rutas biosintéticas o biodegradativas, solo ciertos agentes antimicrobianos. Se piensa que ha sido así como se han desarrollado las enzimas implicadas en la inactivación de los aminoglucósidos y del cloranfenicol, esto es, las acetiltransferasa, adeniltransferasa y fosfotransferasa. (Davies, 1997)
3. Modificando sus estructuras diana mediante una mutación monofásica (resistencia a la estreptomina) o mediante mutaciones multifásicas (resistencia a la fluoroquinolona), con lo que se convierten en resistentes a los efectos inhibitorios de sus respectivos antibióticos. (Alaksham y Levy, 2000)



La introducción de nuevos antibióticos en clínica humana y animal va seguida de la aparición de bacterias resistentes a los mismos, lo que resalta su gran capacidad para responder pronto y eficazmente a la presión selectiva ejercida por los nuevos antibióticos. En los últimos años se ha visto que las bacterias también desarrollan resistencia frente a los productos sintéticos que carecen de análogos naturales. Así se pone de manifiesto la capacidad bacteriana para sobrevivir en ambientes de condiciones distintas e incluso en presencia de sustancias tóxicas como los antimicrobianos.<sup>(Dunnell, 1995)</sup> El intercambio de genes de resistencia entre los miembros de una población bacteriana acelera mucho su difusión, tanto entre las bacterias patógenas como entre las comensales inocuas.

La aparición de bacterias antibiótico-resistentes, lo mismo en la flora intestinal normal que en la microbiota de las canales de los animales de abasto, a los que se les administraron antibióticos con el pienso, subrayan la importancia de los alimentos de origen animal en la difusión de bacterias resistentes a los antibióticos y en la transferencia de los genes correspondientes a la especie humana. La flora bacteriana normal del intestino posee, además de genes de resistencia, cierta capacidad destructiva de los antibióticos. Esta propiedad podría ser uno de los factores de resistencia a la colonización intestinal por otras bacterias. Se dice hipotéticamente que la flora intestinal, resistente a los antibióticos, podría frenar la invasión de bacterias patógenas gracias a esa "resistencia a la invasión" incluso en animales que hubieran recibido antibióticos por cualquier otra causa.<sup>(Soren y Samá, 2002)</sup>

## 5.2.6 COMO ACTÚAN LOS ANTIBIÓTICOS AL FUNCIONAR COMO PROMOTORES DEL CRECIMIENTO ANIMAL.

Una causa del efecto promotor del crecimiento es, que los antibióticos actúan sobre la microflora del intestino, sostenida por el hecho de que los efectos de estas sustancias son más marcados cuando los animales se encuentran bajo condiciones sanitarias deficientes, que no actúan o poseen efecto escaso sobre el desarrollo de animales libres de gérmenes, que no actúan sobre el crecimiento de embriones de pollos; que antibióticos que se absorben rápidamente en el intestino no acusan respuesta estimulante como la cloromicetina.<sup>(Carosi, 1997)</sup>



Los antibióticos poseen efecto estimulante a ciertas concentraciones. La acción de estos se manifiesta en los pollos por ejemplo, adelgazando las paredes intestinales y aumentando la circulación capilar, lo cual se produce en los pollos que crecen libres de gérmenes, aun sin suministro de antibióticos. Uno de los motivos por los cuales los antibióticos favorecen el desarrollo de los pollos sería que motivan el aumento de irrigación y adelgazamiento de las paredes intestinales, lo cual favorece el mayor aprovechamiento de los alimentos. <sup>(Carcos, 1997)</sup>

### 5.2.7 APLICACIÓN DE LOS ANTIBIÓTICOS COMO PROMOTORES DEL CRECIMIENTO A POLLOS.

Los antibióticos no actúan sobre pollos que viven en lugares denominados "ambiente limpio"; por esta causa, el efecto de los antibióticos sobre los pollos no se observa en gallineros nuevos. Tampoco actúan sobre las aves ya desarrolladas (solo lo hacen durante las primeras ocho a doce semanas en pollos y pavos. La genealogía, sexo, edad y tamaño de las aves son factores que influyen en la respuesta de los pollos a los antibióticos. El antibiótico más eficaz, en el caso de pollos y pavos, sería la penicilina, siguiéndole en eficacia la aureomicina y la terramicina. <sup>(Serena, et al., 2001)</sup>

#### 5.2.7.1 Tipo y concentración de los antibióticos empleados en la alimentación de aves.

En líneas generales, diversos antibióticos, tales como penicilina, aureomicina, bacitracina, terramicina, etc., poseen valor como promotores del crecimiento de las aves, creemos que la reacción de un lote de animales a un antibiótico depende del criadero. Habrá animales que reaccionan muy bien a todos los antibióticos empleados y, en cambio, otros lo harán a uno solo de ellos. La combinación de diferentes antibióticos han dado buenos resultados, como, por ejemplo, una mezcla de 2.5 gramos de aureomicina, 2.5 gramos de bacitracina, 2.5 gramos de terramicina y 1 gramo de penicilina por tonelada de alimento. <sup>(Samana, 2000)</sup>

El tratamiento rápido consiste en agregar a la ración ya constituida con su tenor común de antibiótico, 100 gramos de aureomicina o terramicina durante seis o siete días, disminuyendo luego la cantidad a 50 gramos durante tres a cuatro semanas, lo cual hace desaparecer, en la mayoría de los casos, las epidemias de enfermedades agudas del sistema respiratorio.



Las cantidades de antibióticos suministradas corrientemente en la alimentación para obtener los efectos que acabamos de apuntar son de 1 a 10 gramos por tonelada. Se utilizan concentraciones altas empleando aureomicina y terramicina (10 gramos) y bajas con penicilina (4 gramos).

Una cantidad típica eficaz para ración de pollos barrileros es de 5 gramos de penicilina por tonelada de alimento.

*➤ Influencia de los antibióticos en la producción, eclosión y tamaño de los huevos.*

Se ha notado, que el efecto de la aureomicina cruda, da un aumento en la producción de huevos. Con el uso de penicilina se ha observado aumentos de 1 a 2% en la producción de huevos, y aunque este aumento de huevos no es importante, cabe resaltar, que hubo aumento de tamaño en estos.

Se puede decir que no se puede percibir la existencia de aureomicina en huevos de gallinas con alimentación conteniendo de 20 a 200 gramos de antibiótico por tonelada de alimento. Administrando el suplemento en cantidad de 2 kg por tonelada, se perciben en el huevo de 0.15 a 3.1 p.p.m de fármaco por unidad. <sup>(Carson, 1997)</sup>

## 5.2.8 APLICACIÓN DE LOS ANTIBIÓTICOS COMO PROMOTORES DEL CRECIMIENTO DE CERDOS.

Los antibióticos actúan sobre los cerdos promoviendo la obtención de mayor peso y mejor aspecto y sanidad en los animales tratados. Los cerdos, al igual que hemos visto con los pollos, no responden al tratamiento cuando se crían en lugares "nuevos", que no han sido ocupados por otros cerdos.

### 5.2.8.1 Tipo de antibiótico y concentraciones empleadas.

Los antibióticos más empleados son la aureomicina y la terramicina. Se suelen emplear en cantidad aproximada de unos 10 gramos por tonelada de fármaco purificado por tonelada de alimento. La combinación de antibióticos produce también en este caso muy buenos resultados. Los aumentos de crecimiento en el cerdo,



obtenidos por la suplementación de los alimentos con antibióticos, varían del 10 al 25%, y se ahorra un 5 a 10% de alimento para producir medio kilogramo de carne.

La aplicación comienza en el destete y continúa, generalmente, hasta la decimosexta semana de edad. <sup>(WEMA, 2006)</sup>

*► Puntos importantes sobre el uso de los antibióticos en la alimentación de los cerdos.*

1. Aumentan el crecimiento en un 10 a 20%. La aureomicina y la terramicina resultan más eficaces que la penicilina, la bacitracina y la estreptomycinina.
2. El efecto del antibiótico está confinado al ritmo del crecimiento y no afecta al tamaño final del animal.
3. Los antibióticos mejoran la apariencia y belleza del animal.
4. Combatían ciertos tipos de enteritis no específicas (diarreas).
5. Los antibióticos conceden más uniformidad a los lechones, y los que presentan diarreas responden mejor a los antibióticos que los normales.
6. Se ha dicho que los antibióticos reducen la cantidad de proteína necesaria en la ración del cerdo.
7. El efecto benéfico de los antibióticos se observa durante el primer período de crecimiento. Los animales adultos se benefician también con la suplementación antibiótica, pero la ganancia de peso obtenida no es tan grande como en animales jóvenes.
8. Existen datos insuficientes para saber si la combinación de antibióticos es mejor que la administración de uno solo.
9. Se considera suficientes 5 miligramos de antibiótico por 500 g de alimento. Esta cantidad puede variar con el antibiótico usado, ración, peso del cerdo, condiciones ambientales, así como por otros factores, como castración, vacunación, temperatura, etc.
10. Los antibióticos aumentan el apetito del animal.



## 5.2.9 EFECTOS DE LOS ANTIBIÓTICOS AGREGADOS A LA ALIMENTACIÓN DE ANIMALES RUMIANTES.

Si durante los cuatro a seis meses de edad se adicionan antibióticos a la alimentación de los rumiantes, se puede lograr un aumento de peso del 10 al 40%, reduciéndose, al mismo tiempo, la aparición de diarreas y, por lo tanto, disminuyendo la mortalidad.

Raciones diarias suplementadas con 10 a 100 miligramos de aureomicina, en animales de 3 a 116 días de edad, producen aumentos de peso del 10 al 30% sobre los animales alimentados con raciones no suplementadas. Con la edad disminuyen los efectos del tratamiento, especialmente después de las primeras cuatro semanas. La penicilina, en general, ha dado efectos negativos; la bacitracina ha sido más eficaz, y la terramicina actúa con eficacia si se administra en la edad temprana; en cambio, la aureomicina demostró efectos hasta en animales de 6 meses de edad.

Debido a la gran frecuencia de diarreas y trastornos digestivos en la época del cambio de alimento lácteo, es buena práctica agregar antibióticos a las mezclas substituidas de la leche. Es importante mencionar que no se debe agregar antibiótico a las raciones de animales de más de 4 a 6 meses de edad, esto puede originar efectos contraproducentes en la salud del consumidor. (Schwarz, et al., 2001)

## 5.2.10 LOS ANTIBIÓTICOS EN LA ALIMENTACIÓN DE ANIMALES LECHEROS (VACUNOS).

El empleo de suplementos alimenticios antibióticos en la ración de los animales lecheros sólo se justifica hasta las 16 semanas de edad. La cantidad mínima eficaz para los rumiantes lecheros es aproximadamente de 15 a 20 miligramos de antibiótico diario por 100 libras de peso vivo.

Hasta la fecha los antibióticos que, al parecer, resultaron más activos, son la aureomicina y la terramicina, aunque existen experiencias con efectos muy dudosos. Con el empleo de aureomicina, se comprobaron efectos favorables sobre el crecimiento, trastornos digestivos, utilización de alimento y mejor aspecto en vacas lecheras de diferentes razas. Con el empleo de terramicina también se obtuvo aumento de peso y supresión de diarreas. (Witt, 2000)



### 5.2.11 ANTIBIÓTICOS EN LA ALIMENTACIÓN DE ANIMALES PARA CARNE (VACUNOS).

La aureomicina disminuye las diarreas, aumenta el crecimiento y reduce los abscesos hepáticos de las vacas.

Puede aumentar la eficacia alimentaria de una ración en novillos para engorde. Su efecto se ve influido por numerosos factores. Sobre la influencia de otros antibióticos nada puede afirmarse, si bien con terramicina se lograron los mismos efectos que con aureomicina. <sup>(NDA, 2008)</sup>

### 5.2.12 ANTIBIÓTICOS EN LA ALIMENTACIÓN DE OVINOS.

Podemos decir, con reservas, que con aureomicina es posible obtener aumento de peso y de eficiencia alimentaria, descenso en la mortalidad por enterotoxemia y diarreas, así como posible mejora en el aspecto y conformación del animal. La dosis óptima de aureomicina que se debe administrar sería de 10 miligramos por libra de ración. <sup>(Caros, 1977)</sup>

### 5.2.13 EFECTOS DEL USO PROLONGADO DE ANTIBIÓTICOS EN LA DIETA DE LOS ANIMALES.

A pesar de que no puede generalizarse sobre el efecto del suministro continuado de antibióticos en un lote de animales, se puede afirmar que a las concentraciones que aquellos se usan como promotores del crecimiento, no ocasionan efectos nocivos. El uso continuado de antibióticos como suplemento disminuye su eficacia.

A la concentración que son usados los antibióticos en la suplementación alimentaria de los animales no es posible la detección de estos fármacos cuya presencia es equivalente a centésimas de microgramos por gramo de carne. <sup>(Dier, 1996)</sup>





#### 5.2.14 PRODUCTOS ALIMENTICIOS Y ANTIBIÓTICOS.

El empleo de antibióticos en terapéutica veterinaria se hará siempre bajo control veterinario y solo cuando sean realmente necesarios. En sus envases y prospectos deberían figurar siempre los tiempos de suspensión o retirada que deben cumplirse con gran meticulosidad. Los antibióticos de tratamiento mamario deberían llevar un colorante que denunciase su presencia en la leche. Los antibióticos promotores del crecimiento responden mejor en los animales sometidos a malas condiciones higiénicas, por lo que su mejora hace innecesario el empleo de estos antimicrobianos. De aquí que se haya restringido su empleo a los que no se absorben o bien se metabolizan rápidamente sin dejar residuos; se procurará que sean distintos de los utilizados corrientemente en terapéutica humana.

Al estudiar los efectos del calor en la actividad de los antibióticos se ha comprobado que el procesado culinario corriente no inactiva ni a los residuos de los antibióticos más termolábiles. Sin embargo, el tratamiento esterilizante de los alimentos enlatados sí que los inactiva, salvo en los casos de la neomicina y de la estreptomina. (Carson, 1997)



## 6. LEGISLACIÓN

### 6.1 Normas del Códex

Las normas del Códex relativas a los medicamentos veterinarios se formulan normalmente en términos de ingesta diaria admisible ("IDA") y de límite máximo de residuos ("LMR"). Una IDA es una "estimación realizada por el JECFA de la cantidad de un medicamento veterinario, expresada sobre la base del peso del cuerpo, que puede ser ingerida diariamente durante la vida sin presentar un riesgo apreciable para la salud (peso humano promedio = 60 kg)". La IDA se deriva del nivel farmacológico sin efectos observables ("NSEO") determinado experimentalmente en las especies animales más adecuadas, aplicando un factor de seguridad apropiado. A fin de tener en cuenta que la sensibilidad de los seres humanos difiere de la de los animales, así como la diversidad de los regímenes de alimentación de las personas, se aplica típicamente un factor de seguridad. Cuando se dispone de datos provenientes de estudios de toxicidad a largo plazo efectuados en animales, se aplica de ordinario un factor de seguridad de 100. Factores de seguridad superiores, de hasta 1.000, pueden utilizarse en ciertos casos. (Anexo, CODEX STAN 193)

Un LMR del Códex es uno de los instrumentos destinados a garantizar que la ingesta no rebase la IDA y que se observen las "buenas prácticas en el uso de medicamentos veterinarios" ("BPMV"). Es la concentración máxima de residuos resultante del uso de un medicamento veterinario (expresada en  $\mu\text{g}/\text{kg}$  o  $\mu\text{g}/\text{kg}$  de peso fresco) que la Comisión del Códex recomienda que se permita legalmente o se reconozca como admisible dentro de un alimento o en la superficie del mismo. En primer lugar, se tratan los animales de experimentación con el medicamento de conformidad con las BPMV propuestas y, sobre la base de este uso, se establecen LMR provisionales para distintos tejidos. Seguidamente, se comparan estos LMR con la IDA, teniendo en cuenta la ingesta de alimentos en los regímenes alimenticios. Si el LMR establecido sobre de las BPMV conduciría a que se rebasara la IDA, se lo reducirá a un nivel que garantice que ello no ocurra, y también se hará más estricta las BPMV propuestas. Si, en cambio, el LMR no conduzca a que se sobrepase la IDA (el caso más frecuente) se lo propondrá. Así pues, los LMR se fijan frecuentemente a niveles situados por debajo (e incluso muy por debajo) de los niveles inocuos teóricos



determinados a partir de una IDA. Un LMR también puede reducirse para hacerlo compatible con las BPMV aprobadas por las autoridades nacionales o aumentarse (a un nivel situado aún por debajo del nivel de inocuidad) a fin de que sea detectable por métodos prácticos. (Anexo, CODEX STAN 193)

Las "buenas prácticas en el uso de medicamentos veterinarios" (BPMV) se definen como:

"los modos de empleo oficialmente recomendados o autorizados, incluidos los períodos de suspensión, aprobados por las autoridades nacionales, de medicamentos veterinarios administrados en condiciones prácticas."

A juicio del experto en el Códex que asesora al Grupo Especial, las expresiones "buenas prácticas veterinarias" y "zootécnicas" utilizadas en los informes del JECFA son sinónimos de BPMV.

En lo que se refiere a las hormonas en cuestión, el JECFA examinó cinco de las seis sustancias (todas salvo el MGA) y formuló recomendaciones con respecto a cuatro de ellas (excluida la trembolona) en su 32ª reunión, celebrada en 1987. En lo tocante a la trembolona, se procuró reunir más datos y el JECFA formuló una recomendación (JECFA 1988). El CCRVDF examinó las recomendaciones del JECFA en sus reuniones de 1987 y recomendó proyectos de normas aplicables a las tres hormonas endógenas y al zeranol. Estos proyectos fueron aprobados por la Comisión del Códex, como paso 5, en 1989. Las normas relativas a estas cuatro hormonas fueron examinadas por la Comisión del Códex como paso 8 en junio de 1991, pero, tras procederse a una votación, no fueron adoptadas. En 1991 se adoptó en el paso 5 un proyecto de norma sobre la trembolona. En junio de 1995, la Comisión del Códex adoptó normas para las cinco hormonas, como paso 8, por votación. Estas normas se aplican exclusivamente al ganado bovino y a la carne y productos cárnicos de origen bovino, cuando las referidas hormonas se utilizan para estimular el crecimiento.

Con respecto a las tres hormonas naturales de que se trata, el 17 $\beta$ -estradiol, la progesterona y la testosterona, se aplican normas del Códex similares. Se consideró "que no era necesario" establecer para estas tres hormonas una IDA o un LMR. Concretamente, se dice en el Códex:

"El Comité consideró que no era necesario establecer una IDA y un LMR para una hormona de origen endógeno que se encuentra en niveles variables en los seres humanos. Es improbable que los residuos derivados del uso de esta sustancia como



estimuladora del crecimiento de conformidad con las buenas prácticas zootécnicas, represente un peligro para la salud humana."

En el 32º Informe del JECFA, de 1988 (JECFA, 1988), en el que se basan las normas del Códex, se llegó a la conclusión de que es improbable que los residuos derivados del uso de testosterona y de estradiol-17 $\beta$  como estimulantes del crecimiento, de conformidad con las buenas prácticas de cría, represente un riesgo para la salud humana, y de que la cantidad de progesterona exógena ingerida en la carne de animales tratados no podría ejercer un efecto hormonal, y por consiguiente ningún efecto tóxico, en los seres humanos. Dado que, según el JECFA, los posibles efectos tóxicos de los residuos de estas hormonas están directamente relacionados con su efecto hormonal, se concluía en el Informe que los niveles adicionales de residuos en los animales tratados no podían ejercer efecto tóxico alguno. Sobre la base de esta evaluación de inocuidad, y habida cuenta de la dificultad de determinar los niveles de residuos atribuibles al uso de estas hormonas para estimular el crecimiento en el ganado bovino (los residuos de hormonas naturales endógenas en la carne no pueden distinguirse en la práctica de los provenientes de las administradas en forma exógena), el JECFA concluyó que era innecesario establecer una IDA o un LMR para estas hormonas.

Con respecto a dos de las hormonas sintéticas en cuestión, el zeranol y la trembolona, las normas del Código son las siguientes: una IDA de 0-0,5 y 0-0,02  $\mu\text{g}/\text{kg}$  de peso corporal, respectivamente, y para ambas hormonas un LMR de 2  $\mu\text{g}/\text{kg}$  en los músculos de los bovinos y de 10  $\mu\text{g}/\text{kg}$  en el hígado de los bovinos.

En el Informe del JECFA de 1988, en el que se basa la norma del Códex relativa al zeranol, se señalaba que éste es un estrógeno débil que limita la acción del estradiol-17 $\beta$ . En el Informe se concluía que el efecto tóxico (en este caso, tumorigeno) del zeranol está asociado con sus propiedades hormonales (es decir, estrógenas) y que podía así establecerse una IDA sobre la base de una concentración hormonal de efecto nulo. Adoptando lo que consideraba un método conservador al utilizar como base un estudio hecho en monas cinomolgas ovariectomizadas (muy sensibles a las sustancias estrógenas) y aplicar un factor de seguridad de 100, el JECFA fijó una IDA para los seres humanos de 0-0,5  $\mu\text{g}/\text{kg}$  de peso corporal. Para una persona de 70 kg que consuma 500 g de carne diariamente durante toda su vida, la máxima concentración permisible o inocua de residuos de zeranol en la carne sería así, según el JECFA, de 70  $\mu\text{g}/\text{kg}$  de tejido comestible. No obstante, se señalaba en el Informe que cuando el



zeranol se administra al ganado bovino observando buenas prácticas de cría, el máximo de los niveles medios de residuos no rebasaba  $0,2 \mu\text{g}/\text{kg}$  en los músculos,  $10 \mu\text{g}/\text{kg}$  en el hígado,  $2 \mu\text{g}$  en el riñón y  $0,3 \mu\text{g}/\text{kg}$  en la grasa, en ningún momento después de la implantación. Estos niveles de residuos obtenidos sobre la base de buenas prácticas de cría se encuentran pues por debajo del nivel máximo admisible de  $70 \mu\text{g}/\text{kg}$ . Sin embargo, a fin de fijar un nivel que fuese detectable por los métodos habituales de análisis de residuos, el LMR del Códex se aumentó a  $2 \mu\text{g}/\text{kg}$  en los músculos y se fijó en  $10 \mu\text{g}/\text{kg}$  para el hígado. (JECFA, 1988)

El acetato de trembolona es la forma química, un éster, utilizada para la administración de trembolona. La trembolona, o acetato de trembolona ("TBA"), un andrógeno que imita la acción de la testosterona, se hidroliza rápidamente después de su administración al ganado bovino. El metabolito principal (es decir, el compuesto en el que se descompone el TBA por acción química tras penetrar en el organismo) es  $\mu$ -trembolona, presente entre otros lugares en el hígado, y  $\mu$ -trembolona, presente en los músculos. Con respecto al TBA, se concluía en el Informe del JECFA de 1988 que sus posibles efectos tóxicos sólo son consecuencia de su actividad hormonal. Se llegaba pues a la conclusión de que podía establecerse una IDA sobre la base de una concentración hormonal de efecto nulo. Adoptando lo que consideraba un método conservador al utilizar como base estudios de monos *rhesus* machos castrados (que son muy sensibles a los compuestos con actividad antigonadotrópica) y cerdos (que son un modelo sensible para la evaluación de los efectos hormonales del TBA) y aplicar un factor de seguridad de 100, el JECFA fijó después para los seres humanos una IDA de  $0-0,02 \mu\text{g}/\text{kg}$  de peso corporal (JECFA, 1988). El IDA máximo para una persona de 60 kg sería así de  $1,2 \mu\text{g}/\text{kg}$  de residuos de TBA. El JECFA fijó seguidamente un LMR para la  $\mu$ -trembolona en los músculos y la  $\mu$ -trembolona en el hígado de  $2 \mu\text{g}/\text{kg}$  y  $10 \mu\text{g}/\text{kg}$  respectivamente, sobre la base de los niveles de residuos promedio en novillas 15-30 días después de la implantación de 300 mg de TBA, señalando que las concentraciones serían aun inferiores con arreglo a las BPMV propuestas. Según el JECFA, el LMR así obtenido sobre la base de métodos conservadores no rebasaría la IDA del Códex o el nivel de inocuidad en ningún momento después de la implantación del medicamento, es decir, con independencia del período de abstención aplicado.



## 6.2 ASPECTOS DE LA SALUD PÚBLICA

La preocupación en Europa con respecto a las hormonas, se remonta a un incidente ocurrido en Italia en el que un compuesto denominado dietilstilbestrol (DES) fue ilegalmente inyectado en el músculo de una res, dos años después de haber sido prohibido en EEUU y en el resto del mundo (Tal vez recuerde que DES fue la droga utilizada durante la década de los 50, por una cantidad de mujeres embarazadas para prevenir las náuseas y que después originara, desgraciadamente, cáncer vaginal en la mayoría de las hijas). Cuando con la carne del ganado italiano se produjo comida para bebés, las madres denunciaron el crecimiento de los senos en niños pequeños de ambos sexos, y las niñas presentaron ciclos menstruales prematuros. La información nunca fue substanciada, pero la preocupación que generó contribuyó a la reciente prohibición en Europa de todo el consumo de carnes sometidas a tratamiento con hormonas, a pesar de que los criadores de reses estadounidenses reemplazaran hace algunos años el compuesto DES por hormonas de seguridad comprobada por la Administración de Alimentos y Drogas.

La seguridad de las hormonas está garantizada aún más por la manera en que se administran, son púdoras implantables debajo de la piel y detrás de la oreja de la res, la parte del animal que nunca se come. Además, se liberan dentro del sistema circulatorio del animal de manera muy lenta, y la mayoría de la dosis entra en el metabolismo y es excretada antes de que la res sea llevada al matadero. <sup>(Ciccarelli, 1997; Rubio, 2002)</sup>

A pesar de esto, se acepta que las hormonas sexuales, naturales y sintéticas pueden elevar el riesgo de desarrollar ciertas formas de neoplasias cuando se les da a los animales en dosis que afectan su estado hormonal. Esto ha llevado a su clasificación como promotoras de tumores, lo cual no debe confundirse con iniciadores de tumores (mutación genética) o carcinógenos completos. Según las investigaciones científicas, estas sustancias no son carcinógenos en sí, sino que actúan como promotores (clastogenesis) después de que otros agentes hayan iniciado el proceso carcinogénico. También, se ha demostrado con pruebas de radioinmunoanálisis que el aumento de las concentraciones de hormonas endógenas en los tejidos comestibles de ganado que han recibido implante es insignificante comparado con las tasas de producción de esas hormonas en los seres humanos. <sup>(Sikes, 2000)</sup>



Cuando se utilizan apropiadamente los implantes, las concentraciones de Zeranol y Acetato de Trembolona en tejidos comestibles están por debajo de 1 ng/g (menos de 1 ppb) y en orina y heces fluctúan de 1-10 ng/ml. (Rubio, 2002)

Sin embargo, obviamente en el sitio de implantación los compuestos persisten a concentraciones mucho más altas. Los estudios indican que el material remanente en el sitio de implantación o inyección debe ser considerado como una fuente de residuos hormonales y de continua descarga de compuestos activos al cuerpo, de tal manera que no se puede justificar un período de retiro para aquellos casos donde ocurre una implantación o inyección inapropiada e ilegal. (Rubio, 2002)

Aquí se anexa un cuadro con los anabólicos aprobados por el FDA en los EEUU.

Tabla 11. Nombre comercial, componente químico y aprobación por la Administración de Alimentación y Drogas de E.U.A. (FDA), de los estimulantes anabólicos del crecimiento en E.U.A.

Nombre	Componente	Aprobación por FDA		
		Terneros	Novillos	Novillas
Compudone	17 $\beta$ - Estradiol (24 mg)	SI	SI	SI
Finaplix-S	Acetato de Trembolona (140 mg)	No	SI	No
Finaplix-H	Acetato de Trembolona (200 mg)	No	No	SI
MGA	Acetato de Melengestrol (0.25-0.50 mg/día)	No	No	SI
Ralgo	Zeranol (36 mg en vacunos)	SI	SI	SI
Synovex-C	17 $\beta$ -Estradiol (10 mg) y progesterona (100 mg)	SI	No	No
Synovex-H	Propionato de testosterona (200 mg) y benzoato de estradiol (20 mg)	SI	No	SI
Synovex-S	Benzoato de progesterona (200 mg) y estradiol (20 mg)	No	SI	No
Sheer-old	Idéntico a Synovex-S			
Haifer-old	Idéntico a Synovex-H			

Fuente: Rubio, 2002.

En la siguiente tabla, presentamos los límites de residuos de anabólicos que permite el Departamento de agricultura en Estados Unidos (USDA).



**TABLA 12. Límites de residuos anabólicos en productos cárnicos permitidos por el USDA.**

Límite de residuos en el tejido (ppm)			
Agente anabólico	Tejido	Vacuno	Ovino
Benzoato	Grasa	480	600
	Riñones	360	600
	Hígado	240	600
Benzoato de estradiol	Músculo	120	120
	Tejido comestible 0 (0.025)		
	Grasa	12	15
Progesterona	Riñones	9	15
	Hígado	6	15
	Músculo	3	3
Propionato de testosterona	Tejido comestible 0 (0.200)		
Acetato de trenbolona	Tejido Comestible 0 (0.001)		
	Riñones	0.014	
	Hígado	0.014	

Fuente: USDA/FSIS Programa nacional de residuos (1988)

Al examinar la producción diaria de estrógeno en humanos, (ver tabla 13) se encuentra que, en promedio una mujer no preñada produce una media de 480,000 ng. de estrógeno diariamente, esto representa 252.631 veces la cantidad de estrógeno si ella se comiera una porción de 3 onzas (111 g) de carne de res de un animal





Implantado. Dependiendo de su estado o de su ciclo menstrual esa cifra podría elevarse a 10.5 millones de veces. (Rubio, 2002, Sides, 2000)

TABLA 13. Producción diaria de estrógenos en humanos.

Clasificación	Cantidad (ng/día)
Mujer no embarazada	
Fase folicular temprana	86,000-191,000
Fase folicular tardía	730,000-1,606,000
Fase luteínica	500,000-513,000
Mujer embarazada	65,000,000-120,000,000
Hombre adulto	100,000-136,000

Fuente: Rubio, 2002.

El Food and Drug Administration de los Estados Unidos (FDA) requiere que la cantidad adicional de hormona presente en el promedio diario de ingesta de carne no exceda el 1% de la producción andrógena diaria de esa hormona por una persona perteneciente al estrato más sensible de la población. Por lo tanto, una mujer no preñada podría consumir 215 kg. diarios de carne de animales implantados sin ingerir más de 1% de su producción estrogénica diaria. Aún más, como solo 10% del estrógeno que se consume por vía oral es absorbido por el tracto digestivo ella podría comerse 2.150 kg. sin exceder este límite. Obviamente esto es imposible.

Por otra parte, los residuos hormonales encontrados en el tejido comestible de novillos y novillos implantados son muy reducidos en comparación con otras fuentes hormonales que son parte de la dieta diaria del hombre (ver tabla 14). El aceite de soya que se consigue en aceites vegetales tiene 20.000 ng. estrógeno/g de aceite lo cual es un millón de veces mayor a la cantidad presente en carne de un novillo implantado (0.0122 ppm en carne). (Rubio, 2002)



TABLA 14. Contenido de estrógenos en el músculo del ganado vacuno.

	Contenido de estrógenos (ng/ g músculo)	Contenido de estrógenos (ng/ 3 oz músculo)
Fuente de carne		
Novillas, implantadas	0.022	1.9
Novillas no implantadas	0.015	1.3
Novillos no implantados	0.013	1.1

Fuente: Rubio, 2002, Sides, 2000.

En la tabla 15, se muestra los niveles que se acepta como consumo de agentes promotores de crecimiento en humanos.

TABLA 15. Niveles diarios aceptados para el consumo de agentes promotores del crecimiento para humanos.

Sustancia	Nivel diario aceptado para humanos (exposición diaria máxima)
<b>Endógenos</b>	
Estradiol-17 $\beta$	Innecesario
Progesterona	Innecesario
Testosterona	Innecesario
<b>Xenobióticos</b>	
Acetato de trembolona	0.0 a 0.01 $\mu$ g/kg de peso
Zeranol	0.0 a 0.5 $\mu$ g/kg de peso

Fuente: JECFA, 1988

La exposición más grande de la población humana a esteroides es el resultado del desarrollo de los anticonceptivos orales en 1950 y su expansión mundial en más de 40 millones de mujeres. Típicamente la dosis oral de estrógenos en la píldora es de



0.005 mg lo cual es más de 2.500 veces la cantidad encontrada en una porción (111g) de carne de un novillo implantado.

Los valores de tolerancia de consumo diario para compuestos, representan la cantidad máxima de estos compuestos que los humanos pueden consumir cada día de sus vidas sin producir efectos adversos. El Comité Conjunto de Expertos de la FAO/OMS (1988) considera innecesario establecer estos valores para hormonas que se producen endógenamente en el humano.

### 6.3 CONTROL DE RESIDUOS DE XENOBIÓTICOS EN LOS MATADEROS.

El objetivo principal de la inspección sanitaria de la carne es garantizar que sólo lleguen al consumidor productos salubres, es decir, los que reúnen unas condiciones higiénico sanitarias que los hacen "aptos para el consumo". La incapacidad de la inspección tradicional para poner de manifiesto la presencia de residuos xenobióticos en la carne ha obligado a implantar lo que se conoce ahora como inspección Integral (Sanz, et. al., 2001). Se trata de vigilar todas las etapas de la producción cárnica, prestando más atención a las medidas preventivas y al autocontrol ganadero que a la imposición de sanciones, cuando los ensayos o análisis finales de las muestras revelan la presencia en ellas de compuestos prohibidos o que superan los niveles autorizados.

Parte fundamental de la inspección integral es el Análisis de Peligros y Puntos Críticos de Control (APPCC). Este sistema se basa en la identificación de los peligros sanitarios asociados a cada fase del proceso productivo y en la implantación de medidas preventivas y de supervisión en cada una de ellas, de manera que toda la producción esté bajo control y no se dependa del análisis de los productos finales para asegurar la calidad de los productos terminados (Sanz, et. al., 2001). El sistema APPCC en la inspección Integral consta de cuatro fases: (1) examen del animal *in vivo* y de las explotaciones ganaderas, (2) vigilancia del sacrificio y carnización en el matadero, (3) inspección del almacenamiento, distribución y venta y (4) manipulación en el hogar o en establecimientos de restauración.



### 6.3.1 EXPLOTACIONES GANADERAS Y ANIMALES VIVOS.

La mayor parte de los residuos de xenobióticos llegan a los animales en la propia explotación ganadera, siendo las principales fuentes de contaminación los pastos, piensos, agua de bebida y la administración de promotores del crecimiento y de medicamentos. Por ello, el control de residuos ha de comenzar en la propia explotación, donde son fundamentales el control de calidad y composición de los piensos y del agua de bebida así como la utilización correcta de los medicamentos veterinarios. La legislación de la UE (CEE, 1995) ha establecido los productos destinados a la alimentación animal para prevenir los riesgos que pueden suponer para la sanidad animal, salud humana y medio ambiente. De aquí la necesidad de vigilar su calidad microbiológica y físico-química.

La única forma de prevenir, diagnosticar y tratar adecuadamente las enfermedades de los animales en las explotaciones ganaderas es manteniendo una vigilancia permanente de los mismos. El veterinario procurará diagnosticar lo antes posible las enfermedades y elegirá los medicamentos, dosis y pautas de administración más convenientes. Asimismo controlará la correcta aplicación de los tratamientos para que los residuos de los compuestos activos de los tejidos animales cumplan las exigencias legales y no supongan ningún peligro para la salud del consumidor. Sin embargo, con demasiada frecuencia son los propios ganaderos, aconsejados por otros colegas o por personas vinculadas a la distribución de productos farmacéuticos, quienes administran a los animales todo tipo de compuestos. (Domingo, 1995)

Para evitar el uso incontrolado de medicamentos veterinarios, la legislación española y comunitaria (Presidencia del Gobierno, 1995; Directiva 90/667/CEE del Consejo de 13/12/90, DOCE L 373 de 31/12/90) exigen la emisión de la correspondiente receta veterinaria para la adquisición de medicamentos destinados a los animales de abasto. Además, los veterinarios encargados del control sanitario de la explotación llevarán un libro registro donde se detallen las fechas y naturaleza de los tratamientos prescritos y la identidad de los animales tratados así como los plazos de retirada o suspensión medicamentosa, durante los cuales no podrán sacrificarse para consumo humano. Los animales destinados al sacrificio en mataderos irán acompañados de un certificado sanitario en el que se hagan constar los datos de



interés para la inspección, junto con los resultados de las pruebas realizadas en vivo para la detección de enfermedades y de residuos de sustancias tóxicas. (Luhia, 1993)

Para realizar un seguimiento individualizado de los animales desde su nacimiento hasta que se sacrifican en el matadero hay que disponer de un sistema eficaz de identificación animal. La Directiva del Consejo de la CEE (1992) estableció la obligación de identificar a todos los animales de abasto, mediante crotales o tatuajes, y de registrar sus movimientos o cambios de explotación. Hoy se dispone de *microchip* que llevan en su memoria un código de identificación que puede leerse con sistemas electrónicos que envían las lecturas a un ordenador conectado a una base de datos, donde se registran los referentes a la identidad del animal y otros relativos a su cría, historial clínico, medicamentos y vacunas recibidas, etc. (Sanz, et al., 2003). Toda esta información es de gran utilidad para el matadero. Además, permite incluir en cada historia animal los resultados de su inspección en el matadero. Así se puede conocer el estado sanitario de una explotación o zona de producción y adoptar las medidas que permitan mejorar la calidad higiénico-sanitaria de la carne producida.

### 6.3.2 VIGILANCIA DEL SACRIFICIO Y CARNIZACIÓN.

La inspección veterinaria en el matadero sirve, entre otras cosas, para sospechar de la presencia de residuos de posibles tratamientos ilegales. Los criterios utilizados para considerar sospechoso a un animal o a un grupo de animales durante su inspección *ante mortem* y *post-mortem* incluyen los antecedentes de la explotación de que proceden, la homogeneidad del lote, el comportamiento de los animales, su conformación anatómica respecto de la raza, edad, sexo, etc. y la presencia de lesiones por implantes o inyecciones, el color y el grado de engrasamiento de la canal.

Si como consecuencia de la inspección se sospechara de la aplicación a los animales de tratamientos ilegales, se tomarían las muestras necesarias para el análisis y se mantendrían en consigna los animales y sus canales y vísceras hasta que los resultados de laboratorio confirmen o desestimen la sospecha. La utilización en el matadero de técnicas rápidas de análisis, como las inmunológicas, visualizadoras de imágenes, equipos automatizados y otros, permite una mejor selección de los animales sospechosos. (Ella, 1994)



### 6.3.3 INSPECCIÓN DEL ALMACENAMIENTO, DISTRIBUCIÓN Y VENTA.

Si bien la mayoría de los residuos llegan a la carne antes del sacrificio de los animales, también puede contaminarse durante el almacenamiento, distribución y venta. Durante estas operaciones puede contaminarse superficialmente con una gran variedad de productos tóxicos, como detergentes, desinfectantes, lubricantes de la maquinaria, fugas de los agentes refrigerantes, combustibles y productos de combustión de motores, etc.

Muchos de estos compuestos originan alteraciones llamativas en las características organolépticas de la carne, mientras otros pasan inadvertidos para el consumidor. De aquí que se procure en todo momento evitar que la carne contacte con tales productos. (García et al., 1997)

### 6.3.4 MEDIDAS COMPLEMENTARIAS.

Otras medidas que contribuyen a reducir la presencia de residuos en los productos cárnicos son:

- a) La creación de bases de datos que proporcionan información farmacológica y de normas legales sobre medicamentos, agentes de limpieza y desinfección de locales y otros compuestos químicos.
- b) La elaboración de programas de formación continuada de ganaderos y otras personas implicadas en la producción cárnica.
- c) El establecimiento de convenios en la Administración estatal o autonómica y la industria cárnica para fomentar la implantación de controles voluntarios que detecten la presencia de residuos en la carne.

A estas bases o bancos de datos se recurre para consultar sobre las condiciones de utilización de ciertos fármacos, sobre límites máximos de residuos autorizados, o sobre los periodos de suspensión o retirada<sup>2</sup> medicamentosa aplicables después de la administración irregular de un fármaco (dosis diferentes o especies animales distintas de las indicadas), o de un contacto involuntario con ciertas sustancias. (Rohrer, 1991)

<sup>2</sup> El tiempo del retiro es la duración del tiempo, después de dosificar, necesaria para asegurarse de que los tejidos fijos de un animal tratado son seguros para la consumo humana. (Fitzgerald, 2002)



En la actualidad tanto los EEUU como la UE cuentan con bancos de datos de este tipo que pueden consultarse por Internet. El del Comité de Medicamentos Veterinarios de la Unión Europea se basa en los Informes toxicológicos de dicho comité para establecer los límites máximos de residuos autorizados de los productos que interesan a la sanidad animal. También se puede consultar el FARAD (*Food Animal Residue Avoidance Databank*) elaborado por el Departamento de Agricultura de los EEUU (USDA).

El objetivo de los programas de formación continuada es instruir a los ganaderos en las prácticas correctas de higiene animal y en el manejo de los animales y mostrarles las situaciones en las que podrían originarse residuos; se hará énfasis en los beneficios de la aplicación de medidas preventivas y no sólo correctoras de la salud animal.

Otra medida interesante en el terreno de la prevención de residuos en la carne es el establecimiento de convenios entre la Administración y los ganaderos, en los que éstos asuman voluntariamente garantizar una carne libre de residuos a cambio de que se les permitirá hacerlo constar en el etiquetado. Dentro de estas actuaciones se encuentran las llamadas *denominaciones o marcas de calidad* cuya implantación está alcanzando gran éxito en la UE debido a que los consumidores están dispuestos a pagar un precio superior por un producto que ofrezca una mayor garantía de calidad (Sanz, et al., 2001). La producción de carne protegida por una marca de calidad implica el cumplimiento de unas condiciones dirigidas a garantizar la obtención de un producto homogéneo, seguro y agradable a un coste razonable.

Los Consejos Reguladores de cada denominación o marca de calidad exigen y controlan el cumplimiento de las normas establecidas, tanto por parte de los ganaderos, como de los mataderos, salas de despiece y establecimientos de venta. No obstante, los veterinarios oficiales pueden visitar las explotaciones sin previo aviso, reconocer a los animales y tomar muestras aleatorias para investigar la presencia de residuos. En Europa hay actualmente muchas marcas de calidad, cada una con su reglamento específico.



## 6.4 PLAN NACIONAL DE INVESTIGACIÓN DE RESIDUOS (PNIR)

El control eficaz de los residuos de la carne requiere la existencia de un marco legal de referencia que establezca los criterios a seguir. Esto es lo que hace la Directiva 96/23/CE (1996) que contiene las directrices elaboradas por las autoridades sanitarias de la UE en materia de inspección de residuos. Señala las sustancias objeto de investigación y las estrategias de muestreo para el control de residuos en los animales de abasto y en sus carnes, en las aves de corral, en los animales de acuicultura, en la carne de conejo y de caza y en la leche, huevos y miel. Asimismo designa un laboratorio comunitario de referencia para cada grupo de sustancias objeto de investigación y las medidas aplicables cuando se detecten compuestos no autorizados o se superen los límites máximos de residuos permitidos (LMR). Las sustancias objeto de investigación se dividen en dos grupos o categorías:

- Grupo A, trata de los anabolizantes y sustancias no autorizadas; comprende los estilbenos, sus derivados, sales y ésteres; los antitiroideos, hormonas esteroides, lactonas del ácido resorcílico (Incluido el zeranol), los  $\beta$ -agonistas y las sustancias que debido a su peligrosidad, como los nitrofuranos y el cloranfenicol, no se les puede asignar un número máximo de residuos en los alimentos de origen animal. <sup>(CEE, 1996)</sup>
- Grupo B, incluye los medicamentos veterinarios y otras sustancias y contaminantes ambientales. La vigilancia de los medicamentos veterinarios se realiza para conocer si los tratamientos se han aplicado correctamente o si, por el contrario, no se han respetado las dosis y periodos de espera o retirada necesarios para eliminar los residuos de los tejidos animales. Las sustancias antibacterianas constituyen un apartado independiente dentro del grupo de medicamentos veterinarios, debido a su amplia utilización. Otros medicamentos que se citan son antihelmínticos, anticoccidianos, carbamatos y piretroides, tranquilizantes y antiinflamatorios no esteroideos. <sup>(CEE, 1996)</sup>
- Grupo C, se incluyen las sustancias y contaminantes medioambientales, como compuestos organoclorados, organofosforados, elementos químicos, micotoxinas y otros. Para muchos de estos compuestos se han establecido LMR en los alimentos de origen animal. <sup>(CEE, 1996)</sup>





Respecto de las estrategias de muestreo se establecen dos situaciones: 1) Cuando los servicios veterinarios sospechan que un animal, o un grupo de animales se ha sometido a un tratamiento prohibido o no autorizado y 2) cuando se administra a los animales tratamientos autorizados pero sin respetar los tiempos de retirada o de suspensión medicamentosa. En el primer caso se comprobará, como siempre, la documentación que acompaña a los animales, se levantará acta de la actuación por el veterinario oficial, se tomarán muestras por triplicado para los análisis inicial, contradictorio y la canal o los despojos de los animales se mantendrán en consigna. En el segundo supuesto se retrasará el sacrificio para dar tiempo a la eliminación de los residuos, o bien se sacrifican los animales y su carne y despojos se declararán no aptos para el consumo si se confirma la sospecha.

Siempre que se sospeche de la administración de sustancias prohibidas se tomarán muestras para el análisis, no sólo del animal afectado sino también de los que permanezcan en su granja o explotación y de los piensos y bebidas que se suministran a los animales. Con ello se pretende averiguar la presencia de productos no autorizados y los animales a los que se administran.

La directiva establece el número mínimo de animales de los que se tomarán muestras, de acuerdo con la especie animal y el producto prohibido, si bien se autoriza a los estados miembros a que establezcan la toma de muestras como mejor se ajuste a su situación particular.

Las directivas de la UE sobre control de residuos buscan potenciar los sistemas de autocontrol de productos y demás personal del sector ganadero para que asuman una mayor responsabilidad en lo que atañe a la inocuidad y calidad de la carne ofrecida a los consumidores. Por ello no se limitan sólo a la vigilancia de la carne en el matadero, sino que exige que los estados miembros regulen las medidas necesarias para establecer en los establecimientos y granjas de cría la presencia de residuos. Los controles en estos establecimientos se extenderán, además de a los animales vivos, a sus excrementos y líquidos biológicos, al agua de bebida y a las zonas donde se albergan o mantienen los animales. <sup>(CEE, 2003)</sup>



#### 6.4.1 SISTEMAS DE INVESTIGACIÓN DE RESIDUOS.

Los residuos se encuentran en la carne y sus productos en concentraciones muy bajas, ng o mg/kg, pero en ocasiones no se superan ni siquiera los pg/kg, de aquí que deban utilizarse métodos de gran sensibilidad; aunque en los alimentos pueden encontrarse residuos muy variados, los métodos utilizados para su identificación y cuantificación son, principalmente tres: cromatográficos, inmunológicos y microbiológicos (y combinaciones de los mismos).

Para la elección del método analítico debe tenerse presente que el retraso en el dictamen del laboratorio puede ocasionar graves daños económicos ya que canales y despojos sospechosos deben esperar en consigna hasta conocer los resultados. De aquí la necesidad de obtener resultados fiables lo antes posible y siempre antes de que las canales abandonen el matadero. <sup>(Sanz, et. al., 2001)</sup>



## 7. DISCUSIONES

La producción animal cuenta actualmente con una tecnología apenas imaginable en la ganadería de mediados de siglo pasado. A ello han contribuido, entre otros factores, una mejor sanidad animal, la disponibilidad de razas animales selectas y especializadas en la producción de carne o leche, una alimentación ganadera más racional, mejores alojamientos y manejos animales y el empleo de fármacos y otros productos químicos que se incorporan a los piensos con fines sanitarios y para mejorar el rendimiento animal. Algunas de estas sustancias dejan residuos en sus tejidos y otras son inequívocamente peligrosas para la salud de quienes las ingieren.

Por otra parte, las hormonas y antibióticos permitidos pueden ser nocivos si se emplean a dosis superiores a las autorizadas o si no se respetan sus períodos de suspensión o retirada. Además la selección genética animal no solo ha mejorado el rendimiento de los animales de abasto, sino que ha puesto a disposición de los consumidores canales animales con menores proporciones de hueso y grasa y por tanto, más musculosas. De aquí que se piense que éste es el camino ideal que debe seguir la industria animal. La evidencia acumulada hasta la fecha, demuestra que el uso racional de los anabolizantes, no ofrece peligro alguno al consumidor. De hecho ya hay asociaciones ganaderas que garantizan y ofrecen a la venta carne y productos cárnicos de gran calidad comercial y libres de fármacos.

En México, existe una gran falta de información a este respecto, son muy pocos los organismos, que han dado hasta ahora importancia a la vigilancia del uso de agentes promotores de crecimiento, sin embargo, la situación exige una reflexión profunda y un intercambio fluido de ideas entre los cuatro sectores que deberían, en su caso, tomar la decisión de la supresión total del uso de promotores del crecimiento.

En primer lugar, los ganaderos deberían renunciar a utilizarlos. El segundo sector, son los industriales, quienes deberían comprometerse a no demandar al ganadero unos animales cuya conformación sólo puede conseguirse mediante tratamientos químicos, en ocasiones peligrosos para la salud pública. En tercer lugar, los consumidores deberían informarse o ser informados de las características que suponen un ideal de calidad de carne. Este sector ha venido destacándose por la



preferencia de una carne magra y "barata", que suele implicar el empleo de sustancias anabolizante. Finalmente, el cuarto sector está constituido por los servicios veterinarios encargados de la salud pública veterinaria. Los vacíos legislativos y la excesiva suficiencia de ganaderos y comerciantes de productos zoonosanitarios, facilitan el uso indiscriminado de todo tipo de sustancia en el ganado sin el más mínimo control veterinario, esta práctica pone en peligro la salud pública y contribuye a la pérdida de confianza de los consumidores.



## 8. CONCLUSIONES

- El dietilbestrol (DES), el hexestrol (HEX), zeranol y el acetato de trembolona, son los anabolizantes más utilizados en animales productores de alimento. Siendo el dietilbestrol uno de los compuestos más peligrosos para la salud humana debido a la sospecha de su acción carcinogénica.
- Andrógenos, estrógenos y progestagénos, tanto naturales como especialmente xenobióticos, no están exentos de riesgos.
- Los compuestos  $\beta$ -agonistas o "agentes de reparto" comenzaron a popularizarse como sustitutos de los antitiroideos y de los compuestos hormonales, a raíz de la prohibición de las hormonas esteroideas. Sin embargo, han surgido casos de intoxicaciones por clenbuterol, demostrando, que no son los mejores sustitutos como promotores de crecimiento animal.
- Los antibióticos más empleados, son la aureomicina y la terramicina, y aunque no se puede generalizar, se puede afirmar que el uso de estos antibióticos a las concentraciones indicadas; no ocasionan efectos nocivos.
- Recalcando, ninguna de estas sustancias puede emplearse indiscriminadamente dados sus efectos sobre la salud humana y animal.
- Agencias reguladoras como la Administración de Alimentos y Medicamentos (FDA), el Comité de Expertos del empalme FAO/OMS sobre los aditivos alimenticios (JECFA) y el Comité del Códex sobre los residuos de drogas veterinarias en los alimentos (CCRVD), se han encargado de reglamentar los alimentos de origen animal con destino al consumo humano, sobre las bases de los residuos tóxicos totales.
- En México, la Secretaría de Agricultura, Ganadería, Desarrollo Rural, Pesca y Alimentación (SAGARPA) emitió una Norma Oficial Mexicana de Emergencia, NOM-EM-105-ZOO-2002, donde habla de especificaciones técnicas para el control de uso de  $\beta$ -agonistas en los animales.



# ANEXOS



**NORMA Oficial Mexicana de Emergencia NOM-EM-015-ZOO-2002, Especificaciones técnicas para el control del uso de beta-agonistas en los animales.**

Al margen un sello con el Escudo Nacional, que dice: Estados Unidos Mexicanos.- Secretaría de Agricultura, Ganadería, Desarrollo Rural, Pesca y Alimentación.

**NORMA OFICIAL MEXICANA DE EMERGENCIA NOM-EM-015-ZOO-2002, ESPECIFICACIONES TÉCNICAS PARA EL CONTROL DEL USO DE BETA-AGONISTAS EN LOS ANIMALES.**

LILIA ISABEL OCHOA MUÑOZ, Coordinadora General Jurídica de la Secretaría de Agricultura, Ganadería, Desarrollo Rural, Pesca y Alimentación, con fundamento en los artículos 35 fracción IV de la Ley Orgánica de la Administración Pública Federal; 4o. fracciones III y XI, 12, 13, 16, 18, 31, 35, 53 y 54 de la Ley Federal de Sanidad Animal; 40, 41, 43 y 48 de la Ley Federal sobre Metrología y Normalización; 15 fracciones XXX y XXXI del Reglamento Interior de esta dependencia, y

**CONSIDERANDO**

Que conforme a la Ley Orgánica de la Administración Pública Federal, a la Secretaría de Agricultura, Ganadería, Desarrollo Rural, Pesca y Alimentación, le corresponde entre otras atribuciones, fomentar y proteger la producción pecuaria mediante la aplicación de medidas zoonosanitarias, tendientes a prevenir, controlar y erradicar enfermedades y plagas de los animales, con la finalidad de proteger la salud de éstos y la del hombre.

Que es necesario establecer acciones tendientes a controlar la presencia y magnitud de residuos tóxicos en los productos de origen animal, a fin de prevenir riesgos para la salud humana.

Que para asegurar la inocuidad de los alimentos de origen pecuario destinados para el consumo humano, es función de la Secretaría combatir el uso ilegal de productos químico-farmacéuticos prohibidos y/o no autorizados por ésta.

Que la contaminación por agentes químicos, microbiológicos, o biológicos de los alimentos para los animales, puede representar riesgo zoonosanitario y/o sanitario.

Que algunos beta-agonistas que no cuentan con la autorización de la Secretaría pueden ser utilizados indebidamente como agentes promotores de crecimiento que fomentan la hipertrofia muscular y reducen la producción de grasa en los tejidos animales.

Que la Secretaría ha identificado un uso cada vez más frecuente de beta-agonistas en la alimentación de los animales, que no cuentan con la autorización de la Secretaría, tal es el caso del clenbuterol, prohibido en su utilización como ingrediente activo y aditivo alimenticio en la formulación de productos alimenticios destinados para el consumo en animales, como lo establece la NOM-061-ZOO-1999, Especificaciones zoonosanitarias de los productos alimenticios para consumo animal, publicada en el Diario Oficial de la Federación el 11 de octubre de 2000, con lo cual se incrementa el riesgo hacia la salud animal y pública.

Que el uso de otros beta-agonistas no evaluados, ni registrados por la Secretaría pone en riesgo la salud animal y pública.

Que debido a los riesgos zoonosanitarios y de salud pública que representa el uso de algunos beta-agonistas no evaluados y autorizados por la Secretaría en los productos alimenticios destinados al consumo en animales, es indispensable aplicar medidas de restricción de manera inmediata.

Que de persistir residuos de algunos beta-agonistas en los tejidos animales, éstos pueden representar un riesgo importante en la salud animal y en la salud de las personas que los consumen.

Que el uso indiscriminado, las altas concentraciones y la vida media prolongada de algunos beta-agonistas, pueden provocar consecuencias nocivas en la salud pública.

Que para evitar la producción, manufactura, fabricación, elaboración, preparación, acondicionamiento, transporte, tráfico, comercialización, venta, compra, adquisición, enajenación, importación y el suministro, aun gratuitamente de dichos compuestos, es necesario que la Secretaría fomente, coordine y vigile el cumplimiento de las presentes disposiciones, sancionando su incumplimiento.

Que para conseguir los propósitos enunciados de indudable interés público y social, he tenido a bien expedir la Norma Oficial Mexicana de Emergencia denominada NOM-EM-015-ZOO-2002, Especificaciones técnicas para el control del uso de beta-agonistas en los animales.



## INDICE

1. Objetivo y campo de aplicación
2. Referencias
3. Definiciones y abreviaturas
4. Disposiciones generales
5. Laboratorios
6. Verificación y certificación
7. Sanciones
8. Concordancia con normas internacionales
9. Bibliografía
10. Disposiciones transitorias

### 1. Objetivo y campo de aplicación

1.1. Esta Norma es de observancia obligatoria en todo el territorio nacional y tiene por objeto establecer las especificaciones técnicas para el control del uso de beta-agonistas en los animales.

1.2. Esta Norma es aplicable a todas las personas físicas y/o morales que participen directamente o indirectamente en la actividad ganadera incluyendo los establecimientos destinados al sacrificio de animales y a todos aquellos que produzcan, manufacturen, fabriquen, esquilen, elaboren, preparen, acondicionen, transporten, traigan, comercialicen, importen, suministren y/o utilicen, sus derivados beta-agonistas para y en los animales.

1.3. La vigilancia de esta Norma corresponde a la Secretaría de Agricultura, Ganadería, Desarrollo Rural, Pesca y Alimentación y a los gobiernos de las entidades federativas y del Distrito Federal en el ámbito de sus respectivas atribuciones y circunscripciones territoriales, de conformidad con los acuerdos de coordinación respectivos.

1.4. La aplicación de las disposiciones previstas en esta Norma compete al Servicio Nacional de Sanidad, Inocuidad y Calidad Agroalimentaria, a través de la Dirección General de Salud Animal y de la Dirección General de Inspección Fitozoosanitaria; la Coordinación General de Ganadería, así como a las Delegaciones de la Secretaría de Agricultura, Ganadería, Desarrollo Rural, Pesca y Alimentación y a los Gobiernos Estatales en el ámbito de sus respectivas atribuciones y circunscripciones territoriales.

### 2. Referencias

Para la correcta aplicación de esta Norma deben consultarse las siguientes normas oficiales mexicanas:

NOM-081-ZOO-1989, Especificaciones zootécnicas de los productos alimenticios para consumo animal.

NOM-008-SCFI-1993, Sistema General de Unidades de Medida.

### 3. Definiciones y abreviaturas

Para efectos de esta Norma, se entiende por:

3.1. **Acta circunstanciada:** Documento administrativo elaborado por personal facultado, en el que se hace constar circunstancias de tiempo, modo y lugar, relacionados con hechos que pueden tener efectos jurídicos, inherencia de esta Norma.

3.2. **Actividad ganadera:** Conjunto de acciones para la explotación racional de especies animales orientadas a la producción de carne y otras de interés zootécnico, así como su comercialización, con la finalidad de satisfacer necesidades vitales o del desarrollo de la actividad.

3.3. **Animal sospechoso:** Aquel que se considera le fue suministrado algún beta-agonista no autorizado, con base en su conformación física y a la carencia de certificado de libre de beta-agonistas.

3.4. **Autorización:** Acto por el cual la Secretaría de Agricultura, Ganadería, Desarrollo Rural, Pesca y Alimentación otorga a una persona física o moral la posibilidad de realizar una actividad específica, competencia de ésta.

3.5. **Beta-agonista:** Compuesto químico del grupo de los beta-adrenérgicos, que confiere a cualquier producto, dilución o mezcla el carácter farmacológico específico de los mismos, con efectos de promoción de la masa muscular, reducción de la cantidad de grasa corporal y efectos sobre el aparato respiratorio.





**3.6. Comercializar:** Vender, comprar, adquirir o enajenar algún beta-agonista.

**3.7. Constatación:** Procedimiento por el cual el laboratorio oficial o designado por la Secretaría de Agricultura, Ganadería, Desarrollo Rural, Pesca y Alimentación analiza la presencia de beta-agonistas en las muestras obtenidas para la detección de estos compuestos.

**3.8. DGSA:** Dirección General de Salud Animal.

**3.9. Engordador:** Persona física o moral cuya actividad ganadera comprende la engorda y/o finalización de los animales destinados al abasto.

**3.10. Explotación pecuaria:** Unidad de producción dedicada a la engorda y/o finalización de animales destinados al abasto.

**3.11. Laboratorio designado:** Establecimiento reconocido por la Secretaría de Agricultura, Ganadería, Desarrollo Rural, Pesca y Alimentación, para realizar servicios de constatación de la presente Norma.

**3.12. Laboratorio oficial:** Centro Nacional de Servicios de Constatación en Salud Animal.

**3.13. Lote:** Grupo de animales pertenecientes a una persona física o moral.

**3.14. Médico Verificador:** Médico Veterinario oficial de la Secretaría de Agricultura, Ganadería, Desarrollo Rural, Pesca y Alimentación o autorizado por la misma, para realizar la constatación documental, física o comprobación mediante muestreo para análisis de laboratorio oficial o designado para el cumplimiento de esta Norma.

**3.15. Medidas zoonositarias:** Conjunto de disposiciones para asegurar que los animales, sus productos y subproductos no presenten residuos de beta-agonistas.

**3.16. Rastro:** Establecimiento dedicado al sacrificio y faenado de los animales para abasto. Incluye los privados y los del Servicio Público Municipal ya sea que cuenten o no con la certificación Tipo Inspección Federal.

**3.17. Residuo:** Es la presencia de un beta-agonista o sus metabolitos en un animal, sus productos y subproductos, determinado por los métodos analíticos oficiales.

**3.18. Responsable solidario:** Persona física o moral que por omisión se vuelve copartícipe en el incumplimiento de la normatividad y por lo tanto es sujeto a las mismas sanciones que se impongan por incumplimiento al infractor original.

**3.19. Secretaría:** La Secretaría de Agricultura, Ganadería, Desarrollo Rural, Pesca y Alimentación.

**3.20. SEMASICA:** Servicio Nacional de Sanidad, Inocuidad y Calidad Agroalimentaria.

**3.21. Visitado:** Persona física o moral sujeta a un proceso de verificación por parte de la Secretaría para comprobar la aplicación de esta Norma.

**4. Disposiciones generales**

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

- Bromobuterol
- Carbuterol
- Cimaterol
- Cirbuterol
- Clarbuterol
- Fenoterol
- Isoproteranol
- Mabeuterolide
- Mapepterol
- Orciprenalina
- Pirbuterol



- Ractopamina
- SIBUTAMOL
- Terbutalina
- Zipaterol

La lista anterior tiene una finalidad enunciativa mas no limitativa e incluye a cualquier beta-agonista conocido o de nueva creación.

4.2. La Secretaría, a petición de parte, expedirá la certificación de libre de residuos de beta-agonistas, para los animales de los engordadores que lo soliciten y cumplan con las disposiciones establecidas en esta Norma.

4.3. Para mantener la certificación debe cumplir con el programa de monitoreo establecido en esta Norma. Esta certificación quedará sin efectos cuando se modifiquen las condiciones que dieron origen a la misma.

4.4. Los engordadores que cuentan con la certificación de libre de residuos de beta-agonistas, deben presentar el original y entregar una copia de la certificación de su ganado al comprador y/o administrador del rastro.

4.5. Con el fin de vigilar y supervisar permanentemente las disposiciones previstas en esta Norma, los participantes en la actividad ganadera, deben otorgar las facilidades necesarias al Médico Verificador, para realizar debidamente sus funciones.

4.6. Las personas físicas o morales que participen en la comercialización e introducción del ganado, sus productos y subproductos serán responsables solidarios del engordador.

4.7. La Secretaría promoverá el consumo de carne y productos de origen animal, proveniente de explotaciones pecuarias que cuentan con la certificación de libre de residuos de beta-agonistas.

4.8. Las organizaciones ganaderas, Comités Estatales de Fomento y Protección Pecuaria, engordadores, y otros del subsector pecuario, deben coadyuvar con la Secretaría en la difusión de las disposiciones de esta Norma.

#### 5. Laboratorios

5.1. Para la constatación de la presencia o ausencia de residuos de beta-agonistas en animales, sus productos y subproductos, así como en productos químico-farmacéuticos y alimenticios para uso en animales y consumo por éstos, las muestras deben ser procesadas en el laboratorio oficial y/o designados por la Secretaría para la observancia de esta Norma.

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

- a) Ensayo inmuno enzimático
- b) Cromatografía de gases
- c) Cromatografía de líquidos de alta resolución

5.3. Los métodos analíticos oficiales establecidos en esta Norma para la detección de beta-agonistas, deben ser validados bajo la supervisión del laboratorio oficial.

5.4. Los resultados de los análisis que emitan los laboratorios designados, deben ser informados exclusivamente a la Secretaría, dicho incumplimiento será sancionado conforme a la Ley Federal de Sanidad Animal.

#### 6. Verificación y certificación

##### 6.1. Verificación.

El cumplimiento de las especificaciones y lineamientos establecidos en esta Norma, será inspeccionado por Médicos Verificadores.

##### 6.1.1. Verificación en Rastros.

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

- a) Durante el desarrollo de la visita a que se refiere el presente punto, el Médico Verificador debe recabar y hacer constar los siguientes datos: identificación de los animales, nombre y ubicación de la explotación pecuaria de origen y nombre del propietario de la explotación pecuaria de origen. La información solicitada debe asentarse en el acta circunstanciada correspondiente.



- b) Se debe llevar a cabo el muestreo por lote, considerando el número de animales sacrificados por mes en el rancho.
- c) Las muestras a tomar durante el examen ante mortem de los animales deben ser de pelo, lana o pluma.
- d) Las muestras post mortem se deben tomar de globo ocular, hígado o músculo.

**Obtención de muestras:**

Los procedimientos de colecta, empaque, registro de datos, documentación requerida y envío de casos al laboratorio oficial o designado, será responsabilidad directa del Médico Verificador.

Se debe evitar contaminación y cambios en la composición y características físicas de las muestras por lo que es importante llevar a cabo un adecuado manejo de las mismas de acuerdo al "Apéndice A" (Normativo).

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

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

Al visitado se le entregará un tanto de las muestras colectadas y empacadas en forma tal que no sea posible su violación sin dejar huella, similar a las muestras enviadas al laboratorio oficial o designado, de acuerdo a las indicaciones señaladas en el "Apéndice A" (Normativo).

El Médico Verificador debe contar con un registro de las muestras remitidas al laboratorio oficial o designado.

El laboratorio oficial o designado cumpliendo con las disposiciones legales establecidas debe enviar los resultados del análisis a la Delegación de donde proceda la muestra.

En los casos en los que se detecte la presencia de residuos de beta-agonistas, la Delegación debe iniciar el procedimiento administrativo correspondiente y debe aplicar las medidas zoonosanitarias en la explotación pecuaria de origen.

El Médico Verificador podrá tomar muestras de animales sospechosos, para lo cual deberá realizar el procedimiento descrito en este inciso.

**6.1.2. Verificación en explotaciones pecuarias, fanguas y exposiciones de ganado, puntos de verificación e inspección zoonosanitaria y/o establecimientos que produzcan, manufacturen, fabriquen, elaboren, preparen, acondicionen, transporten, trafiquen, comercialicen, importen, suministren y/o utilicen productos alimenticios para ganado.**

El muestreo se debe realizar de manera aleatoria y de la siguiente manera:

- a) Animales vivos, la toma de muestras se debe realizar de acuerdo a lo señalado en el punto 6.1 de esta Norma.
- b) Alimentos terminados, la verificación se realizará de conformidad con lo establecido en el punto 6, de la Norma Oficial Mexicana NOM-061-ZOO-1999, Especificaciones zoonosanitarias de los productos alimenticios para consumo animal, publicada en el Diario Oficial de la Federación el 11 de octubre de 2000.
- c) Cualquier otro producto y subproducto de origen animal, así como los productos químico-farmacéuticos y alimenticios destinados para uso y consumo por animales, debe ser verificado de



de acuerdo a las disposiciones que determine la Secretaría en su momento, considerando su forma de presentación.

Al visitado se le debe entregar un tanto de las muestras colectadas y empaquetadas en forma tal que no sea posible su violación sin dejar huella, similar a las muestras enviadas al laboratorio oficial o designado, de acuerdo a las indicaciones señaladas en el "Apéndice A" (Normativo).

En el acta circunstanciada se deben anotar los datos que permitan correlacionar las muestras tomadas con las muestras recibidas en el laboratorio oficial o designado.

El Médico Verificador debe contar con un registro de las muestras remitidas al laboratorio oficial o designado.

El laboratorio oficial o designado cumpliendo con las disposiciones legales establecidas, debe enviar los resultados del análisis a la Delegación de donde proceda la muestra.

En los casos en los que se detecte la presencia de residuos de beta-agonistas, la Delegación debe iniciar el procedimiento administrativo correspondiente y aplicar las medidas zoonositarias procedentes en la explotación pecuaria o establecimiento de origen.

### 6.2. Certificación.

6.2.1. El engordador debe solicitar en escrito libre a la Delegación de la Secretaría en la entidad federativa correspondiente, a su costa y previo el pago de derechos, la certificación de que su explotación pecuaria, se encuentra libre de residuos de beta-agonistas.

6.2.2. La Delegación debe expedir el orden de visita de verificación al Médico Verificador, para cumplir con lo solicitado.

6.2.3. La determinación del tamaño de muestra se llevará a cabo conforme al cuadro siguiente:

RANGO DE ANIMALES	PORCENTAJE
1-100	2 (mínimo un animal)
101-1000	1
Más de 1000	0.5

6.2.4. Las muestras se deben tomar en animales vivos y por duplicado, de acuerdo al siguiente cuadro:

TIPO DE MUESTRA	CANTIDAD (aproximada)
Pelo, lana o pluma	2 gramos
Suero sanguíneo y/o orina	5 ml

Al visitado se le debe entregar un tanto de las muestras colectadas, empaquetadas en forma tal, que no sea posible su violación sin dejar huella, similar a las muestras enviadas al laboratorio oficial o designado, de acuerdo a las indicaciones señaladas en el "Apéndice A" (Normativo).

En el acta circunstanciada se deben anotar los datos que permitan correlacionar las muestras tomadas con las muestras recibidas en el laboratorio oficial o designado.

El Médico Verificador debe contar con un registro de las muestras remitidas al laboratorio oficial o designado.

El laboratorio oficial o designado cumpliendo con las disposiciones legales establecidas debe enviar los resultados del análisis a la Delegación de donde proceda la muestra.

En los casos en los que se detecte la presencia de residuos de beta-agonistas, la Delegación debe iniciar el procedimiento administrativo correspondiente y aplicar las medidas zoonositarias en la explotación pecuaria de origen.

6.2.5. Una vez obtenidos los resultados de los análisis del laboratorio oficial o designado, en los casos en que no se haya detectado la presencia de residuos de beta-agonistas, la Delegación que corresponda, debe expedir la certificación correspondiente.



6.2.6. Para continuar siendo sujeto de la certificación referida en el punto anterior, el engordador debe cumplir con el programa de monitoreo periódico, que realicen las Delegaciones de la Secretaría. Un animal será seleccionado al azar de manera mensual, procediendo de acuerdo a lo señalado en el inciso 6.2.4.

6.2.7. La Secretaría puede cancelar la certificación cuando:

- a) Durante una visita de verificación se demuestre el incumplimiento de las normas oficiales mexicanas aplicables.
- b) Se modifiquen las condiciones que dieron origen a la misma.

6.2.8. Para la certificación de lotes o explotaciones pecuarias que emplean un producto beta-agonista autorizado por la Secretaría, las muestras se tomarán dentro del periodo de retiro del producto. Tratándose de porcinos las muestras se tomarán en rasero.

### 6.3. Medidas Zoonosarias.

Para asegurar el nivel de protección adecuado, la Secretaría debe establecer las medidas zoonosarias, tomando en consideración las características de la zona donde se origina el problema y las de la zona a donde se destinen los animales, sus productos y/o subproductos, así como productos químico-farmacéuticos y alimenticios para animales.

6.3.1. Restricción de la movilización.- Se debe llevar a cabo en animales, sus productos y subproductos, así como en productos químico-farmacéuticos y alimenticios para animales:

- a) Animales.- Cuando se observen animales sospechosos, se debe aplicar la restricción de su movilización en el lugar donde se encuentran, quedando bajo la guarda y custodia del visitado, como medida precautoria. Lo anterior, en tanto se determine la presencia o no de beta-agonistas en los tejidos o fluidos de los animales. Una vez confirmada la presencia de residuos de beta-agonistas, la restricción de la movilización se debe llevar a cabo hasta por 60 días o bien, cuando el poseedor o propietario del ganado demuestre mediante el análisis de laboratorio oficial y/o designado la ausencia de residuos de los mismos.
- b) Productos y subproductos de origen animal, así como productos químico-farmacéuticos y alimenticios para animales. Ante la sospecha de existencia de beta-agonistas en productos no autorizados por la Secretaría se debe aplicar la restricción de su movilización en el lugar donde se encuentre, quedando bajo la guarda y custodia del visitado, como medida precautoria. Lo anterior, en tanto se confirme mediante análisis de laboratorio oficial y/o designado, la presencia de residuos de beta-agonistas. Una vez confirmada su presencia se debe ordenar su destrucción con cargo al poseedor y/o propietario.

### 7. Sanciones

El incumplimiento a las disposiciones contenidas en esta Norma, se sancionará conforme a lo establecido por la Ley Federal de Sanidad Animal y la Ley Federal sobre Metrología y Normalización.

Adicionalmente, ante la presunción de un hecho ilícito, la Secretaría procederá a formular la denuncia correspondiente ante el Ministerio Público Federal.

### 8. Concordancia con normas internacionales

Esta Norma Oficial Mexicana de Emergencia no es equivalente con alguna norma internacional al momento de su elaboración.

### 9. Bibliografía

9.1. H.A. Kasper, M.Y. Nordens, M.M.H. van Doran-Flipsen, R. Schill, and A.H. Rooe. Illegal use of B-Adrenergic Agonists: European Community. *J. Anim. Sci.* 1998. 76: 196-207.

9.2. Ley Federal de Sanidad Animal. Diario Oficial de la Federación. México, 1993.

9.3. Ley Federal sobre Metrología y Normalización. Diario Oficial de la Federación. México, 1999.

### 10. Disposiciones transitorias

ÚNICA.- Esta Norma entrará en vigor al día siguiente al de su publicación en el Diario Oficial de la Federación y tendrá una vigencia de seis meses, contados a partir del día siguiente de su publicación.

En la Ciudad de México, Distrito Federal, a veintidós de febrero de dos mil dos.- La Coordinadora General Jurídica de la Secretaría de Agricultura, Ganadería, Desarrollo Rural, Pesca y Alimentación, Lilia Isabel Ochoa Méndez.- Rúbrica.



Apéndice "A" (Normativo)

**INSTRUCTIVO DE EMPAQUE, CONSERVACIÓN Y ENVÍO DE MUESTRAS DE TEJIDOS Y ALIMENTOS PARA ANIMALES PARA EL ANÁLISIS DE BETA-AGONISTAS**

**I. EMPAQUE Y CONSERVACIÓN**

**1) Músculo, hígado y globo ocular (retina)**

Durante la toma, empaque y envío debe cuidarse el no contaminar las muestras especialmente entre diferentes tejidos, fluidos y diferentes animales, casos o lotes.

Una vez obtenidos los tejidos, se envolverán individualmente en papel aluminio, depositándolos en una bolsa de plástico o polietileno, transparente y limpia, de la que se extraerá el aire residual y se sellará con cinta adhesiva o material análogo.

Cada bolsa deberá identificarse individualmente, con los datos indicados en el punto de "identificación de las muestras".

La bolsa identificada debe colocarse en otra bolsa con las mismas características, a la que se extraerá el aire residual y se sellará con cinta adhesiva o material análogo para su envío.

Las muestras que no sean remitidas al laboratorio oficial o designado en un lapso de 72 horas y las muestras de retención, deberá almacenarse y conservarse en congelación.

**2) Suero sanguíneo**

Durante la toma, empaque y envío debe cuidarse el no contaminar las muestras, especialmente entre las de diferentes animales; asimismo debe cuidarse que los contenedores no se rompan y que las muestras no se derramen.

Después de tomar las muestras de sangre debe separar el paquete globular (coágulo) del suero, y decantar el suero dentro de un tubo de ensayo estéril. El suero decantado será el que se envíe al laboratorio oficial o designado, debiendo colocarse en refrigeración inmediatamente.

Cada muestra deberá identificarse individualmente, con los datos indicados en el punto de "identificación de las muestras".

Las muestras que no sean enviadas al laboratorio oficial o designado en un lapso de 72 horas y las de retención, deberán almacenarse y conservarse en congelación.

**3) Orina**

Durante la toma, empaque y envío debe cuidarse el no contaminar las muestras especialmente entre las de diferentes animales, debe cuidarse que los tubos de ensayo limpios y estériles, no se rompan o que las muestras se derramen.

Las muestras deben enviarse en recipientes de vidrio o plástico limpios, libres de residuos de sustancias químicas y con tapa de cierre hermético, utilizando un recipiente por cada animal muestreado.

Cada muestra deberá identificarse individualmente, con los datos indicados en el punto de "identificación de las muestras".

Las muestras que no sean remitidas al laboratorio oficial o designado en un lapso de 72 horas y las de retención, deberán almacenarse y conservarse en congelación.

**4) Pelo**

Las muestras deben enviarse libres de piel, suciedad y otros desechos orgánicos.

Colocar el pelo muestreado en bolsas o sobres de papel cuidando de cerrarse bien, para que no se abran o se rompan, identificándoles con los datos indicados en el punto de "identificación de las muestras", para posteriormente colocarlas en el interior de una caja para su envío al laboratorio oficial o designado.

Este tipo de muestras no requieren refrigeración, sin embargo deben guardarse en un lugar fresco, evitando posibles contaminaciones.

**5) Alimento concentrado y sus ingredientes**



Las muestras deben depositarse en bolsas o sobres de papel nuevos, cerradas bien, evitando su ruptura y etiquetándolas con los datos indicados en el punto de "Identificación de las muestras". Colócalas en un lugar fresco y seco para su envío.

Este tipo de muestras puede conservarse a temperatura ambiente, teniendo cuidado de evitar que se humedezcan y cuidando que no se presenten condiciones que den lugar a procesos de fermentación o contaminación por microorganismos o plagas.

#### II. IDENTIFICACIÓN DE LAS MUESTRAS

Cada muestra deberá identificarse individualmente, con los siguientes datos:

- Nombre del solicitante o responsable del caso
- Tipo de muestra (tejido o producto)
- Número de caso
- Número de lote
- Fecha de colecta de la muestra
- Hora de la toma de la muestra
- Fecha de envío de la muestra
- Hora del envío de la muestra

Se puede utilizar un número clave para cada una, acompañando el envío con un registro que contenga los datos señalados para cada muestra.

#### III. EMPAQUE Y ENVÍO DE MUESTRAS

Para el transporte, las muestras de tejidos y fluidos deberán colocarse en una caja refrigerador, por ejemplo de unicel o cualquier otro material inocuo, que permita conservar la muestra a temperatura de refrigeración o congelación. Las muestras deben acompañarse de refrigerantes o hielo seco que se colocará alrededor de las muestras a efecto de que se conserven en buenas condiciones durante el transporte.

En el caso de muestras de pelo, alimentos para animales o sus ingredientes, pueden conservarse a temperatura ambiente, teniendo cuidado de evitar que se humedezcan o se presenten condiciones que den lugar a procesos de fermentación o contaminación por microorganismos o plagas.

Una vez cerrado el paquete deberá sellarse de tal forma que no sea posible su violación sin dejar huella.

En la superficie de la caja o paquete, debe adherirse una etiqueta con los siguientes datos del remitente:

- Razón social
- Domicilio con código postal
- Número del teléfono y fax
- Nombre del responsable

A los lados de la caja deberán incluirse las siguientes leyendas: "Mantéjase con cuidado y manténgase en refrigeración".



CAC/GL 16

**DIRECTRICES PARA EL ESTABLECIMIENTO  
DE UN PROGRAMA REGLAMENTARIO PARA EL CONTROL  
DE RESIDUOS VETERINARIOS EN LOS ALIMENTOS**

CAC/GL 16-1993

Los países necesitan programas reglamentarios de control para asegurar a sus ciudadanos un suministro inocuo y sano de alimentos. Las especificaciones de un programa de control de residuos están determinadas por la importancia de los diversos riesgos para la salud que podrían afectar a los consumidores de productos alimenticios de origen animal.

Un tipo de riesgo se plantearía si se manipulase y consumiese carne de animales excesivamente infectados con microorganismos o toxinas que pudiesen afectar a la salud de los consumidores. Este tipo de riesgo para la salud puede reducirse al mínimo mediante programas de inspección de la carne que insistan en las condiciones apropiadas y establezcan procedimientos específicos con respecto al modo de reconocer los síntomas de las enfermedades en los animales destinados a la producción de alimentos.

Otro tipo de riesgo puede darse si se crían animales destinados a la producción de alimentos administrando medicamentos veterinarios o plaguicidas de manera incorrecta. El uso incorrecto de tales sustancias químicas puede ocasionar la presencia de residuos nocivos de las mismas en los alimentos derivados de los animales tratados. La inocuidad de los alimentos para el consumo humano requiere una completa evaluación científica de los riesgos relativos, así como de la cantidad de residuos de medicamentos que permanece en los tejidos de los animales sometidos a tratamiento, cuando se utilizan conforme a las buenas prácticas veterinarias, y un conjunto sistemático de procedimientos que aseguren un control efectivo de tales residuos en los alimentos para el consumo humano.

Además del beneficio que reporta el hecho de disponer de un programa eficaz de control de los residuos para la protección de la salud, un país que cuenta con tal programa podrá participar con mayor confianza en la comunidad de naciones que comercian con alimentos. Ello se debe a que un programa eficaz de control de los residuos puede servir también de base para certificar la inocuidad de los productos alimenticios exportados por el país, así como garantizar la inocuidad de los productos importados en dicho país.

Al establecer un programa de control de los residuos en los alimentos, es importante distinguir entre el concepto de "muestreo estadístico inesgado", en el que se obtienen muestras de los animales sometidos a inspección, y el de "muestreo sesgado o dirigido", en el que se obtienen muestras de productos alimenticios sospechosos. El propósito del muestreo estadístico inesgado es determinar la frecuencia de los casos de productos contaminados entre los que son objeto de inspección.

Se toman muestras al azar de los alimentos considerados inocuos, por lo que no es necesario conservar estos productos alimenticios en espera de los resultados de los ensayos analíticos. El plan de muestreo se determina de antemano, utilizando reglas estadísticas para cerciorarse de que los resultados son representativos de la calidad global de los productos que se están examinando. Los resultados pueden





utilizarse para certificar que los productos alimenticios exportados se ajustan a los LMRMV del Codex. Por el contrario, el muestreo dirigido se orienta hacia los productos alimenticios de los que se sospeche que contienen concentraciones de residuos superiores a los límites máximos establecidos para éstos. Los productos alimenticios se retienen en espera de los resultados de los ensayos de laboratorio, y no se distribuyen para el consumo humano si los resultados de los ensayos son desfavorables. Por definición, el número de muestras que habrán de tomarse durante el año en el caso del muestreo dirigido no puede determinarse de antemano. Los resultados del muestreo dirigido no son estadísticamente representativos.

Para establecer un programa eficaz de control de los residuos, un país debe contar primero con un sistema global para determinar la inocuidad de los medicamentos veterinarios. Esto puede lograrse, por ejemplo, mediante una organización con experiencia técnica y autoridad administrativa adecuadas. Los medicamentos veterinarios pueden aprobarse teniendo en cuenta varios criterios pertinentes, entre ellos la evaluación de la inocuidad del medicamento veterinario para los animales y para los alimentos destinados al consumo humano. La evaluación científica de la inocuidad de los medicamentos veterinarios es una tarea larga y rigurosa que tal vez no sea necesario realizar en cada país, especialmente en los países en desarrollo. El país interesado podría realizar la evaluación utilizando la experiencia técnica de organizaciones internacionales como el Comité Mixto FAO/OMS de Expertos en Aditivos Alimentarios del Códex (en el caso de los medicamentos veterinarios) o los resultados de evaluaciones técnicas llevadas a cabo en otros países que posean una organización aceptable y técnicamente competente para la evaluación de la inocuidad.

Para establecer un programa eficaz de control de los residuos de medicamentos veterinarios en los alimentos, un país deberá adoptar las medidas siguientes, sin limitarse necesariamente a ellas:

1. Establecer el organismo regulador encargado de ejecutar los programas de inspección y los análisis de laboratorio.
2. Elaborar un programa integrado de inspección, incluido un programa de control de residuos para la inspección de alimentos. La organización encargada de ejecutar este programa de inspección deberá estar facultada para tomar todas las medidas necesarias con objeto de controlar los productos cuando los residuos superen los límites máximos establecidos para los residuos de un producto alimenticio.
3. Contar un registro de los medicamentos veterinarios y/o sustancias químicas puras utilizados en el país incluidos los productos elaborados en el país y los que éste importe.
4. Elaborar reglamentos relativos a la distribución de medicamentos veterinarios en general, en los que se estipulen procedimientos para la venta, elaboración, distribución y uso autorizados de dichos productos.
5. Elaborar procedimientos para determinar la inocuidad y eficacia de los medicamentos veterinarios en los animales y los residuos resultantes del uso de dichos medicamentos veterinarios en los alimentos. Esto deberá incluir la descripción de procedimientos para determinar los límites máximos para residuos de medicamentos veterinarios en los alimentos y procedimientos para el análisis de muestras de ensayo, destinado a verificar el cumplimiento de dichos límites.
6. Establecer procedimientos para la toma de muestras de productos alimenticios de origen animal, en los que se indiquen los residuos para medicamentos específicos que suscitan mayor preocupación para la salud, el número de muestras que habrán de tomarse para llevar a cabo un muestreo estadístico incesgado y la naturaleza del tejido, y la cantidad de la muestra que habrá de tomarse. Puede que en algún país sean



necesarios procedimientos de muestreo para el control de los residuos de ciertas sustancias con fines que no sean la aplicación de LMRNV. Estos análisis, por ejemplo, entran en el ámbito de las encuestas exploratorias para determinar los residuos en alimentos en caso de que sustancias no autorizadas pudieran estar utilizándose en reses o aves de corral destinadas a la producción de alimentos. Este tipo de datos es esencial si se quiere proporcionar al programa de control de los residuos la flexibilidad necesaria para que se adapte a las necesidades del país.

7. Seleccionar los métodos de análisis que habrán de utilizarse. Como medida inicial, el programa de control de los residuos deberá incluir métodos de selección. El empleo de estos métodos no deberá exigir inversiones en instrumentos de laboratorio complejos ni en reactivos o capacitación del personal costosos, y deberá permitir un análisis de las muestras eficaz en función de los costos. Los métodos de selección son generalmente definidos como métodos de análisis cualitativos o semicuantitativos que detectan la presencia en una especie y/o tejido de interés de una sustancia en una concentración igual o inferior al límite máximo para residuos. Se deberán adoptar nuevas medidas, determinadas por los objetivos establecidos en el programa de control de los residuos del país, en relación con las pruebas para verificar o confirmar los resultados de los métodos de selección.

8. Ejecutar un programa de garantía de la calidad, con objeto de garantizar resultados de la mejor calidad posible para los métodos de análisis. Un programa de este tipo asegurará a las autoridades encargadas del control reglamentario que los métodos aplicados ofrecerán resultados fiables que son competibles con los LMRNV o se ajustan a los límites establecidos por las reglamentaciones nacionales.

9. Elaborar programas educacionales para los productores y veterinarios, en los que se den instrucciones sobre el modo de empleo apropiado de los medicamentos veterinarios y se fomente el uso de medidas preventivas para reducir la presencia de residuos en animales destinados a la producción de alimentos. Respecto a la determinación de los límites máximos, para residuos, el Comité Mixto FAO/OMS de Expertos en Aditivos Alimentarios (en el caso de los medicamentos veterinarios) puede constituir un recurso útil para obtener estos datos.

10. Se adjuntan a las presentes directrices los detalles específicos relativos al establecimiento de un programa regulador para el control de residuos de medicamentos veterinarios en los alimentos que se indican a continuación:

Parte I: Muestreo para el control de residuos de medicamentos veterinarios en los alimentos.

Apéndice A: Muestreo para el control de residuos de medicamentos veterinarios en los productos cárnicos.

Apéndice B: Muestreo para el control de residuos de medicamentos veterinarios en productos cárnicos.

Apéndice C: Muestreo para el control de residuos de medicamentos veterinarios en productos a base de pescado, leche y huevos.

Parte II: Consideraciones generales sobre los métodos de análisis para el control de residuos.

Parte III: Características de los métodos de análisis de residuos de medicamentos veterinarios en los alimentos.



## CONSUMO NACIONAL DE CARNE

## Carne de bovino

Año	Composición en volumen (toneladas)				Composición porcentual		
	Producción*	Importación	Exportación	CMA	Producción	Importaciones	Total
1990	1,113,919	50,819.3	134,424.2	1,030,314.1	95.1	4.9	100.0
1991	1,188,687	163,073.3	123,726.8	1,228,033.5	86.7	13.3	100.0
1992	1,247,195	196,685.7	104,340.5	1,339,540.2	85.3	14.7	100.0
1993	1,258,478	103,385.2	129,624.9	1,230,239.2	91.6	8.4	100.0
1994	1,364,711	140,203.1	104,701.2	1,400,212.9	90.0	10.0	100.0
1995	1,412,336	41,784.4	166,987.5	1,287,132.9	96.8	3.2	100.0
1996	1,329,947	110,401.7	47,366.1	1,392,982.6	92.1	7.9	100.0
1997	1,340,071	197,557.7	66,835.4	1,470,793.3	86.6	13.4	100.0
1998	1,379,768	262,996.2	72,088.5	1,570,675.7	83.2	16.8	100.0
1999	1,399,629	287,769.5	104,505.3	1,582,893.2	81.8	18.2	100.0
2000	1,408,618	337,985.6	123,610.8	1,622,992.8	79.2	20.8	100.0
2001*	1,428,393	339,138.5	124,536.3	1,642,995.2	79.4	20.6	100.0

2001\* Preliminar.

## Notas:

El Consumo Nacional Aparente es una forma de medir la cantidad de producto de que dispone un país para su consumo.

En esta estimación se considera la producción nacional, las importaciones de ganado para abasto (convertidas a carne en canal) y las de carnes en canal y cortas, así como las exportaciones de ganado para abasto y/o engorde (convertidas a carne en canal) y carne en canal y cortas.

Producción\*, para la estimación de la composición porcentual del CMA, a la producción nacional se le restan las exportaciones.

Última actualización: 26/02/02

Fuente: Coordinación General de Ganadería, SAGARPA.

## Carne de ovino

Año	Composición en volumen (toneladas)				Composición porcentual		
	Producción	Importaciones	Exportaciones	CMA	Producción*	Importaciones	Total
1990	24,695	22,516.1	0.0	47,211.1	52.3	47.7	100.0
1991	26,262	34,037.3	13.8	60,285.5	43.5	56.5	100.0
1992	27,872	37,964.3	0.0	65,836.3	42.3	57.7	100.0
1993	28,672	39,285.8	0.0	67,957.8	42.2	57.8	100.0
1994	30,274	42,024.3	18.9	72,279.4	41.9	58.1	100.0
1995	29,887	21,112.8	150.4	50,849.4	58.5	41.5	100.0
1996	29,443	28,454.1	97.1	49,800.0	58.9	41.1	100.0
1997	30,161	28,663.1	96.8	58,727.2	51.2	48.8	100.0
1998	30,466	34,400.8	71.2	64,795.6	46.9	53.1	100.0
1999	30,785	41,814.1	71.8	72,527.2	42.3	57.7	100.0
2000	33,390	53,556.0	44.3	86,901.7	38.4	61.6	100.0
2001*	36,011	58,826.7	61.0	94,776.6	37.9	62.1	100.0

2001\* Preliminar.

## Notas:

El Consumo Nacional Aparente es una forma de medir la cantidad de producto de que dispone un país para su consumo.

En esta estimación se considera la producción nacional, las importaciones de ganado para abasto



(convertidas a carne en canal) y las de carnes en canal y cortes, así como las exportaciones de ganado para abasto y/o engorde (convertidas a carne en canal) y carne en canal y cortes.

Producción\*, para la estimación de la composición porcentual del CNA, a la producción nacional se le restan las exportaciones.

Última actualización: 26/02/02

Fuente: Coordinación General de Ganadería, SAGARPA.

#### Carne de caprino

Año	Composición en volumen (toneladas)				Composición porcentual		
	Producción*	Importaciones	Exportaciones	CNA	Producción*	Importaciones	Total
1990	36,102	977.5	3.4	37,076.1	97.4	2.6	100.0
1991	39,314	1,139.6	0.0	40,453.6	97.2	2.8	100.0
1992	42,893	721.9	0.7	43,614.2	98.3	1.7	100.0
1993	41,494	1,080.3	0.0	42,574.3	97.5	2.5	100.0
1994	38,699	1,034.9	0.0	39,733.9	97.4	2.6	100.0
1995	37,678	245.8	0.0	37,923.8	99.4	0.6	100.0
1996	35,879	2,098.1	12.4	37,964.7	94.5	5.5	100.0
1997	35,269	1,550.4	0.0	36,819.4	95.8	4.2	100.0
1998	37,185	2,001.5	0.0	40,186.5	95.0	5.0	100.0
1999	37,431	1,521.2	0.0	38,952.2	96.1	3.9	100.0
2000	38,761	1,246.0	0.0	40,007.0	96.9	3.1	100.0
2001*	39,046	784.6	0.0	39,830.6	98.0	2.0	100.0

2001\* Preliminar.

#### Notas:

El Consumo Nacional Aparente es una forma de medir la cantidad de producto de que dispone un país para su consumo.

En esta estimación se considera la producción nacional, las importaciones de ganado para abasto (convertidas a carne en canal) y las de carnes en canal y cortes, así como las exportaciones de ganado para abasto y/o engorde (convertidas a carne en canal) y carne en canal y cortes.

Producción\*, para la estimación de la composición porcentual del CNA, a la producción nacional se le restan las exportaciones.

Última actualización: 26/02/02

Fuente: Coordinación General de Ganadería, SAGARPA.

#### Carne de porcino y productos porcícolas \*

Año	Composición en volumen (toneladas)				Composición porcentual		
	Producción	Importaciones	Exportaciones	CNA	Producción*	Importaciones	Total
1990	757,351	179,674.1	510.8	936,514.3	80.8	19.2	100
1991	811,899	210,757.1	657.7	1,021,998.4	79.4	20.6	100.0
1992	819,782	223,281.6	3,681.9	1,039,381.7	78.5	21.5	100.0
1993	821,580	211,971.6	3,690.5	1,029,861.1	79.4	20.6	100.0
1994	872,907	265,900.5	3,678.4	1,135,129.1	76.6	23.4	100.0
1995	921,576	166,561.1	6,318.1	1,081,819.0	84.6	15.4	100.0
1996	910,290	179,722.7	14,184.2	1,075,828.5	83.3	16.7	100.0
1997	939,245	196,009.5	22,836.5	1,112,418.0	82.4	17.6	100.0



1998	960,689	279,272.2	21,809.4	1,218,151.8	77.1	22.9	100.0
1999	994,186	301,906.2	25,605.6	1,270,486.6	76.2	23.8	100.0
2000	1,029,940	363,426.5	31,710.8	1,361,655.7	73.3	26.7	100.0
2001*	1,143,581	396,281.4	36,477.7	1,503,384.7	73.6	26.4	100.0

2001\* Preliminar.

**Notas:**

Carne de porcino y productos porcinos, para esta especie se considera dentro de la estimación las importaciones de la carne propiamente dicha y de algunas partes como la piel, las patas, la cabeza y la grasa, las cuales son parte de la canal y consumidas.

El Consumo Nacional Aparente es una forma de medir la cantidad de producto de que dispone un país para su consumo.

En esta estimación se considera la producción nacional, las importaciones de ganado para abasto (convertidas a carne en canal) y las de carnes en canal y cortes, así como las exportaciones de ganado para abasto y/o engorda (convertidas a carne en canal) y carne en canal y cortes.

Producción\*, para la estimación de la composición porcentual del CNA, a la producción nacional se le restan las exportaciones.

Última actualización: 26/02/02

Fuente: Coordinación General de Ganadería, SAGARPA.

**Carne de pollo**

Nota: en este ejercicio se separa el consumo de carne de pollo del de pavo, el cual se presenta en otra hoja

	Composición en volumen (toneladas)			Composición Porcentual			Total
	Producción	Importaciones	Exportaciones	Producción	Importaciones		
1990	750,427.0	41,529.2	5,813.7	786,142.5	94.7	5.3	100.0
1991	857,947.0	64,781.2	5,162.7	917,565.5	92.9	7.1	100.0
1992	898,495.0	87,155.5	4,144.4	981,506.1	91.1	8.9	100.0
1993	1,040,029.0	106,540.6	0.6	1,146,569.1	90.7	9.3	100.0
1994	1,126,008.0	122,417.1	90.9	1,248,334.2	90.2	9.8	100.0
1995	1,283,867.0	114,020.8	1,288.8	1,396,599.0	91.8	8.2	100.0
1996	1,264,366.0	131,466.7	1,668.0	1,394,164.7	90.6	9.4	100.0
1997	1,441,905.0	169,959.8	2,382.4	1,609,482.4	89.4	10.6	100.0
1998	1,598,921.0	203,604.2	2,661.2	1,799,864.0	88.7	11.3	100.0
1999	1,731,538.0	203,541.6	3,747.2	1,931,332.4	89.5	10.5	100.0
2000	1,825,249.0	230,083.7	799.3	2,054,533.4	88.8	11.2	100.0
2001	1,897,546.0	274,902.5	1,459.4	2,170,989.0	87.3	12.7	100.0

2001\* Preliminar.

**Notas:**

Ave\*, incluye pollo de engorda y carne de aves de desecho o que son enviadas a rastro una vez que terminan su función como pie de cría o en la postura de huevo para plato. El Consumo Nacional Aparente es una forma de medir la cantidad de producto de que dispone un país para su consumo.

En esta estimación se considera la producción nacional, las importaciones de ganado para abasto (convertidas a carne en canal) y las de carnes en canal y cortes, así como las exportaciones de ganado para abasto y/o engorda (convertidas a carne en canal) y carne



en canal y cortes.

Producción\*, para la estimación de la composición porcentual del CMA, a la producción nacional se le restan las exportaciones.

Última actualización: 26/02/02

Fuente: Coordinación General de Ganadería, SAGARPA

**Carnes**  
(kilogramos/habitante/año)

Año	Bovino	Porcino	Pollo	Ovino	Caprino	Pavo	Total
1990	12.68	11.54	9.68	0.58	0.46	0.32	35.25
1991	14.72	12.31	11.00	0.72	0.48	0.56	39.80
1992	15.64	12.27	11.46	0.77	0.51	0.81	41.46
1993	14.07	11.91	13.11	0.77	0.49	0.91	41.26
1994	15.68	12.86	13.98	0.81	0.45	0.99	44.78
1995	14.12	12.04	15.32	0.56	0.42	0.99	43.44
1996	14.95	11.72	14.96	0.53	0.41	1.15	43.72
1997	15.53	12.00	16.99	0.62	0.39	1.27	46.79
1998	16.32	12.66	18.70	0.67	0.42	1.42	50.19
1999	16.35	13.12	19.95	0.75	0.40	1.47	52.05
2000	16.3	13.7	20.6	0.9	0.4	1.5	53.4
2001*	16.5	15.1	21.8	1.0	0.4	1.6	56.4

2001\* Preliminar.

**Notas:**

La disponibilidad per cápita de carnes se sustenta en la estimación del Consumo Nacional Aparente y las cifras de población humana definidas por el INEGI y el Consejo Nacional de Población.

El término disponibilidad se considera más adecuado que el de consumo, ya que ésta cantidad no indica que sea lo que realmente es consumido por los mexicanos, ya que éste varía de acuerdo al estrato económico, las preferencias del consumidor y la edad del mismo, entre otros.

Última actualización: 26/02/02

Fuente: Coordinación General de Ganadería, SAGARPA



DRAFT

PLAN CENSA  
RESULTADOS DE LAS INVESTIGACIONES DE RESERVOS  
AÑO 2001

\*Estas cantidades están dadas en ppm.

BOMBOS VIVOS						
GRUPO	COMPUESTO	MATRIZ	TOTAL	MB	PIE	ENC
METABOLITOS	CLEMBUTEROL	PELO	629	629		
ESTEROIDES	DIETILESTILBESTROL	ORINA	326	326		
SUSTANCIAS ANDROGENICAS	17 $\alpha$ -TESTOSTERONA	SUERO	200	200		
SUSTANCIAS ANDROGENICAS	19 $\alpha$ -TESTOSTERONA	ORINA	629	629		
SUSTANCIAS ANDROGENICAS	ANDROSTANOLO	ORINA	309	309		
SUSTANCIAS ANDROGENICAS	TESTOSTERONA	ORINA	629	629		
SUSTANCIAS ESTROGENICAS	DIENOL	ORINA	341	341		
BOMBOS FIEBROS						
GRUPO	COMPUESTO	MATRIZ	TOTAL	MB	PIE	ENC
METABOLITOS	CLEMBUTEROL / BMBUTEROL	FIEBROS	89	89		
BOMBOS						
GRUPO	COMPUESTO	MATRIZ	TOTAL	MB	PIE	ENC
ANTIBIOTICOS SINIS TEST	AMIDOS ANTIBIOTICOS	Polifenilamino	514	514		
ANTIPARASITARIOS	IBUPROFEN	Orina	243	243		
ANTIPARASITARIOS	LEVAMISOL	Hepatoma	208	208		
INDICADORES		Hepatoma	256	256	3	
METABOLITOS	CLEMBUTEROL	Suero	7	7		
METABOLITOS	AMBUTEROL	Hgado	222	222		
CARBAMIDOS		Musculo	255	255		
FENOLAS		Musculo	115	115		
CORICOIDES	DEXAMETASONA	Hgado	241	241		
OLEFINOS OSMICOS	ACRIDICO	Musculo	51	51	1	
OLEFINOS OSMICOS	CALCIO	Musculo	66	66		
OLEFINOS OSMICOS	MERCURIO	Musculo	38	42	8	
OLEFINOS OSMICOS	FLUORO	Musculo	63	63		
INDICADORES		Hgado	252	249	3	
ESTEROIDES	DIETILESTILBESTROL	Hgado	35	35		
ANTIBIOTICOS		Orina	993	629	86	
SALFONAMIDAS		Hgado	223	223		
SUSTANCIAS ANDROGENICAS	17 $\alpha$ -ESTRADIOL	Suero	267	267	62	
SUSTANCIAS ANDROGENICAS	17 $\alpha$ -TESTOSTERONA	Suero	200	149	66	
SUSTANCIAS ANDROGENICAS	BOLDENONA	Orina	200	200		
SUSTANCIAS ANDROGENICAS	19 $\alpha$ -TESTOSTERONA	Orina	276	276		
SUSTANCIAS ANDROGENICAS	ANDROSTANOLO	Orina	176	176		
SUSTANCIAS ANDROGENICAS	TESTOSTERONA	Orina	142	142		
SUSTANCIAS ANDROGENICAS	DIENOL	Orina	43	43		
INDICADORES		Musculo	43	43		
BOMBOS						
GRUPO	COMPUESTO	MATRIZ	TOTAL	MB	PIE	ENC
METABOLITOS	CLEMBUTEROL	Hgado	0	0		
METABOLITOS	CLEMBUTEROL	Orn	29	29		
METABOLITOS	AMBUTEROL	Hgado	49	49		
INDICADORES		Hgado	65	67	1	
ESTEROIDES	DIETILESTILBESTROL	Hgado	0	0		
FIEBROS		Orina	135	135		
PLASUCIDAS CLORAMFENICOLAS		Orina	220	220		
PLASUCIDAS FOSFORADOS		Orina	49	49		
SULFONAMIDAS		Hgado	49	49		
BOMBOS VIVOS						



DRAFT

PLAN CREHA  
RESULTADOS DE LAS INSCRIPCIONES DE RESIDUOS  
AÑO 2001

GRUPO	COMPUESTO	MATRIZ	TOTAL	MB	PNE	ESC
BETAAGONISTAS	CLIMBETEROL	PELO	38	38		
BETALIBRINS	DIETILESTILBESTROL	ORINA	41	41		
SUSTANCIAS ANDROGENICAS	TR-TESTOSTERONA	ORINA	41	41		
SUSTANCIAS ANDROGENICAS	TRIMESTOLONA	ORINA	37	37		
SUSTANCIAS ESTROGENICAS	ZERANOL	ORINA	38	37+1+1		
OBIOS						
GRUPO	COMPUESTO	MATRIZ	TOTAL	MB	PNE	ESC
BETAAGONISTAS	CLIMBETEROL	Migaja	7	7		
BETAAGONISTAS	MISULTEROL	Migaja	4	4		
ELEMENTOS QUIMICOS	ARSENICO	Misculing	5	5		
ELEMENTOS QUIMICOS	MERCURIO	Misculing	2	2		
ELEMENTOS QUIMICOS	CADMIO	Migaja	2	2		
ELEMENTOS QUIMICOS	PLUMBO	Migaja	2	2		
INSECTICIDAS		Migaja	27	27		
FUNGICIDAS		Orina	3	3		
PLAGICIDAS CLORODIBENZOLES		Orina	726	726		
PLAGICIDAS FOSFORADOS		Orina	7	8	1	
ANEMOS						
GRUPO	COMPUESTO	MATRIZ	TOTAL	MB	PNE	ESC
ANTIINFECTIVOS	CYDIOFACINA	Orina	10	9	1	
PERICILES		Orina	9	9		
NEROPURAS		Orina	10	10		
PLAGICIDAS CLORODIBENZOLES		Orina	17	17		
SULFONAMIDAS		Orina	10	10		
TETRACICLINAS		Orina	10	10		
PRODUCTOS LACTEOS						
GRUPO	COMPUESTO	MATRIZ	TOTAL	MB	PNE	ESC
BENCIMBAZOLIS	ALBENDAZOL	Leche cruda	247	247		
PERICILES		Leche cruda	151	151		
ELEMENTOS QUIMICOS	ARSENICO	Leche cruda	32	32		
ELEMENTOS QUIMICOS	CADMIO	Leche cruda	37	37		
ELEMENTOS QUIMICOS	MERCURIO	Leche cruda	33	33		
ELEMENTOS QUIMICOS	PLUMBO	Leche cruda	37	36	1	
INSECTICIDAS		Leche cruda	243	243		
PLAGICIDAS FOSFORADOS		Leche cruda	246	246	6	
QUINOLINAS	SINROFLOACINA	Leche cruda	246	246		
SULFONAMIDAS		Leche cruda	246	246		
TETRACICLINAS		Leche cruda	247	246	1	
TORNAS	AFLAZONINA M	Leche en polvo	2	2		
ANL						
GRUPO	COMPUESTO	MATRIZ	TOTAL	MB	PNE	ESC
ANTIBIOTICOS	ESTRIPROMICINA	Mil	229	229		
ANTIINFECTIVOS	AMENAL	Mil	247	233	14	
PERICILES		Mil	10	10		
FLUORANTO		Mil	245	245		
PLAGICIDAS CLORODIBENZOLES		Mil	428	428		
PLAGICIDAS FOSFORADOS		Mil	246	239	6	
ANP						
GRUPO	COMPUESTO	MATRIZ	TOTAL	MB	PNE	ESC
ANTIBIOTICOS	SILOSINA	Migaja	227	227		





DRAFT

PLAN OIEA  
RESULTADOS DE LAS INVESTIGACIONES DE RESIDUOS  
AÑO 2001

GRUPO	COMPUESTO	MATRIZ	TOTAL	NO	PRE	EXC
<b>ANTICOCIDIARIOS</b>						
ANTICOCIDIARIOS	MICROBACINA	Misocel	0	0		
<b>PIRETRINOIDES</b>						
PIRETRINOIDES		Ovea	58	58		
<b>PLAGUICIDAS CLOROBISFENILOLES</b>						
PLAGUICIDAS CLOROBISFENILOLES		Ovea	198	197	1	
<b>PLAGUICIDAS FOSFORADOS</b>						
PLAGUICIDAS FOSFORADOS		Ovea	27	27		
<b>SULFONAMIDAS</b>						
SULFONAMIDAS		Misocel	3	3		
<b>TETRACICLINAS</b>						
TETRACICLINAS		Misocel	222	222		
<b>PORCINOS</b>						
GRUPO	COMPUESTO	MATRIZ	TOTAL	NO	PRE	EXC
<b>ANTIBIOTICOS</b>						
ANTIBIOTICOS	TETRACICLINAS	Misocel/Misocel	73	73		
ANTIBIOTICOS	TILOSINA	Misocel	46	46		
ANTIPARASITARIOS	IVERMECTINA	Misocel/Misocel	3	3		
ANTIPARASITARIOS	TRIVETIMOL	Misocel	2	2		
<b>BENCIMAZOLES</b>						
BENCIMAZOLES		Misocel	47	47		
<b>BETA AGONISTAS</b>						
BETA AGONISTAS	CLEMButEROL	Misocel	221	221		
<b>CARBAMATOS</b>						
CARBAMATOS		Misocel	49	49		
<b>ELEMENTOS QUIMICOS</b>						
ELEMENTOS QUIMICOS	CACMO	Misocel/Misocel	47	47		
ELEMENTOS QUIMICOS	MERCURIO	Misocel/Misocel	47	47		
ELEMENTOS QUIMICOS	PLOMO	Misocel/Misocel	47	46	2	
<b>INSECTICIDAS</b>						
INSECTICIDAS		Misocel	46	46		
<b>PIRETRINOIDES</b>						
PIRETRINOIDES		Ovea	285	284	1	
<b>PLAGUICIDAS CLOROBISFENILOLES</b>						
PLAGUICIDAS CLOROBISFENILOLES		Ovea	284	283	1	
<b>PLAGUICIDAS FOSFORADOS</b>						
PLAGUICIDAS FOSFORADOS		Ovea	42	42		
<b>PECES</b>						
<b>PECES PISCICOLAS</b>						
GRUPO	COMPUESTO	MATRIZ	TOTAL	NO	PRE	EXC
BETAAGONISTAS	CLEMButEROL / MBButEROL	PERISO	4	4		
<b>CAZA DE CRIA (CERVO)</b>						
GRUPO	COMPUESTO	MATRIZ	TOTAL	NO	PRE	EXC
BENCIMAZOLES		Misocel	3	2	1	
BETA AGONISTAS	CLEMButEROL	Misocel	3	3		
INSECTICIDAS		Misocel	3	3		
PIRETRINOIDES		Ovea	3	2	1	
PLAGUICIDAS CLOROBISFENILOLES	S + S ENDOSULFAN -ENDOSULFAN SULFATO	Ovea	12	12	1	
TETRACICLINAS		Misocel	3	3		
<b>CAZA DE VESTIRE (LIEBRE)</b>						
GRUPO	COMPUESTO	MATRIZ	TOTAL	NO	PRE	EXC
ELEMENTOS QUIMICOS	ARSENICO	Misocel	31	30	1	
ELEMENTOS QUIMICOS	CACMO	Misocel	26	26	2	
ELEMENTOS QUIMICOS	PLOMO	Misocel	31	28	5	
PLAGUICIDAS CLOROBISFENILOLES	S + S ENDOSULFAN -ENDOSULFAN SULFATO	Ovea	53	53		
<b>PECES, MOLUSCOS Y CRUSTACEOS</b>						
GRUPO	COMPUESTO	MATRIZ	TOTAL	NO	PRE	EXC
ELEMENTOS QUIMICOS	MERCURIO	Misocel	100	99	127	
PLAGUICIDAS CLOROBISFENILOLES		Ovea	219	219		



## 10. REFERENCIAS.

1. Alekshun, M. N., Levy, S. B., 2000. Bacterial drug resistance: response to survival tretas. ASM Pres. Washington, D.C. pp 323-366.
2. Anderson, D. B., Veenhuizen, E. L., Jones, D. J., Schroeder, A. L., Hancock, D. L., 1991. The use of phenetranolaminato reduce fat and increase carcass leanness in meat animals. *Advances in Applied Biotechnology Series*. Vol 12 pp 43-73. USA.
3. Arch, J. R. S., Kaumann, A. I., 1993.  $\beta_3$  and atypical  $\beta$ -adrenoceptors. *Medical research Reviews*, 13:663-729.
4. Beerman, D. H., 1994. Carcass composition of animals given partitioning agentes.. *Academia Press*, pp 203-232, USA.
5. Bennet, P.M., 1995. The spread of drug resistance. *Population Genetics in Bacteria*. University Press, Cambridge, pp 317-344.
6. Bergoglio R. M., 1986. Antibióticos. 4<sup>th</sup> Edición, Ed. Médica Panamericana. Buenos Aires, Argentina, pp 118-238
7. Best y Taylor, 1993. Bases fisiológicas de la patología médica. Madrid: Editorial Médica Panamericana, 12<sup>a</sup> ed., 1993.
8. Buchenau M., 2000. Generalidades sobre los  $\beta$ -Agonistas. *Memorias del curso, Nutrición y Manejo de la alimentación en ganado bovino productor de carne*. AMENA, pp 143-149.
9. Buxadé, C., 1995. La ganadería y la ley del medicamento veterinario. *Mundo ganadero*, 9:4-5.
10. Cáceres C. D. M. 1997. Uso de anabólicos en bovinos. Palmira, España.
11. CEE, 1981. Directiva 81/602/CEE del Consejo de 31 de Julio sobre la prohibición de determinadas sustancias de efecto hormonal y de sustancias de efecto tireostático. 7-VIII-1981.
12. CEE, 1992. Directiva 92/102/CE del consejo de 27 de noviembre sobre identificación y registro de los animales. 5-XII-1992.
13. CEE, 1994. Decisión 94/936/CE por la que se modifica la Decisión 90/218/CE sobre puesta en el mercado y administración de somatotropina bovina. 31-XII-1994.



14. CEE, 1995. Directiva 95/53/CE del Consejo de 25 de octubre sobre principios relativos a la organización de los controles oficiales en el ámbito de la alimentación animal. 8-IX-1995.
15. CEE, 1996. Directiva 96/23/CE del Consejo de 29 de abril sobre medidas de control aplicables a determinadas sustancias y sus residuos en los animales vivos y en sus productos. 23-V-1996.
16. CEE, 2003. Directiva 2003/74/CE del parlamento europeo y del consejo de 22 de septiembre de 2003 que modifica la Directiva 96/22/CE del consejo por la que se prohíbe utilizar determinadas sustancias de efecto hormonal y tireostático y sustancias  $\beta$ -agonistas en la cría de ganado. 14/X/2003.
17. Cercos A. P., 1997. Los antibióticos y sus aplicaciones agropecuarias. Salvat Editores. S.A 1ª Edición, 1997.
18. Cajal M. C, Romero G. H., 1987. Comparación del acetato de trembolona-estradiol con diferentes periodos de actividad y zeranol en novillos. Reunión de Investigación pecuaria en México.
19. Comisión de Agricultura y Desarrollo Rural., 2000. Parlamento Europeo sobre la propuesta que modifica la Directiva 96/22CE del consejo por la que se prohíbe utilizar determinadas sustancias de efecto hormonal y tireostático y sustancias  $\beta$ -agonistas en la cría de ganado.
20. Cragmill AL, Cortright KA., 2002. Interspecies considerations in the evaluation of human food safety for veterinary drugs. *AAPS PharmSci*. 2002; 4 (4): article 34. DOI: 10.1208/ps040434
21. Davies J., 1994. Inactivation of antibiotics and the disseminations of resistance genes. *Science*, 264:375-381.
22. De Lange R., Martín de Pozuelo M., Ramos M., Hooghuis H. Estabilidad de residuos de antibióticos en muestras de origen animal durante el almacenamiento a bajas temperaturas. *Industria Alimentaria* 01/201.
23. Dixon, S. N., 1983. The efficacy, mode of action and safety of non-steroidal, non-antimicrobial growth promoters. *Veterinary Record.*, 7:51-62.
24. Ellis, R., 1994. Methods of detection. *Animal Drugs and Human Health*, Technomic Publishing Co. Inc., USA, pp 43-62.
25. Estrada A. A, Hernández Q.J, Avilés M. J., 2000. Comportamiento de Zeranol y Acetato de trembolona + 17  $\beta$ -Estradiol en engorda de ovinos de corral. *Memorias del VII Congreso Nacional de Producción Ovina, AMTEO* pp 77-80.



26. Evrard, P., Maghniou-Rogister, G., 1987. In vitro metabolism of trenbolone: study of the formation of covalently bound residues. *Food Additives and Contaminants*, 5:59-71.
27. Evrard, P., Maghniou-Rogister, G., Rico, A. G., 1989. Fate and residues of trenbolone acetate in edible tissues from sheep and calves implanted with tritium-labeled trenbolone acetate. *J. Anim. Sci.*, 64:1489-1499.
28. FAO, 1988. Residues of some Veterinary Drugs in Animals and Foods. FAO Food Nutr. Paper, 41, 1. Roma.
29. Ganong, William F., 1996. Manual de Fisiología Médica. México, D. F.: Editorial El Manual Moderno, 15ª ed., 1996.
30. García L. A., 2002 Alerta epidemiológica por la intoxicación en humanos con clenbuterol y su empleo en la alimentación del ganado. Dirección General de Sanidad, Sección de Veterinaria y remonta, Ciudad de México, 56(3).
31. García R. A. 1985. Tesis: Determinación de tres tipos de antibióticos (estreptomina, penicilina y tetraciclina) en carne cruda de ave, bovino, cerdo, codorniz, conejo y ovino para consumo humano en el D.F. Facultad de Medicina Veterinaria y Zootecnia. UNAM.
32. García, T., Hernández, P. E., Sanz, B y Martín, R., 1997. Revisión: Residuos en la inspección de la carne. *Food Science and Technology Internacional*., 3:391-403.
33. Garza F. J. D., 2000. Modificadores de la composición de la canal. Memorias del curso: Nutrición y manejo de la alimentación en ganado bovino productor de carne. AMENA, pp139-142
34. Giacobino, J. P., 1995.  $\beta_2$ -adrenoceptor: An update. *European Journal of Endocrinology*, 18:132-377.
35. González F., Bas F., Cáceres N., Rahaussen E., 2001. Efecto de la sincronización con prostaglandina, en el parto temprano, sobre el comportamiento reproductivo en vacas lecheras de alta producción. *Cien. Inv. Agr.* 28 (1): 15-22.
36. Hammond S. M., Lambert P.A.1980. Antibióticos y acción antimicrobiana. Ed. Omega, Barcelona, España, pp 20-49.
37. Hancock, D.L., Wagner, J.F. y Anderson, D.B., 1991. Effect of strogens and androgens on animal growth. En Pearson, A.M. y Dutson, T.R. (eds.). *Growth Regulation in Farm Animals*.



38. Hardin, D., Bailey, K., Spain, J., 1995. Recombinant bovine somatotropin: What's the profit potencial?. *Veterinary Record.*, 90:985-993.
39. Heinrich, H. D., Meyer, D., Rinde, L. M., 1991. the pharmacokinetics and residues of clenbuterol in veal calves. *J. Anim. Sci.*, 69:4538-4544.
40. Hernández C. J, Morales R. J. S., 2002. Falla en la concepción en el ganado lechero: Evaluación de terapias hormonales. Departamento de Reproducción. *Vet. Méx.*, 32 (4) 2002.
41. Hernández M. C. G., 1985. Tests: Frecuencia de bovinos positivos a residuos de antibióticos en la orina de rastros del Valle de México. Facultad de Medicina Veterinaria y Zootecnia. UNAM.
42. ICMSF, 1980. International Comisión on Microbiological Specifications for Foods. Ecología microbiana de los alimentos. Factores que afectan a la supervivencia de los microorganismos en los alimentos. Ed. Acribia, Zaragoza España, Vol. 1, pp 168-177
43. ICMSF, 1996. International Comisión on Microbiological Specifications for Foods. Microorganismos de los alimentos. Características de los patógenos microbianos. Ed. Acribia, Zaragoza España, 1ª edición, pp 452.
44. JECFA, 1988. Evaluación de ciertos residuos de fármacos de uso veterinario: 32 Informe del Comité Mixto FAO/OMS de Expertos en Aditivos Alimentarios.
45. JECFA, 1989. Evaluación de ciertos residuos de fármacos de uso veterinario en los alimentos: 34 Informe del Comité Mixto FAO/OMS de Expertos en Aditivos Alimentarios.
46. JECFA, 2004. Joint FAO/WHO Expert Comité on Food Additives, (JECFA/63/SC), Geneva, 8-17 junio de 2004.
47. Khor, M., 1996. Peligro de los antibióticos en la alimentación de los animales. *Revista del sur. España.*
48. Kuiper, H. A., Noordam, M. Y., van Dooren-Flipsen, M. M., Shift R., Roos, A. H., 1996. Illegal use of  $\beta$ -adrenergic agonists: European Community. *J. Anim. Sci.*, Vol 76, pp 195-207.
49. Labla, C., 1993. Problemas en los intercambios intracomunitarios de la carne. VI Jornadas Nacionales de Inspección y Tecnología de la Carne. Lugo, 20-23, oct., 1993.
50. Lamming, G. E., 1987. Scientific report on anabolic agents in animal production. *Veterinary Record.*, 24:389-393.



51. Linder, E., 1995. Toxicología de los alimentos, 2ª Ed., Editorial Acribia, Zaragoza, España, pp 96-97.
52. López-Herrera A, Haenni A, Urcuqui-Inchima S., 2002. El desafío de las enfermedades crónicas, una emergencia en humanos y bovinos. Grupo de Inmunovirología - Biogénesis, Facultad de Medicina, Universidad de Antioquia, Medellín, Colombia.
53. López Z. R, Argudín S. O y Anaya A. D., 2003. Efecto de un  $\beta$ -Adrenérgico solo y combinado, sobre aumento de peso, grasa dorsal y área de Rib Eye en ovinos Tabasco. Facultad de Medicina Veterinaria y Zootecnia, Universidad Autónoma de Tamaulipas. Memorias XXVII Congreso Nacional de Buiatría 2003, pp240 y 241.
54. Lubert S., Jeremy M. B., Jhon L. T., 2003. Bioquímica. 5ª Edición. Ed. Reverté, S. A., 2003
55. Marcos V, Perogordo E., Espinosa P., Hooghuis H., 2002. Consideraciones acerca de las hormonas naturales en relación con el análisis de sus residuos en animales de abasto. Industria Alimentaria.
56. Martín, R., Hernández, P. E, Sanz, B., 1992. Revisión: Residuos de tratamientos veterinarios y salud pública. Revista española de Ciencia y Tecnología de Alimentos, 32:461-480.
57. Meder V. S. Tesis: Revisión bibliográfica sobre los antibióticos, promotores del crecimiento en los animales domésticos. Facultad de Medicina Veterinaria y Zootecnia. UNAM, 1981
58. Méndez M.M, Hernández D. J, Pacheco R. N.O, Porras A. A., 2000. Los tratamientos sincronizadores de estros, utilizando progestágenos en combinación con estrógenos, inducen conducta estral en ovejas ovariectomizadas. Vet. Méx., 31 (4).
59. Mersmann, H. J. 1998 Overview of the effects of  $\beta$ -adrenergic agonists in the United States. J. Anim. Sci. 76: 208-211.
60. Mestres, R., 2001. Components químics del medi ambient i alteracions de la fertilitat. Revista de la Real Academia de farmacia de Catalunya, 21:23-38.
61. Michael, G., Baulieu, E. F., 1980 The mode of action of anabolics. Anabolics in Animal Production. OIE, Paris, pp 53.



62. Ocampo L., Páez D., Sumano L.H., Auró A., 2000. Actividad antibacteriana *in Vitro* y biodisponibilidad en vacas de varios preparados de benzilpenicilina G, sola o combinada con sulfato de dihidroestreptomicina. *Vet. Méx.*, 31 (1) 2000.
63. Ocampo C L, Sumano L H, Páez E. D. Farmacocinética y eficacia clínica del tianfenicol en pollo de engorda. *Vet. Méx.*, 31 (1) 2000.
64. Ostrowski, J. M., Kjelsberg, A., Carum, M. G., Lefkowitz, R. J., 1992. Mutagenesis of the  $\beta$ -adrenergic receptor: How structure elucidates function. *Annual Review of Pharmacology and Toxicology*, 32:167-183.
65. Pullen, M. N., 1990. Residues. Meat and Health. *Advances in Meat Research*, vol. 6, Elsevier Applied Science, pp 63-80.
66. Reyes S. E., Morales B. E, Ávila G. E., 2000. Evaluación de promotores de crecimiento en pollos de engorda, en un sistema de alimentación restringida y a libre acceso. *Vet. Méx.*, 31 (1) 2000.
67. Riviere, J. E., 1991. Pharmacologic principles of residue avoidance for veterinary practitioners. *Journal of the American Veterinary Medical Association.*, 198:809-816.
68. Roberts, M. C., 1996. Tetracycline resistance determinants: mechanisms of action, regulation of expresión, genetic mobility, and distribution. *FEMS Microbiological Reviews*, 19:1-24.
69. Rubio L. M. S., 2002. Efecto de los promotores del crecimiento en el ganado y en la carne. Facultad de Medicina Veterinaria y Zootecnia. UNAM, 2002
70. Sanz, B., 1995. Problemas de Salud Pública ocasionados por el empleo en alimentación animal del clenbuterol y otros agentes promotores del crecimiento (1ª parte). *Eurocarne*, 37: 23-34.
71. Sanz B., 1995. problemas de Salud Pública ocasionadas por el empleo en alimentación animal del clenbuterol y otros agentes promotores del crecimiento (2ª parte). *Eurocarne*, 38:57-66.
72. Sanz B., 1998. Residuos y contaminantes de los alimentos. En *Los residuos y sus riesgos para la salud. Monografía V. Real Academia de Farmacia, Madrid*, pp 125-170.
73. Sanz P. B., López L. P., 2001. *Salud Humana y xenobióticos animales. Universidad complutense de Madrid.*
74. Schwarz, S., Chastus-Dancia, E., 2001. Use of antimicrobials in veterinary medicine and mechanisms of resistance. *Veterinary Record*. 32:201-225.



75. Schwarz, S., Keremberg, D., Wals, R. R., 2001. Use of antimicrobial agents in veterinary medicine and food animal production. *International Journal of Antimicrobial Agents*, 17:431-437.
76. SICE, 1998. Sistema de Información sobre comercio exterior. Disponible en: <http://www.sice.oas.org/DISPUTE/wto/hormu01s.asp>
77. Sides G.E., 2000. El uso de implantes anabólicos en la engorda de ganado bovino en corral. Memorias del curso: Nutrición y manejo de la alimentación en ganado bovino productor de carne. AMENA, pp 95-138, Julio, 2000.
78. Sorum, H., Sunde, M., 2001. Resistance to antibiotics in the normal flora of animals. *Veterinary Record*, 32:227-241.
79. Sumano L. H, Gutiérrez O. L., 2000. Problemática del uso de enrofloxacin en la avicultura en México. *Vet. Méx.*, 31 (2) 2000.
80. Sumano L. H, Ocampo C L., Gutiérrez O. L., 2002. Clenbuterol y otros  $\beta$ -agonistas, ¿una opción para la producción pecuaria o un riesgo para la salud pública? *Vet. Méx.*, 33 (2) 2002.
81. USDA/FSIS Programa nacional de residuos, 1988. Disponible en: <http://www.reeusd.gov/agsys/adds/farad.htm>
82. Vanhoorde, R., 1999. Thea Emmerling. Dirección general de sanidad y protección de los consumidores. *Consumer Voice* No.3
83. Van der Wal, P., 1976. General aspects of the effectiveness of anabolic agents in increasing protein production in farm animals, in particular bull calves. *Environmental Safety Supplement*, 5:60.
84. Velazco J. El papel de la carne en la nutrición humana. *Carne Tec*, Julio/Agosto 2001.
85. Wilson, R. C., 1994. Antibiotic residues and the public health. *Animal drugs and human health*, pp 63.
86. Witte, W.,H. Tschape, I. Klare, G. Werner, 2000: Antibiotics in animal feed. *Acta Veterinaria Scandinavia* 93, 37-45.
87. Woodward, K. N., 1993. Maximum residue limits. *Recent Advances in Animal Nutrition*, pp 165-172.
88. [www.codexalimentarius.net](http://www.codexalimentarius.net)
89. [www.e-campo.com](http://www.e-campo.com)
90. [www.fta.com](http://www.fta.com)
91. [www.fao.org](http://www.fao.org)





92. [www.farad.org](http://www.farad.org)
93. [www.inegi.gob.mx](http://www.inegi.gob.mx)
94. [www.oms.org](http://www.oms.org)
95. [www.sagarpa.gob.mx](http://www.sagarpa.gob.mx)
96. [www.usda.gov](http://www.usda.gov)
97. [www.veterinaria.org](http://www.veterinaria.org)