

EFECTOS DE LOS BETA-AGONISTAS (CLENBUTEROL), EN LAS ACTIVIDADES FISIOLÓGICAS Y REPRODUCTIVAS EN RUMIANTES

Dr. Ricardo E. Caicedo Rivas, R. E.; Torres Beltrán, A.; Bustamante Tapia, Y.; Paz Calderón Nieto, M.; Ramírez Peñaloza, M.P.¹; J. Santos Hernández Zepeda² y Resendiz Martínez, R.³. 2011. Engormix.com.

1.- Escuela de Biología.

2.- DUDESU-ICUAP.

3.- Benemérita Universidad Autónoma Puebla.

www.produccion-animal.com.ar

[Volver a: Aditivos y promotores del crecimiento](#)

RESUMEN

El incremento de la población humana en las últimas décadas, ha traído como consecuencia la demanda de alimentos, principalmente productos proteicos de origen animal como ovinos-caprinos, equinos, suínos, camélidos, bufalino, así como de la fuente más importante, es decir, los productos procedentes de bovinos. Los grandes avances en el mejoramiento genético y en la calidad nutricional de los animales, no han sido suficientes para producir productos proteicos de alta calidad nutricional; los cambios climáticos globales y las enfermedades (zoonosis), también han contribuido a esta merma de productos, permitiendo que las industrias desarrollen productos químicos (fármacos- anabólicos) que alteran la condición corporal de los animales, sin tomar en cuenta el metabolismo (anabolismo y catabolismo) o sea la degradación de los mismos por parte de los órganos involucrados. El objetivo de este estudio fue determinar, por una parte, las concentraciones de beta-agonista (principalmente clenbuterol) en animales destinados al sacrificio para consumo humano, y por la otra, las alteraciones de componentes fisiológicos; para esto se determinó el perfil metabólico, con 12 parámetros diferentes (kit-Bio-System, USA), y se midieron las concentraciones de hormonas: estradiol (E2) y progesterona (P4) (kit diagnóstico, USA) y concentraciones de clenbuterol en suero (kit RIDASCREEN, clenbuterol- Fast-R-Biopharm, AG, Darmstadt, Germany). Los resultados mostraron que los valores de clenbuterol encontrados en animales bovinos fue del orden de 251-1263 ng/ml, mientras que las concentraciones de estradiol fluctuaron entre 162-1150 pg/ml. Esto indica que hay un alto grado de contaminación de estos animales producida por las altas dosis de clenbuterol, como aditivo alimenticio, a que son sometidos.

Palabras claves: Clenbuterol, estrógenos, masa corporal, perfil metabólico

INTRODUCCIÓN

La utilización de β -agonistas principalmente el clenbuterol, zilpaterol y la ractopamina, están produciendo un incremento en las intoxicaciones a nivel humano y animal, principalmente por el uso desmedido de estos componentes que son utilizados como aditivos alimenticios (Sumano et al., 2002, Caicedo et al., 2009). Por otro lado, también se han desarrollado otros componentes que mejoran la calidad corporal de los animales como: antibióticos, prebióticos, enzimas, antimicrobianos, modificadores del sistema inmunitario, modificadores metabólicos o agentes anabolizantes.

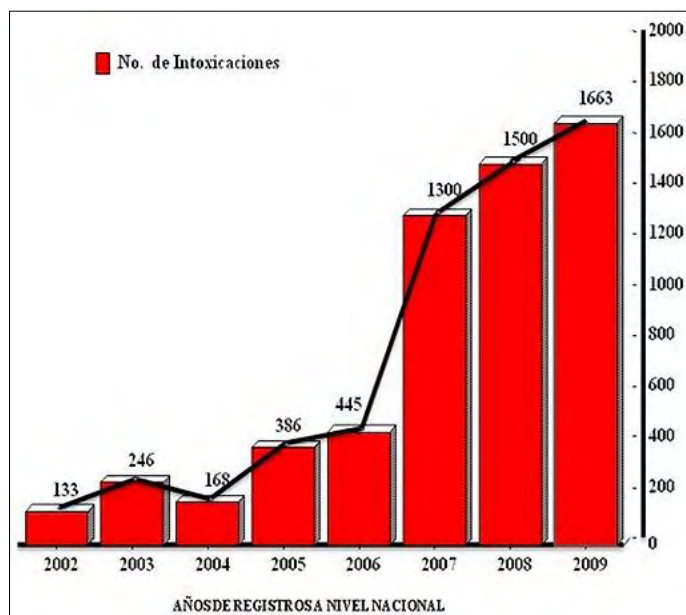
Este último es el tema a tratar pues el uso excesivo de fármacos como β -agonistas, ha tenido y sigue teniendo un impacto muy significativo a nivel humano y animal. Su utilización aumenta la producción a corto plazo, ya que retienen compuestos nitrogenados, incrementado la masa corporal del animal. Estos fármacos son además agentes químicos que actúan específicamente a nivel de receptores adrenérgicos celulares, derivando los nutrientes y la energía procedente de los alimentos y de la lipólisis, hacia la síntesis proteica y la formación de masa muscular, lo cual se debe a la presencia del cloro en el clenbuterol, pues lo hace más liposoluble que sus análogos y por ende, tiende a difundir más profundamente en los tejidos y la grasa animal (Martin 1971 y Ruffolo 1991).

Teóricamente la utilización de estas sustancias presenta una serie de ventajas relacionadas no solo con la mejora de la productividad, sino también de la calidad de la carne, puesto que las carnes procedentes de animales tratados con β -agonistas presentan un mayor porcentaje de tejido magro (Waldeck y Widmark 1995).

Según Kuri., et al (2007), las intoxicaciones a nivel nacional se han incrementado (de 133 casos de intoxicados en 2002, a 1663 en 2009) (figura 1), tan solo en el Estado de Jalisco en el año 2009 hubo 1243 casos humanos de intoxicaciones reportadas, mientras que en el Estado de Puebla hay 9 casos conocidos en lo que va del año 2010, mismos que no fueron registrados como casos de intoxicaciones y esto se convierte en un verdadero problema toxicológico. En otras partes del país también hay incidencias de intoxicaciones, de hecho se reportan 17 estados con problema por el clenbuterol y esto representa un problema de salud pública. Para esclarecer este pro-

blema, el objetivo de este estudio fue determinar los cambios fisiológicos que producen los β -agonistas (clenbuterol) en animales rumiantes (bovinos) a través de la medición del perfil metabólico y hormonal de esteroides.

Figura 1.- Se muestra en número de intoxicaciones producidas por el consumo de carne contaminada con clenbuterol, ocurridas en México durante los años 2002-2009, el incremento desde el año 2005 al 2009 hay sido significativos, ($p < 0.05$).



MATERIALES Y MÉTODOS

Animales:

Se utilizaron 650 animales bovinos (*Bos taurus* X *Bos indicus*) de diferentes zonas zoogeográficas procedentes de rastros municipales y de fincas privadas del Estado de Puebla. Todas las fincas en estudio fueron georeferenciadas con un GPS.

Toma de muestras: Se tomaron muestras de 650 animales bovinos (*Bos taurus* X *Bos indicus*), empleando tubos de ensayo al vacío, sin y con EDTA (anticoagulante); el primero tubo sin anticoagulante, para obtener el suero sanguíneo para la determinación del perfil metabólico y otro tubo con EDTA, para la realización de frotis sanguíneos para realizar el recuento diferencial de leucocitos y medición de hemoglobina. La sangre sin EDTA fue centrifugada a 2,500 rpm/10 min, el suero obtenido se separó en tubos pepenador, posteriormente fueron congelados a $-20\text{ }^{\circ}\text{C}$ hasta su posterior análisis de metabolitos sanguíneos (se utilizaron kit-Bio-System-USA), se midieron 14 metabolitos tales como: calcio, fósforo, enzimas hepáticas: transaminasa: como: Alanina amino-transferasa (ALTA/TOP) y aspartato amino-transferasa (ASTA/TOGO), albumina, Bilirrubina directa y total, colesterol total, Fosfatasa alcalina, Gamma-guamil transferasa (g GTA.), Glucosa y lactato deshidrogenasa (RD-L), Proteínas totales y Urea/BUM; las mediciones se realizaron en un espectrofotómetro (Spectronic 20). Para la determinación del clenbuterol se utilizó el kit RIDASCREEN, Clenbuterol Fast (R-Biopharm AG, Darmstadt, Germany), para medir las concentraciones de esteroides Progesterona (P4) y Estradiol (E2) por la técnica de ELISA, se utilizaron los Kits de kit diagnóstica, USA.

Análisis estadístico:

A los datos obtenidos se les realizó un análisis de varianza (ANOVA) con el programa estadístico Stat-2 (Olivares, 1994), y para determinar la significancia entre promedios se utilizó Duncan New múltiple range test. Se graficaron con el programa Cricket graph (Macintosh).

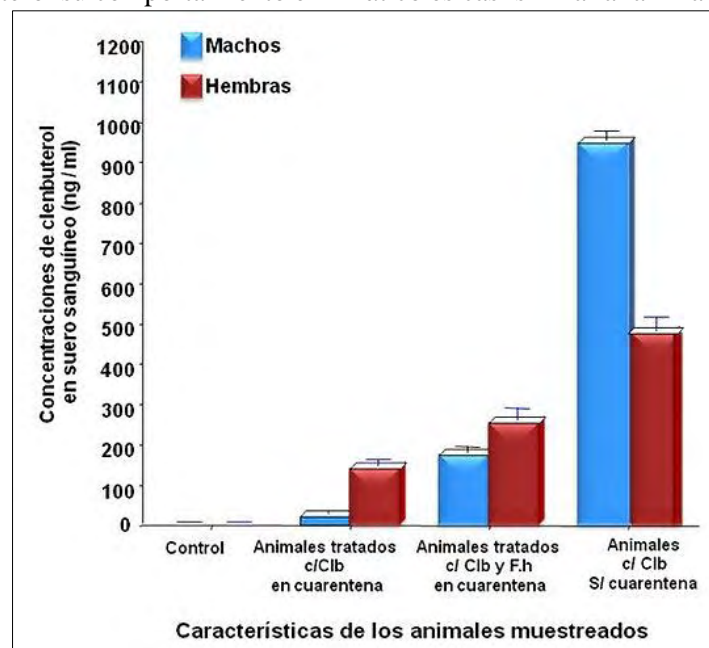
RESULTADOS Y DISCUSIÓN

En este estudio, se muestran datos preliminares, solo de 650 animales y que no constituyen el 10% de la población total ganadera de México, se han detectado, niveles de Clenbuterol con valor de 245 -1623 ng/kg, el cual no coinciden con los valores aceptados por la FAO/OMS, mientras que niveles de estradiol (E2) entre 152 - 1152 pg/ml, y valores muy similares de progesterona (P4), estos valores tan elevados de estrógenos y progesterona, fueron obtenidos de hembras con anejros post parto muy prolongados mayor de 120 días (post-parto). En cuanto al perfil metabólico se obtuvieron concentraciones elevadas de transaminasas: ALT/GPT (alanina amino-transferasa) y

AST/GOT (aspartato amino-transferasa, Gamma glutamil-transferasa elevados ($p < 0.05$), (figura 2), se determina que el clenbuterol enmascara los efectos de diferentes afecciones hepáticas una de ellas es la Fasciola hepática. En relación a la bilirrubina también se encontraron concentraciones elevadas ($p < 0.01$), mientras que los niveles de colesterol y glucosa son bajos si lo comparamos con animales que no consumen este fármaco; esto es un indicativo que el clenbuterol afecta la actividad metabólica hepática de los animales que son alimentados con este β -agonistas, debido quizás a él halógeno de Cl quien retarda el metabolismo de este componente ((Ruffolo, 1991 y Martin 1971). Los datos obtenidos conducen a la siguiente pregunta: ¿hasta qué grado fisiológicamente afectan las actividades del consumidor de carne estas concentraciones del perfil metabólico de los animales?

Por otro lado, no está muy bien dilucidado el efecto que tiene el clenbuterol en las actividades del sistema reproductor de la hembras y machos, porque en los animales con una alta ingesta de β -agonistas (clenbuterol) la actividad reproductiva disminuye, (Caicedo et al., 2009). Podemos considerar que los β -agonistas estimulan a la glándula suprarrenal al producir glucocorticoides y corticoides (dexametasona y betametasona); el efecto del clenbuterol a nivel de esta glándula aún no está bien claro. Es probable que estimule la producción de esteroides a nivel de los ovarios (progesterona y estradiol) y en testículos de testosterona en machos, sin embargo, se desconoce el nivel de contaminación por clenbuterol de los órganos reproductivos en los cuales se producen estos esteroides, por otro lado, también hay que mencionar el efecto del clenbuterol a nivel de la glándula suprarrenal en estimular también la producción de esteroides suprarrenales.

Figura 2.- Valores de enzimáticos hepáticas de animales clínicamente sanos en comparación con animales con fascioliasis y con clenbuterol, los animales con fascioliasis muestran un nivel muy elevado de enzimas (GGT, ALT/GPT and AST/GOT) el aumento es significativo ($P < 0.05$). Los animales con clenbuterol su comportamiento enzimático es casi similar al animales clínicamente sanos.



Con base a esto podemos también considerar que el clenbuterol produce un incremento de la actividad del Sistema Nervioso, que conduce a la pérdida del apetito, lo cual puede ser debido a la sensación de malestar del animal o a la actividad glucogenolítica y lipolítica, bloqueando los centros del apetito mediante señales de sobrecarga procedentes de los receptores quimiostáticos (Caicedo et al., 2009). Al ser capaz de atravesar la barrera hematoencefálica, es posible que la reducción del consumo de alimentos pueda ser atribuida a un exceso de la estimulación β -adrenérgica (clenbuterol u otro β -agonista) a nivel del Sistema Nervioso Central.

Los efectos promotores del crecimiento ejercidos por el Clenbuterol, son fuertemente mediatizados por la estimulación directa de los receptores β_2 adrenérgicos localizados en el tejido muscular y también, indirectamente por las variaciones de las concentraciones plasmáticas de hormonas catabólicas o anabólicas, como puede ser el caso de los glucocorticoides, la hormona del crecimiento (GH) o la insulina. Si las hormonas pueden alterar la respuesta del tejido adiposo frente a las catecolaminas endógenas, también pueden afectar a la respuesta de la musculatura esquelética frente a los agonistas β_2 exógenos, (Sumano et al., 2002). El estudio comprueba que el clenbuterol por lo tanto, modifica la composición de la canal, puesto que en animales tratados con β -agonistas, se observa un aumento en el depósito de proteína (15%) y una disminución en el de grasa (18%) (Lueso y Gómez, 1990). El crecimiento muscular, como respuesta al tratamiento con β -agonistas, es una hipertrofia del tejido mus-

cular esquelético estriado, lo que se demuestra por los estudios realizados por Beerman et al., (1986) en ratas y por Martín et al., (1990) en vacas. Los efectos de los β -agonistas sobre el sistema endocrino, son debidos en gran parte a la liberación de otras hormonas (Caicedo et al., 2009). Entre las acciones de las catecolaminas están la inhibición de la secreción de insulina, el aumento de glucagón y el estímulo de la liberación de hormona adreno-corticotropa (ACTH), somatotropa (STH) y gonadotropinas (FSH y LH). Sin embargo, existe una sorprendente falta de información sobre los efectos del clenbuterol en la glándula adrenal, que es aún más sorprendente si pensamos que existen receptores β -adrenérgicos en esta glándula, que la médula adrenal es uno de los tejidos que sintetizan y secretan las catecolaminas naturales y que la glándula adrenal sintetiza y secreta los glucocorticoides y por último, que la implicación directa de esta glándula en los mecanismos de adaptación del organismo al estrés tanto a corto como a largo plazo.

Los efectos de los beta-agonistas en el metabolismo de las grasas son muy difíciles de definir, sin embargo, actúan indirectamente en la deposición de grasa, al aumentar la velocidad metabólica y el gasto energético de los animales tratados y al dispararse con la termogénesis, parte de la energía ingerida evita la formación de grasa y por otra parte el efecto directo está en el aumento de los niveles de AMP cíclico en el tejido adiposo, el ATP se transforma en AMP cíclico que activa a ciertas proteínas como las proteínas quinasas que por fosforilación estimulan a una lipasa intracelular que transforma los triglicéridos en ácidos grasos y glicerol. Este mecanismo aumenta la lipólisis y disminuye la lipogénesis, igualmente este mecanismo dependerá de la especie animal en que estamos tratando, es por ello, que el aumento de la concentración administrada y el tiempo en que los animales son sometidos a este beta-agonista, juega un papel muy importante en el efecto a corto y mediano plazo, para la administración del mismo.

CONCLUSIONES

Con base a los estudios previos y los datos preliminares que se han obtenido en este estudio podemos decir lo siguiente: La administración de clenbuterol, a dosis anabolizante, causa una alteración de la funcionalidad del eje hipotálamo-hipófisis-adrenal-gonadal-hepático en las ratas y en bovinos, que en unos casos es reversible, después de un periodo de retirada y en otros no. Un hecho muy importante es que la asociación de clenbuterol y con otros componentes, provoca un efecto promotor del crecimiento más acusado y sostenido, ya que se ha comprobado que mientras que a las 24 horas de la retirada del clenbuterol el efecto promotor del crecimiento ha desaparecido, el fármaco mantiene la ganancia de peso incluso 20 días después de la retirada del tratamiento y, además, la retención de los β -agonistas, en varios tejidos hace que sea muy difícil su eliminación de dichos órganos, el cual aún no se ha podido determinar. Las alteraciones encontradas en la funcionalidad del eje hipotálamo-hipófisis-adrenal-gonadal-hepático, nos hacen sospechar que tras la utilización de promotores del crecimiento, como el clenbuterol, el bienestar animal y, posiblemente la salud, pueden estar seriamente comprometido. Además, la asociación de otros compuestos que, en teoría, no presentan carácter anabolizante como son los glucocorticoides de síntesis (dexametasona-betametasona), no sólo incrementa el efecto promotor del β -agonista, sino que impiden su detección o cuantificación en los órganos y tejidos que se utilizan para detectar tratamientos fraudulentos con estas sustancias, mientras que el efecto promotor del β -agonista sigue activo. Concluimos que sería interesante estudiar el efecto de este componente bajo condiciones mejores y de utilizar técnicas mucho más sensibles y susceptibles el diagnóstico de este β -agonista y su importancia en la activación de otros compuestos que interactúen promoviendo la productividad del animal, como al humano. Finalmente, las leyes mexicanas determinaron (años: 2002-2004) que la utilización de beta-agonista, principalmente del clenbuterol está prohibido, bajo las normas sanitarias federales.

ANEXOS

Tabla I.- Perfil metabólico de machos en hembras, bajo diferentes afecciones natural o adquiridas (fascioliasis: *Fasciola hepática*) e inducida (clenbuterol), en comparación con el control (animales clínicamente sanos).

METABOLITOS	MACHOS				HEMBRAS			
	Clínicamente Sanos (CS - M)	Clenbuterol (Clb)	<i>F. Hepática</i> (F.h)	Clenbuterol F. h (Clb - F. h)	Clínicamente Sanos (CS - H)	Clenbuterol (Clb)	<i>F. Hepática</i> (F.h)	Clenbuterol F. h (Clb - F. h)
AST/GOT (U/L)	533.9 ± 0.26	264.7 ± 0.22 **	751.9 ± 0.23 **	499.6 ± 0.2	434.5 ± 0.65	395.6 ± 0.59	680.4 ± 0.65 **	436.6 ± 0.62
ALT/GPT (U/L)	345.5 ± 0.60	277.9 ± 0.50 *	559.7 ± 0.50**	316.7 ± 0.50	333.9 ± 0.91	450.2 ± 0.90	533.2 ± 0.92 **	340.8 ± 0.95
GGT (U/L)	26.5 ± 0.30	16.7 ± 0.32*	53.3 ± 0.28 *	26.9 ± 0.29	23.9 ± 0.78	28.8 ± 0.79	37.9 ± 0.78 *	24.8 ± 0.57
Colesterol (mg/dL)	264.5 ± 0.33	207.8 ± 0.48	212.8 ± 0.34	223.4 ± 0.22	212.5 ± 0.23	198.9 ± 0.26	189.2 ± 0.24	105.8 ± 0.25 *
Glucosa (mg/dL)	115.8 ± 0.31	195.4 ± 0.34 *	134.8 ± 0.32	197.6 ± 0.28 *	111.5 ± 0.34	192.4 ± 0.10**	110.9 ± 0.23	199.9 ± 0.2**
Calcio (mg/dL)	11.0 ± 0.36	9.0 ± 0.35*	8.8 ± 0.40*	12.4 ± 0.33*	11.04 ± 0.03	12.4 ± 0.01	11.3 ± 0.02	13.9 ± 0.03
Fosforo (mg/dL)	5.2 ± 0.001	5.6 ± 0.002	5.3 ± 0.001	5.9 ± 0.005	5.2 ± 0.01	5.9 ± 0.03	6.8 ± 0.02	5.6 ± 0.02
Bilirrubina (mg/dL)	0.2 ± 0.002	0.5 ± 0.005*	0.3 ± 0.001	0.24 ± 0.001	0.2 ± 0.002	0.1 ± 0.0019	0.3 ± 0.0016	0.1 ± 0.0018
Proteínas Totales (mg/dL)	47.8 ± 0.03	47.9 ± 0.03	46.4 ± 0.02	48.7 ± 0.002	45.3 ± 0.65	45.6 ± 0.70	54.8 ± 0.66 *	46.5 ± 0.67
Urea/BUN (mg/dL)	30.4 ± 0.23	95.8 ± 0.28**	77.4 ± 0.28**	125.8 ± 0.25**	29.3 ± 0.23	90.1 ± 0.19**	80.2 ± 0.18**	100.2 ± 0.20**
Albumina (mg/dL)	6.4 ± 0.26	5.3 ± 0.23	6.34 ± 0.29	5.5 ± 0.28	5.3 ± 0.13	7.6 ± 0.10*	4.3 ± 0.12*	6.0 ± 0.12

AST/GOT= Aspartato amino-transferasa; ALT/GPT = Alanina amino- transferasa; GGT= Gamma- glutamil transferasa
Los asteriscos representan diferencias significativas *(p<0.05), ** (p< 0.01)

Los animales clínicamente sanos (**CS - M y H**) fueron aquellos que no presentaron ningún tipo de afección parasitaria ni metabólica y tampoco se sometieron al clenbuterol, mientras que los animales con *Fasciola hepática* (**F.h**) su afección se presentó de forma natural y no inducida; a los animales con clenbuterol y *Fasciola hepática* (**Clb - F. h**) fueron animales diagnosticados con *Fasciola hepática* y se sometieron a clenbuterol; los animales con clenbuterol (**Clb**) fueron animales que se les administró clenbuterol como aditivo alimenticio.

Figura 3.- concentraciones de clenbuterol y de hormonas esteroideas P4 y E2, a) control animales sin Clb y sin ningún tipo de afecciones, b) Concentraciones de clenbuterol (Clb) en hembras tratadas y llevadas a un período de cuarentena, c) hembras tratadas con clenbuterol (Clb) y *Fasciola hepática* (F.h) y d) hembras tratadas con Clb y no fueron sometidas a cuarentena, en este grupo los niveles de hormonas esteroideas y de clenbuterol son muy elevados en comparación con los otros tratamientos.

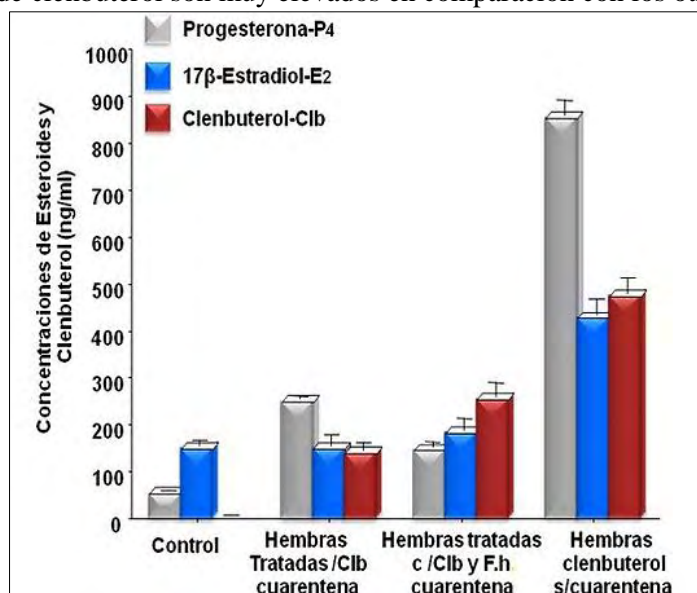
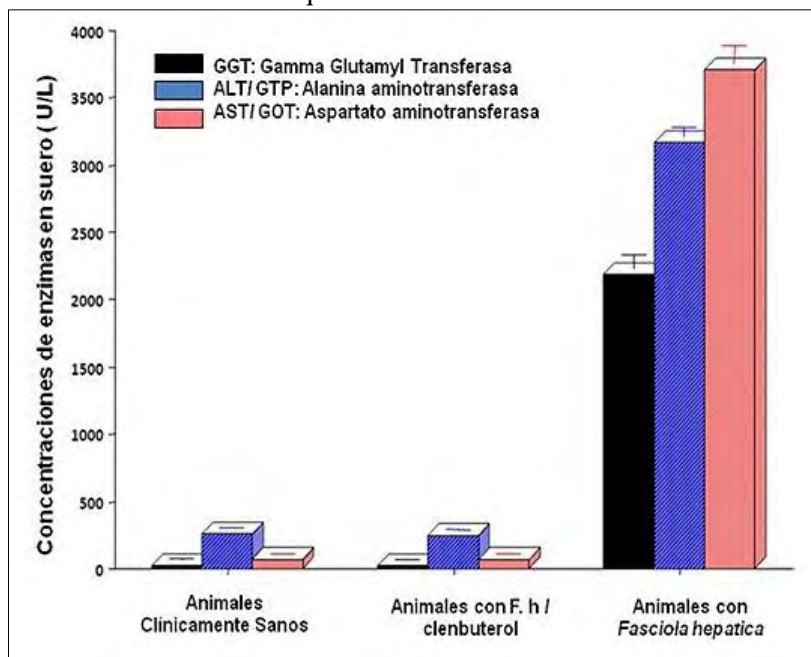


Figura 4.- Valores enzimáticos hepáticos de animales clínicamente sanos en comparación con animales con fasciolosis alimentados con clenbuterol, los animales con fasciolosis muestran un nivel muy elevado de enzimas (γ GT, ALT/GPT y AST/GOT) el aumento es significativo ($P < 0.05$). En los animales con clenbuterol el comportamiento enzimático es casi similar al de los animales clínicamente sanos. Los animales clínicamente sanos (control) muestran valores muy similares a los animales tratados con clenbuterol y *Fh*. No, sin embargo, ocurre en los animales que solo poseen la enfermedad, determinándose que el Clb enmascara la enfermedad.



LITERATURA CITADA

- 1- Beerman, D.H., Bittler, W.R., Hogue DE., Fishell V.K., Darrymple R.H., Ricks C.A., and Scanes CG. 1987. Toxicity of Clenbuterol, beta adrenergic in animals. J. Animal Sci. 65:1514-1524.
- 2- Caicedo R. R.E., Torres Beltrán A., Hernández, Zepeda J.S., Resendiz Martínez R., Pérez y Terrón. R. y Cabrera Bautista E. 2009. Effects of beta agonist in the diagnosis of fasciolosis in animal ruminant *Bos indicus* X *Bos taurus*, in the State of Puebla, Mexico. In International Symposium on sustainable Improvement of animal production and health. FAO/IAEA, Vienna, Austria, Vol1: 183-187.
- 3- Kuri M.P.; Parres, F.J.A.; Aguilar V.K. and Mújica V.Y. 2007. Intoxicación por Clenbuterol (segunda y última parte). Boletín del Centro Nacional de Vigilancia epidemiológica y Control de enfermedades de la secretaría de Salud. 10-13.
- 4- Lueso Sordo, M.J. and Gómez Berzal, M.A. 1990. Mundo Ganadero 7: 12-16.
- 5- Olivares Sáenz, E. 1994. Paquete de diseños experimentales. FAUANI. Versión 2.5. Facultad de Agronomía. UANL. Martín. NL.
- 6- Maltin, C.A., Delday, M.I., Hay, S.M. Innes, G.M. and Williams, P.E.V. 1990. Effect of beta-adrenergic in beef. Brit. J. Nutr. 63: 535-545.
- 7- Martin LE, Hobson JC, Page JA, Harrison AC. 1971. Metabolic studies of Salbutamol-3H: a new bronchodilator in rat, rabbit, dog, and man. Eur J Pharmacol; 14: 183-199.
- 8- Smith DJ. 1998. The pharmacokinetics, metabolism, and tissue residues of beta-adrenergic agonists in livestock. J. Anim. Sci; 76:173-194.
- 9- Ruffolo RE. 1991. Chirality in a and b-adrenoreceptor agonists and antagonists. Tetrahedron; 47:9953-9980.
- 10- Sumanó, L.; Ocampo C., Gutiérrez O. 2002. Clenbuterol y otros betas agonistas, Una opción para la producción pecuaria o un Riesgo para la salud humana? Vet. Mex; 33 (2), 137-159.
- 11- Waldeck B, Widmark E. 1995. Steric aspects of agonism and antagonism at b- adrenoceptors: experiments with the enantiomers of clenbuterol. Pharmacol Toxicol; 56:221-227.

Volver a: [Aditivos y promotores del crecimiento](#)