

Finalizadores: Betagonistas

F. Puchal Mas, J. Mascarell Casulleras y M. D. Baucells Sanchez
Unidad Docente de Nutrición y Alimentación Animal
Universidad Autónoma de Barcelona
Bellaterra, Barcelona

La importancia de los aditivos alimentarios en producción animal, tanto por sus efectos estimulantes en la productividad de los animales, como por sus posibles efectos concomitantes, de tipo patológico, ya en los propios animales ya en el hombre, consumidor de sus productos, ha suscitado una considerable polémica en el mundo entero. La importancia de algunos de sus efectos secundarios, en el caso de determinados aditivos, así como la extrema sensibilidad del consumidor, ha determinado que el potencial estimulante de muchos de estos aditivos, o posibles aditivos, quede supeditado a la inequívoca demostración de la inocuidad de sus residuos para el hombre, consumidor de sus productos.

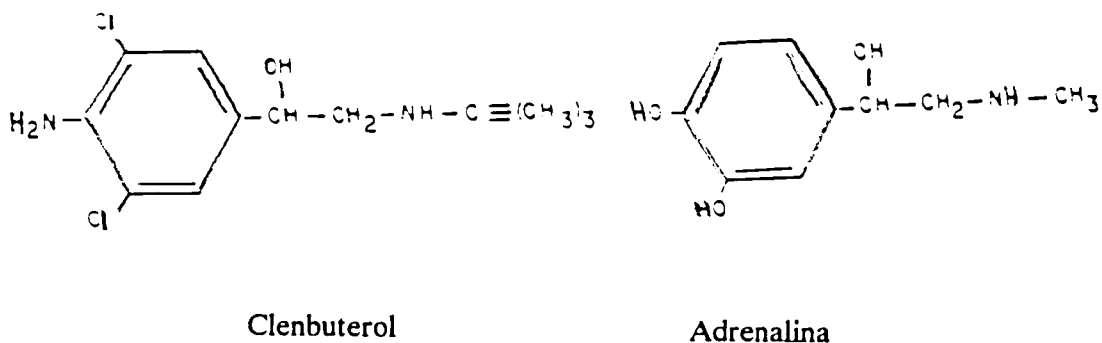
Probablemente uno de los grupos de sustancias más polémicas y que mejor reflejan esta situación, lo constituye el grupo denominado Betagonistas, también conocidos como agentes de repartición. Los aditivos que hoy conocemos como Betagonistas, son compuestos de síntesis, derivados de las catecolaminas neurotransmisoras, adrenalina e isoprenalina, de tipo beta-adrenérgico-mimético, es decir, sustancias análogas a los mediadores nerviosos ó neurotransmisores, con una afinidad particularmente específica por los receptores de tipo beta.

Si bien se conocen varios tipos de Betagonistas con posibilidades en producción animal, el conocimiento y el temor a sus efectos colaterales ha ido reduciendo el número de los que actualmente se consideran y siguen estudiándose como posibles estimulantes del crecimiento. Entre los Betagonistas más destacados en la actualidad debemos citar el Clenbuterol, Cimaterol, Ractopamina, Salbutamol, así como una ya larga lista de posibles candidatos de acción adrenérgico-mimética, como son el L-640.033, el L-644.969, el Fenoterol, Prenalterol, Dobutamina, Terbutalina, Mabuterol, Albuterol, etc.

Tanto las estructuras químicas, como los mecanismos de acción y efectos productivos más significativos han sido reiteradamente descritos por varios autores (Baker y col., 1984; Ricks y col., 1984; Eadara y col., 1987; Williams y col., 1987; Peters, 1989, Puchal y col., 1990, etc.). No obstante, a fin de facilitar la comprensión y como simple pincelada de recuerdo, repasaremos brevemente algunas de sus características más sobresalientes.

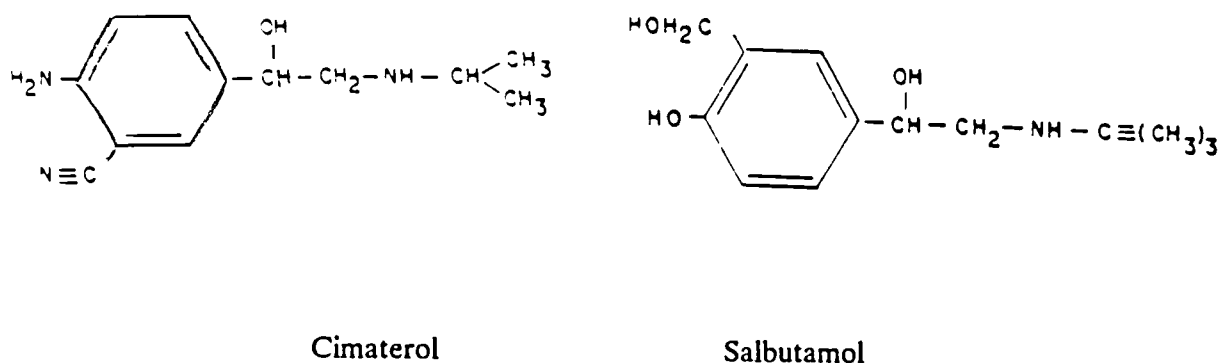
Sin duda alguna, el betagonista más polémico en la actualidad es el Clenbuterol, de estructura muy parecida a la adrenalina, agente al que mimetiza (Gráfica 1)

Gráfica 1.- Estructura química del Clenbuterol y Adrenalina



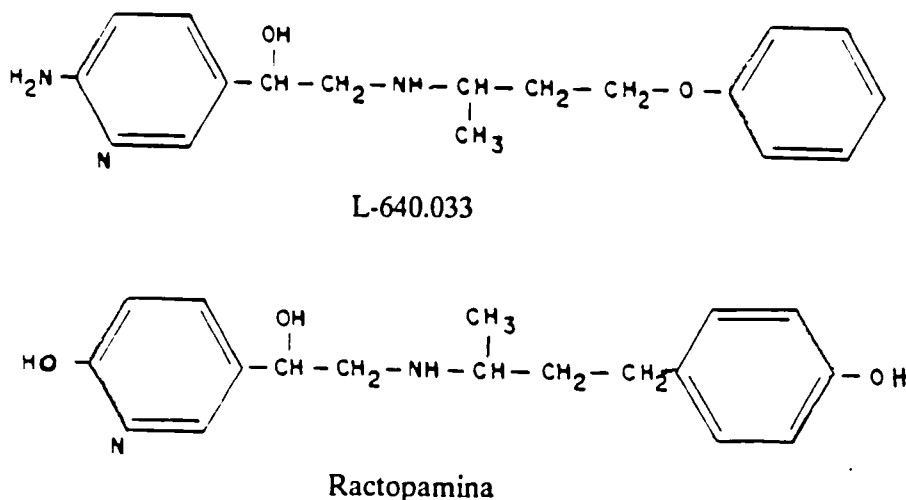
Otros betagonistas destacados, de frecuente aparición en la literatura técnica, son el Cimaterol y el Salbutamol, a su vez de características estructurales muy parecidas y similares, tanto al Clenbuterol como a los compuestos adrenérgicos naturales (Gráfica 2)

Gráfica 2.- Estructura química del Cimaterol y el Salbutamol



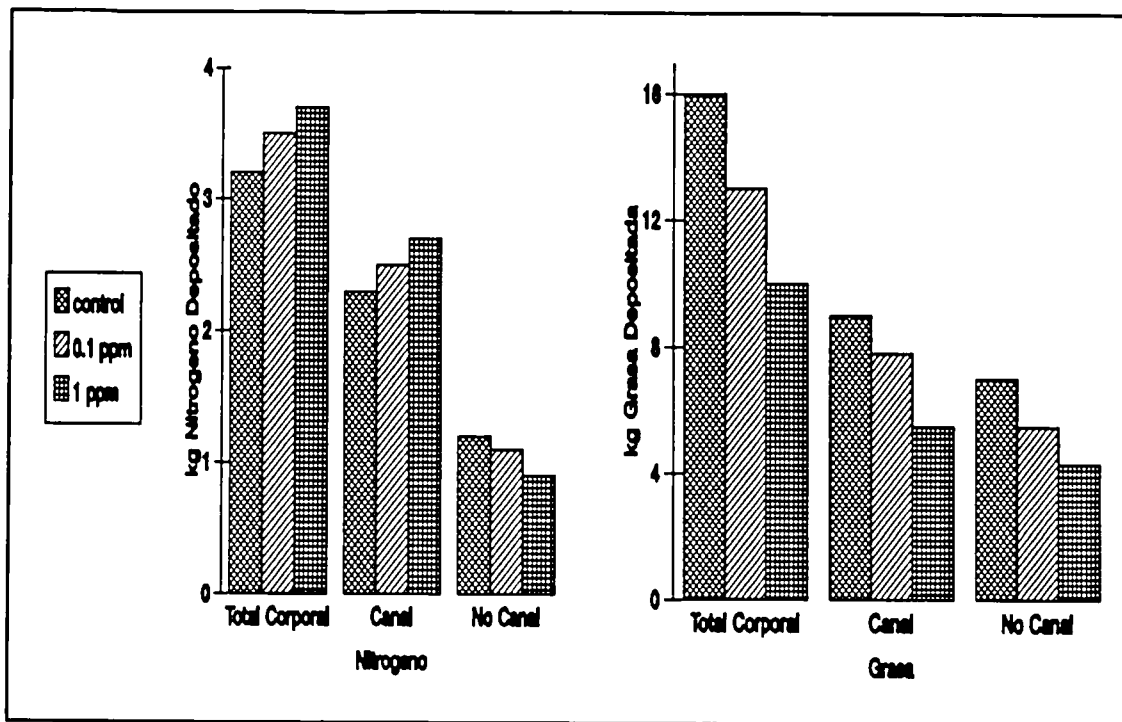
La mayoría del resto de posibles compuestos betadrenérgicos tienen asimismo una estructura muy parecida a los aquí presentados.

Gráfica 3.- Estructura química de L.640.033 y Ractopamina



El empleo de estas sustancias en alimentación animal suele dar como resultado un incremento de la producción de carne (de aproximadamente un 15 %), y una disminución de la producción de grasa (aproximadamente de un 18 %) tanto en canales de bovino, como ovino, porcino y aves (Ricks y col.,1984; Baker y col.,1984; Beermen y col.,1986; Moser y col., 1986;Dalrymple y col.,1987, etc.) (Gráfica 4) sin incurrir en un coste adicional excesivo.

Gráfica 4.- Influencia del Clenbuterol sobre la deposición de nitrógeno y grasa en la canal de bovino.



De: Williams y col. 1987.

Estos efectos se observan tanto en machos como en hembras, así como en animales castrados, siendo más significativo en los animales rumiantes que en el cerdo y mucho menos en las aves (Tabla 1)

Tabla 1.- Mejora productiva por el empleo de β -agonistas en las diversas especies de abasto

Parámetro	Bovino	Ovino	Porcino	Aves
Ganancia de peso	+5	+15	+5	+2
Consumo pienso	-9	-2	-3	-1.5
Índice Conversión	+15	+15	+6	+2
Rendimiento Canal	+6	+6	+1.5	+1
Grasa Perirenal	-35	-30	-15	-
Magro de la Canal	+15	+10	+7	+2
Grasa de la Canal	-30	-25	-25	-7
Area M. L. Dorsi	+40	+25	+8.5	-

De: Peters., 1989

Esta producción adicional de tejido magro (incremento de la relación magro/grasa), así como la modificación observada en la composición de la grasa corporal (más rica en ácido esteárico y linoleico) son efectos altamente deseables, tanto desde un punto de vista económico, como desde la perspectiva de la salud pública (Tabla 2).

Quizá lo más significativo del incremento de las ganancias diarias de peso se deba al efecto conjunto de la reducción en el peso de los componentes que no se incluyen en la canal, y a la propia hipertrofia muscular, tal y como se pone de manifiesto en las numerosas referencias recopiladas en las revisiones realizadas a tal efecto (Williams, 1987; Gabriel y col.,1989; Puchal y col.,1990,etc.). La hipertrofia muscular (Figura 1) está asociada a un incremento en el diámetro de las fibras musculares glicolíticas de tipo II (Hamby y col.,1986, Miller y col.,1988), y por lo tanto se ven más afectados todos aquellos músculos en los que este tipo de fibras se encuentren en mayor proporción, como son los músculos del miembro posterior y del lomo, fundamentalmente el longissimus dorsi y el semitendinoso. El efecto sobre la hipertrofia muscular es tan significativo que puede llegar a incrementar el valor comercial de la canal hasta en un 35 %.

Tabla 2.- Cimaterol y Acidos Grasos en el cerdo

Parámetro	Grasa		Intramus.	
	Control	Cimaterol	Control	Cimaterol
C 14:0	1.2	1.2	4.9	5.5
C 16:0	24.8	24.8	24.2	23.6
C 18:0	11.7	12.1	11.1	11.7
C 16:1	1.9	1.8	5.6	6.0
C 18:1	44.7	43.3	45.6	44.4
C 18:2	13.3	14.9	7.3	7.4
C 18:3	1.2	1.1	1.0	1.1
Dureza Grasa ¹	2.15	2.35	-	-
Grasa Intram ²	-	-	2.08	2.16

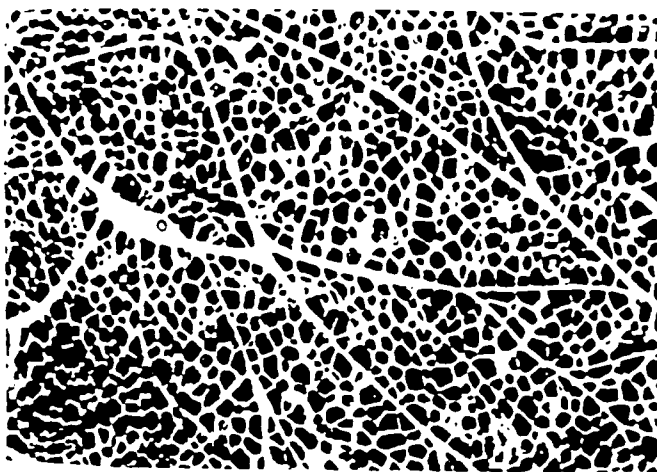
Cerdos de 55 a 105 kg peso vivo. Dosis de 0.5 ppm

1/ Valoración (1 a 5) de dura a oleosa

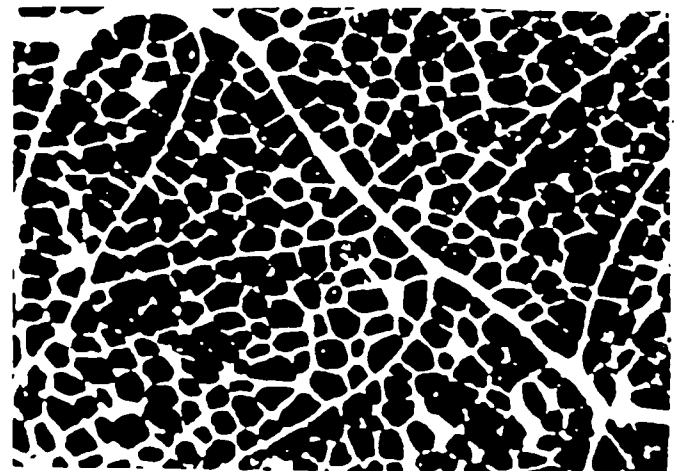
2/ Según normas de NPPC, 1983.

De: Walker y col., 1989.

Figura 1.- Corte transversal de tejido muscular de ternero sin y con 1ppm de Clenbuterol en la dieta.



control



1ppm de Clenbuterol

De: Berge y col. 1990.

Ejemplos puntuales de la actividad, como estimulantes de la producción, de algunos de estos betagonistas, los podemos observar en las tablas siguientes. Observaremos que si bien estas sustancias son efectivas en la mayoría de las especies domésticas, sus efectos son más pronunciados en los animales de las especie bovina, ovina, porcina y aviar, por orden decreciente.

En las Tablas 3 a 9, se presenta el efecto del Clenbuterol en terneros, corderos y cerdos, así como el Cimaterol en las mismas especies y algunos datos referidos al Salbutamol y la Ractopamina.

Tabla 3.- Clenbuterol en cerdos

Parámetro	Control	Clenbuterol (1ppm)
Crecimiento diario, gr	786	864
Indice de Transformación	3.18	2.88
Retención de N (gr/día)	21.20	26.3
Total Carne Magra	59.00	60.6
Peso Jamón (kg)	9.67	10.7
Total Grasa, %	33.00	32.1

Cerdos de 60 a 100 kg peso vivo
De: Van Weerden, 1987

Tabla 4.- Cimaterol en cerdos

Parámetros	Control	Cimaterol (1ppm)
Crecimiento diario, gr	525	629
Indice de Transformación	3.51	3.39
Rendimiento Canal, %	83.3	83.6
Grosor Tocino, 4ª- L, cm	2.94	2.82
Area L. Dorsi, cm ²	39.00	44.60
% de Magro	53.00	55.80

Cerdos de 60 a 105 kg peso vivo
De: Bekaert y col., 1987

Tabla 8.- Cimaterol en terneros

Parámetro	Control	Cimaterol (4ppm)
Peso Inicial, kg	336.8	337.1
Peso Final, kg	637.7	648.8
Incremento de Peso, kg	-	+ 11.1
Indice de Transformación	7.14	6.78
Rendimiento Canal, %	46.6	68.7
Composición Canal, %		
Carne	67.8	74.4
Grasa	18.4	12.2
Hueso	13.8	13.4

Terneros enteros suplementados de la 16 hasta la 31 semanas de edad.
De: Boucqué y col., 1987.

Tabla 9.- Clenbuterol en Terneros

Parámetro	Control	Clenbuterol	
		0.3 ppm	1 ppm
Peso inicial, kg	152.1	153.4	153.9
Peso final, kg	180.9	190.4	186.0
Peso al Matadero, kg	197.9	200.9	199.5
Indice de Conversión			
experimental	2.31	1.66	1.73
post-experimental	2.27	3.86	2.89
Total	2.35	2.18	2.17

Terneros tratados durante 27 días. Sacrificados tras 14 días de período de retirada.
De: Parat y col., 1990

Sabemos desde hace ya algunos años, que los receptores adrenérgicos se subdividen en dos tipos bien diferenciados: receptores alfa y beta (Alhquist, 1948) y estos últimos, a su vez, en receptores beta 1 y beta 2 (Lands, 1967). Los receptores alfa se localizan principalmente en el aparato circulatorio periférico, intestino e hígado, en tanto que los receptores beta 1 se sitúan principalmente en el corazón (Stiles y col., 1984; Rothwell y col., 1987; Timmerman, 1987, etc.) y los receptores beta 2 se encuentran repartidos por el tejido muscular esquelético, tejido bronquial y tejido adiposo (Tabla 10)

Tabla 10.- Distribución de los receptores β_1 y β_2 en distintos tejidos y órganos

Órgano	Tipo
Corazón	$\beta_1 > \beta_2$
Arterias	$\beta_2 > \beta_1$
Bronquios	$\beta_2 > \beta_1$
Utero	$\beta_2 > \beta_1$
Aparato Digestivo	$\beta_2 > \beta_1$
Riñón	$\beta_1 > \beta_2$
Hígado	$\beta_2 > \beta_1$
Tejido Muscular Esquelético	$\beta_2 > \beta_1$
Tejido Adiposo	$\beta_2 > \beta_1$

De: Timmerman y col., 1989

La mayoría de estimulantes adrenérgicos actúan sobre ambos tipos de receptores (alfa y beta), aunque con intensidad variable. Desde que Ahlquist propusiera en 1948 la clasificación de los receptores adrenérgicos en alfa y beta, se intensificó la búsqueda de estimulantes adrenérgicos que carecieran de actividad frente a los receptores alfa, y tras la posterior diferenciación por Lands en 1967 de los receptores beta en beta 1 y beta 2, se intentó que carecieran asimismo de actividad frente a los receptores beta 1, al objeto de evitar los efectos colaterales indeseables sobre el corazón.

En la Gráfica siguiente (Gráfica 4) podemos observar algunos de los efectos más significativos de la estimulación de los receptores adrenérgicos, tanto alfa como beta, y que pueden explicarnos el por qué de los efectos colaterales indeseables en los animales tratados, e incluso darnos una idea de la naturaleza de los síntomas que pudieran darse en el hombre, en el caso de consumir tejidos animales con cantidades elevadas de residuos de dichas sustancias.

Gráfico 4.- Funciones de los Receptores Adrenérgicos

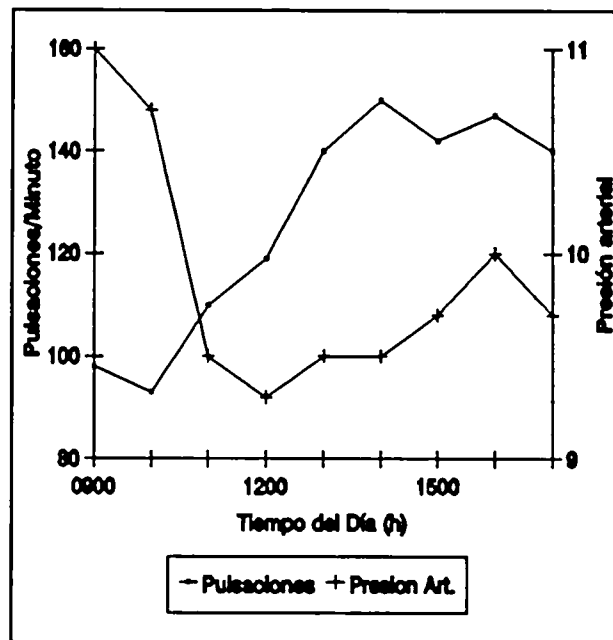
Receptores Alfa	Receptores Beta
Vaso Constricción	Vaso Dilatación (β_2)
Dilatación del Iris	Taquicardia (β_1)
Relajación Intestinal	Relajación Intestinal (β_2)
Contracción de Esfínteres	Broncodilatación (β_2)
Contracción Pilomotoras	Glucogenolisis (β_2)
	Termogénesis (β_2)
	Lipolisis (β_1)

Habida cuenta de que la mayoría de los betagonistas de interés comercial se han clasificado como de actividad tipo beta 2, por ser los de mayor respuesta en la producción, los efectos colaterales que se pueden detectar en los animales que reciben dichos compuestos en la dieta, pueden circunscribirse, de un modo general, a las acciones descritas en el cuadro anterior.

Así, según Williams y col.,(1985) la administración de clenbuterol a terneros en fase de lactancia les produjo una estimulación del ritmo cardíaco, pasando de 75 a 120 pulsaciones por minuto a las 8 horas de recibir 2 mg. de clenbuterol por Kg. de peso vivo. Unos efectos similares se observaron en corderos que recibieron 1.5 mg. de clenbuterol por Kg de peso vivo y que a las 4 horas de su administración, habían experimentado una elevación del número de sus pulsaciones, de 150 a 250 por minuto y a la vez una elevación de la temperatura corporal de 1°C (Rothwell y col., 1983; Herbert y col., 1985; Williams y col., 1987).

Otros autores han detectado un efecto depresivo de la tensión arterial, simultáneamente con la elevación del ritmo cardíaco, en corderos (Brockway y col., 1987). Es muy posible que esta simultanea caída en la tensión arterial, se deba al efecto concomitante de vasodilatación periférica, también ejercido por los agentes β_2 (Gráfica 5).

Gráfica 5.- Ritmo cardíaco y tensión sanguínea en corderos con y sin Clenbuterol



De: Brockway y col. 1987.

Conviene hacer notar, no obstante, que la elevación del ritmo cardíaco, desaparece a las pocas horas de la administración del clenbuterol, lo que sugiere un proceso de adaptación, o desensibilización (taquifilaxia), ya intrínseco, es decir propio del proceso en si, ya debido a otros efectos colaterales de mayor intensidad y duración (vasodilatación), pero en cualquier caso de menor duración (como máximo 72 horas aparentemente, a dosis más elevadas), en tanto que los efectos sobre hipertrofia muscular y lipólisis, si bien también reversibles, perduran durante períodos mucho más largos.

Además de estos efectos fisiopatológicos, otros autores han constatado la depresión del apetito, tanto en ganado bovino como ovino, cuando la dosis diaria supera el 1.5 mg. por animal y día (Ricks y col., 1984, Brockway y col., 1987), si bien el efecto parece ser pasajero y, al igual que el aumento del número de pulsaciones, revierte a la normalidad al cabo de aproximadamente 5 días (Ricks y col., 1984).

Otras lesiones más visibles han sido señaladas por Jones y col.,(1985) en cerdos con Cimaterol y por Moser y col.(1986) con Clenbuterol y otros betagonistas, consistentes en cojeras, alteraciones de las pezuñas, etc.

Entre los efectos negativos del empleo de estas sustancias, no sólo se cuentan síntomas fisiopatológicos, sino que la continuada investigación sobre su empleo ha puesto de manifiesto una serie de lesiones bioquímicas, que se traducen en alteraciones de la canal de los animales que los reciben. Así, por ejemplo, sabemos que uno de los efectos más significativos de los betagonistas es la mayor producción de tejido muscular (Williams y col., 1987; Reeds y col., 1987). No obstante, también sabemos que esta mayor cantidad de masa muscular se debe más a una hipertrofia de las fibras musculares que a una hiperplasia muscular (Beermann y col., 1986; Maltin y col., 1986).

Esta hipertrofia muscular, unida a la significativa disminución de la lipogénesis e incremento de la lipólisis (Fain & Garcia-Sainz, 1983; Thornton y col., 1984) motiva la disminución de la grasa intramuscular, lo que unido al mayor diámetro de las fibras musculares, puede resultar en una pérdida de la terneza o endurecimiento de la carne. Recordemos que toda disminución de la grasa intramuscular superior al 2.5 %, provoca problemas de lubricación entre las fibras musculares y como resultado el músculo se endurece.

Por otra parte y según hemos visto en la Gráfica 4, la administración de betagonistas produce una depresión de la glucogénesis muscular (Weiner y Taylor, 1985) y por tanto un agotamiento más rápido de las reservas de glucógeno del músculo. En estas condiciones, la caída del pH muscular post-mortem es menos pronunciada, el pH permanece elevado, lo que puede dar lugar a canales de color oscuro y a la posibilidad de mayores crecimientos microbianos que en músculo cuyo pH ha caído adecuadamente a niveles más bajos.

Estos efectos han sido claramente demostrados por Allen y col.(1985) quienes detectaron una caída del glucógeno muscular de 59.5 a 45.5 μ moles de glucosa por gramo de tejido fresco en corderos tratados con cimaterol, efecto que se intensificó considerablemente después del sacrificio, alcanzándose caídas de 52.1 a 35.6 μ moles de glucosa por gramo de tejido fresco. Esta situación se ve agravada por el hecho de que al ser las fibras musculares glucolíticas del tipo II (Hamby y col.,1986; Coleman y col.,1986;) las más afectadas y al aumentar su proporción en el músculo (Maltin y col.,1986) también se aumenta la capacidad glucogenolítica del tejido muscular, lo que contribuye a un más rápido agotamiento de las reservas de glucógeno (Warris y col.,1989).

Según estos últimos investigadores (Warris y col.,1989) el empleo, tanto de clenbuterol como de cimaterol en corderos de cebo, redujo significativamente los niveles de glucógeno muscular (Tabla 11), lo que se tradujo, en opinión de los mismos autores, en un incremento del pH muscular al sacrificio y una coloración más oscura del músculo, a pesar de contener una menor cantidad de pigmento hemático, lo que en condiciones de sacrificio adecuadas puede explicar el tono más claro del tejido muscular de estos animales. Por otro lado, sin embargo, la elevación del pH muscular supone una mayor capacidad de retención de agua del tejido, lo que se traduce en menores pérdidas de peso por goteo a nivel de matadero y por lo tanto puede considerarse un efecto positivo (Tabla 12).

Tabla 11.- Glucógeno Hepático, Glucógeno Muscular y Lactato Muscular en Corderos tratados con Cimaterol y Clenbuterol

Parámetro	Control	Cimaterol	Clenbuterol
		10 ppm	2 ppm
Glucógeno Hepático, mg/g	4.6	2.8	2.2
Glucógeno Muscular, mg/g			
M. Longissimus Dorsi	3.9	2.6	2.1
M. Semitendinosus	3.4	1.4	2.0
Lactato Muscular, mg/g			
M. Longuissimus	5.2	4.2	4.0
M. Semetendinosus	4.8	3.8	4.4

Corderos tratados durante 42 días. El glucógeno fue determinado al sacrificio y el lactato 24 h post-mortem.
De: Warriss y col., 1989

Tabla 12.- Calidad de la carne en corderos tratados con Cimaterol y Clenbuterol

Parámetro	Control	Cimaterol	Clenbuterol
		10 ppm	2 ppm
pH en M. Longissimus Dorsi	5.9	6.3	6.4
pH en M. Semitendinosus	6.2	6.5	6.4
Pérdidas por Goteo, g/kg	18.7	7.5	8.1
Reflectancia, unidades EEL	27.3	23.3	22.9

Corderos tratados durante 42 días.
De: Warriss y col., 1989.

Otro aspecto negativo del empleo de betagonistas en producción animal, se refiere al efecto indirecto de la reducción de la capa de grasa subcutánea de la canal, lo que provoca un enfriamiento demasiado rápido de la carne, al verse desprovista de la capa de grasa protectora, dando lugar a lo que se conoce como "cold shortening" o acortamiento por frío, y que se traduce en una reducción brusca de las fibras musculares y en un aumento de la dureza de la carne (Williams, 1987).

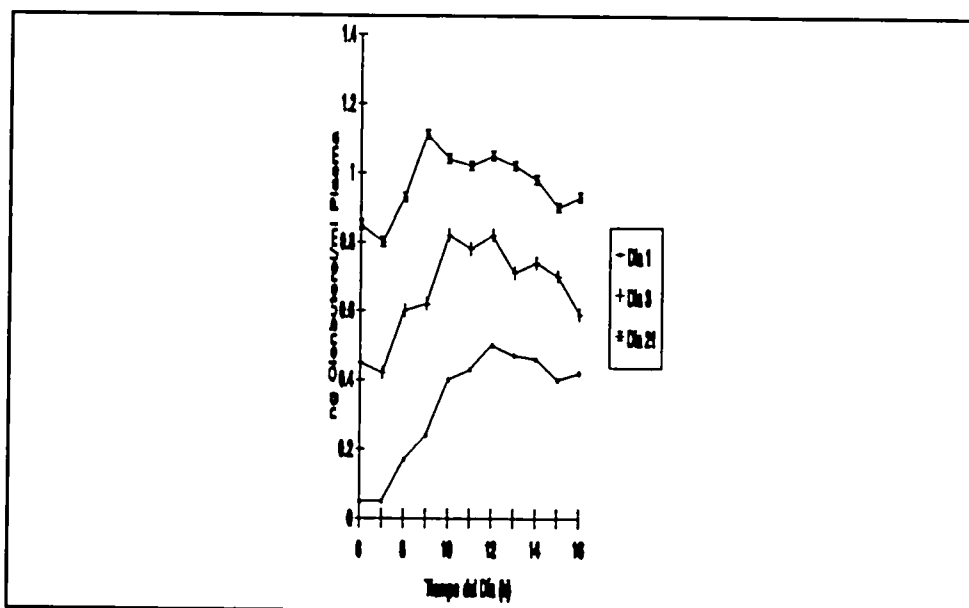
Además de los efectos citadas, otros investigadores (Vissar y Gruys, 1989) destacan una mayor incidencia de abscesos hepáticos y focos inflamatorios en riñones, en terneros que recibían clenbuterol.

Es por tanto evidente que la utilización de betagonistas en producción animal no solo supone el logro de efectos positivos en producción, sino que a medida que los conocimientos sobre estas sustancias han ido avanzando, más y más información científica ha ido acumulándose,

poniéndose de manifiesto toda una serie de aspectos negativos, tanto sanitarios (efectos patológicos en los animales que los consumen), como de calidad de los productos obtenidos, es decir, de calidad de la canal (oscurecimiento de la carne, menor grado de terneza de la misma, incremento de su contenido hídrico, etc.) y lo que es más importante, presencia de residuos de dichos compuestos en cantidades variables, según los tejidos que se consideren.

Esta última observación nos lleva a considerar los mecanismos de eliminación de estos compuestos y la idoneidad de la aplicación de períodos de retirada. Según Meyer y Rinke (1991) la absorción intestinal del clenbuterol es muy rápida, alcanzándose niveles detectables en plasma ya a los 20 a 60 minutos del inicio de la administración de una dosis equivalente a las empleadas como estimulantes del crecimiento (Gráfica 6). Ya a las 2 a 3 horas posteriores a su administración, los niveles en plasma alcanzan valores máximos, tanto en perros (Zimmer, 1976; Fujino y col., 1984), como en conejos (Zimmer 1976), ratas (Kopitar y Zimmer, 1976) e incluso en el hombre (Yamamoto e Iwata, 1982).

Gráfica 6.- Concentraciones de Clenbuterol en Plasma



De: Meyer y Rinke. 1991.

Los animales fueron tratados con 5 μ g de Clenbuterol/kg P.V. dos veces al día obteniéndose las muestras de sangre cada 20 minutos durante 11 horas el 1^{er} 3^{er} y 21 día de prueba

La vía más importante de eliminación de estas sustancias, por ejemplo el clenbuterol, parece ser la orina, en la que se detectan niveles de clenbuterol de hasta 40 veces superiores a los detectados en el plasma ya a las 2 /3 horas de su administración en terneros lechales sometidos a un tratamiento similar a los empleados en producción animal (Meyer y Rinke, 1991). Según las curvas de regresión calculadas por estos investigadores se deduce que la eliminación del clenbuterol no sigue una cinética de 1^o grado, sino que adopta una curva de tipo bifásico, similar a la observada en perros (Fujino y col., 1984), ratas (Kopitar y Zimmer, 1976) y en el hombre (Zimmer 1976).

Según estos datos, la vida media del clenbuterol en la orina es de aproximadamente 10 horas ($R = .82$) durante la primera fase de eliminación y de aproximadamente 2.7 días ($R = .71$) para la segunda fase (tabla 13). Por el contrario, la vida media del clenbuterol en el plasma es relativamente corta, alcanzándose aproximadamente a las 18 horas ($R = .92$) de su administración y llegándose muy rápidamente a niveles que escapan su detección analítica (0.03 ng/ml).

La rapidez de su excreción, una vez terminada su administración, haría en principio suponer que un período de retirada relativamente corto sería de gran utilidad, en el caso de emplear estas sustancias. Desgraciadamente los estudios sobre la influencia de un período de retirada no han progresado mucho y muestran una cierta variabilidad entre diversos investigadores, especies utilizadas y tipo de betagonista empleado.

Tabla 13.- Niveles de Clenbuterol en orina durante el período de eliminación

Tiempo, días	Concentración en orina, ng/ml
0.03	47.6
0.13	25.8
0.21	12.2
0.30	30.4
0.40	20.7
0.50	10.4
0.63	11.1
0.88	18.4
1.00	7.0
2.21	1.6
4.00	0.5
6.00	0.08
8.00	0.08
10.00	0.06

De: Meyer y Rinke., 1991.

Así, por ejemplo, si bien algunos autores (Jones y col., 1985; Prince y col., 1985) han señalado que la utilización de períodos de retirada de 7 días de duración, después de la administración de cimaterol, provoca un efecto compensatorio que se traducen en la pérdida de la ganancia obtenida, otros estudios más recientes (Cromwell y col., 1988)

indican que períodos de retirada de 3 a 5 días, en el caso del cimaterol en el cerdo, permite la obtención de canales idénticas a las obtenidas con animales a los que no se les ha retirado el cimaterol hasta el sacrificio (Tabla 14).

Tabla 14.- Período de retirada y Cimaterol en el cerdo

Parametro	Días de Retirada		
	1	3	5
Crecimiento diario, gr	820	870	850
Indice de Transformación	3.39	3.34	3.41
Espesor Tocino, 10 ^a D, cm	2.92	2.92	2.92
Area L. Dorsi, cm ²	33.60	33.70	33.40
% Musculo	34.75	40.32	42.20

Cerdos de 62 a 107 kg peso vivo tratados con 0.25 ppm de Cimaterol
De: Cromwell y col., 1988.

Por otro lado, Hanrahan y col.,(1987) han demostrado que la reducción de grasa obtenida en corderos por la administración de cimaterol persiste durante un período de 21 días de retirada pero desaparece a los 28 días y la hipertrofia muscular obtenida persiste incluso a los 28 días de retirar el cimaterol de la dieta (Tabla 15).

Además, tasas de acumulación de residuos en los diferentes tejidos es muy variable, no solo en función del tipo de tejido sino en función de la dosis plasmática, y por tanto de la dosis administrada. Así, por ejemplo, según Meyer y Rinke (1991), la acumulación del clenbuterol en los diversos órganos del ternero, alcanza valores de 20 a 90 veces los niveles detectados en plasma, para vísceras tales como pulmones, hígado, bazo o riñones, de 3 a 15 veces en el tejido muscular y tejido graso, y los niveles máximos en el ojo (niveles de hasta 107 veces los valores detectados en plasma). No solo son estos valores muy variables, sino que su eliminación es a su vez muy variable. Así pues, ya a los 3.5 días los niveles han disminuido muy significativamente en la mayoría de los tejidos y después de 14 días de retirada, son prácticamente indetectables (0.08 ng/g), en la mayoría de tejidos excepto ojos, hígado y tejido graso abdominal. (Tabla 16)

Tabla 15.- Efecto del Cimaterol y el período de retirada sobre la composición química de los tejidos blandos en corderos

Días Retirada	Composición Química (gr/kg)					
	Humedad		Lípidos		Proteína	
	Contrl	Cimat.	Contrl	Cimat.	Contrl	Cimat.
0	592	607	240	206	158	171
7	560	606	272	201	160	176
14	563	603	257	216	164	168
21	569	601	255	211	161	173
28	546	548	274	268	163	168

Contrl = Dieta control., Cimat. = Cimaterol
De: Hanrahan y col., 1987.

Parece desprenderse por los estudios de estos autores, que caso de utilizarse un período de retirada de 14 días, todos los tejidos, con la excepción de ojos, grasa e hígado, habrían alcanzado niveles inferiores a los detectables y por tanto serían aptos para el consumo. Para conseguir una seguridad absoluta, en cuanto a la ausencia de residuos detectables (0.08 ng/g), sería necesario guardar períodos de retirada de hasta 2 meses, lo que haría totalmente impracticable su empleo, y justifica el que estas sustancias no se hayan autorizado por el riesgo que ello implica para la salud pública.

Tabla 16.- Concentraciones de Clenbuterol (ng/g) en los tejidos de terneros tratados

Tejido	Días de Retirada		
	0	3.5	14
Ojos	116	61	15.5
Pulmones	67	1.88	0.08
Hígado	37	1.17	0.63
Riñón	21	1.17	0.08
M. Gluteo	4.1	0.13	0.08
Grasa Abdominal	4.6	0.34	0.15

Terneros de 62 kg peso vivo (P.V.) Tratados con 5µg de Clenbuterol por kg de P.V. durante 3 semanas

De: Meyer y Rinke., 1991.

En resumen es indiscutible el potencial que estas sustancias poseen como estimulantes de la producción animal. No obstante es asimismo evidente que no podemos permitirnos la presencia de residuos de las mismas, por pequeños que estos sean, ya que entrañan posibles riesgos, por lo que es preciso continuar investigando hasta llegar a encontrar sustancias que sin presentar problemas colaterales sigan manteniendo un efecto productivo de interés económico

Referencias Bibliograficas:

- Ahlquist, R. P. 1948. *A study of the adrenergic receptors*. American Journal of Physiology 153: 586.
- Allen, P., Tarrant, P. V., Hanrahan, J. P. and Fitzsimons, J. M. 1985. *The effect of different levels of cimaterol on the growth and carcass quality of crossbred lamb*. Food Science and Technology Research Report, An Foras Talúntais, pp 7-8.
- Baker, P. K., Dalrymple, R. H., Ingle, D. L. and Ricks, C. A. 1984. *Use of beta adrenergic agonist to alter muscle and fat deposition in lambs*. Journal of Animal Science 59: 1256-1261.
- Beerman, D. H., Hogue, D. E., Fishell, V. K., Dalrymple, R. H. and Ricks, C. A. 1986. *Effects of cimaterol and fishmeal on performance, carcass characteristics and skeletal muscle growth in lambs*. Journal of Animal Science 62: 370-380.
- Coleman, M. E., Ekeren, P. A., Iunt, D. K. and Smith, S. B. 1985. *Muscle and adipose tissue development in heifers fed the beta agonist clenbuterol*. Journal of Animal Science 63, supl. 1, 3.
- Bekaert, H., et al. 1987. *Effects of β -agonist cimaterol on performance, carcass and meat quality of growing-finishing pigs of the Belgian Landrace*. Elsevier Applied Science Publishers Ltd. 127-136.
- Berge, Ph., Culioli, J., Renerre, M., Lacourt, A., Renou, J. P., Ouali, A., Fournier, R., Dominguez, B. and Berry, M. 1990. *Utilisation d'un β -agoniste (Clenbuterol) pour la production de veau de boucherie*. Convention I.N.R.A et Federation de la Vitelle Francaise et l' U.L.N. 11: 235-236.
- Boucque, C. V., Fiems, L. O., Sommer, M., Cottyn, R. G. and Buysse, F. X. 1987. *Beta-agonists and their effects on animal growth and carcass quality*. Hanrahan (Ed.) Elsevier Applied Science: London and New York, pp. 93-105.
- Brockway, J. M., MacRae, J. C. and Williams, P. E. V. April 18, 1987. *Side effects of clenbuterol as a repartitioning agent*. The Veterinary Record 381-383.
- Cole, O. J. A., Wood, J. D. and Kilpatrick, M. J. 1987. *Beta-agonists and their effects on animal growth and carcass quality*. Ed. J. P. Hanrahan, London, Elsevier, p137.
- Cromwell, G. L. 1988. *Effects of dietary level and withdrawal time on the efficacy of cimaterol as a growth repartitioning agent in finishing swine*. Journal of Animal Science 66: 2193-2199.
- Eadara, J., Dalrymple, R. H., Delay, R., Ricks, D. A. and Rosmos, D. R. 1987. Fed. Proc. 46: 1020.
- Fain, J. N. and Garcia-Sáinz, J. A. 1983. *Adrenergic regulation of adipocyte metabolims*. Journal of Lipid Research 24: 945-966.
- Fijido, A. K., Shibata, T. and Ohyama, N. 1984. *Metabolic fate of clenbuterol(NAB 365) (II), absorption and excretion in dogs*. NRI Life Science, 4-7-1, Kajiwara, Kamakurashi, kangawa, 247 Japan, iyankuhim kenkyu 15 (3).

- Gabriel, A., Istasse, L., Clinquart, A., Dufrasne, I., Van Eenaeme, C., Gielen, M. and Bienfait, J. M. 1989. *Quelques considérations sur l'utilisation des bêta-agonistes dans le cadre de la production de la production de viande*. Annuaire Médecine Vétérinaire 133: 281-291.
- Göbel, P. 1975. *Klinische erfahrungen mit clenbuterol bei erwachsenen und kindern während längerfristiger behandlung*. Med. Monatszeitschr. 29, 10:448.
- Gustin, P., Ansay, M. and Maghuin-Rogister, G. 1989. *La pharmacologie et le problème des résidus des agonists β_2 adrénergiques chez les bovins*. Annuaire Médecine Vétérinaire 133: 293-311.
- Hamby, R., Stouffer, J.R., Smith, S.B. 1986. *Muscle metabolism and real-time ultrasound measurement of muscle and subcutaneous adipose tissue growth in lambs fed diet containing a β -agonist*. Journal of Animal Science. 63: 1410.
- Hanrahan, J. P. and Quirke, J. F. 1986. *Proceedings of the 37th Annual Meeting*. E.A.A.P., Budapest, S4.1 (mimeograph).
- Heinrich, H. D., Meyer and Lucia, M. R. 1991. *The pharmacokinetics and residues of clenbuterol in veal calves*. Journal of Animal Science 69: 4538-4544.
- Herbert, F., Hovell, F. D. DeB. and Reeds, P. J. 1985. *Some preliminary observations on the immediate effects of clenbuterol on heart rate, body temperature and nitrogen retention in wholly nourished by intragstric infusion*. Proceedings of the Nutrition Society 44: 150A.
- Jones, A. S. 1985. *An agricultural approach to the new health policy*. Proceedings of the Nutrition Society 44: 409-418. 1985. Journal of Animal Science 61: 905.
- Kopitar, Z. and Zimmer, A. 1976. *Pharmakokinetik und metabolitenmuster von clenbuterol bei ratte*. Arzneim-forsch. 26:1435.
- Lands, A. M., Arnolds, A., Mc. Auliff, J. P., Ludvena, F. P. and Brown, T. G. 1967. *Differentiation of receptors responsive to isoproterenol*. Nature 214: 597.
- Maltin, C. A., Delday, M. I. and Reeds, P. J. 1986. *The effect of a growth promoting drug, clenbuterol on fibre frequency and area in hind limb muscle from young male rats*. Bioscience Reports 6: 293-299.
- Mazzola, M. D. and Vibelli, B. S. 1978. *Evaluation of cardiovascular effects and skeletal muscle tremor after acute oral administration of clenbuterol, a new bronchodilator drug, to normal human subjects*. Current Therapeutic Research 23: 321-329.
- Miller, M. F., Garcia, D. K., Coleman, M. E., Ekeren, P. A., Lunt, D. K., Wagner, K. A., Procknor, M., Welsh, T. H., Smith, J. R. and Smith, B. 1988. *Adipose tissue, longissimus muscle and anterior pituitary growth and function in clenbuterol fed heifers*. Journal of Animal Science. 66: 12.
- Moser, R. L., Dalrymple, R. H., Cornelius, S. G., Pettigrew, J. E. and Allen, C. E. 1986. *Effect of cimaterol (CL263, 780) as a repartitioning agent in the diet for finishing pigs*. Journal of Animal Science 62: 21-26.

- Parat, M. F., Lacourt, A., Berge, Ph., Berri, M., Lacourt, P., Baudry, F. 1990. *Utilisation d'un β -agoniste (Clenbuterol) pour la production de veau de boucherie*. Convention I.N.R.A et Federation de la Vitelle Francaise et l' U.L.N. 11: 233-234.
- Peters, A. R. 1989. *β -agonists as repartitioning agents: A review*. The Veterinary Record 124: 417-419.
- Puchal, F., Baucells, M. D., Barroeta, A. and Calafat, F. 1990. *Aditivos alimentarios y estimulantes en producción porcina*. Anaporc 90: 30-56.
- Reeds, P. J., Hay, S. M., Dorwood, P. M. and Palmer, R. M. 1987. *The effects of β -adrenergic agonists and antagonists on muscle growth and body composition of young rats*. Comparative Biochemistry and Physiology (in press).
- Ricks, C. A., Dalrymple, R. H., Baker, P. K. and Ingles, D. L. 1984. *Use of a β -agonist to alter fat and muscle deposition in steers*. Journal of Animal Science 59: 1247-1255.
- Rothwell, N. J., Stock, M. J. and Winter, P. D. 1983. *Effects of selective β adrenoceptor agonists on energy balance and body composition in the rat*. Proceedings of the Nutrition Society 43: 71A.
- Stiles, G., Carom, M. and Lefkowitz, R. 1984. *β -adrenergic receptors: biochemical mechanisms of physiological regulation*. Physiological Review 64: 661.
- Thornton, R. F., Tume, R. K., Larsen, T. W. and Johnson, G. W. 1984. *The influences of de β_2 drenergic agonist, clenbuterol on ovine lipid metabolism and body composition*. Proceeding of the Nutrition Society of australia 9: 185.
- Timmerman, H. 1987. *β -agonists and their effects on animal growth and carcass quality*. CEC-Hanrahan (Ed.) Elsevier Applied Science: London and New York, pp. 13-28.
- Walker, W. R., Johnson, D. D., Brendemuhl, J.H., Dalrymple, R. H. and Combs, G. E. 1989. *Evaluation of cimaterol for finishing swine including a drug withdrawal period*. Journal of Animal Science 67: 168-176.
- Warriss, P. D., Kestin, C. S. and Brown, S. N. 1989. *The effect of Beta-Adrenergic Agonist on Carcass and meat quality in sheep*. Animal Production 48: 385-392.
- Weerden, E. J. Van. 1987. *Effects of clenbuterol on deposition and carcass composition in castrated male pigs*. Elsevier Applied Science: London and New York, pp. 152-162.
- Weiner, N. and Taylor, P. 1985. *Neurohumoral transmission: the autonomic and somatic motor nervous system. the pharmacological basis of therapeutics*. Goodman Gilmans. ed. : Mc Millan Publishing Company N.Y. 7th edition.
- Williams, P. E. V., Pagliani, L. and Innes, G. M. 1985. *The effect of β -agonist (clenbuterol) on the nitrogen balance of veal calves*. 36th Annual Meeting of the European Association for Animal Production, Halkidiki, Greece.
- Williams, P. E. V., Pagliani, L., Innes, G. M., Pennie, K. and Garthwaite, P. 1987. *Effects of a β -agonist (clenbuterol) on growth, carcass composition, protein and energy metabolism of veal calves*. British Journal of Nutrition 57: 417-428.

Williams, P. E. V. 1987. *The use of β -agonists as a means of altering body composition in Livestock species.* Nutrition Abstracts and Reviews (Series B) 57: 453-464.

Yamamoto, I. and Iwata, K. 1982. *Enzyme immunoassay for clenbuterol and β_2 adrenergics stimulant.* Journal of immunoassay 2: 155.

Zimmer, A. 1976b. *Pharmakokinetik und metabolitenmuster von clenbuterol beim hund.* Arzneim-Forsch. 26: 1446

Zimmer, A. 1976a. *Eimnalapplikation, mehrfachapplikation und metabolitenmuster von clenbuterol beim menschen.* Arzneim-Forsch. 26: 1442