

UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE BAJA CALIFORNIA
INSTITUTO DE INVESTIGACIONES EN CIENCIAS VETERINARIAS



**“EFECTO DE TIEMPO DE SUPLEMENTACIÓN DE CLORHIDRATO DE
ZILPATEROL SOBRE COMPORTAMIENTO PRODUCTIVO DE CORDEROS
EN FINALIZACIÓN”**

TESIS

**COMO REQUISITO PARCIAL PARA OBTENER EL GRADO DE:
MAESTRO EN CIENCIAS VETERINARIAS**

PRESENTA:

GILDARDO SOSA VENTURA

DIRECTOR DE TESIS:

Dr. Martin Francisco Montaña Gómez

MEXICALI, BAJA CALIFORNIA, MÉXICO

MARZO DE 2017.

Efecto tiempo de suplementación de clorhidrato de zilpaterol sobre comportamiento productivo de corderos en finalización. Tesis presentada por Gildardo Sosa Ventura como requisito parcial para obtener el Grado de Maestro en Ciencias Veterinarias, que ha sido aprobada por el siguiente comité:

Dr. Martin Francisco Montaña Gómez

Director

Dr. Juan Octavio Chirino Romero

Asesor

MC. José Melendrez Lozano

Asesor

MC. Miguel Ángel Vega Cázares

Asesor

MC. Ramón Manuel Valenzuela Padilla

Asesor

Mexicali, Baja California, México. Marzo 2017

AGRADECIMIENTOS

Antes que nada, agradezco al Instituto de Investigaciones en Ciencias Veterinarias por el apoyo brindado durante este tiempo para realizar la Maestría en Ciencias Veterinarias.

Agradezco infinitamente a mi tutor y guía de ésta tesis al Dr. Martin Francisco Montaña Gómez, por haberme brindado la oportunidad de trabajar con él, por haber tenido la paciencia necesaria, transmitirme sus conocimientos y ser accesible en todo momento.

También deseo agradecer a los sinodales encargados de revisar y corregir este trabajo de tesis, al Dr. Juan Octavio Chirino Romero, MC. José Melendrez Lozano, MC. Miguel Ángel Vega Cázares y al MC. Ramón Manuel Valenzuela Padilla. De igual manera agradezco a la Dra. Olga Maritza Núñez Manrique por su ayuda en todos los trámites hechos durante mi estancia en el extranjero y en la maestría.

Al Consejo Nacional de Ciencia y Tecnología (CONACYT) por haberme permitido realizar la Maestría en Ciencias Veterinarias a través de la beca proporcionada, porque gracias a ello, fue posible mi estancia en este proyecto de investigación.

Agradezco a todos los compañeros, amigos y profesores que contribuyeron en las diferentes fases de este proyecto durante la maestría, haciendo que mi estancia en este lugar fuera placentera y una experiencia inolvidable.

DEDICATORIA

Agradezco a dios en primer lugar

La presente tesis está dedicada a mis padres: Maximino Sosa Chávez y María Ventura Martínez gracias por el apoyo económico, su amor incondicional y por haber creído en mí.

A mis hermanos y hermanas: Micaela Sosa Ventura, Elvira Sosa Ventura, Alexis Sosa Ventura, Melvin Jafet Sosa Ventura, Ashley Ivette Sosa Ventura y Héctor Valentín sosa ventura, porque siempre estuvieron brindándome su apoyo, para hacer de mí una mejor persona.

De igual manera agradezco a mi esposa: Josefina Ortiz López y a mi pequeño hijo Josué Maximiliano Sosa Ortiz quienes son lo mejor que me ha pasado en la vida.

A todos mis familiares, amigos y compañeros, sin olvidar a todas aquellas personas que directa e indirectamente contribuyeron en mi desarrollo personal y profesional en el transcurso de la maestría e hicieron que la culminación de estos estudios fuera posible.

CONTENIDO

| | Página |
|--|---------------|
| ÍNDICE | i |
| Lista de cuadros..... | ii |
| Lista de figuras..... | iii |
| RESUMEN..... | iv |
| ABSTRAC..... | V |
| INTRODUCCIÓN..... | 11 |
| REVISIÓN DE LITERATURA..... | 12 |
| Panorama actual del sistema de producción ovina en México..... | 12 |
| Sistemas de producción ovina en México..... | 14 |
| Usos de los promotores del crecimiento en producción..... | 15 |
| Historia de los agonistas β -adrenérgicos (A β A)..... | 16 |
| Que son los agonistas β -adrenérgicos (A β A) o fenetanolaminas... .. | 17 |
| Receptores adrenérgicos..... | 18 |
| Tipos de receptores adrenérgicos..... | 21 |
| Receptores adrenérgicos- α | 22 |
| Receptores adrenérgicos- β | 23 |
| Receptor β 1..... | 23 |
| Receptor β 2..... | 24 |
| Receptor β 3..... | 24 |
| Mecanismo de acción de los agonistas β -adrenérgicos (A β A) o fenetanolaminas..... | 25 |
| Mecanismo de acción en tejido adiposo..... | 27 |
| Mecanismo de acción en tejido muscular..... | 28 |
| Agonistas β -adrenérgicos más utilizados en producción de animal..... | 29 |
| Clorhidrato de zilpaterol..... | 30 |
| Clorhidrato de ractopamina..... | 34 |
| Clorhidrato de clenbuterol..... | 36 |
| HIPOTESIS..... | 40 |

| | |
|--|----|
| OBJETIVO GENERAL..... | 30 |
| MATERIALES Y MÉTODOS..... | 32 |
| Ubicación de la unidad experimental..... | 32 |
| Manejo en la adaptación de los animales y características de las instalaciones..... | 32 |
| Análisis estadístico..... | 34 |
| RESULTADOS Y DISCUSIÓN..... | 35 |
| CONCLUSIONES..... | 37 |
| LITERATURA CITADA..... | 38 |

LISTA DE CUADROS

| | Página |
|--|---------------|
| Cuadro 1. Efectos de clorhidrato de zilpaterol sobre rendimiento, conversión y el consumo de alimento de corderos en finalización..... | 32 |
| Cuadro 2. Efecto de nivel de suplementación de clorhidrato de zilpaterol sobre respuesta productiva de ovinos en finalización..... | 33 |
| Cuadro 3 Efecto de época del año y tratamiento con zilpaterol sobre comportamiento productivo en corral de corderas de pelo..... | 34 |
| Cuadro 4. Ingredientes y composición química de las dietas..... | 43 |
| Cuadro 5. Comportamiento productivo de corderos finalizados bajo diferentes tiempos de suplementación con clorhidrato de zilpaterol..... | 45 |

LISTA DE FIGURAS

| | Página |
|--|---------------|
| Figura 1. Inventario y producción de carne del ganado ovino en México..... | 13 |
| Figura 2. Modelo de un receptor β_2 agonista..... | 19 |
| Figura 3. Distribución de los subtipos receptores β adrenérgicos.... | 22 |
| Figura 4. Principales receptores β -adrenérgicos (β_1 , β_2) con su respectivo sistema transductor (proteína G); su efector primario (enzima adenilciclase, AC); segundo mensajero (Adenosin Monofosfato cíclico, AMPc); y su efector secundario (proteinkinasa, PKA)..... | 26 |

RESUMEN

Se utilizaron 40 machos (Katahdin x Pelibuey) para evaluar el efecto del tiempo de suplementación de clorhidrato de zilpaterol en corderos, en una prueba de 35 días. Para la prueba se utilizaron 4 tratamientos; T0: Control (Sin Clorhidrato de Zilpaterol); 2) T10: Suplementación de clorhidrato de zilpaterol los últimos 10 días de finalización; 3) T20: Suplementación de Clorhidrato de zilpaterol los últimos 20 días de finalización; T30: Suplementación de clorhidrato de zilpaterol los últimos 30 días de finalización. El producto utilizado fue clorhidrato de zilpaterol (Zilmax® Intervet/Schering-Plough, México), a una dosis de 10 mg/animal/día (10 repeticiones por tratamiento). Se registraron los consumos de materia seca diarios para determinar ganancia diaria de peso así como el pesaje inicial y final. El experimento se analizó como un Diseño de Bloques Completos al Azar y la razón del bloqueo fue el peso inicial. Se observó diferencia significativa al comparar el control vs tratamientos ($P = 0.002$), además de un efecto lineal en respuesta al incremento de días de administración de clorhidrato de zilpaterol ($P = 0.002$) sobre la variable de peso vivo final (39.63 kg vs 41.37, 42.25 y 42.34 kg). La ganancia diaria de peso (g/d) presentó diferencia estadísticamente significativa entre tratamientos (0.219 kg, 0.256, 0.295 y 0.286 kg; $P = 0.031$), observándose un efecto lineal ($P = 0.007$), así como al comparar el grupo control vs los suplementados (21.5%; $P = 0.009$). En cuanto a conversión alimenticia G/C, se observó diferencia estadísticamente significativa entre tratamientos (0.144 kg, 0.169, 0.197 y 0.194 kg; $P = 0.016$), observándose un efecto lineal ($P = 0.004$), así como al comparar el grupo control vs los suplementados ($P = 0.006$). La administración de clorhidrato de zilpaterol en corderos en finalización, bajo las condiciones de este experimento mejoró significativamente la ganancia diaria de peso, el peso final y la eficiencia de la dieta, sin afectar el consumo de materia seca.

Palabras Clave: Zilpaterol, ovinos, comportamiento, finalización

ABSTRACT

Forty 40 males (Katahdin by Pelibuey) were used to assess the effect of the time of supplementation of hydrochloride of zilpaterol in lambs, in a 35-day trial. The test were used in 4 treatments; T0: Control (no Zilpaterol hydrochloride); T10: Supplementation of hydrochloride of zilpaterol the last 10 days of termination; T20: The last 20 days of completion zilpaterol hydrochloride supplementation; T30: Supplementation of hydrochloride of zilpaterol last 30 days after completion. The product used was hydrochloride zilpaterol (Zilmax® Intervet/Schering-Plough, Mexico), at a dose of 10 mg/animal/day (10 replications per treatment). Daily dry matter consumption was recorded to determine daily weight gain as well as the initial weigh-in and final. The experiment was analyzed as a randomized complete blocks design and the reason for blocking was initial weight. Significant differences were observed when comparing the control vs. treatment ($P = 0.002$), in addition to a linear effect in response to the increase in days of administration of zilpaterol hydrochloride ($P = 0.002$) on the final live weight variable (39.63 kg vs 41.37, 42.25 and 42.34 kg). Daily gain (g/d) weight presented statistically significant difference among treatments (0.219 kg, 0.295 and 0.286 0.256 kg; $P = 0.031$), a linear effect was observed ($P = 0.007$), as well as to compare the group control vs the supplemented (21.5%;) $P = 0.009$). Feeding conversion was statistically significant difference among treatments (0.144 kg, 0.169, 0.197 and 0.194 kg; $P = 0.016$), a linear effect was observed ($P = 0.004$), as well as to compare the group control vs the supplemented ($P = 0.006$). The administration of hydrochloride of zilpaterol in lambs in completion, under the conditions of this experiment significantly improved daily weight gain, final weight and dietary efficiency, without affecting dry matter intake.

Key words: Zilpaterol, sheep, feedlot, finishing.

INTRODUCCIÓN

En la actualidad con el acelerado crecimiento de la población en México, los ganaderos han tenido que implementar nuevas alternativas y tecnologías para mejorar el crecimiento de sus animales para la producción de carne, así lograr satisfacer las necesidades alimenticias a nivel nacional.

La mayor parte de la producción, tanto de ovinos y bovinos en México, tienen por objetivo cubrir la demanda de dicho producto en el mercado. Por lo tanto en las últimas décadas la producción ovina se ha enfocado, principalmente en la producción de carne. El inventario de ganado ovino en el país se incrementó 25% entre 2003 y 2013, alcanzando 8.5 millones de cabezas en 2013, se estima que en 2014 llegó a 8.6 millones, en el caso de la carne en 2014 se produjo alrededor de 58 mil toneladas de carne de ovino entre los años 2009 y 2014, el crecimiento promedio anual fue de 1.6% (SIAP-SAGARPA).

Esto nos ha llevado al uso de promotores del crecimiento para animales productores de carne durante la etapa de finalización con el propósito de mejorar algunas variables del comportamiento productivo, particularmente el uso de agonistas β adrenérgicos (A β A) o fenetanolaminas (Smith, 1998). Estos productos se han utilizado con la finalidad de mejorar el comportamiento productivo de varias especies domésticas como cerdos, aves, bovinos y ovinos (Sumano et al., 2002; Dikerman, 2007).

La magnitud de la respuesta varía dependiendo tanto del A β A suministrado, dosis, así como la influencia de factores como la especie animal, raza, edad, clima, sexo y la dieta utilizada (Mersmann, 2002). Los resultados han sido contradictorios y no son claros con respecto al tiempo de suplementación en ovinos. De acuerdo con lo anterior, el objetivo del presente trabajo fue determinar el efecto de tiempo de suplementación de clorhidrato de zilpaterol sobre comportamiento productivo de corderos en finalización.

REVISIÓN DE LITERATURA

Panorama actual del sistema de producción ovina en México

En la actualidad con el acelerado crecimiento de la población en México los ganaderos han tenido que implementar nuevas alternativas y tecnologías con la finalidad de mejorar el crecimiento de sus animales, buscando con ello incrementar la producción de carne y satisfacer las necesidades alimenticias a nivel nacional.

El sistema de producción ovina en México se realiza a lo largo y ancho del país. Es considerado una de las actividades más importante dentro del sector ganadero, el cual ha adquirido una mayor importancia en las últimas dos décadas. La visión actual de la ovinocultura mexicana tiene un objetivo primordial, la producción de carne, para lograr cubrir la demanda de dicho producto en el mercado. Sin embargo, el consumo anual de carne ovina en México es de 99,000 toneladas, importándose casi el 50% de la misma. Estas toneladas faltantes son importadas de Nueva Zelanda, Chile y Australia, lugares donde se cuenta con subsidio a la producción, así como con grandes extensiones forrajeras muy superiores en cantidad y calidad a las mexicanas (Arteaga, 2006; De Lucas y Arbiza, 2006).

A pesar de que la producción ovina ocupa uno de los últimos lugares por su impacto económico en la industria pecuaria nacional, es reconocida como una actividad importante dentro del subsector ganadero, por el alto valor que representa al constituir un componente beneficioso para la economía de los productores de escasos recursos y por la gran demanda de sus productos. Esto ha llamado la atención a los pequeños y medianos productores de México, para impulsar estrategias que puedan contribuir a la producción nacional de carne ovina (Mendrano, 2000).

Por lo anterior cabe mencionar que la ovinocultura ha ido evolucionando, pero se requiere que la producción ovina sea competitiva siendo necesaria una transformación aplicando nuevas tecnologías.

En general, el 55% del inventario ovino se concentra en el centro de México, mientras que 30% se ubica en el norte del país y el restante 15% en el sur (SAGARPA, 2006). El inventario de ganado ovino (Figura 1) en el país se incrementó 25% entre 2003 y 2013, alcanzando 8.5 millones de cabezas en 2013, estimándose que en 2014 llegó a 8.6 millones. En el caso de la carne en 2014, se produjeron alrededor de 58 mil toneladas de carne de ovino entre los años 2009 y 2014, con un crecimiento promedio anual de 1.6% (SIAP-SAGARPA y SIAVI- Secretaría de Economía).

Figura 1. Inventario y producción de carne del ganado ovino en México.

| Año | Inventario (Millones de cabezas) | Volumen de producción (Toneladas) |
|------------|---|--|
| 2000 | 6.0 | 33,390.0 |
| 2001 | 6.2 | 36,221.0 |
| 2002 | 6.4 | 38,196.0 |
| 2003 | 6.8 | 42,166.0 |
| 2004 | 7.1 | 44,315.0 |
| 2005 | 7.2 | 46,229.0 |
| 2006 | 7.3 | 47,834.0 |
| 2007 | 7.5 | 48,533.9 |
| 2008 | 7.8 | 51,275.0 |
| 2009 | 8.0 | 53,740.5 |
| 2010 | 8.1 | 54,965.5 |
| 2011 | 8.2 | 56,546.0 |
| 2012 | 8.4 | 57,691.7 |
| 2013 | 8.5 | 57,980.4 |
| 2014 | 8.6 | 58,287.0 |
| 2015 | 8.8 | 59,632.0 |

Fuente: SIAP-SAGARPA y SIAVI- Secretaría de Economía

En respuesta al aumento de la demanda de alimentos en general y la proteína animal en particular se presenta la necesidad de acelerar algunas

innovaciones para aumentar la eficiencia de la producción y el rendimiento en el ganado. Por lo tanto, existen varias tecnologías para mejorar el rendimiento, tales como la genética convencional, implantes anabólicos, agonistas β adrenérgicos y aditivos alimenticios (Strydom, 2016). Por lo anterior se ha generado información para ayudar a los ganaderos se han llevado a cabo estudios sobre el comportamiento productivo de ovinos en finalización suplementando algunos promotores del crecimiento (Casaya et al., 2009a).

La ovinocultura mexicana tiene buenas posibilidades de desarrollo ya que cuenta con ventajas tales como buenos precios al productor, una demanda insatisfecha, crecimiento del mercado interno, así como posibilidades de diversificar la oferta de productos de valor agregado (Carrera, 2008).

Sistemas de producción ovina en México

Como en el caso de la ganadería bovina de carne, la explotación de borregos en México también se realiza a lo largo y ancho del país, lo que da una clara idea de la importancia de dicha actividad. En México se tienen registradas alrededor de 53,000 unidades de producción ovina, las cuales se encuentran distribuidas aproximadamente de la siguiente forma: 53% en el centro, 24% en el sur-sureste y 23% en el norte (PROGAN, 2010).

Básicamente la ovinocultura se pudiera dividir en dos sistemas de producción predominantes el extensivo e intensivo; aunque en últimas fechas una combinación de ambos ha tenido buenos resultados (Arteaga, 2008). En México, existen tres sistemas de producción de ovinos que son clasificados de la siguiente manera:

La empresarial, generalmente con rebaños estabulados, son los sistemas en que se cuida la eficiencia productiva del rebaño, existe inversión, uso de tecnología avanzada y asesoría técnica profesional. Su objetivo único es la rentabilidad. La llamada ganadería social o tradicional, donde se tienen

ovejas de traspatio, sin ningún manejo y el objetivo es como un mecanismo de ahorro, en el cual invierten algo de tiempo en el cuidado de las ovejas y a cambio no les exigen más producción que la que naturalmente sobreviva. La combinación de sistemas, en el que destaca el pastoreo con la estabulación parcial. Aunque la gran mayoría de los sistemas pecuarios de ovinos tienen problemas en los aspectos de reproducción, nutrición, sanitarios, comercialización, administrativos y en las construcciones y equipos. La de pasatiempo, generalmente lo hacen personas con alto poder adquisitivo. Compran sementales y vientres caros sin importarles el número ni la producción de ellos. Son sistemas que no necesariamente son eficientes en su producción y por supuesto no son rentables (Arteaga, 2006; De Lucas y Arbiza, 2006).

Entre estos tipos de sistemas se da la producción nacional, la cual en promedio es muy deficiente. La problemática de la producción de ovinos de manera rentable en México depende de varios factores. Entre ellos la poca aplicación de las tecnologías por parte de los propietarios, trabajadores, médicos veterinarios y ovinocultores. Aunado a esto existe poco personal especializado en ovinos, tanto de mano de obra, técnicos y profesionistas. Por todo esto, se requiere difundir la información existente y divulgar las nuevas tecnologías para que los ovinocultores conozcan las distintas opciones disponibles para lograr productos de excelente calidad, ya que es a través del conocimiento aplicado como se espera contribuir a lograr mayores oportunidades para la ovinocultura de nuestro país, que le permitan incrementar su productividad y competitividad, tanto en el mercado nacional, como en el internacional (Martínez, 2010).

Usos de los promotores del crecimiento en producción

En la actualidad, para incrementar la producción pecuaria se recurre en forma constante a la utilización de promotores del crecimiento. Se conocen

como promotores del crecimiento a toda sustancia natural, de síntesis o de actividad farmacológica que se administra a animales sanos para acelerar la ganancia de peso y mejorar los índices de transformación de los alimentos. Estos agentes posibilitan un crecimiento más rápido y mayor eficiencia del animal; también ayudan a criar animales con menor cantidad de grasa, ya que el crecimiento acelerado ocurre principalmente en el tejido muscular y no en el tejido adiposo del animal. El uso de los promotores de crecimiento pueden provocar una reducción en costos por alimentación y la reducción en la etapa de engorda (Rubio, 2002).

Durante varias décadas en la producción animal se han empleado estos productos y en el mercado existe una amplia gama de estos mismos, actualmente es una práctica que trae beneficios a los productores. Dichas sustancias mejoran los parámetros productivos y culminan con la obtención de mayor cantidad de los productos. No obstante, los consumidores exigen productos cárnicos de mejor calidad en cuanto a textura, color, jugosidad y menor deposición de grasa, lo que en gran parte ha ocasionado que el productor utilice aditivos alimenticios para obtener estas características (Valladares et al., 2005). Los beneficios netos del empleo de promotores del crecimiento en el ganado incluyen incremento en la productividad, reducción de costos y una mejor eficiencia alimenticia (Sillence, 2004).

Historia de los agonistas β -adrenérgicos (A β A)

El uso de los A β A como una herramienta para el crecimiento del ganado se ha estudiado e investigado durante más de 50 años. El efecto redireccionador de nutrientes producido por agonistas β -adrenérgicos fue reconocido en 1960, tras comprobar que la aplicación subcutánea de 0.5 mg/día de adrenalina transforma un cerdo gordo en magro en dos semanas, en respuesta a un fuerte estímulo de la lipólisis. Posteriormente se inició su administración en el alimento a razón de 0.1 mg durante 17 días consecutivos

en bovinos y cerdos con el propósito de favorecer la relación carne/grasa, observándose una reducción ubiitaria de la grasa, en contraste con agonistas (clonidina) que sólo reducen la grasa perirenal (Mills, 2001;Mersmann, 2002).

No obstante, los trabajos que condujeron al descubrimiento de nuevos compuestos sintéticos con efectos de repartición de nutrientes comenzaron en varios laboratorios farmacéuticos hasta finales de los años setenta. Se publicaron patentes y se hicieron informes iniciales a mediados de los años 80 (por ejemplo, Asato et al., 1984, Anderson et al., 1987a, Convey et al., 1987, Veenhuizen et al., 1987). Desde mediados de la década de 1980 se han generado datos para definir los efectos y los parámetros necesarios para optimizar la respuesta. Se han publicado varias revisiones del uso del agente repartidor de fenetanolamina en el ganado.

Anderson et al., (1991) proporcionan una extensa revisión con más de 360 citas, mientras que Moloney et al., (1991) proporcionan un resumen particularmente completo de la eficacia de diversos compuestos y Mersmann (1998) proporciona una revisión actualizada del mecanismo de acción.

Que son los agonistas β adrenérgicos (A β A) o fenetanolaminas

Los agonistas β adrenérgicos o fenetanolaminas son análogos químicos con una estructura similar a las catecolaminas de origen natural (dopamina, norepinefrina y epinefrina). Son conocidos como agentes divisores que han sido estudiadas durante más de dos décadas, los cuales se han utilizado como promotores del crecimiento en las diferentes especies de animales domésticos con la finalidad de incrementar el crecimiento, reducir los costos de producción y mejorar la calidad del producto cárnico (Sillence, 2004;Johnson y Chung, 2007). Se utilizado en el corral de engorda de ganado en los últimos 20 a 40 días de finalización y en la mayoría de los casos, los períodos de retiro son de tres o se requieren más días (Strydom, 2016).

Los principales efectos prácticos observados en animales suplementados con A β A son: mejora de la eficiencia de la alimentación con la ingesta de materia seca igual o inferior (Vestergaard et al., 1994; Mersmann, 2002), y un aumento en la ganancia media diaria, lo que resulta en un mayor peso corporal después de un cierto período de alimentación (Elam et al., 2009).

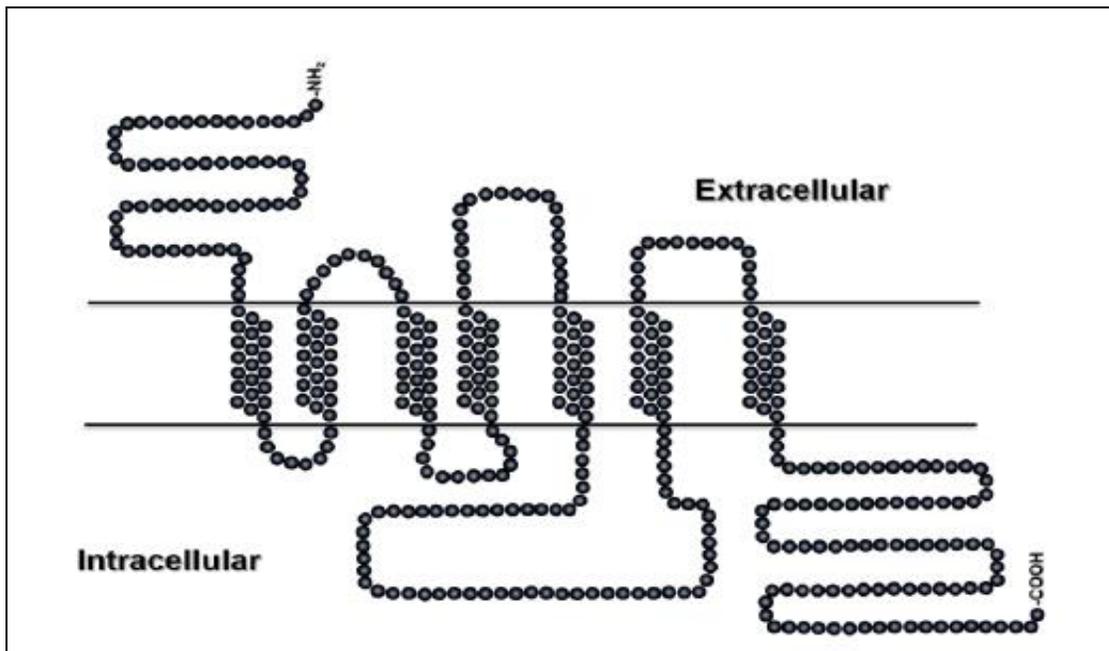
Las catecolaminas y A β A provocan una respuesta mediante la unión a receptores β adrenérgicos (R β A) (Scramlin et al., 2010). Actúan directamente a través de los receptores β adrenérgicos en el músculo esquelético y las membranas adiposas generando señales que controlan las actividades metabólicas en las células (Beermann y Dunshea, 2005).

La magnitud de estos cambios está influenciada por la dosis, la duración del consumo, el tipo y las especies (Beermann 1993, Moody, Hancock y Anderson 2000). Medicinalmente se han producido miles de análogos, algunos de los cuales han encontrado utilidad en la medicina humana y veterinaria, se han utilizado con éxito durante muchos años. Además, muchos de los agonistas β adrenérgicos son extremadamente potentes y químicamente estables (Convey et al., 1987).

Receptores adrenérgicos

Los receptores de membrana son macromoléculas proteicas que se ubican entre los fosfolípidos de la membrana generalmente sobresaliendo en el lado externo o interno de la misma y pueden estar ubicados en la membrana celular o intracelularmente. Ganong (2010) según este autor, estos receptores consisten en una proteína que atraviesa la membrana celular siete veces (Figura 2), formando tres asas intracelulares y tres extracelulares a los que se unen la adrenalina y la noradrenalina.

Figura 2. Modelo de un receptor β_2 agonista.



Johnson et al. 2014

Todos los receptores adrenérgicos pertenecen a la familia de receptores acoplados a la proteína G (GPCR) por sus siglas en inglés, G protein-coupled receptor. La cual comprende el mayor grupo de receptores celulares de superficie en los mamíferos y que abarcan más del 1% del genoma humano (Fredriksson et al., 2003).

Los receptores están además en estrecha relación con otros componentes intracelulares tales como la enzima adenilciclase, a la que activan para generar un cambio funcional en la célula. También pueden estar en contacto con canales iónicos los que como consecuencia de la interacción droga-receptor se abren produciendo la despolarización o hiperpolarización de la célula. En ocasiones la droga forma un complejo con proteínas bomba, como la bomba de sodio potasio ATPasa, la que resulta inhibida como consecuencia de la interacción. Así actúan los digitálicos y la bomba de Na-K-ATPasa sería el receptor farmacológico. Los receptores intracelulares se ubican en el

citoplasma celular o en mitocondrias o incluso en el núcleo de la célula. La presencia de receptores citosólicos se ha demostrado para las hormonas esteroideas como los glucocorticoides, estrógenos, andrógenos, etc. (Valsencia, 2000).

Estos receptores adrenérgicos se describieron por primera vez en 1948 cuando dos clases distintas de receptores se distinguían y clasificaban como receptores adrenérgicos α y β (Ahlquist, 1948). Este mismo autor sugirió que los receptores α estaban asociados con funciones excitatorias tales como la vasoconstricción y las contracciones uterinas, mientras que los receptores β se asociaban con funciones inhibitorias tales como vasodilatación e inhibición de la contracción del músculo uterino y bronquial. La sugerencia de Ahlquist se presentó aproximadamente 47 años después de que Takamine y Aldrich aislaran adrenalina de las glándulas suprarrenales en 1901 (Dakin, 1905).

Sin embargo, la idea de receptores potenciales que median la respuesta de un estímulo fue introducida por primera vez por Lewandowsky en 1899 y Langley en 1901 cuando el extracto suprarrenal fue capaz de provocar una respuesta después de la extirpación del ganglio cervical superior (Langley, 1905).

Los resultados condujeron a la conclusión de que los extractos de las glándulas suprarrenales actuaban directamente sobre el tejido de interés y no sobre las terminaciones nerviosas (Langley, 1905). Estos descubrimientos permitieron el desarrollo de fármacos capaces de provocar una respuesta a través de los receptores β - adrenérgicos. Los A β A difieren en potencia, ya que las células y los tejidos varían en cuanto la expresión y el tipo de R β A, y como consecuencia, sus efectos se asocian con la dosis y duración del tratamiento, el tipo de A β A y la especie a la que se administra (NRC, 1994; Moody et al., 2000).

Tipos de receptores adrenérgicos

Existen dos tipos de receptores α adrenérgicos ($R\alpha A$) y receptores β adrenérgicos ($R\beta A$), de los cuales se han encontrado seis subtipos de $R\alpha A$ y tres subtipos de $R\beta A$, localizados en diferentes proporciones en numerosos tejidos del organismo (Lynch y Ryall, 2008). Los conocimientos modernos de los receptores adrenérgicos se basan, aún hoy, en los trabajos originales de Ahlquist, quien en 1948 demostró la existencia de dos clases de receptores adrenérgicos, a los que denominó α y β , en base a la potencia de agentes agonistas.

En orden de potencia los receptores α , son activados con mayor sensibilidad por la noradrenalina, luego por la adrenalina, y finalmente por el isoproterenol. Los receptores β , por el contrario, son primariamente activados por el isoproterenol, luego por adrenalina, y finalmente con menos sensibilidad por la noradrenalina. Los receptores β , fueron a su vez subdivididos en β_1 (cardioselectivos), y β_2 (músculo liso) y últimamente también en β_3 , relacionados con el metabolismo lípido intracelular (Malgor, 2000).

Los $R\beta A$ están presentes en la mayoría de las células de mamíferos, pero la distribución de los subtipos y la proporción de cada uno varía entre los tejidos de una especie dada. La distribución del subtipo $R\beta A$ (Figura 3) también varía dentro de un tejido dado entre especies.

Finalmente, la secuencia de aminoácidos varía para un subtipo $R\beta A$ dado entre especies. Como consecuencia de la variación en la estructura y distribución de subtipos de receptores a través de tejidos y especies, la multitud de efectos fisiológicos controlados por $R\beta A$ el uso de varios agonistas diferentes, los mecanismos operativos para producir los efectos farmacológicos observados con la administración oral de los agonistas β adrenérgicos son complejos y difíciles de discernir (Mersmann, 1998).

Figura 3. Distribución de los subtipos receptores β Adrenérgicos.

| Especie | Tejido/Órgano | Abundancia del subtipo RA-β |
|----------------|-----------------------------|---|
| Rata | Corazón | >90% β_1 |
| | Músculo esquelético, pulmón | >85% β_2 |
| | Tejido adiposo | >90% β_3 |
| Cerdo | Corazón | >65% β_1 |
| | Pulmón | 67% β_1 |
| | Tejido adiposo | 73% β_1 , 20% β_2 , 7% β_3 |
| Humano | Pulmón | 27% β_1 |
| | Hígado | 20% β_1 |
| | Tejido adiposo | 35% β_1 , 65% β_2 |
| Ganado | Musculo esquelético | >99% β_2 |
| | Tejido adiposo | >90% β_2 |

Mills y Mersmann, (1995); Mersmann, (1998).

Receptores α adrenérgicos

Los RaA se subdividen en dos familias: α_1 con subtipos: α_1A , α_1B y α_1D y α_2 con subtipos: α_2A , α_2B y α_2C (Lynch y Ryall, 2008). Los α_1 se han localizado en vasos sanguíneos, músculo liso y corazón (Strosberg, 1993) y poseen efectos sobre la vasoconstricción de arteriolas, contracción del miometrio, regulación de la presión sanguínea y adaptación cardiaca al estrés (Lynch y Ryall, 2008). Los receptores α_2 se han localizado en la porción pre-sináptica, con un efecto auto-inhibitorio de la liberación de noradrenalina (MacHadley, 1988; Cardinali y Dvorkin, 1999), en el sistema nervioso central y con localización post-sináptica, en vasos sanguíneos, páncreas, plaquetas; poseen un papel importante en la liberación de neurotransmisores, el desempeño cardiovascular y la respuesta a la sedación (anestesia y analgesia), con un efecto preponderante en la constricción de arterillas pre-capilares (Lynch y Ryall, 2008).

2. Receptores adrenérgicos- β

Se han encontrado y clonado tres subtipos de RA- β , denominados: β_1 , β_2 , β_3 , los cuales se encuentran presentes en la mayoría de las células de los mamíferos, aunque la distribución de los subtipos y sus proporciones varían entre los tejidos de cada especie (Mersmann, 2002). El receptor β es un receptor que forma parte de una numerosa familia de receptores de membrana para hormonas, neurotransmisores, autacoides y drogas. Como otros receptores de membrana, los beta adrenérgicos, se encuentran ligados a proteínas reguladoras fijadoras de GTP llamadas genéricamente proteínas G. Los R β A son de naturaleza proteica (glucoproteínas integrales de la membrana celular), su secuencia de aminoácidos ha sido determinada y sus genes clonados. La homología de los tres subtipos de receptores β adrenérgicos entre especies es de 45-60%, mientras la homología entre especies para cada subtipo es mayor al 70%; además, la localización de estos receptores está muy relacionada con los efectos que éstos inducen (Mersmann, 2002).

Receptor β_1 adrenérgico

Se han encontrado que receptores β_1 son postsinápticos, pero pueden hallarse pre-sinápticos y están localizados en el corazón, en plaquetas y glándulas salivales. Su activación ocasiona incrementos en la fuerza de contracción y en la frecuencia cardiaca, agregación plaquetaria y secreción de amilasa de las glándulas salivales. Si se encuentra en la porción pre-sináptica, al activarse ocasiona un incremento en la liberación de noradrenalina (Norman, 1997). El receptor β_1 , es un monómero proteico de 447 aminoácidos y un peso molecular de 65.000 daltons. En algunas especies, esta molécula da origen a un componente activo de menor peso molecular (43.000 daltons). Se ha demostrado la presencia de puentes de disulfuro, esenciales para el mantenimiento de la capacidad de enlace químico con los agonistas (Malgor, 2000).

Receptor β_2 adrenérgico

Los receptores β_2 , también son post-sinápticos y están localizados en vasos sanguíneos, bronquios, tracto gastro-intestinal, músculo esquelético, hígado y células cebadas; su activación genera vasodilatación, bronco dilatación, disminución de la motilidad y tono gástrico e intestinal, induce relajación de la vesícula y ductos biliares, provoca relajación del miometrio, induce glucógenolisis en hígado, mientras que en páncreas induce la liberación de insulina y glucagón (Lynch y Ryall, 2008). El receptor β_2 , es un dímero compuesto por subunidades de naturaleza proteica. Posee en total 413 aminoácidos y un peso molecular de 90. 000 daltons. Estos receptores son activados selectivamente por agentes como el salbutamol, terbutalina, clenbuterol, fenoterol, procaterol, y otros (Malgor, 2000).

Receptor β_3 adrenérgico

Los receptores β_3 se han encontrado principalmente en ratas en el tejido adiposo y se ha encontrado RNAm en el músculo esquelético, hígado e íleon. En experimentos recientes se ha encontrado RNAm de este receptor en cerebelo, hipocampo y cuerpo estriado, así mismo se ha reportado en el estómago, colon e íleon. Estos receptores al ser activados ocasionan lipólisis y termogénesis, y reducen el consumo voluntario e incluso puede tener efectos antidepressivos (Norman, 1997). Ha sido identificado plenamente, aislado y purificado recientemente. Los receptores β_3 poseen 402 aminoácidos. Su activación estimula a lipasas específicas como la triglicéridolipasa, para inducir lipólisis y elevación de la lipemia. Los tres subtipos de receptores β , han sido purificados, su secuencia de aminoácidos determinada y sus genes clonados a partir de material humano (Malgor, 2000).

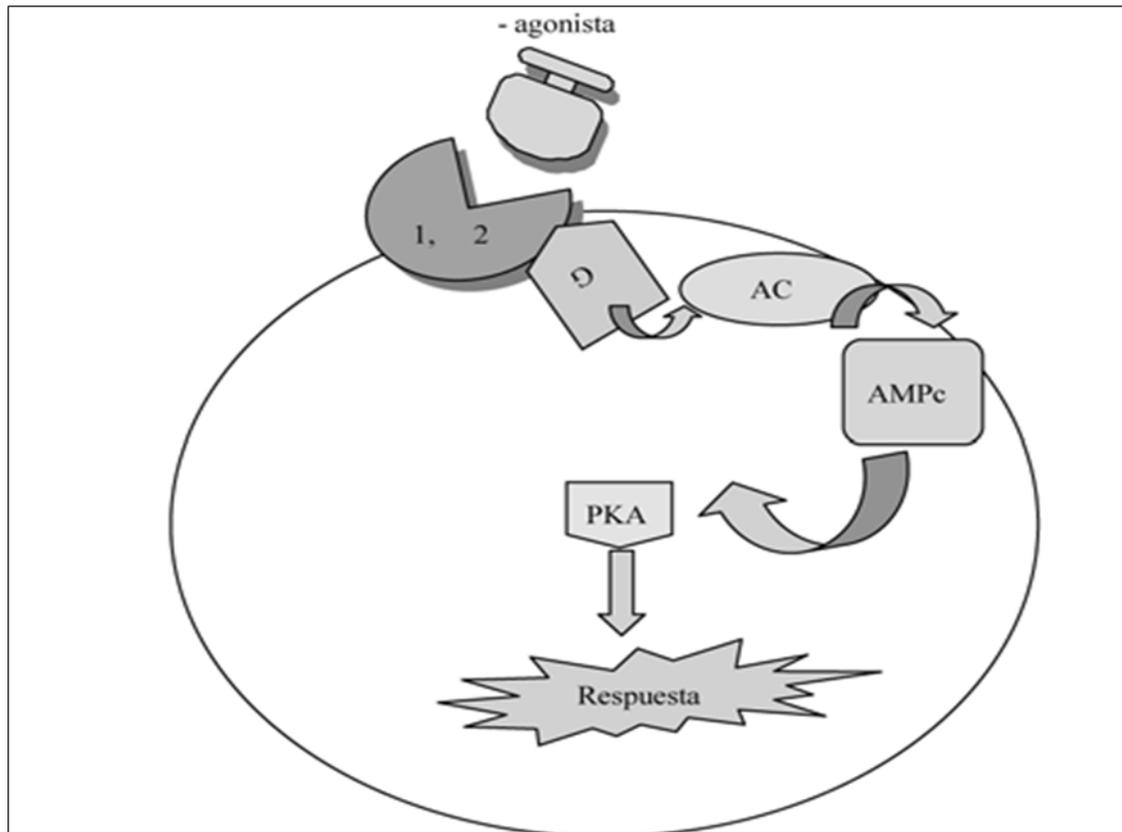
Se ha reportado que en tejido muscular y adiposo de bovinos y ovinos predominan los receptores β_2 (Mersmann, 1998; Birkelo, 2003; Mills et al. 2003), mientras que en roedores el principal R β A en tejido adiposo es el β_3

(Mersmann, 2002). Por ejemplo, en ovinos los receptores β_1 y β_2 coexisten en el bíceps posterior del animal y en el área del músculo *Longissimus dorsi* (Koochmaraie et al., 1991; Ekpe et al., 2000).

Mecanismo de acción de los agonistas β -adrenérgicos ($A\beta A$) o fenetanolaminas

El mecanismo de acción (Figura 4) de los $A\beta A$ se da mediante el acoplamiento a las isoformas de proteína G α s, lo cual activa simultáneamente los procesos de activación e inhibición (Lynch y Ryall, 2008). La formación del complejo agonista-receptor, con la intervención de la proteína G reguladora de nucleótidos de guanina produce la activación de la enzima adenilciclasa y en consecuencia incremento del AMPc intracelular. El AMPc es un segundo mensajero que se ha originado a consecuencia de la interacción del agonista con el receptor. Una vez formado el AMPc actúa intracelularmente estimulando proteinkinasa específicas dependientes del mismo. Estas enzimas y otras proteínas ocasionan el cambio del funcionalismo celular y el efecto farmacológico correspondiente (Mersmann, 1998; Ferguson, 2001).

Figura 4. Principales receptores β -adrenérgicos (β_1 , β_2) con su respectivo sistema transductor (proteína G); su efector primario (enzima adenilciclase, AC); segundo mensajero (Adenosin Monofosfato cíclico, AMPc); y su efector secundario (proteinkinasa, PKA).



(Mersmann, 1998; Ferguson, 2001)

La interacción agonista-receptor puede también causar la activación de otros segundos mensajeros, actualmente bien definidos, como el inositol- 1, 4,5-trifosfato (IP3) y el diacilglicerol (DAG). Esto ocurre con la activación del receptor adrenérgico alfa-1, es así como la unión del agonista con el receptor alfa-1, con la intervención de la proteína G reguladora, produce la activación de la enzima fosfolipasa C dando origen a los segundos mensajeros mencionados. El IP3 es un segundo mensajero movilizador de calcio intracelular, principalmente del retículo endoplasmático lo que provoca en general un incremento del calcio citosólico y se estimularían así funciones

celulares dependientes del calcio, la activación de calmodulinas y otras enzimas. El DAG también activa proteinkinasa que promueven fosforilaciones de otras proteínas específicas, como enzimas, proteínas reguladoras ligadas a canales iónicos, etc. Como consecuencia de la acción del primer mensajero y la intervención de la proteína G se desarrolla la respuesta celular correspondiente, como puede ser la contracción o relajación de un músculo liso, estímulo o inhibición de secreciones celulares endocrinas o exocrinas, movilización de hormonas y autocoides (Valsencia, 2000).

Su acción a través de los receptores β conduce indirectamente a la disminución de la lipogénesis (síntesis de grasa y almacenamiento) y el aumento lipólisis (movilización de la grasa y la hidrólisis) acompañada por un profundo y repartición rápida de los nutrientes de la grasa a la proteína, en particular el clorhidrato de zilpaterol (Lean et al., 2014).

2.10.1 Mecanismo de acción en tejido adiposo

Los A β A aumentan marcadamente el metabolismo degradativo de los lípidos en el adipocito, por lo tanto, impiden y reducen la deposición de grasa (Mersmann, 1998; 2002; Van Hoof et al., 2005). El aumento en el catabolismo y disminución en el anabolismo ocasionan una baja deposición de tejido graso (Mersmann, 2002; Birkelo, 2003). La activación de los receptores causa un aumento en el AMPc, el cual activa a la proteinkinasa A, está a su vez fosforila a la hormona sensible a la lipasa. La lipasa fosforilada que degrada triacilglicéridos en glicerol y ácidos grasos, es la forma activa que inicia la lipólisis (Mersmann, 2002).

Los ácidos grasos son producidos y exportados del adipocito para ser usados como fuentes oxidativas por otros tejidos. La síntesis y la esterificación de ácidos grasos dentro del triacilglicerol, que es la primera molécula energética almacenada en el adipocito, ambos procesos son inhibidos por los A β A. Por lo tanto, un aumento en el catabolismo (lipólisis) y una reducción en

el anabolismo (lipogénesis) de los lípidos en el adiposito conducirá a una hipertrofia reducida del adiposito y en consecuencia a una reducción del depósito de grasa en la canal (Smith, 1998; Mersmann, 1998). Sin embargo, se han indicado algunos A β A en adipositos de determinados animales, los cuales no han tenido efecto alguno (Mills y Mersmann, 1995).

2.10.2 Mecanismo de acción en tejido muscular

En condiciones fisiológicas el crecimiento del músculo esquelético es el resultado primario de una hipertrofia y se reconoce que un aumento de la síntesis proteica muscular y una disminución en la degradación de proteína muscular o una combinación de ambas producen aumento de la masa muscular. Este puede incrementar el flujo sanguíneo a ciertas regiones del cuerpo, lo cual permite el proceso de hipertrofia en el músculo esquelético al transportar mayores cantidades de sustratos y fuentes de energía para la síntesis de proteína. Los A β A aumentan la perfusión sanguínea hacia el músculo, así como una mayor disponibilidad de energía y aminoácidos, en consecuencia aumenta la síntesis y retención de proteína que favorece la hipertrofia muscular, principalmente de los músculos del cuarto trasero del animal (Li et al., 2000; Ekpe et al., 2000; Castellanos et al., 2006).

Los efectos anabólicos de los agonistas β adrenérgicos en el músculo incluyen la hipertrofia de las fibras musculares, los cambios en la frecuencia del tipo de fibra muscular y las tasas diferenciales de ARN muscular, ADN y acreción de proteínas en general, el aumento de la hipertrofia de las fibras de tipo II explica el aumento de la masa muscular sin ningún cambio cuantitativo en la longitud del músculo (Berrmann, 2002). En el músculo, además de la hipertrofia, ocurren cambios en el tipo de fibra muscular, también hay cambios en la proporción de ARN de transcripción para proteínas musculares como la miosina y actina (Miller et al., 1988).

El tratamiento con compuestos A β A provoca hipertrofia muscular, pero cada músculo responde de acuerdo a la proporción de fibras musculares que posee (Mersmann, 1998; Beermann, 2002). Acorde con NRC (1994), la hipertrofia muscular es más evidente en las fibras musculares tipo II (contracción rápida, o mixtas glicolíticas oxidativas) comparada con la ocurrida en las fibras tipo I (contracción lenta, oxidativas). Se sabe además que los A β A inducen una mayor incorporación de aminoácidos circulantes (Byrem et al., 1998) con aumentos en las concentraciones de RNA para la síntesis de proteína (Koohmaraie et al., 1991; O'Connor et al., 1991), aunque sin incrementos en el DNA total (Beermann et al., 1987), lo que indica que la hipertrofia muscular no ocurre por proliferación e incorporación de las células satélite hacia la fibra muscular (Beermann, 2002).

Agonistas β -adrenérgicos más utilizados en producción de animal

En producción de animal, los A β A que mayormente se han estudiado en diferentes investigaciones son: cimaterol, clenbuterol, L-644-969, ractopamina, salbutamol y zilpaterol, los cuales son administrados por medio de la dieta a los animales. Son una clase general de compuestos y aunque las comparaciones entre los estudios son difíciles de realizar debido a las diferencias en los compuestos estudiados sobre dosis, duración y respuesta medida, un resumen los datos disponibles sobre todos los compuestos muestran que los bovinos y ovinos dan respuestas sustancialmente mayores a fenetanolaminas que los cerdos, con la respuesta más pequeña en pollos (Moody et al., 2000).

Los A β A autorizados en México como aditivos para uso pecuario y de uso en bovinos de engorda son el clorhidrato de zilpaterol (Zilmax) y el clorhidrato de ractopamina (Optaflexx). Ambos tienen la característica de rápida eliminación y baja residualidad cuando estos son suspendidos. Ambos pertenecen al grupo de las fenetanolaminas. A diferencia de ellos, el clorhidrato de clenbuterol tiene una actividad prolongada y por lo tanto una alta

residualidad, con eliminación mucho más lenta que los anteriores, representando alta toxicidad para utilizarlo como aditivo (Valladares et al., 2013 b, c). En ovinos y bovinos se ha observado que aumenta el peso de los músculos en 40%, y que la magnitud de la respuesta varía dependiendo del AβA suministrado, así como de la influencia de factores como la especie, la raza, la edad, el sexo y dieta (Mersmann, 1998).

Clorhidrato de zilpaterol

El clorhidrato de zilpaterol es un agonista β adrenérgico con marca comercial (Zilmax®), teniendo como fórmula molecular $C_{14}H_{19}N_3O_2$ con un peso molecular 297.56 g de clorhidrato de zilpaterol, y 261.113 g de base libre zilpaterol. Es un compuesto muy soluble en agua y en otros medios acuosos (alrededor de 50% de producto disuelto) a diferentes valores de pH (1-10). Es sólo ligeramente soluble en metanol (aproximadamente 3%) y prácticamente insoluble en la mayoría de los disolventes orgánicos (< 0.1%), tales como etanol, acetona, acetato de etilo, éter isopropílico, hexano, tolueno y cloroformo. Desde mediados de la década de 1980 se han generado datos para definir los efectos fisiológicos y los parámetros necesarios para optimizar su respuesta. Es un compuesto fabricado por la empresa Hoechst Roussel Vet (Moody et al., 2000).

Este producto se administra por vía oral, es muy utilizado para el ganado en la fase de finalización, está disponible comercialmente en varios países. El uso de Zilmax® fue registrado por primera vez en Sudáfrica, sin embargo, se han usado en diferentes países como Colombia, Costa Rica, República Dominicana, Ecuador, Guatemala, Honduras, México, Nicaragua, Panamá y Perú. Para la autorización de comercialización para Zilmax® ha sido obtenida en Brasil, Canadá, Kazajstán y los Estados Unidos de América. Los certificados de importación han sido recientemente concedida para el uso de Zilmax® en el Líbano y Pakistán, mientras que los procedimientos de registro están

actualmente en curso en Australia, Indonesia y Taiwán (Strydom, 2016; FAO, 2013).

Estas múltiples aprobaciones en varios países indican la aceptación internacional de este producto para mejorar crecimiento y la eficiencia de ganado de carne. Se puede suplementar al ganado durante los últimos 20 a 40 días de la fase de la finalización en la engorda, observándose un aumento de la tasa de ganancia de peso y mejorando la eficiencia en el ganado (Delmore et al., 2010).

La formulación comercial de clorhidrato de zilpaterol, se compone de 4,8% clorhidrato de zilpaterol como ingrediente activo, 8% de aceite de ricino polioxil 35, 4,3% de povidona (solución acuosa al 40%) 30 y 82.9% de olote de maíz. Zilmax® se utiliza para aumentar la tasa de ganancia de peso corporal, mejorar la eficiencia de la alimentación, y aumentar magro de la canal de ganado en finalización. Se debe mezclar con el alimento a un nivel de 7.5 mg/kg en base a materia seca del 90%. Este nivel en la alimentación está diseñado para tratar a los animales con aproximadamente 0.15 mg de clorhidrato de zilpaterol/kg de peso corporal o 60-90 mg de clorhidrato de zilpaterol por animal por día. El producto Zilmax® no está permitido para su uso en el ganado lechero. El clorhidrato de zilpaterol se absorbe fácilmente y el compuesto parental y los metabolitos se eliminan fácilmente, principalmente en la orina (80% en el ganado bovino, 85% en los cerdos y 50% en ratas), y el resto en las heces (FAO, 2013).

Varios estudios demostraron que la inclusión de clorhidrato de zilpaterol (Aguilera- Soto et al., 2008; Estrada-Angulo et al., 2008; Robles-Estrada et al., 2009a; Carlos López-et al., 2010; Mondragón et al., 2010) ha mejorado algunas variables de comportamiento productivo como la ganancia diaria de peso eficiencia alimenticia y el consumo.

Mondragon et al. (2010), con la finalidad de evaluar el comportamiento productivo y características de la canal utilizaron 28 ovinos machos

Rambouillet con un peso vivo promedio de 32.79 ± 2.6 kg, los cuales fueron alojados en jaulas individuales en un experimento con una duración de 30 días. Se utilizaron cuatro tratamientos con diferentes dosis de clorhidrato de zilpaterol (0, 5.3, 10.6, 15.9 mg/kg) en la dieta. Se observaron efectos sobre la ganancia diaria de peso, el consumo de alimento y la conversión alimenticia ($P \leq 0.05$). Aunque el peso vivo final y el consumo no fueron afectados con la suplementación de zilpaterol, la ganancia y la conversión alimenticia se mejoró linealmente ($P < 0.05$) en respuesta a la suplementación de zilpaterol.

Cuadro 1. Efectos del clorhidrato de zilpaterol sobre rendimiento, conversión y consumo de alimento de corderos en finalización.

| Variables | Tratamientos, mg/kg de PV | | | |
|------------------------|---------------------------|-------|-------|-------|
| | 0.0 | 5.3 | 10.6 | 15.9 |
| Peso inicial, kg | 33.0 | 33.2 | 32.0 | 32.7 |
| Peso final, kg | 41.4 | 41.8 | 40.6 | 42.1 |
| Consumo, g/d | 1.2 | 1.1 | 1.1 | 1.1 |
| Ganancia de peso g/d | 0.280 | 0.286 | 0.286 | 0.313 |
| Conversión alimenticia | 4.3 | 3.8 | 3.8 | 3.5 |

Estrada-Angulo et al. (2008), probaron cuatro niveles de clorhidrato de zilpaterol (Zilmax®) (0, 0.15, 0.20 y 0.25 mg/kg PV/día) durante 32 días con 48 ovinos Pelibuey x Katahdin con un peso vivo inicial de 38.80 ± 0.67 kg. La suplementación de zilpaterol no influyó sobre el peso final, sin embargo, los ovinos tratados con zilpaterol tendieron a ganar peso ($P= 0.07$) en comparación con el testigo (210 vs 247 g/día). Al mismo tiempo, la ganancia/consumo fue mayor ($P = 0.03$) para los animales tratados (0.222 vs 0.256).

Cuadro 2. Efecto del nivel de suplementación de clorhidrato de zilpaterol en la respuesta productiva de ovinos en finalización.

| Variables | Tratamientos, mg/kg de PV | | | |
|------------------------|---------------------------|------|------|------|
| | 0.0 | 0.15 | 0.20 | 0.25 |
| Peso inicial, kg | 38.7 | 38.8 | 38.9 | 38.7 |
| Peso final, kg | 45.6 | 46.5 | 47.5 | 46.7 |
| Ganancia de peso g/d | 210 | 234 | 263 | 244 |
| Eficiencia alimenticia | 0.22 | 0.24 | 0.26 | 0.25 |

Macías-Cruz et al. (2013), evaluaron el efecto del clorhidrato de zilpaterol (Zilmax®) sobre el comportamiento productivo y algunas características de canal de corderas en épocas de primavera y verano bajo condiciones áridas del noroeste de México. Se utilizaron 44 corderas Dorper x Pelibuey, 24 en primavera y 20 en verano. Las corderas empleadas en primavera presentaban un peso vivo promedio de 24.12 ± 0.6 kg y las empleadas en verano de 25.00 ± 0.83 kg ambos grupos con una edad promedio de 4 meses.

En cada época, fueron colocadas en corraletas individuales y divididas en dos grupos para ser alimentadas con dos tratamientos 1) sin clorhidrato de zilpaterol SCZ; 2) con clorhidrato de zilpaterol CCZ (0.10 mg/animal/día) durante 32 días. La interacción tratamiento x época afectó ($P < 0.05$) el peso final, la GDP y la eficiencia alimenticia de las corderas. En primavera, el peso final (32.38 ± 0.81 vs 34.52 ± 0.81 kg) y la GDP (243 ± 14 vs 305 ± 14 g) fueron mayores ($P < 0.05$) en corderas tratadas con clorhidrato de zilpaterol (CCZ), que en corderas sin clorhidrato de zilpaterol (SCZ), pero en verano fueron similares (peso final = 31.73 ± 0.81 kg y GDP = 198 ± 14 g).

En general, el consumo diario de MS fue similar ($P > 0.05$) entre corderas alimentadas con o sin clorhidrato de zilpaterol. También se observó que en verano las corderas consumieron menos ($P < 0.01$) alimento que en

primavera, lo cual se atribuyó a las altas temperaturas registradas en verano durante el experimento. La interacción tratamiento x época también afectó la eficiencia alimenticia, observándose en primavera mayor ($P < 0.05$) eficiencia en corderas con clorhidrato de zilpaterol (250 ± 11 g/kg de MS) que en las no tratadas (200 ± 11 g/kg de MS), y en verano no se detectaron diferencias ($P > 0.05$) entre tratamientos (CCZ= 176 ± 11 g/kg de MS y SCZ= 183 ± 11 g/kg de MS).

Cuadro 3. Efecto de época del año y del tratamiento con zilpaterol sobre el comportamiento productivo en corral de corderas de pelo.

| variable | Tratamientos | | Periodo | |
|-----------|--------------|-------|-----------|--------|
| | SCZ | CCZ | Primavera | Verano |
| PI, kg | 24.54 | 24.56 | 24.12 | 24.98 |
| PF, kg | 32.24 | 32.94 | 33.45 | 31.73 |
| GDP | 226 | 246 | 274 | 198 |
| CMO, kg/d | 1.17 | 1.15 | 1.21 | 1.11 |
| EA g/kg | 191 | 213 | 225 | 179 |

2.11.2 Clorhidrato de ractopamina

La ractopamina es el único producto de su naturaleza aprobado por la oficina de administración de drogas y alimentos (FDA) y por el centro de Medicina Veterinaria (CVM) de los EEUU para el uso en cerdos, no produce efecto en la salud humana ni sobre las características de la carne como sabor, olor, consistencia o jugosidad (Elanco Animal Health, 2000). Es un fármaco que es usado como aditivo alimenticio para promover el crecimiento de los cerdos, especialmente de su masa muscular. Su principal forma química es el clorhidrato ractopamina (García, 2002). La ractopamina fue desarrollada por una compañía farmacéutica norteamericana, Elanco Animal Health, un departamento de Eli Lilly and Company.

Se usa en la alimentación de cerdos, vacas y pavos para mejorar “la eficacia alimentaria” y aumentar “el contenido magro” en la carne. se proporciona en los últimos 28 a 42 d de la etapa de finalización, incrementa la ganancia diaria de peso, mejora la conversión alimenticia, incrementa el rendimiento de carne manteniendo el sabor natural, la suavidad y la jugosidad de la carne y su nombre comercial es Optaflexx® 100. La Agencia de Normas Alimentarias (FSA) y el Codex Alimentarius, no han llegado aún a un consenso sobre el nivel máximo residual (MRL) de Ractopamina (Muller, 2000).

La ractopamina es una pequeña molécula orgánica clasificada por su estructura química como fenetanolamina. Funciona como un agonista β -adrenérgico, estimulando los receptores beta a nivel de la membrana celular, los cuales están presentes tanto en el músculo esquelético como en el tejido adiposo y son los encargados de modificar las características de la canal sin requerir tiempo de retiro antes del sacrificio (Muller, 2000).

Los residuos de RAC son eliminados mucho más rápido por la ausencia del cloro en grupo cíclico que facilita su biotransformación y excreción. Se ha calculado que en sólo 24-48 h se reducen las concentraciones de ractopamina y metabolitos a niveles inferiores a la ingesta diaria admisible, siendo la conjugación glucoronida la principal forma de biotransformación (Sumano et al., 2002). La FDA ha establecido un tiempo de retiro de cero días en virtud del nivel de no efecto (NOEL) tan alto que se ha derivado de estudios de toxicidad (Sumano et al., 2002).

Aunque las comparaciones entre estudios son difíciles de realizar debido a las diferencias en compuestos estudiados, dosis, duración y variables de respuestas, una recopilación de los datos disponibles sobre fenetolonaminas en los bovinos y ovinos 18 presentan respuestas sustancialmente mejores que cerdos, y con la menores respuestas en pollos (Moody et al., 2000).

Las menores respuestas en pollos pueden deberse a la intensiva selección para la tasa de crecimiento en pollos, los que da un menor potencial

de mejora de la fenetolonaminas, o quizás debido a especie diferentes en receptores β -adrenérgicos que son las estructuras celulares sobre las cuales reaccionan las fenetolonaminas (Mersmann, 1998).

Según Moody et al. (2000), la base de la diferencia en la respuesta entre fenetolonaminas podría deberse a la especificidad de un compuesto en particular para los receptores adrenérgicos (β 1 vs β 2 selectivamente), por ejemplo el β 2-selectiva fenetolonaminas son particularmente efectivos en ovinos y caprinos, pero con menor efectividad en cerdos. La β 1-selectiva fenetolonaminas es menos efectiva en rumiantes, pero su administración en cerdos ha dado consistentes incrementos tanto en la ganancia de peso como en las características magras de la canal.

Clorhidrato de clenbuterol

El clorhidrato de clenbuterol (CCL) es un aditivo sintético perteneciente a una clase de medicamentos análogos fisiológicamente a la adrenalina. Químicamente se describe como polvo blanco, anhidro, muy soluble en agua y altamente estable a temperatura ambiente, su punto de fusión es de 174 a 175.5 °C. Es un derivado sintético perteneciente a una clase de medicamentos análogos fisiológicamente a la adrenalina, tiene la capacidad de interactuar con receptores adrenérgicos, generalmente del tipo β 2 (Ishikawa, 2009; Mersman, 1998; Valladares et al. 2013 a y 2014 a).

Posee una vida media de acción prolongada, con la particularidad de poder almacenarse en hígado y riñón. Se metaboliza por medio de reacciones de N-oxidación en hidroxyclenbuterol y conjugados glucorónicos (Boato, 2000; Dimaano, 2008; Valladares et al., 2013a). En los últimos años en países europeos (Francia, Italia, Portugal, España) y en China se han reportado intoxicaciones masivas, dadas por el uso del CCL, el cual es una sustancia β agonista (compuesto farmacológicamente activo que actúa mejorando la retención de compuestos nitrogenados, es un agente químico que desvía la

energía y los nutrientes de los alimentos y de las reservas de grasa del animal hacia la síntesis proteica e incorporación muscular) en la alimentación del ganado de engorda, incrementa el peso del animal debido al aumento en la masa muscular y de esta manera se obtienen canales con un bajo contenido de grasa (Barbosa et al. 2005;Brambilla, 2000;Carrola et al. 2003;Ramos et al. 2009).

Dentro de los muchos aditivos alimenticios utilizados en la alimentación animal (especies para abasto: bovinos, cerdos, ovinos y aves), encontramos al clorhidrato de clenbuterol, el cual a dosis de diez veces superiores a la terapéutica presenta una acción anabólica, favoreciendo la síntesis de proteína y disminuyendo la grasa. Para los agonistas β adrenérgicos, las sustituciones en el anillo aromático son importantes para obtener una actividad biológica definida. Cuando los OH son sustituidos por un halógeno como en el caso del clenbuterol (cloro), se evita la biotransformación por las enzimas COMT (catecol-O-metiltransferasas) a nivel tisular y se hace lenta la biotransformación hepática. Al mismo tiempo la presencia de cloro lo hace más liposoluble que sus análogos, y, por ende, tiende a difundir más en los tejidos y en la grasa +animal (Boato, 2000;Mersman, 1998;Valladares et al., 2014b).

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

En bovinos a dosis bajas (consideradas como promotoras del rendimiento productivo), el clenbuterol induce un aumento de la presión sanguínea, incremento transitorio de la frecuencia cardiaca durante 24 horas aproximadamente, incremento de la tasa metabólica, así como un aumento de la tasa de cojeras. No se tienen documentados los efectos de una sobredosis en esta especie, pero no deben diferir de lo anterior más que en su magnitud. A dosis promotoras de la producción o superiores, el problema del uso ilegal se centra mayormente en los riesgos que representa para el consumidor la ingesta de productos de origen animal contaminados con éste (Hoffman et al. 2001;Mazzanti et al. 2003).

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

En salud pública el problema potencial se debe a una cuestión de la concentración de éste en los alimentos ingeridos y no a una toxicidad genómica acumulable. Los efectos derivados de la ingesta del productos contaminados con CCL, son el adormecimiento de las manos, temblores musculares, nerviosismo, dolor de cabeza y musculares.

En sobredosis agudas extremas, no derivadas de la ingesta de productos con residuos sino producto de una sobredosis accidental de productos farmacéuticos de la línea humana que contienen clenbuterol, se acentúa la taquicardia, el adormecimiento, el nerviosismo, los temblores y puede presentarse necrosis del miocardio por disminución de la perfusión generada por el acortamiento de la diástole, etapa en la que se lleva a cabo la

irrigación del miocardio por las coronarias (Barry y Graham, 2013;Ke et al., 2013).

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

El gobierno de México desde el 1999 emitió la Norma Oficial Mexicana NOM- 061-ZOO-1999, mediante la cual se prohibió su empleo en el país (SAGARPA, 2000). No obstante su prohibición, se han presentado casos de intoxicación. La Comisión Federal para la Protección contra Riesgos Sanitarios de la Secretaría de Salud informó de 136 personas afectadas por consumir carne y vísceras de animales alimentados con CCL. Los casos se concentraron en siete estados del país y en el D. F. (Jiménez et al., 2011).

HIPOTESIS

El tiempo de suplementación de clorhidrato de zilpaterol afecta el comportamiento productivo de corderos en finalización

IV. OBJETIVO GENERAL

Evaluar el efecto de tiempo de suplementación de clorhidrato de zilpaterol sobre comportamiento productivo de corderos en finalización.

MATERIALES y MÉTODOS

Ubicación

El experimento se llevó a cabo en las instalaciones de producción ovina del Instituto de Investigaciones en Ciencias Veterinarias de la Universidad Autónoma de Baja California, localizadas a 10 km al sur de la ciudad de Mexicali, con ubicación geográfica de 32° 24' 27.71" Latitud Norte y 115° 23' 03.68" Longitud Oeste. El clima es considerado BWh seco desértico, según la clasificación climática de Köppen-Geiger. La temperatura media anual es de 18 a 19 °C. Las temperaturas más altas, mayores de 30°C, se presentan en los meses de mayo a septiembre y la más baja, alrededor de 5°C, en el mes de enero. En la ciudad de Mexicali se han registrado temperaturas máximas extremas de hasta 45°C entre los meses de julio y agosto. Las lluvias son muy escasas, alrededor de 200 mm de precipitación total anual (INEGI, 2016).

Manejo en la adaptación de los animales y características de las instalaciones

Se utilizaron 40 corderos machos raza Katahdin x Dorper, de un peso promedio de 30 kg y 7 meses de edad aproximadamente. Se llevó a cabo una prueba de comportamiento productivo para medir las variables de peso final, ganancia diaria de peso, consumo de alimento y conversión alimenticia. La prueba se dividió en un período de 2 semanas de adaptación y otro de 30 días para las mediciones de las variables y 3 días de retiro del producto. Para la prueba se utilizaron 4 tratamientos; TO: Control (Sin clorhidrato de zilpaterol); 2) T10: Suplementación de clorhidrato de zilpaterol los últimos 10 días de finalización; 3) T20: Suplementación de clorhidrato de zilpaterol los últimos 20 días de finalización; T30: Suplementación de clorhidrato de zilpaterol los últimos 30 días de finalización. El producto utilizado fue clorhidrato de zilpaterol (Zilmax® Intervet/Schering-Plough, México), con la dosis de 10 mg/animal/día (10 repeticiones por tratamiento).

Para el periodo de adaptación se utilizó una dieta integral a base de maíz, los animales fueron identificados individualmente, aretados, pesados y desparasitados con ivermectina 0.5 ml/S.C. La preparación de las dietas fue cada dos semanas. El consumo de alimento fue *ad libitum*; se les asignó una cantidad inicial como consumo de alimento el 3.5% de su peso vivo de los ovinos, este porcentaje se fue ajustando en función del sobrante de alimento del día anterior (máximo de 5 %), 40 % de la cantidad total del alimento diario se sirvió por la mañana, el 60 % restante fue servido por la tarde. El alimento se ofreció en dos horarios (8:00 y 16:00 h), las dietas experimentales se muestran en el Cuadro 4. Los animales se alojaron en corraletas metálicas de 2 m largo x 1 m ancho, adaptadas con comederos de cubeta y bebederos de plástico con llenado automático.

Cuadro 4. Ingredientes y composición química de las dietas.

| | Tratamientos ¹ | | | |
|---|---------------------------|-------|-------|-------|
| | T0 | T10 | T20 | T30 |
| Ingredientes, % | | | | |
| Maíz hojuela | 46.00 | 46.00 | 46.00 | 46.00 |
| Heno de alfalfa | 26.50 | 26.50 | 26.50 | 26.50 |
| DDGs ² | 20.00 | 20.00 | 20.00 | 20.00 |
| Melaza | 6.00 | 6.00 | 6.00 | 6.00 |
| CZ, mg/animal/d | 0.00 | 10.00 | 10.00 | 10.00 |
| Minerales | 1.50 | 1.50 | 1.50 | 1.50 |
| Análisis de composición nutrimental, % en base a Materia Seca | | | | |
| Materia Seca | 88.96 | 88.96 | 88.96 | 88.96 |
| EM (Mcal/kg) | 2.98 | 2.98 | 2.98 | 2.98 |
| Extracto etereo | 4.89 | 4.89 | 4.89 | 4.89 |
| Proteína cruda | 15.78 | 15.78 | 15.78 | 15.78 |
| Fibra detergente neutra | 12.48 | 12.48 | 12.48 | 12.48 |
| Fibra detergente ácida | 4.84 | 4.84 | 4.84 | 4.84 |
| Ca | 0.85 | 0.85 | 0.85 | 0.85 |
| P | 0.68 | 0.68 | 0.68 | 0.68 |

Análisis estadístico

Se realizó análisis de varianza bajo Diseño de Bloques Completos al Azar mediante el procedimiento PROC MIXED (SAS Institute Inc, Cary, NC), una prueba de polinomios ortogonales y una de contrastes ortogonales para comparar el efecto entre control y suplementados. El bloque fue el peso vivo al inicio del experimento y se fijó un nivel de alfa igual o menor a 0.05 para aceptar diferencia estadística entre tratamientos.

RESULTADOS Y DISCUSIÓN

En el Cuadro 5 se muestran los resultados del experimento. Se observó diferencia significativa al comparar el control vs tratamientos ($P = 0.002$), además de un efecto lineal en respuesta al incremento de días de administración de clorhidrato de zilpaterol ($P = 0.002$) sobre la variable de peso vivo final (39.63 kg vs 41.37, 42.25 y 42.34 kg). Resultados similares fueron reportados por Avendaño-Reyes et al. (2011), al utilizar veinticuatro corderos machos de raza Dorper x Pelibuey, con un peso inicial un promedio de 25 kg en una prueba con una duración de 32 días, observaron efecto sobre peso final (34.5 vs 38.4 kg) en respuesta a la suplementación de clorhidrato de zilpaterol a una dosis de 10 mg/animal /día. Resultados similares fueron reportados por Robles-Estrada et al. (2009), quienes utilizaron cuarenta ovinos machos de un peso promedio de 37.7 kg en una prueba de 43 días de duración, suplementados con clorhidrato de zilpaterol a una dosis de 0.20 mg/kg.

Cuadro 5. Comportamiento productivo de corderos finalizados bajo diferentes tiempos de suplementación con clorhidrato de zilpaterol.

| | Tratamientos ¹ | | | | SEM | P-value | C vs T | L | Q |
|------------------------|---------------------------|-------|-------|-------|------|---------|--------|-------|-------|
| | Control | T10 | T20 | T30 | | | | | |
| Peso, kg | | | | | | | | | |
| Inicial | 34.21 | 34.81 | 34.46 | 34.86 | 0.38 | 0.593 | 0.263 | 0.354 | 0.790 |
| Final | 39.63 | 41.37 | 42.25 | 42.34 | 0.61 | 0.012 | 0.002 | 0.002 | 0.186 |
| GT ³ | 6.797 | 7.958 | 9.173 | 8.880 | 0.58 | 0.032 | 0.009 | 0.007 | 0.224 |
| GDP, g ⁴ | 0.219 | 0.256 | 0.295 | 0.286 | 0.01 | 0.031 | 0.009 | 0.007 | 0.225 |
| CSM, kg/d ⁵ | 1.50 | 1.53 | 1.51 | 1.49 | 0.05 | 0.967 | 0.845 | 0.886 | 0.664 |
| G/C ⁶ | 0.144 | 0.169 | 0.197 | 0.194 | 0.01 | 0.016 | 0.006 | 0.004 | 0.259 |

⁰¹ Los tratamientos consistieron en: 1) T1: Control (Sin Clorhidrato de Zilpaterol); 2) T2: Suplementación de clorhidrato de zilpaterol los últimos 10 días de finalización; 3) T3: Suplementación de Clorhidrato de zilpaterol los últimos 20 días de finalización; T4: Suplementación de clorhidrato de zilpaterol los últimos 30 días de finalización.

² Probabilidad de los efectos del tiempo de suplementación de clorhidrato de zilpaterol lineal y cuadrática

³ GT=Ganancia total

⁴ GDP = Ganancia diaria de peso

⁵ CSM= Consumo

⁶ Ganacia total de peso por alimento consumido

Por su parte Mondragon et al. (2010), al evaluar el comportamiento productivo de 28 ovinos machos Rambouillet con un peso vivo promedio de (32.79 kg) mediante una prueba con una duración de 30 días donde se utilizaron cuatro dosis de clorhidrato de zilpaterol (0, 5.3, 10.6, 15.9 mg/kg) en la dieta, no observaron efecto sobre el peso vivo final.

La ganancia diaria de peso (g/d) presentó diferencia estadísticamente significativa entre tratamientos (0.219 kg, 0.256, 0.295 y 0.286 kg; $P = 0.031$), observándose un efecto lineal ($P = 0.007$), así como al comparar el grupo control vs los suplementados (21.5%; $P = 0.009$). Acorde con nuestros resultados, Avendaño-Reyes et al. (2011), observaron un efecto positivo en respuesta a la suplementación de clorhidrato de zilpaterol con una dosis de 10 mg/animal /día, sobre la ganancia diaria de peso (242 vs 304 g/d). Resultados similares son reportados por Robles-Estrada et al. (2009), quienes observaron una mejora en la ganancia diaria de peso (15.1%, $P = 0.05$) en respuesta a la suplementación de clorhidrato de zilpaterol a una dosis de 0.20 mg/kg, así como por Mondragon et al. (2010), al utilizar clorhidrato de zilpaterol a dosis de 0, 5.3, 10.6, 15.9 mg/kg.

El consumo de materia seca CMS (Kg/d) no presentó diferencia estadísticamente significativa entre tratamientos (1.50 kg, 1.53, 1.51 y 1.50 kg; $P = 0.967$) ni al comparar el grupo control vs los suplementados ($P = 0.845$). Aunque Salinas et al. (2004) y Mondragon et al. (2010), observaron efectos de la suplementación de clorhidrato de zilpaterol sobre CMS, nuestros resultados concuerdan con los presentados por Avendaño-Reyes et al. (2011) y Robles-Estrada et al. (2009).

En cuanto a conversión alimenticia G/C, se observó diferencia estadísticamente significativa entre tratamientos (0.144 kg, 0.169, 0.197 y 0.194 kg; $P = 0.016$), observándose un efecto lineal ($P = 0.004$), así como al comparar el grupo control vs los suplementados ($P = 0.006$). Nuestros resultados concuerdan con los presentados por Avendaño-Reyes et al. (2011) y Robles-Estrada et al. (2009), Salinas et al. (2004) y Mondragon et al. (2010).

CONCLUSIONES

La administración de clorhidrato de zilpaterol en corderos en finalización, bajo las condiciones de este experimento mejoró significativamente la ganancia diaria de peso, el peso final y la eficiencia de la dieta, sin afectar el consumo e materia seca.

LITERATURA CITADA

- Aguilera-Soto, J. I., R. G. Ramirez, C. F. Arechiga, F. Mendez-Llorente, M. A. Lopez-Carlos, J. M. Silva-Ramos, R. M. Rincon-Delgado, and F. M. Duran-Roldan. 2008. Zilpaterol hydrochloride on performance and sperm quality of lambs fed wet brewers grains. *J. Appl. Anim. Res.* 34:17-21.
- Ahlquist, R. P. 1948. A study of the adrenotropic receptors. *American Journal of Physiology--Legacy Content* 153: 586-600.
- Anderson, D. B., E. L. Veenhuizen, A. L. Schroeder, D. J. Jones, and D. L. Hancock. 1991. The use of phenethanolamines to reduce fat and increase leanness in meat animals. In: Haberstroh, C. and Morris, C.E. (eds) *Proceedings of Symposium on Fat and Cholesterol Reduced Foods – Advances in Applied Biotechnology Series*. Portfolio Publishing Company, New Orleans, pp. 43–73.
- Anderson, D. B., E. L. Veenhuizen, W. P. Waitt, R. E. Paxton, and D. H. Mowrey. 1987a. Effect of ractopamine on nitrogen retention, growth performance and carcass composition of finisher pigs. *J. Anim. Sci.* 65. Suppl. 1:130–131.
- Arteaga C. J. 2008, Situación Actual de la Ovinocultura en México. AMCO. II Foro de Rentabilidad Ovina.
- Arteaga, C. J. D. Situación de la ovinocultura y sus perspectivas. *Memorias Primera semana nacional de ovinocultura*. Hidalgo, México. 2006; pp 610-623.
- Arteaga, C. J. 2006. La industria ovina en México. Disponible en: <http://www.inifap.gob.mx/noticia/MEMORIA-SIMPOSIUM-OVINO>.
Accesado el 17 de octubre del 2006.
- Asato, G., P. K. Baker, R. T. Bass, T. J. Bentley, S. Chari, R. H. Dalrymple, D. J. France, P. E. Ginger, B. L. Lences, J. J. Pascavage, J. M. Pensack, and C. A. Ricks. 1984. Repartitioning agents, 5-[1-hydroxy-2(isopropylamino)ethyl]-anthranilonitrile and related phenethanolamines; agents for promoting growth, increasing muscle accretion and reducing fat deposition in meat-producing animals. *Agricultural and Biological Chemistry* 48:2883–2888.
- Avendaño-Reyes, L., U. Macías-Cruz, F. P. Alvarez-Valenzuela, E. Aguilar-Tepato, N. G. Torrentera-Olivera, and S. A. Soto-Navarro. 2011. Effects of zilpaterol hydrochloride on growth performance, carcass characteristics, and

- wholesale cut yield of hair-breed ewe lambs consuming feed lot diets under moderated environmental conditions. *J. Anim. Sci.* 89:4188-4194.
- Barbosa, J., C. Cruz, J. Martins, J. M. Silva, C. Neves, C. Alves, F. Ramos, and M. I. Da Silveira. 2005. Food poisoning by clenbuterol in Portugal. *Food Addit Contam.* 22:563-566.
- Barry, A.R. and M. M. Graham. 2013. Case report and review of clenbuterol cardiac toxicity. *J. Cardiol Cases.* 8:131-133.
- Beerman, D. H., and F. R. Dunshea. 2005. Animal Agriculture's Future through Biotechnology Part 3. Metabolic Modifiers for Use in Animal Production. Issue paper 30. Council for Agricultural Science and Technology, Iowa.
- Beermann, D. H. 2009. ASAS Centennial paper: a century of pionners and progress in meat science in the United States leads to new frontiers. *J. Anim. Sci.* 87:1192-1198.
- Beermann, D. H. 2002. Beta-adrenergic receptor agonist modulation of skeletal muscle growth. *J. Anim. Sci.* 80 (Suplemento electrónico 1), E18-E23.
- Beermann, D. H., W. R. Butler, D. E. Hogue, V. K. Fishell, R. H. Dalrymple, C. A. Ricks, and C. G. Scanes. 1987. Cimaterol-induced muscle hypertrophy and altered endocrine status in lambs. *J. Anim. Sci.* 65:1514-1524.
- Birkelo, C. P. 2003. Pharmaceuticals, direct-fed microbials, and enzymes for enhancing growth and feed efficiency of beef. *Veterinary Clinics of North America, Food Animal Practice.* 19:599-624.
- Boato, G. 2000. Synthesis and characterization of new beta agonists of probable illicit use in animal productions. In: Van Ginkel, L.A. and Ruiters, A. (Eds), *Residues of Veterinary Drugs in Food.* Veldhoven, NL, 237-241.
- Brambilla G. 2000. Clinical and pharmacological profile in a clenbuterol epidemic poisoning of contaminated beef meat in Italy. *Toxicol. Lett.* 114: 47-53.
- Byrem, T. M., D. H. Beermann, and T. F. Robinson. 1998. The beta-agonist cimaterol directly enhances chronic protein accretion in skeletal muscle. *J. Anim. Sci.* 76:988-998.
- Canadian Food Inspection Agency. 2014. Zilpaterol hydrochloride- MIB#83; (cited 2004 Aug 24). Available from:

<http://www.inspection.gc.ca/animals/feeds/medicating-ingredients/mib/mib-83/eng/1331130141375/1331130195394>

- Cardinali, D. P., and M. Dvorkin. 1999. *Fisiología Humana*. 2^a ed. Interamericana – Mc Graw Hill. Madrid, España.
- Carrera, C. B. 2008. La ovinocultura en México: alternativa para los productores rurales?. *AVANCES*. Cuaderno de Trabajo Núm. 207. Diciembre 2008.
- Carrola, P., N. Devesa, J. M. Silva, y F. Ramos. 2003. Intoxicación por agonistas beta adrenérgicos. *Acta Med Port*.16:275-278
- Casaya, R. T. A, y P. J. A. Partida. 2009. Effect of zilpaterol hydrochloride in the productive performance crosses Katahdin x Dorper and Katahdin x Charollais sheep. *XLV Reunión Nacional de Investigación Pecuaria [XLV National Meeting of Livestock Research]*. Saltillo, Coahuila; p. 248. Spanish.
- Castellanos, R. A. F., J. G. Rosado-Rubio, L. A. Chel-Guerrero y D. A. Betancur-Ancona. 2006. Empleo del zilpaterol en novillos con alimentación intensiva en Yucatán, México. *Arch. Latinoam. Prod. Anim*. 14:56-59.
- Convey, E. M., E. Rickes, Y. T. Yang, M. A. McElligot, and G. Olson, G. 1987. Effects of the betaadrenergic agonist L-644,969 on growth performance, carcass merit and meat quality. *Reciprocal Meat Conference Proceedings* 40:47–55.
- Dakin, H. 1905. The synthesis of a substance allied to adrenalin. *Proceedings of the Royal Society of London. Series B, Containing Papers of a Biological Character* 76: 491-497.
- De Lucas, T. J., y A. S. Arbiza. 2006. Situación y perspectivas, la producción de carne ovina en México. *Bayvet*. 21:22-28.
- Delmore, R. J., J. M. Hodgen, and B. J. Johnson. 2010. Perspectives on the application of zilpaterol hydrochloride in the U.S. beef industry. *J. Anim. Sci*. 2009-2473
- Dickerman, M. E. 2007. Effects of metabolic modifiers on carcass traits and meat quality. *Meat Sci*. 77:121-135. dietary administration of [¹⁴C]clenbuterol for seven days and preslaughter withdrawal periods of zero, three, or seven days. *J. Anim. Sci*. 78:2903-2912.
- Dimaano, J. Q. 2008. Street drugs possibly tainted with Clenbuterol. *J. of Emergency Nursing*. 34:582-583.

- Ekpe, E. D., J. A. Moibi, and R. J. Christopherson. 2000. Betaadrenergic receptors in skeletal muscle of ruminants: Effects of temperature and feed intake. *Can. J. Anim. Sci.* 80:79–86.
- Elam, N. A., J. T. Vasconcelos, G. Hilton, D. L. VanOverbeke, T. E. Lawrence, T. H. Montgomery, W. T. Nichols, M. N. Streeter, J. P. Hutcheson, D. A. Yates and M. L. Galyean. 2009. Effect of zilpaterol hydrochloride duration of feeding on performance and carcass characteristics of feedlot cattle. *J. Anim. Sci.* 87:2133-2141.
- Elanco Animal Health. (2000). Paylean Technical Manual. Division of Eli Lilly and Company. Indianapolis, Indiana, 46240. USA.
- Estrada-Angulo, A., Barreras-Serrano, A., Contreras, G., Obregon, J. F., Robles- Estrada, J. C., Plascencia, A., Zinn, R.A., 2008. Influence of zilpaterol clorhydrate supplementation on growth performance and carcass characteristics of feedlot lambs. *Small Rumin. Res.* 80:107-110.
- FAO/WHO. 2013. Report of the Twenty-first Session of the Codex Committee on Residues of Veterinary Drugs in Foods, Minneapolis, United States of America, 26–30 August 2013. CAC doc. REP14/RVDF. Available at: http://www.codexalimentarius.org/download/report/802/REP14_RVe.pdf Accessed 2014-05-29.
- FAO/WHO. 2013. Residue evaluation of certain veterinary drugs. Joint Expert Committee on Food Additives. 78th meeting 2013. Food and Agriculture Organization of the United Nations
- Ferguson, S. 2001. Evolving concepts in G protein couple receptor endocytosis. The role in receptor desensitization and signaling. *Pharmacological Review*, 53:1-24.
- Fredriksson, R., Lagerström, M. C., Lundin L. G., Schiöth, H. B., 2003. The G proteincoupled receptors in the human genome form five main families. Phylogenetic analysis, paralogon groups, fingerprints. *Mol. Pharmacol.* 63, 1256-1272.
- Ganong, W. F. 2001. Fisiología Médica. 18ª edición en español, Manual Moderno. México, D. F.
- García, T. R. 2002. Estructura del marco normativo para el registro de fármacos, químicos, biológicos y aditivos para el uso de la alimentación animal. Folleto informativo (SAGARPA). Pág. 12-14

- Hoffman, R. J., Hoffman, R. S., Freyberg, C. L., Poppenga, R. H. and Nelson, L. S. 2001. Clenbuterol ingestion causing prolonged tachycardia, hypokalemia and hypophosphatemia with confirmation by quantitative levels. *Clin Toxicol.* 39:339-344.
- <http://www.cuentame.inegi.org.mx/monografias/informacion/bc/territorio/clima.aspx?tema=me&e=02>. (Consultado en Diciembre de 2016)
- Ishikawa, C. 2009. Effects of Clenbuterol, a β_2 – adrenergic agonist, on Sizes of Masseter, Temporalis, Digastric, and Tongue muscles. *The Open Dentistry J.*, 3:191-196.
- Jiménez, S. L. A., Garza, R.J ., Sumano, L. H. and Fragoso, S. H. 2011. Sanitary surveillance in illegal use of clenbuterol and its intersectoral coordination in two states of Mexico. *Vet Méx.* 42:11-25.
- Johnson, B. J. and K. Y. Chung. 2007. Alterations in the physiology of growth of cattle with growth enhancing compounds. *Ver. Clin. Food Anim.* 23:321-332.
- Ke, Y., Fu, L. L., Hong, X .F., Dong, R., Xu, T. M., Gou, J. F., Liu, Y. and Cao, J. M. 2013. Acute clenbuterol induces hypotension, atrioventricular block and cardiac asystole in the rabbit. *Cardiovasc Toxicol.* 13:85-90.
- Koohmaraie, M., Shackelford, S. D., Muggli-Cockett, N. E., Stone, R. T. 1991. Effect of the β -adrenergic agonist L844,969 on muscle growth, endogenous proteinase activities, and postmortem proteolysis in wether lambs. *J. Anim. Sci.* 69:4823-4835.
- Langley, J. N. 1905. On the reaction of cells and of nerve-endings to certain poisons, chiefly as regards the reaction of striated muscle to nicotine and to curari. *The Journal of physiology.* 33: 374.
- Lean, I. J., J. M. Thompson, and F. R. Dunshea. 2014. A meta-analysis of zilpaterol and ractopamine effects on feedlot performance, carcass traits and shear strength of meat in cattle. *PLoS one* 9: e115904.
- Li, Y. Z., R. J. Christopherson, B. T. Li, and J. A. Moibi. 2000. Effects of a beta-adrenergic agonist (L-644969) on performance and carcass traits of growing lambs in a cold environment. *Can. J. Anim. Sci.* 80:459–465.
- López-Carlos, M. et al. 2010. Effect of ractopamine hydrochloride and zilpaterol hydrochloride on growth, diet digestibility, intake and carcass characteristics of feedlot lambs. *Livestock Science* 131: 23-30. Pag. Web consultada: <http://www.institutoleblu.com/pdf/Tribuna%20G.Pradella.pdf>

- Lynch, G. S., Ryall, J. G., 2008. Role of β -adrenoceptor signaling in skeletal muscle: Implications for muscle wasting and disease. *Physiol. Rev.* 88, 729-767.
- MacHadley, M. 1988. *Endocrinology*. Prentice Hall. 2a ed. Englewood Cliffs, New Jersey. EUA.
- Macías-Cruz, U., F.A. Alvarez-Valenzuela, N.G. Torrentera-Olivera, J.V. Velazquez-Morales, A. Correa-Calderón, and L. Avendaño-Reyes. 2010. Effect of zilpaterolhydrochloridre on feed lot performance and carcass characteristics of ewe lambs during heat-stress conditions. *Anim. Prod. Sci.* 50:983-989.
- Malgor, L. A.; Valsecia, M. *Farmacología Médica*. 2º Edición. 2000. 5 volúmenes. Soporte electrónico disponible en: <http://med.unne.edu.ar/farmaco.html>
- Martínez G. S., Aguirre O. J., Jaramillo L. E., Macias C. H., Carrillo D. F., Herrera G. M., Pérez E. E. 2010. Alternativas para producción de carne ovina en Nayarit, México. *Revista Fuente*. Vol. 1(2).
- Mazzanti, G., Daniele, C., Boatto, G., Manca, G., Brambilla, G. and Loizzo, A. 2003. New β -adrenergic agonists used illicitly as growth promoters in animal breeding: chemical and pharmacodynamic studies. *Toxicol.* 187:91-99.
- Medrano, J. A. Recursos animales locales del Centro de México. *Arch. Zootec.* 2000. 49:385-390
- Mersmann, H. J. 1998. Overview of the effects of beta-adrenergic receptor agonist on animal growth including mechanisms of action. *J. Anim. Sci.* 76:160-172.
- Mersmann, H. J. 2002. Beta-adrenergic receptor modulation of adipocyte metabolism and growth. *J. Anim. Sci.* 80. Suppl. 1:24-29.
- Miller, M. F., D. K. Garcia, E. Coleman, P. A. Ekeren, D. K. Luna, K. A. Wagner, M. Prochnor, T. H. Welsh, Jr., and S. B. Smith. 1988. Adipose tissue, longissimus muscle and anterior pituitary growth and function in clenbuterol-fed heifers. *J. Anim. Sci.* 66:12-20.
- Mills, S. 2001. Biological basis of the ractopamine response. *Conf Intern Anim Agriculture and Food Science*. Indianapolis, July 24-28.
- Mills, S. and H. J. Mersmann. 1995. "Beta- Adrenergic Agonists, their Receptors, and Growth: Special Reference to Peculiarities in Pigs", en

- Smith, S. B. y D. R. Smith (eds.). The Biology of Fat in Meat Animals: Current Advances. American Society of Animal Science. Champaign. usa.
- Mills, S. E., Spurlock, M. E., Smith, D. J. 2003. β -Adrenergic receptor subtypes that mediate ractopamine stimulation of lipolysis. *J. Anim. Sci.* 81:662-668.
- Moloney, A., Allen, P., Joseph, R. and Tarrant, V. 1991. Influence of beta-adrenergic agonists and similar compounds on growth. In: Pearson, A.M. and Dutson, T.R. (eds) *Growth Regulation in Farm Animals*. Elsevier, New York, pp. 455–513.
- Mondragon J, Domínguez VIA, Pinos-Rodríguez JM, González M, Bórquez JL, Domínguez A, Mejía ML. 2010. Effects of feed supplementation of zilpaterol hydrochloride on growth performance and carcass traits of finishing lambs. *Acta Agric Scand Sect A Anim Sci.* 60:47–52.
- Moody, D. E, Hancock D. L., Anderson D. B. 2000. Phenethanolamine repartitioning agents. In: D’Mello JPF, editor. *Farm animal metabolism and nutrition*. New York: CABI Publishing; p. 65–69.
- Moody, D. E., Hancock, D. L, Anderson, D. B., 2000. Phenethanolamine repartitioning agents, en *Farm Animal Metabolism and Nutrition*. D’Mello, J.P.F. CAB International, N.Y., E.U.A.
- Muller, R. D. 2000. *Technical Manual*. Publicado por Elanco Animal Health, División de Eli Lilly and Company. A-1. Rueff L., 2002. Practitioner experience using Ractopamine. Recuperado en URL: www.amvec.org/biblioteca/con_gua.php. (Consultada el día 6 de Julio 2013).
- Norman, A. Litwack, G. 1997. *Hormones*. Academic Press. 2a ed. Washington, D.C. EUA.
- NRC, 1994. *Metabolic Modifiers: Effects on the Nutrient Requirements of Food-Producing Animals*. National Academy Press, Washington, D.C.
- PROGAN 2010. Programa Nacional Ganadero. SAGARPA. <http://www.sagarpa.gob.mx/ganaderia/Programas/Paginas/PROGRAM.aspx>
- Ramos, F., Baeta, M. L., Reis, J. and Silveira, M. I. N. 2009. Evaluation of the illegal use of clenbuterol in portuguese cattle farms from drinking water, urine, hair and feed samples. *Food Addit Contam.* 26:814-820.
- Robles-Estrada, J. C., Arrizon, A.A., Barreras, A., Calderon, J.F., Figueroa-Saavedra, F., Torrentera, N., Plascencia, A., Zinn, R.A., 2009a. Effects of

preslaughter withdrawal period on response of feedlot heifers to zilpaterol hydrochloride supplementation, growth performance and carcass characteristics. *J. Anim. Sci.* 87:1759-1763.

Robles-Estrada, J.C., Barreras-Serrano, A., Contreras, G., Estrada-Angulo, A., Obregón, J.F., Plascencia, A., Ríos, F.G., 2009b. Effect of two β -adrenergic agonists on finishing performance and carcass characteristics in lambs fed allconcentrate diets. *J. Appl. Anim. Res.* 36:33-36.

Rubio, L. M. S. 2002. Efecto de los promotores de crecimiento en el ganado y en la carne. Universidad Nacional Autónoma de México. Facultad de Medicina Veterinaria y Zootecnia. México. D. F.

SAGARPA. 1996. NOM-040-ZOO-1995. Especificaciones para la comercialización de sales puras antimicrobianas para uso en animales o consumo por éstos. México, D.F. Diario Oficial de la Federación.

SAGARPA. 2000. NOM-061-ZOO-1999. Especificaciones zoonutricionales de los productos alimenticios para consumo animal. México, D.F. Diario Oficial de la Federación.

SAGARPA. 2002. NOM-EM-015-ZOO-2002. Especificaciones técnicas para el control de beta-agonistas en los animales. México, D.F. Diario Oficial de la Federación.

SAGARPA. 2004. NOM-194-SSA1-2004. Productos y servicios. Especificaciones sanitarias en los establecimientos dedicados al sacrificio y faenado de animales para abasto, almacenamiento, transporte y expendio. Especificaciones sanitarias de productos. Diario Oficial de la Federación.

SAGARPA. 2006. Sistema de Información Agropecuaria de Consulta (SIACON). México

Salinas-Chavira J., R. G. Ramirez, M. Domínguez-Muñoz, R. Palomo-Cruz, López-Acuña VH. 2004. Influence of zilpaterol hydrochloride on growth and carcass characteristics of Pelibuey lambs. *J Appl Anim Res.* 26:13–16.

SAS. Statistical Analysis System Institute. 2011. User's Guide Statistics. Cary, North Carolina. 646 pp. (Versión 8.1).

Scramlin, S. et al. 2010. Comparative effects of ractopamine hydrochloride and zilpaterol hydrochloride on growth performance, carcass traits, and longissimus tenderness of finishing steers. *J. Anim. Sci.* 88: 1823-1829.

- Sillence, M. N. 2004. Technologies for the control of fat and lean deposition in livestock. *Vet. J.* 167:242-257.
- Smith, D. J. 1998. "The Pharmacokinetics, Metabolism and Tissue Residues of Beta- Adrenergic Agonists in Livestock", *Journal Animal Science.* 76.
- Strosberg, A. D., 1993. Structure, function, and regulation of adrenergic receptors. *Prot. Sci.* 2, 1198-1209.
- Strydom P. E. 2016. Performance-enhancing technologies of beef production. Agriculture Research Council–Animal Production Institute, Private Bag X2, Irene, 0062, South Africa. Oct. 2016. Vol. 6, No. 4.
- Sumano, H., L. Ocampo, y L. Gutierrez. 2002. Clenbuterol y otros β -agonistas ¿una opción para la producción pecuaria o un riesgo para la salud pública? *Vet. Mex.* 33:137- 159.
- Valladares, C. B., Bañuelos, V. R., Peña, B. S. D., Velázquez, O. V. y Zamora, E. J. L. 2014 b. Biocinética y lesiones histológicas del clorhidrato de clenbuterol en modelo conejo. En: M. Ramos, V. Aguilera. *Ciencias Agropecuarias, Handbook – ©ECORFAN- Valle de Santiago, Guanajuato.* pp. 61-69. http://www.ecorfan.org/handbooks_agro2.php.
- Valladares, C .B., Bañuelos, V. R., Peña, B. S. D., Velázquez, O. V., Velázquez, A.Y. and Nava, O.A. 2014 a. Illegal use of clenbuterol in cattle production in México. *Health,* 6:673-676. <http://dx.doi.org/10.4236/health.2014.68087>.
- Valladares, C. B., Montes de Oca R., Zamora, E. J .L., Velázquez, O. V., Posadas, M. E., Peña, B. S. D., Zaragoza B. A., Sánchez, T. J. E., Rivero P. N. 2013 b. Influence of the use of additives and growth promoters on the herd health. In: Salem AFZM. *Feed Nutrients and Animal Health. Roles of some Nutrients in Animal Health.* Deutschland, Germany: Lambert Academic Publishing.
- Valladares, C.B., Velázquez, O.V., Posadas, M.E., Peña, B.S.D., Zamora, E.J.L., Ortega, S.C., Alonso, F.U. 2013c. Determinación de clorhidrato de clenbuterol en suero sanguíneo de bovinos para abasto del estado de Guerrero, México. En: Beatriz Nava Moreno. *Seguridad Alimentaria y Producción Ganadera en Unidades Campesinas.* México, Universidad Autónoma de Chapingo. LFSA (Ley Federal de Sanidad Animal). 2007. México: Cámara de Diputados del H. Congreso de la Unión, Diario Oficial de la Federación.

Valladares, C.B., Velázquez, O.V., Zamora, E.J.L., Avilés, M.J.A., Zaragoza, B.A. and Posadas, S.M.A. 2013 a. Implications of the Use of Clenbuterol Hydrochloride in Beef Cattle. In: Salem AFZM. Nutritional Strategies of Animal Feed Additives, New York: Nova Science Publishers, Inc.

Van Hoof, N.; R. Schilt; E. Van der Vlis; P. Boshuis; M. Van Baak; A. Draaijer; K. De Wasch; M. Van de Wiele; J. Van Hende; D. Courtheyn and H. De Brabander (2005). Detection of Zilpaterol (Zilmax ®) in Calf Urine and Faeces with Liquid Chromatography-tandem Mass Spectrometry. Analytical Chemical Acta. 529.

Veenhuizen, E.L., K. K. Schmiegel, W. P. Waitt, and D. B. Anderson. 1987. Lipolytic growth, feed efficiency and carcass responses to phenethanolamines in swine. J. Anim. Sci. 65. Suppl. 1:130.

Vestergaard, M., Sejersen, K. and Klastrup, S. 1994. Growth, composition and eating quality of longissimus dorsi from young bulls fed the β -agonist cimaterol at consecutive developmental stages. Meat Sci. 38:55

www.financierarural.gob.mx/informacionsectorrural/Panoramas/Ficha%20Ovino.pdf