



Residuos de
Medicamentos
de uso
Veterinario

V Residuos de Medicamentos de uso Veterinario

En la producción de animales de abasto se utiliza una gran variedad de productos farmacológicos ya sea con un fin terapéutico, zootécnico o como promotores de crecimiento. La gran mayoría de los productos son susceptibles de dejar residuos en los alimentos procedentes de los animales que han sido tratados, bien del principio activo en su forma original o bien de sus metabolitos.

La administración de estas sustancias con fines terapéuticos es en muchos casos necesaria, pero cuando se utilizan de forma fraudulenta, indiscriminada y abusiva sin atender a los principios de la buena práctica veterinaria, la presencia de residuos en los alimentos puede suponer un grave riesgo para la salud de los consumidores.

El objetivo principal de la vigilancia de residuos de medicamentos de uso veterinario en alimentos es evitar que lleguen al consumidor alimentos con residuos de sustancias que puedan tener consecuencias negativas para la salud.

Por esta razón y con el objetivo adicional de armonizar las medidas de control, el Consejo de las Comunidades Europeas adoptó en 1986 la Directiva 86/469¹³⁷ relativa a la investigación de residuos en los animales y carnes frescas. En ella se establece que todos los Estados Miembros someterán cada año a la Comisión un plan que recoja las medidas de control que se aplicarán en su territorio para la vigilancia de este tipo de residuos. La citada Directiva se transpone al ordenamiento jurídico español por Real Decreto 1262/1989¹³⁸. Recientemente (Mayo 1996), la Directiva 86/469 ha sido derogada por la Directiva 96/23¹³⁹, que deberá transponerse a la legislación española antes del 1 de Julio de 1997.

En la CAPV el plan de investigación de residuos se pone en marcha en 1990 desde el Departamento de Sanidad del Gobierno Vasco, con la colaboración del Departamento de Agricultura del Gobierno Vasco y de las Áreas de Salud y Consumo de los Ayuntamientos de Bilbao y San Sebastián. A partir de entonces ha ido sufriendo las modificaciones derivadas de la necesidad de adaptar el control a la situación real del sector en esta Comunidad Autónoma, estableciéndose un plan dinámico en el que los resultados y las experiencias adquiridas han marcado su posterior desarrollo. De todas las modificaciones que se plantearon, la más drástica fue la que tuvo lugar en 1992 como consecuencia de los brotes de intoxicación por consumo de hígado con clenbuterol ocurridos en la Comunidad Autónoma en enero y febrero de ese año.

En la Tabla 18 se recoge la evolución de las medidas de control de los distintos grupos de residuos a lo largo del periodo 1990-1995.



4

Tabla 18.- Criterios de muestreo aplicados en la investigación de residuos en animales y carnes frescas, 1990-1995
Sampling scheme used for surveillance of veterinary drug residues in animal products, 1990-1995

	1990 y 1991	1992	1993	1994	1995
TIREOSTÁTICOS (Matadero) (Slaughterhouse)	Aleatorio <i>Random sampling</i>	Reducción nº muestras <i>Less No of samples</i>	Reducción nº muestras <i>Less No of samples</i>	Muestreo bajo sospecha (<i>target sampling</i>)	Muestreo bajo sospecha (<i>target sampling</i>)
ANABOLIZANTES (Matadero) (Slaughterhouse)	Aleatorio <i>Random sampling</i>	Aleatorio <i>Random sampling</i>	Reducción nº muestras <i>Less No of samples</i>	—	—
INHIBIDORES (Matadero) (Slaughterhouse)	Aleatorio <i>Random sampling</i>	Aleatorio y sacrificios de urgencia <i>Random sampling and urgent slaughtering</i>	Aleatorio y sacrificios de urgencia <i>Random sampling and urgent slaughtering</i>	Aleatorio y bajo sospecha de tratamiento <i>Random sampling and target sampling based on treatment</i>	Aleatorio, bajo sospecha de tratamiento y por procedencias <i>Random sampling, target sampling based on treatment and on origin</i>
SULFAMIDAS (Matadero) (Slaughterhouse)	—	Aleatorio <i>Random sampling</i>	Aleatorio <i>Random sampling</i>	Aleatorio <i>Random sampling</i>	Aleatorio, bajo sospecha de tratamiento y por procedencias <i>Random sampling, target sampling based on treatment and on origin</i>
CLENBUTEROL Y OTROS β-AGONISTAS (Matadero, granjas, salas de despiece y minoristas) (Slaughterhouse, farms, refrigerated storehouses and retailers)	Aleatorio (clenbuterol) <i>Random sampling</i>	Aleatorio y sospecha por procedencia (clenbuterol) <i>Random sampling and target sampling based on origin</i>	Igual que el año anterior (clenbuterol) y • Mayor presión en los mercados • Identif. individual hígados <i>The same as the previous year but • more pressure on markets • Identification of individual livers</i>	Igual que el año anterior (clenbuterol) y Control de nuevos β- agonistas <i>The same as the previous year and control of β- agonists</i>	Igual que el año anterior e • Incorporación de otras especies: ovino y porcino • Análisis retina <i>The same as the previous year but • Inclusion of more species: ovine and pigs • Retina analysis</i>

– Sin recogida de muestras
No samples collected

Tireostáticos

Los tireostáticos o antitiroideos son sustancias utilizadas en la producción animal como promotores de crecimiento. Son agentes bociógenos, es decir, que inhiben la síntesis de la hormona tiroxina por la glándula tiroides. Su administración provoca en los animales una disminución del metabolismo basal que conduce a un acúmulo de grasa y a un aumento de la retención hídrica en el tracto gastrointestinal y en la canal. Los animales ganan peso y el índice de conversión mejora espectacularmente, pero este efecto se produce por retención de agua y no por anabolismo proteico. El contenido de agua de la carne aumenta entre un 6 y un 10%, por lo que es evidente que su uso supone un fraude.

El mecanismo de la acción antitiroidea de estas sustancias incluye varias etapas encadenadas: bloqueo del tiroides, liberación continuada de hormona tirotrópica (TSH), hiperplasia/hipertrofia del tiroides, formación de nódulos, adenoma/carcinoma. Para desencadenarlas es necesario que la concentración de las sustancias supere un determinado valor umbral, relacionado con la potencia antitiroidea de la sustancia en cuestión. Los primeros efectos son reversibles en cuanto cesa la causa que los originó¹⁴⁰.

Existen muchos compuestos con efecto tireostático sobre los animales, entre los que se encuentran determinados componentes naturales de las plantas como tiocianatos y glucosinolatos. Sin embargo, las sustancias más utilizadas en producción animal son derivados de la tiourea (tiouracilo, metiltiouracilo, propiltiouracilo, feniltiouracilo y benziltiouracilo) y del tioimidazol (mercaptoimidazol y carbimazol). Se administran por vía oral con los piensos en la última fase del cebo, aproximadamente 40 días antes del sacrificio.

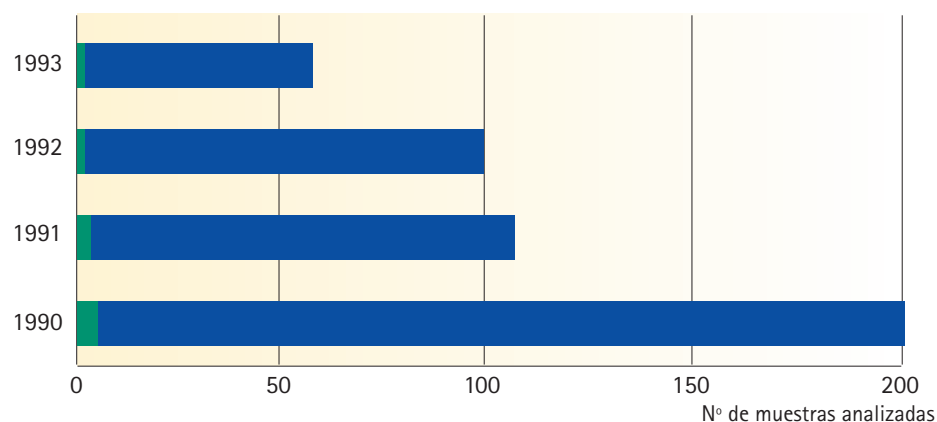
Su utilización en la producción animal está prohibida en nuestro país desde 1977 y así continúa según consta en el RD 1423/1987¹⁴¹. La CEE mediante la Directiva 81/602¹⁴² armonizó en 1981 las legislaciones de los distintos Estados Miembros que ya prohibían mayoritariamente el uso de estas sustancias. El RD 1262/1989¹³⁸ las incluye entre las sustancias que deben estar sometidas a control.

La vigilancia y control de tireostáticos en la CAPV se ha venido llevando a cabo a través de la determinación de sus residuos en la glándula tiroides, que es el órgano donde se encuentran los niveles más elevados después de la administración de estas sustancias a los animales. Entre 1990 y 1993 se realizó un muestreo aleatorio en mataderos de la CAPV para determinar tiouracilos (tiouracilo, metiltiouracilo, propiltiouracilo y feniltiouracilo) y mercaptoimidazol. El número de muestras por matadero se estableció teniendo en cuenta los volúmenes de sacrificio. Se tomaron muestras principalmente de bovinos, aunque en 1992 se analizaron también muestras de cerdos. En las 16 muestras de tiroides de cerdo correspondientes a este periodo no se detectaron residuos en ninguna ocasión.



■ Muestras con residuos
 ■ Muestras sin residuos

La Figura 41 muestra la evolución del número de muestras analizadas en ganado vacuno y de aquéllas en las que se detectaron residuos por encima del límite de detección (100 µg/kg).



F Figura 41 Tireostáticos en ganado vacuno, 1990-1993
Thyreostatic residues in cattle, 1990-1993

Las sustancias encontradas fueron: metiltiouracilo, mercaptoimidazol y propiltiouracilo combinado con feniltiouracilo.

El porcentaje de muestras con residuos de tiouracilos o mercaptoimidazol se mantiene en niveles similares desde 1990 a 1993, con un valor medio para los cuatro años del 3%. Estos resultados indican que todavía se utilizan las sustancias tireostáticas en la producción animal. Por lo tanto es preciso mantener la vigilancia sobre el uso de estos compuestos.

Considerando que el primer efecto en el animal después de la administración de antitiroideos es la hiperplasia del tiroides, a partir de 1994 el control del uso de tiouracilos y mercaptoimidazol en la CAPV se ha centrado en la vigilancia del tamaño del tiroides en los animales sacrificados. La toma de muestras para la determinación analítica de residuos sólo se realiza en aquellos casos en que el peso del tiroides supera los 50g. La toma de muestras implica la inmovilización cautelar de la canal hasta que se conozca el resultado analítico. En los años 1994 y 1995 sólo se han recogido en estas condiciones 2 muestras de tiroides, en las que no se han detectado residuos de tireostáticos.



Sustancias anabolizantes

El término "anabolizantes" se utiliza normalmente para referirse a las sustancias incluidas en los grupos A Ia, A II y A Ic del anexo I del RD 1262/1989¹³⁸ (Figura 42). Este tipo de compuestos se utiliza en la producción animal con fines terapéuticos y de mejora zootécnica, o bien como promotores de crecimiento.

Grupo A Ia:

Estilbenos y sus sales: Dietilestilbestrol (DES),
Dienestrol (DE),
Hexestrol (HEX).

Grupo A II:

Hormonas naturales: Estradiol,
Testosterona,
Progesterona.

Grupo A Ic:

Xenobióticos: Trenbolona,
Zeranol,
Metiltestosterona..
...y otros esteroides no naturales.

F Figura 42.- Sustancias anabolizantes incluidas en los diferentes apartados del Anexo I del RD 1262/1989¹³⁸
Anabolic agents included in different parts of Annex I of RD 1262/1989¹³⁸

- Entre los años 1990 y 1993 los porcentajes de muestras con residuos de tiouracilos y mercaptoimidazol fueron similares, con una media del 3%.
- Aunque no se trata de un porcentaje elevado, los resultados ponen de manifiesto la utilización de estas sustancias en la producción animal y por lo tanto la necesidad de mantener su vigilancia.

El mecanismo de su acción anabolizante consiste en el aumento de la secreción de la hormona de crecimiento por estimulación de la glándula pituitaria, lo que determina una mayor retención de nitrógeno y una menor tasa de urea en la sangre. El efecto es diferente si el compuesto es andrógeno (desarrollo de fibras estriadas del músculo) o si es gestágeno o estrógeno (síntesis de proteína tisular, sin acción sobre las células musculares). Un caso diferente es el de la trenbolona, que actúa disminuyendo el catabolismo proteico con el consiguiente aumento de la retención proteica tisular^{143,144}.

Estilbenos

El DES es una sustancia probadamente cancerígena, capaz de producir tumores especialmente en aquellos tejidos con respuesta estrogénica. La administración de DES a mujeres durante el embarazo se ha relacionado además con un aumento del riesgo de cáncer de endometrio y de adenocarcinoma cervical en las hijas de madres expuestas¹⁴⁵.

El Real Decreto 1423/87¹⁴¹ prohíbe la administración de estilbenos a animales de cualquier especie, tal y como se estableció en la Directiva 81/602¹⁴².

El control de la utilización ilegal de estilbenos en la CAPV se ha llevado a cabo entre 1990 y 1993 a través de la determinación de sus residuos en la orina de los animales, recogida en el momento del sacrificio. Inicialmente este control se estableció para ganado vacuno pero en 1991 se incluyeron también muestras de porcino. No se detectaron residuos de estilbenos en ninguna de las 548 muestras analizadas en este periodo. Estos resultados coinciden con los datos conocidos de otras Comunidades Autónomas y de otros países europeos, en los que no se han detectado residuos de estas sustancias desde 1986. En 1994 se decidió abandonar la determinación de estilbenos en animales, dando prioridad al control de otro tipo de residuos.

Hormonas naturales

La CE prohibió el uso de estas sustancias en la producción animal excepto en la forma y para los fines recogidos en la Directiva 85/649¹⁴⁶, es decir, excepto para la administración a los animales a título individual con fines de tratamiento, en forma de inyección y nunca como implantes, siempre administradas por un veterinario colegiado. El anteriormente citado RD 1423/87¹⁴¹ recoge también la transposición de esta Directiva al ordenamiento jurídico español.

Como es bien sabido, la prohibición del uso de hormonas naturales en la producción animal ha sido contestada por diferentes países americanos alegando que, aunque se esgrimen razones sanitarias, la prohibición esconde únicamente razones comerciales.

El Comité Mixto FAO/OMS de expertos en aditivos alimentarios realizó en su 32ª reunión una evaluación de ciertos residuos de medicamentos de uso veterinario entre los que se incluyeron el 17β-estradiol, progesterona y testosterona¹⁴⁷. El Comité concluyó que la cantidad de residuos que se pueden ingerir a través del consumo de carne de animales tratados con estas sustancias es tan pequeña frente a la cantidad diaria de hormona producida naturalmente por el hombre, que las hormonas exógenas ingeridas con la carne no pueden ejercer un efecto ni hormonal ni tóxico en sujetos humanos.

Las hormonas naturales están incluidas en el Anexo I del RD 1262/1989¹³⁸, por lo que sus residuos deben estar sometidos a control. Por lo tanto en la CAPV se realizó durante 1990 y 1991 un muestreo para conocer los niveles de estas sustancias en los animales. Se realizó un total de 183 determinaciones entre testosterona, progesterona y 17β-estradiol en suero de bovinos. Los resultados se recogen en la Tabla 19.

Tabla 19.- Hormonas naturales en ganado vacuno, 1990-1991
Natural Hormones in cattle, 1990-1991

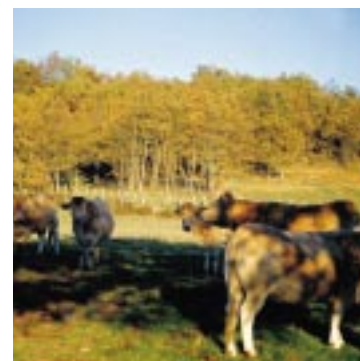
Año	Sustancia	Nº de muestras analizadas	Nº de muestras con residuos
1990	Progesterona	29	13
	Testosterona	31	6
	17β-estradiol	30	0
1991	Progesterona	29	12
	Testosterona	32	0
	17β-estradiol	32	0

Límites de detección: Progesterona: 0.1 µg/L; Testosterona: 0.2 µg/L; 17β-estradiol: 0.02 µg/L

En la evaluación de los resultados quedó patente el problema que supone la falta de valores de referencia, de modo que no se podía establecer si los niveles encontrados eran niveles derivados de la actividad fisiológica normal del animal o bien eran el resultado de su administración como promotores de crecimiento. En 1992 se optó por suspender los análisis de hormonas naturales.

Tabla 20.- Valores de referencia para hormonas naturales en ganado vacuno
Reference values for natural hormones in cattle

Sustancia	Sexo del animal	Edad del animal	Concentraciones en suero
17β-estradiol (libre)	Macho	< 18 meses	0.04 µg/L
17β-estradiol (libre)	Hembras no preñadas	< 6 meses	0.04 µg/L
Testosterona (libre)	Macho	< 6 meses	10 µg/L
Testosterona (libre)	Macho	6-18 meses	30 µg/L
Testosterona (libre)	Hembras no preñadas	< 18 meses	0.5 µg/L



En 1994 la Comisión de las Comunidades Europeas publicó un informe donde se incluían unos valores de referencia para hormonas naturales en suero¹⁴⁸. En dicho informe se indica que, cuando en el transcurso de un control analítico de hormonas naturales en animales de la especie bovina se encuentran niveles en suero superiores a los recogidos en la Tabla 20, deben ponerse en marcha las medidas contempladas en el artículo 6 de la Directiva 85/358¹⁴⁹, relativas al inicio de la investigación sobre el uso de estas sustancias en las granjas de origen.

Posteriormente el Reglamento (CE) 3059/94¹⁵⁰ modifica los Anexos del Reglamento (CEE) 2377/90¹⁵¹ en el que se establecía la necesidad de fijar Límites Máximos de Residuos e incorpora el 17β-estradiol al Anexo II considerándola una sustancia para la que no es preciso establecer un LMR por no ser peligrosa para la salud.

Todas estas circunstancias deben ser tenidas en cuenta a la hora de planificar las medidas de control del uso ilegal de hormonas naturales. La determinación de los residuos en suero puede ser una forma de poner de manifiesto su uso por comparación con los citados valores de referencia. Pero incluso de esta forma, el hecho de encontrar valores por encima de los de referencia no supone la vulneración de un precepto legislativo puesto que no existen valores máximos permitidos en suero. Por tanto la demostración de su utilización fraudulenta sólo puede ponerse de manifiesto a través de la vigilancia de la forma de uso de estas sustancias en las explotaciones ganaderas.

Anabolizantes xenobióticos

El RD 1423/87¹⁴¹ prohíbe la utilización, incluso como tratamiento, de cualquier sustancia de efecto andrógeno, estrógeno o gestágeno que no sea un derivado de las hormonas naturales (testosterona, 17β-estradiol y progesterona).

Tabla 21.- Anabolizantes xenobióticos en ganado vacuno y porcino, 1990-1993
Synthetic anabolic agents in cattle and pigs, 1990-1993



Año	Sustancia	Nº de muestras analizadas	Nº de muestras con residuos
1990	Trenbolona	119	0
1991	Trenbolona	107	0
	Nortestosterona	36	0
1992	Trenbolona	129	0
	Nortestosterona	103	0
	Zeranol	103	0
1993	Trenbolona	170	0

Límites de detección: Trenbolona: 0.5 µg/L; Zeranol y Nortestosterona: 5 µg/L

Al igual que en el caso de las hormonas naturales, las razones de esta prohibición son controvertidas. En su 27ª reunión, el Comité Mixto FAO/OMS de expertos en aditivos alimentarios aceptó provisionalmente el uso de acetato de trenbolona y zeranol en la producción animal, siempre que se ajuste a prácticas ganaderas correctas, al considerar que los residuos de ambas sustancias en los productos cárnicos son muy inferiores a las concentraciones a las que se observa actividad hormonal¹⁵². En reuniones posteriores se han establecido IDAs basadas en el efecto hormonal nulo para ambos compuestos^{147, 153}.

También en este caso el RD 1262/1989¹³⁸ incluye en su Anexo I a los anabolizantes xenobióticos, por lo que entre 1990 y 1993 se realizó en la CAPV un muestreo para controlar la presencia de los residuos de trenbolona, zeranol y nortestosterona en ganado vacuno y porcino. La determinación analítica se llevó a cabo en orina por ser la muestra en la que se detectan mayores niveles después de la administración de estas sustancias. Los resultados se presentan en la Tabla 21.

A partir de 1993, a la vista de los resultados obtenidos y, teniendo en cuenta que la vía principal de administración de los anabolizantes es mediante implantes, el control del uso de estas sustancias en la producción animal se realiza mediante la vigilancia de la presencia de implantes en los animales que llegan al matadero. Está previsto que cuando se dé esta circunstancia se decomise el animal porque la presencia de implantes supone una vulneración de la legislación vigente. El análisis de los implantes aportaría una información adicional acerca de qué sustancias se utilizan ilegalmente en el engorde del ganado.

- 
- No se han detectado residuos de estilbenos en ninguna de las muestras analizadas. Tampoco se ha confirmado la presencia de residuos de anabolizantes xenobióticos en ninguna ocasión.
 - La vigilancia del uso ilegal de hormonas naturales y xenobióticos se realiza mediante la búsqueda de implantes en los animales.
- 

Sustancias inhibidoras y cloranfenicol

El grupo III de residuos contemplado en el RD 1262/1989¹³⁸ incluye dos apartados:

- a) Sustancias inhibidoras: antibióticos, sulfamidas y sustancias antimicrobianas similares
- b) Cloranfenicol

El término "sustancias inhibidoras" reúne a todas las sustancias capaces de inhibir el crecimiento microbiano en los animales de abasto, separándose de ellas al cloranfenicol debido a sus características particulares de toxicidad.

Los agentes inhibidores o antimicrobianos se utilizan fundamentalmente en el tratamiento de las enfermedades infecciosas, pero muchos de ellos también se incorporan como aditivos a los piensos buscando una acción profiláctica o como promotores de crecimiento.

Cuando son utilizados como agentes terapéuticos en el tratamiento de enfermedades infecciosas agudas, los agentes antimicrobianos se administran durante un corto periodo de tiempo (1-7 días) y en dosis altas. Sin embargo, cuando se busca su efecto promotor de crecimiento o cuando se usan en el marco de una profilaxis colectiva, las dosis de administración son bajas y se mantienen durante periodos muy prolongados de la vida de los animales¹⁵⁴.

La producción, distribución, utilización y control de los "productos zosanitarios y otras sustancias empleadas en la producción animal" fue regulada por el RD 163/1981¹⁵⁵. Entre las sustancias incluidas en su ámbito de aplicación estaban tanto las especialidades farmacéuticas de uso veterinario, como los aditivos o los piensos medicamentosos. La necesaria adaptación de nuestra legislación a la normativa europea obligaba a que las sustancias que en el Estado español tenían una regulación única pasaran a ser objeto de disposiciones legales diferenciadas.

Entre estas disposiciones está el RD 418/1987¹⁵⁶ sobre las sustancias y productos que intervienen en la alimentación de los animales y la Orden de 23 de marzo de 1988¹⁵⁷ sobre normas relativas a los aditivos en la alimentación de los animales y sus posteriores modificaciones. En esta última se especifican los agentes antimicrobianos que pueden ser utilizados como aditivos, las especies animales a cuyos piensos pueden incorporarse y las dosis máximas de uso. La selección de los principios activos que se incluyen en estas listas positivas se realiza de modo que se trate de agentes cuyo uso terapéutico en medicina humana no sea importante y que no den lugar a resistencias cruzadas o perjudiquen de alguna forma el empleo de otros inhibidores en medicina humana o veterinaria.

El RD 109/1995¹⁵⁸ sobre medicamentos veterinarios transpone las Directivas 81/851¹⁵⁹ y 81/852¹⁶⁰ y sus modificaciones. En él se regulan entre otros aspectos la prescripción,

dispensación, evaluación, autorización y registro de este tipo de sustancias. En concreto, se establece la obligatoriedad de efectuar las prescripciones en recetas extendidas por veterinarios legalmente capacitados, que serán exigibles para que se produzca la dispensación del medicamento. Finalmente, las condiciones de autorización, elaboración, prescripción y utilización de los piensos medicamentosos se regulan por RD 157/1995¹⁶¹ que transpone la Directiva 90/167¹⁶².

Por su parte, el Reglamento (CEE) 2377/90¹⁵¹ establece la necesidad de fijar Límites Máximos de Residuos para las sustancias utilizadas en el tratamiento de las enfermedades de los animales de abasto, de modo que sus residuos no constituyan un riesgo para la salud humana. Con este objetivo, los medicamentos son clasificados en cuatro categorías:

- Anexo I: sustancias con LMR definitivo
- Anexo II: sustancias para las que no es necesario fijar un LMR
- Anexo III: sustancias con LMR provisional
- Anexo IV: sustancias cuya utilización en animales productores de alimentos está prohibida.

Entre las sustancias del último grupo se encuentra el cloranfenicol, cuya utilización en terapéutica veterinaria fue prohibida por el Reglamento (CE) 1430/94¹⁶³.

Los anexos se modifican periódicamente, conforme se dispone de los datos toxicológicos que permiten la inclusión de nuevas sustancias en las diferentes categorías. A partir de enero de 1997 no se podrá utilizar como medicamento ninguna sustancia que no esté incluida en los Anexos I, II o III del citado Reglamento.

Los riesgos para la salud derivados de la presencia en los alimentos de residuos de sustancias inhibidoras son fundamentalmente de dos tipos: reacciones de hipersensibilidad y resistencias bacterianas.

Penicilina y estreptomina y, en menor medida, oleandomicina y novomicina, son los antibióticos empleados en la producción animal que más frecuentemente producen reacciones de alergia o hipersensibilidad¹⁵⁴. Se ha estimado una prevalencia general de alergia a la penicilina de entre un 3 y un 10%¹⁶⁴. Aunque se han descrito reacciones de hipersensibilidad en pacientes tratados con sulfamidas, las reacciones de hipersensibilidad que ocurren como resultado de la ingestión de alimentos de origen animal que contienen residuos de sulfametacina no son de gran importancia para la salud¹⁵³.

El uso continuado de diferentes antimicrobianos ha sido considerado como un importante factor en la aparición de diversas resistencias bacterianas. La prevalencia de los microorganismos patógenos antibiótico-resistentes se está incrementando y el uso de forma controlada o incontrolada de antibióticos en medicina veterinaria está favoreciendo la selección de bacterias resistentes a agentes antimicrobianos¹⁶⁵. La presencia de estas bacterias en los



animales supone un doble riesgo ya que en primer lugar constituyen un reservorio de organismos resistentes capaces de infectar al hombre, pero además pueden actuar indirectamente por transferencia de los genes de resistencia a los patógenos presentes en el hombre.

El control de residuos de medicamentos antimicrobianos en animales productores de alimentos se efectúa en la CAPV desde 1990. En 1990 y 1991 se tomaron aleatoriamente muestras de músculo (masetero y/o diafragma) para la determinación de inhibidores y cloranfenicol, siguiendo las directrices del RD 1262/89. El número de muestras por matadero se estableció teniendo en cuenta los volúmenes de sacrificio. La determinación de "inhibidores" se llevó a cabo mediante un test microbiológico que mide la capacidad de inhibición del crecimiento de *Bacillus cereus* de la muestra analizada, asociándolo con la presencia de agentes antimicrobianos en los animales. El cloranfenicol se determinó por HPLC. La Tabla 22 recoge el número de muestras analizadas y los resultados obtenidos.

Tabla 22.- Inhibidores y cloranfenicol en los muestreos aleatorios, 1990-1991
Antimicrobial and chloramphenicol residues in random samples, 1990-1991

Año	Inhibidores		Cloranfenicol	
	Nº de muestras analizadas	Nº de muestras positivas al test de inhibidores	Nº de muestras analizadas	Nº de muestras con residuos
1990	867	3	47	1
1991	1.069	2	50	0

Límite de detección de cloranfenicol: 10 µg/kg

En 1990 sólo se recogieron muestras de vacuno y en 1991 se recogieron también de cerdos. Las dos muestras con residuos de inhibidores de ese año correspondieron a muestras de ganado porcino.

A la vista del escaso número de muestras de vacuno con residuos y teniendo en cuenta que en este tipo de animales los inhibidores se utilizan fundamentalmente en tratamientos terapéuticos individualizados, en 1992 se decidió establecer un control de inhibidores en bóvidos sacrificados "de urgencia", en el que la canal y las vísceras eran retenidas hasta conocerse el resultado analítico. Con estas medidas se intentaba evitar que se liberaran al consumo canales con residuos de sustancias inhibitoras ya que se consideraba que los animales destinados al sacrificio de urgencia tenían una elevada probabilidad de haber recibido un tratamiento reciente. Por otro lado se mantuvieron los muestreos aleatorios en porcino y vacuno, incorporándose además la determinación de residuos de sulfamidas por HPLC en este tipo de muestras (aleatorias de porcino y vacuno). La razón de determinar sulfamidas separadamente reside en la escasa sensibilidad del método microbiológico para detectar sulfamidas en relación con el LMR establecido para estas sustancias (100 µg/kg)¹⁶⁶.

La determinación de cloranfenicol se abandonó en 1992 en el muestreo aleatorio, pero se mantuvo en el muestreo bajo sospecha. Este esquema de control se mantuvo también durante 1993.

A pesar de que en 1993 disminuye considerablemente el número de muestras recogidas respecto al año anterior (Figura 43), el número de muestras con sustancias inhibidoras aumenta ligeramente. Sin embargo no se alcanzan los porcentajes de muestras con residuos que se esperaban. Este hecho podía deberse a limitaciones de la técnica microbiológica para la detección de algunos tipos de inhibidores y/o a una inadecuada selección de las reses sospechosas.

En 1994 se modifican los criterios de la toma de muestras bajo sospecha. Ya no se trata de muestras de todos los sacrificios de urgencia, sino de aquellos casos en los que existan evidencias o sospechas fundadas de tratamientos con sustancias inhibidoras. Asimismo se incluyen en los muestreos los animales que en las inspecciones ante o post-mortem presentan signos de haber padecido patologías susceptibles de tratamiento con agentes antimicrobianos.

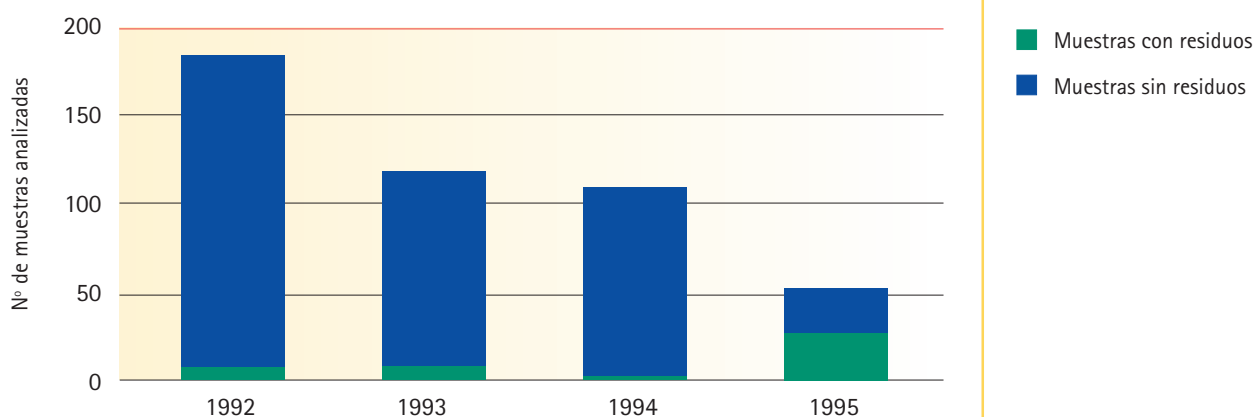
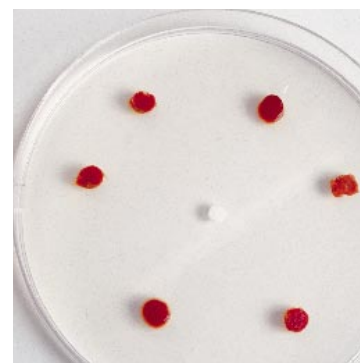


Figura 43 Inhibidores en ganado vacuno en muestreo bajo sospecha, 1992-1995
Antimicrobial agents in cattle in target samples, 1992-1995

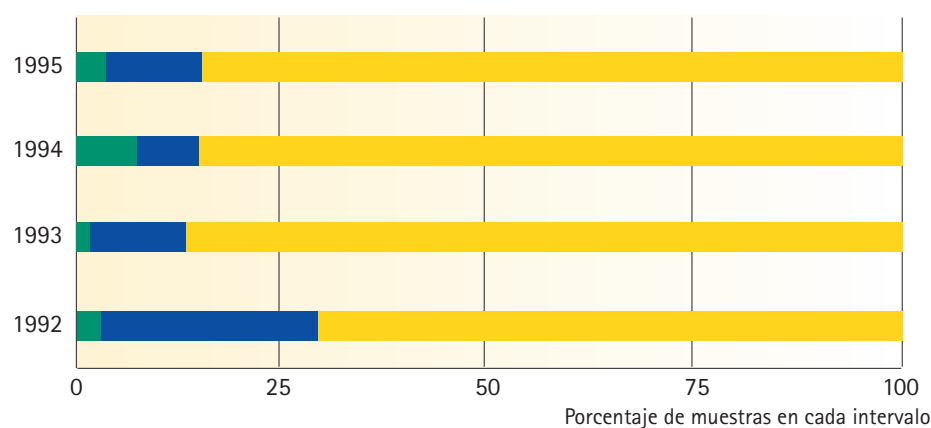
De la evolución de los resultados en vacuno desde 1992 (Figura 43) se deduce una progresiva mejora en la selección de las muestras tomadas bajo sospecha en los mataderos, fundamentalmente en el último año, en el que más de la mitad de las mismas contenían residuos de sustancias inhibidoras. Un 78% de las muestras con residuos habían sido clasificadas como sospechosas en función del cuadro clínico, en la inspección ante-mortem. La mayoría de ellas correspondían a animales con patologías en procesos post-parto, digestivos y neumónicos.



Por lo que se refiere al muestreo aleatorio, desde 1992 la mayoría de las muestras en las que se detectaron residuos, tanto de inhibidores como de sulfamidas eran de ganado porcino (Tabla 23). Por esta razón desde 1994 el muestreo aleatorio para determinar residuos de inhibidores y sulfamidas se ha llevado a cabo únicamente en cerdos.

Tabla 23.- Inhibidores y sulfamidas en los muestreos aleatorios, 1992-1995
Antimicrobial and sulfonamide residues in random samples, 1992-1995

	Inhibidores		Sulfamidas		
	Nº de muestras	Nº de muestras con residuos	Nº de muestras	Nº de muestras con sulfamidas (50-100 µg/kg)	Nº de muestras con sulfamidas (>100 µg/kg)
1992	Vacuno: 25	0	Vacuno: 78 Porcino: 23	6 (porcino)	1 (porcino)
1993	Vacuno: 58 Porcino: 42	2 (vacuno) 2 (porcino)	Vacuno: 46 Porcino: 49	6 (porcino)	1 (porcino)
1994	Porcino: 48	1	Porcino: 48	4	4
1995	Porcino: 154	5	Porcino: 154	18	6
Total	Vacuno: 83 Porcino: 244	Vacuno: 2 Porcino: 8	Vacuno: 124 Porcino: 274	0 34 (porcino)	0 12 (porcino)



F Figura 44 Sulfamidas en ganado porcino en muestreo aleatorio, 1992-1995
Sulfonamide residues in pigs in random samples, 1992-1995



Los resultados indican que la administración de sulfamidas en ganado porcino es una práctica frecuente. El 17% del total de las muestras de cerdo analizadas en el periodo 1992-1995 contenían residuos de sulfamidas, aunque sólo el 4% del total superaban el LMR establecido (100 µg/kg). Es decir, de las 46 muestras de porcino en las que se detectó la presencia de sulfamidas, en 12 se superó el LMR citado. En todas ellas se detectaron residuos de sulfametacina, que

además estaba acompañada de sulfametoxipiridacina en cinco ocasiones. La Figura 44 presenta la distribución de los resultados de la vigilancia de sulfamidas en cerdos expresados en porcentajes sobre el total de las muestras de cada año.

Para conocer más datos acerca de las condiciones de utilización de las sulfamidas en ganado porcino, en 1995 se realizó un muestreo "bajo sospecha" basado en los resultados de años anteriores. Se distribuyó en los mataderos una lista de las granjas de procedencia de los animales en los que se habían detectado residuos de sulfamidas en alguna ocasión. Cuando llegaba un lote de animales de alguna de esas granjas, se tomaban muestras del 10% de los mismos, hasta un máximo de 8 animales por lote. Este proceso se realizó sobre 13 lotes con un total de 54 animales muestreados. El 31% de los lotes presentaba residuos de sulfamidas. Además los niveles de sulfamidas eran semejantes en todos los animales de la misma procedencia, encontrándose en algunas ocasiones muy por encima del LMR establecido (hasta 5200 µg/kg).

El hecho de encontrar residuos de sulfamidas con elevada frecuencia y con niveles similares en todos los animales muestreados de cada lote, sugiere la existencia de tratamientos de todos los individuos de una misma granja y que se realizan con una cierta asiduidad.

Las granjas de procedencia de los animales con residuos de sulfamidas en su mayoría se encontraban ubicadas fuera de la CAPV, no pudiendo por tanto ser visitadas para determinar de forma definitiva las causas de la presencia de residuos. En cualquier caso, aún admitiendo que la administración de sulfamidas se realice con fines terapéuticos de acuerdo con las disposiciones legales vigentes, es preciso insistir en la vigilancia de los periodos de supresión para evitar la presencia en los alimentos de residuos en cantidades superiores al Límite Máximo de Residuos. Sólo así se garantiza la protección a los consumidores de los posibles efectos perjudiciales de niveles indeseables de sulfamidas en las carnes de cerdo.

- 
- La utilización de agentes inhibidores en ganado vacuno se restringe a su uso terapéutico individualizado en procesos infecciosos.
 - La investigación de residuos en animales sospechosos de haber recibido tratamiento terapéutico es una buena aproximación para el control de residuos de inhibidores en ganado vacuno.
 - Las sulfamidas se utilizan extensamente en la producción de ganado porcino.
 - Es preciso investigar en las granjas para saber si la administración tan generalizada de sulfamidas en cerdos se realiza según las normas legales establecidas.
 - Aún cuando la presencia de residuos responda a su utilización terapéutica correcta es necesario vigilar los periodos de supresión para evitar la presencia de residuos en carnes con la frecuencia y en los niveles que se están detectando.
- 

Clenbuterol y otros β -agonistas

Los β -agonistas (clenbuterol, salbutamol, terbutalina....) se utilizan como medicamentos veterinarios, con indicaciones en el tratamiento de bronconeumonías por su acción broncodilatadora. También se utilizan como estimulantes del útero en los partos. Ejercen una acción lipolítica sobre las células musculares y adiposas y, al mismo tiempo, actúan sobre el anabolismo proteico produciendo una hipertrofia muscular¹⁶⁷. Es por este efecto anabolizante por lo que el clenbuterol se comenzó a utilizar en la alimentación del ganado vacuno para conseguir un aumento de la masa muscular en los animales.

La adición de clenbuterol a la alimentación de los animales en dosis elevadas y carentes de control, que además se mantienen hasta el momento del sacrificio, conduce a la acumulación de grandes cantidades en los tejidos comestibles, especialmente en el hígado. El consumo de hígado con concentraciones elevadas de clenbuterol ha dado lugar a episodios de intoxicación que cursan con temblores fácilmente objetivables, taquicardias y palpitations, acompañados frecuentemente de nerviosismo, cefaleas y mialgias, con una duración aproximada de 40 horas¹⁶⁸.

La utilización de clenbuterol como medicamento veterinario, es decir con fines terapéuticos, está autorizada y probablemente debido a que su uso como anabolizante es reciente, los β -agonistas no fueron explícitamente contemplados en el Anexo I del RD 1262/1989¹³⁸. Por tanto habrían de incluirse en el grupo BII: "otros medicamentos veterinarios". Esta situación se modificará con la entrada en vigor de las nuevas Directivas 96/22¹⁶⁹ y 96/23¹³⁹. La primera prohíbe expresamente el uso de β -agonistas en animales productores de alimentos, permitiendo únicamente su utilización como medicamento en equinos y en vacas parturientas. Para los casos en que se permite su uso como medicamento, el Reglamento 1312/96¹⁷⁰, que modifica el anexo III del Reglamento 2377/90¹⁵¹, establece un LMR de 0.5 $\mu\text{g}/\text{kg}$ en hígado y de 0.1 $\mu\text{g}/\text{kg}$ en músculo. La Directiva 96/23 incluye los β -agonistas en el grupo A del Anexo I, estableciendo para este grupo las mismas medidas de control que para los estilbenos, tireostáticos y zeranol y derivados.

El control de los residuos de clenbuterol se realiza en la CAPV desde 1990. Durante los años 1990 y 1991 se realizó un muestreo aleatorio de orinas de ganado vacuno en los mataderos de la CAPV en cumplimiento del Plan Nacional de Investigación de Residuos. Sólo se detectó clenbuterol en una muestra de las 50 analizadas en ese periodo, a pesar de que su utilización para el engorde de los animales era una práctica relativamente frecuente como se puso de manifiesto posteriormente.

En los dos primeros meses de 1992 se produjeron en la CAPV diversos brotes de intoxicación por consumo de hígados de vacuno que contenían elevados niveles de residuos de clenbuterol, en los que varias familias resultaron afectadas (Tabla 24). Como consecuencia, se puso en marcha un plan de vigilancia intensiva para controlar los residuos de clenbuterol en ganado vacuno con objeto de evitar nuevas intoxicaciones. Se recogieron muestras de orina en mataderos y de

Tabla 24.- Brotes por consumo de hígados con residuos de clenbuterol en la CAPV, 1990-1995
Clenbuterol outbreaks after consumption of liver with residues in the Basque Country, 1990-1995

AÑO	Número de brotes	Número de afectados	Concentraciones de clenbuterol en orina de los afectados (µg/L)
1992	7	29	1-50
1993	2	7	2-38

hígados en almacenes frigoríficos y salas de despiece. La recogida de las muestras se acompañaba en todos los casos de la retención de los animales y/o productos implicados hasta conocerse el resultado analítico. Las canales o productos en los que no se había detectado clenbuterol se libraban al consumo y se decomisaban aquéllos que contenían residuos. En total se analizaron más de 1000 muestras entre enero y marzo de 1992 (Tabla 25).

Tabla 25.- Vigilancia intensiva de clenbuterol, enero-marzo 1992
Intensive surveillance of clenbuterol, January-March 1992

Tipo de muestra	Nº muestras recogidas	Porcentaje de muestras con residuos de Clenbuterol
Orina	801	9
Hígado	256	33

Límites de detección de clenbuterol: orina: 1 µg/L; hígado: 1 µg/kg

A partir de abril de 1992 se decidió establecer una estrategia de control de residuos de clenbuterol y otros β-agonistas en animales productores de alimentos, atendiendo a las condiciones particulares de la CAPV.

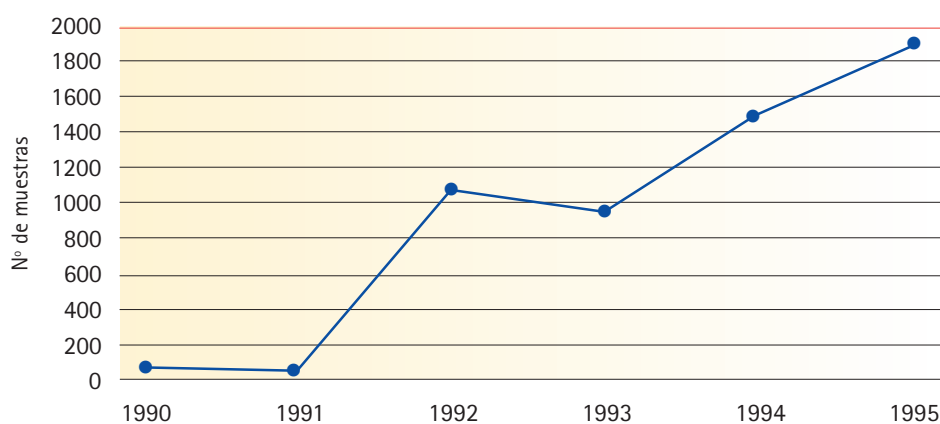
La vigilancia y control de la utilización de clenbuterol se realiza a través de la determinación de sus residuos en muestras procedentes de granjas, mataderos y almacenes frigoríficos/salas de despiece, ya que únicamente el 51% del ganado bovino que se consume en el País Vasco se sacrifica en mataderos localizados en la Comunidad Autónoma y de este 51% sólo el 27% procede de granjas situadas en la CAPV.

El muestreo se realiza por un lado de manera aleatoria y por otro, utilizando criterios de sospecha tanto por la procedencia de los animales como por indicios durante la inspección ante-mortem y/o post-mortem. Las muestras tomadas bajo sospecha conllevan la inmovilización cautelar de la mercancía hasta conocerse el resultado analítico, siendo dicha mercancía librada al consumo sólo en caso de que no se detecten residuos de clenbuterol.



Sucesivamente se ha ido incorporando al programa de vigilancia, la determinación analítica de residuos de otros β -agonistas (mabuterol, cimaterol, clenproperol, salbutamol y terbutalina) así como muestras de otras especies animales además de bovino (porcino, ovino).

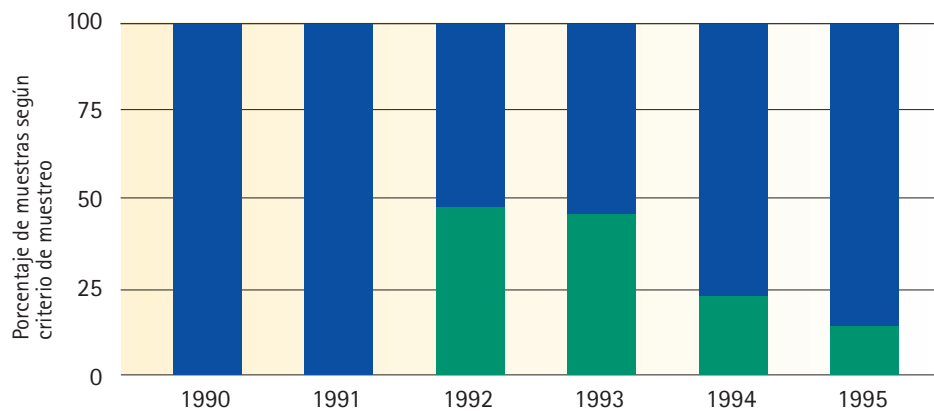
La Figura 45 muestra la evolución del número total de muestras de vacuno analizadas cada año.



F Figura 45 Número de muestras recogidas para análisis de clenbuterol, 1990-1995
Number of samples collected for clenbuterol analysis, 1990-1995

El número de muestras recogidas aumenta cada año excepto en el año 1993 ya que en las muestras de 1992 se incluyen las analizadas durante el periodo de vigilancia intensiva posterior a los brotes de intoxicación ocurridos en enero y febrero de ese año.

■ Bajo sospecha
 ■ Aleatorio



F Figura 46 Clenbuterol en ganado vacuno según el criterio de muestreo, 1990-1995
Clenbuterol in cattle according to sampling criteria, 1990-1995

Respecto al porcentaje de muestras tomadas según criterio (aleatorio o bajo sospecha) se observa que desde 1992, fecha en que se inicia esta última forma de muestreo, el porcentaje de muestras tomadas bajo sospecha disminuye. Esta disminución es muy pequeña entre 1992-1993 pero considerable en 1994 y 1995.

La evolución de ambos aspectos (Figuras 45 y 46) es una consecuencia de los resultados analíticos obtenidos previamente (Figura 47): el número de muestras aumenta cada año porque se continúa detectando residuos de clenbuterol en las muestras recogidas el año anterior. El descenso del número de muestras tomadas bajo sospecha a partir de 1994 es un reflejo de la disminución del número de muestras en las que se detectan residuos de clenbuterol siguiendo este criterio de muestreo.

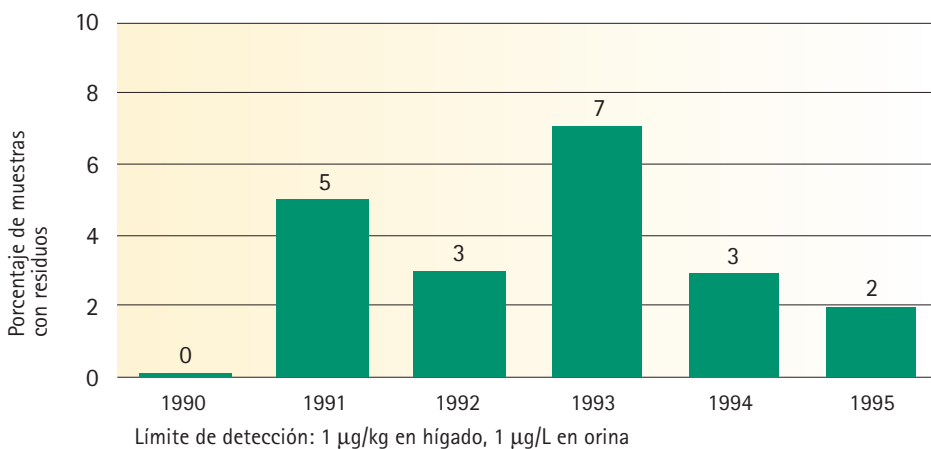
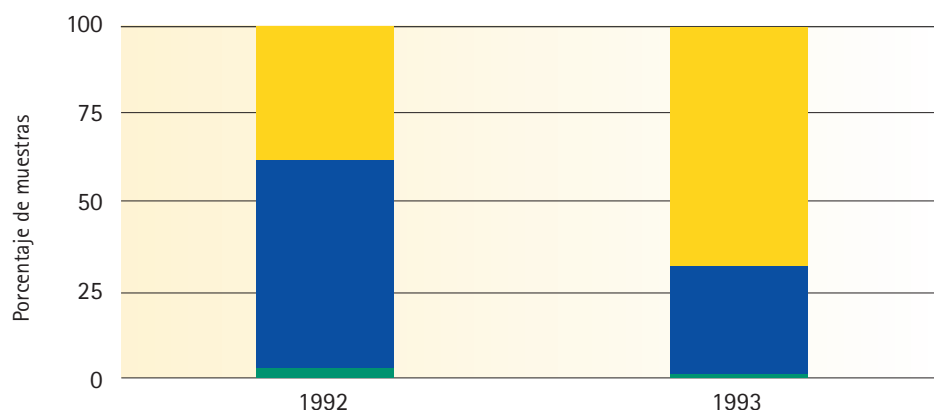


Figura 47 Porcentaje de muestras con residuos de clenbuterol, 1990-1995
Percentage of samples with residues of clenbuterol, 1990-1995

A partir de abril de 1992 descendió el número de muestras con residuos de clenbuterol y también los niveles detectados. Este descenso fue probablemente debido a las fuertes medidas de control impuestas como consecuencia de los brotes de intoxicación. Pero en 1993, cuando disminuyó la intensidad de las medidas de vigilancia y control, se produjeron dos nuevos brotes y hubo un incremento del número de muestras con residuos, aunque en su mayoría, los niveles no fueron muy elevados. Estos hechos parecen indicar que el uso de clenbuterol en la producción animal no ha sido abandonado pero que la vigilancia continuada ha conducido a una forma de administración más cautelosa: se cuidan las dosis empleadas y los periodos de supresión.

Otro dato que apoya esta idea es la evolución del porcentaje de muestras con residuos en función del lugar de muestreo (Figura 48).

- Granjas / Farms
- Mataderos / Slaughterhouses
- Almacenes frigoríficos / Refrigerated storehouses



F Figura 48 Clenbuterol en ganado vacuno según el lugar de muestreo, 1992-1993
Clenbuterol in cattle according to sampling place, 1992-1993

En 1992 el 60% de las muestras en las que se detectaron residuos de clenbuterol correspondían a muestras tomadas en granjas y mataderos. En estos lugares se recogían muestras de orina para la investigación de residuos. En 1993 este porcentaje disminuyó al 30%. Por el contrario, el porcentaje de muestras con residuos correspondientes a almacenes frigoríficos, donde se recogían muestras de hígados, aumentó del 40% en 1992 al 70% en 1993. Esto puede atribuirse a que los residuos de clenbuterol en hígado son detectados hasta 14 días después de finalizar la administración de clenbuterol mientras que en orina a los 4 días de suspender la administración ya no es posible detectar residuos con los niveles de detección de las técnicas analíticas disponibles¹⁷¹.

En julio de 1994 se detectó clenproperol en 8 muestras de orina, en tres de ellas asociado con clenbuterol. Además se investigaron cimaterol, mabutero, salbutamol y terbutalina en 90 muestras de orina, pero no se detectaron residuos de ninguna de las sustancias mencionadas. Durante ese año el porcentaje de muestras con residuos de clenbuterol disminuyó considerablemente aunque, como ya se ha dicho, no se debía a la erradicación de su utilización en la producción animal, sino que probablemente se trataba de una realización más cuidadosa del fraude con el fin de conseguir que los residuos de clenbuterol, al llegar los animales al matadero, estuvieran por debajo del límite de determinación analítica.

Esta situación obliga a buscar medidas de control más eficaces y métodos de detección de residuos más sensibles. En esta línea, en 1995 el plan de control incluyó la toma de muestras de retina de animales para la determinación de residuos, ya que es en este tejido donde permanece más tiempo el clenbuterol después de la supresión del tratamiento¹⁷². Esta estrategia de muestreo se puso en marcha en todas las Comunidades Autónomas del Estado.

También en 1995 se realizó un muestreo en ovinos (48 muestras de orina) y cerdos (116 muestras de orina) en los que se investigó la presencia de β -agonistas. No se detectaron residuos de ninguno de los β -agonistas anteriormente citados.

Como ya se ha dicho, la Directiva 96/22¹⁶⁹ establece explícitamente la prohibición de uso de los β -agonistas en la producción animal, salvo las dos excepciones mencionadas. Por otro lado la entrada en vigor de la Directiva 96/23¹³⁹ modificará las medidas de control del uso de sustancias prohibidas, considerando no sólo la investigación de residuos sino también la vigilancia en las fases de fabricación, distribución, posesión y manipulación de estas sustancias. Esto facilitará el control del uso ilegal de β -agonistas sin tener que recurrir a la detección de sus residuos en animales como única forma de vigilancia.



- El clenbuterol se utiliza ampliamente en la producción animal como promotor de crecimiento.
- Las medidas de control han conducido a una disminución tanto en el número de muestras con residuos como en los niveles de clenbuterol detectados desde 1992.
- A pesar de las medidas de control llevadas a cabo, el clenbuterol se sigue utilizando en la producción animal, pero la evolución de los resultados desde 1992 sugiere una utilización más controlada aunque fraudulenta de esta sustancia.