

Intoxicación alimentaria por clenbuterol

Gral. Brig. M.C. Eusebio Sabino **Marban-Arcos**,* Tte. Cor. M.C. Francisco Alejandro **López-Jiménez***

Centro Hospitalario del Estado Mayor Presidencial. Ciudad de México.

RESUMEN

El clenbuterol es usado en humanos como broncodilatador. Sin embargo, es un potente agente de redistribución de grasa, que es usado para promover el crecimiento del ganado al incrementar el volumen proteico y removiendo la grasa. Por este efecto es una droga de uso ilegal en atletas, usado, sobre todo, en atletas femeninos debido a la carencia de efectos androgenizantes que se observan con los esteroides. La ingesta crónica de los agonistas β , se ha demostrado que es tóxica para el corazón. Ha sido reportada muerte súbita relacionada con el ejercicio con el uso prolongado del clenbuterol. Por otro lado, la intoxicación aguda con este agente se ha observado por la ingesta de carne contaminada con clenbuterol. Reportamos cinco pacientes con antecedente de ingesta de hígado de res, con intoxicación aguda asociada a la ingesta de hígado de res contaminado con clenbuterol. Sus síntomas principales fueron: dolor de cabeza, temblor de extremidades, taquicardia y agitación.

Palabras clave: Clenbuterol intoxicación alimentaria.

Introducción

El clenbuterol es un agente agonista de los receptores adrenérgicos utilizado en humanos como broncodilatador en el tratamiento de bronquitis aguda o crónica, bronquitis asmático, bronquitis de los fumadores, bronquitis enfisematosa, asma bronquial, procesos broncopulmonares con componente espástico. La dosis recomendada es de 10 a 20 μg , dos veces al día. Después de la administración de esta dosis ocurre una absorción completa del medicamento, se alcanzan niveles plasmáticos máximos al cabo de 2-3 horas después de su administración y equivalen aproximadamente a 0.17 mg de clorhidrato de clenbuterol. Su distribución hacia la circulación es rápida. Se fija en 50% a las proteínas plasmáticas y su eliminación a partir del plasma se caracteriza por dos curvas exponenciales con diferentes gradientes: el primero es pronunciado con una vida media de 1-1.5 horas y

Food poisoning by clenbuterol

SUMMARY

Clenbuterol is used as a bronchodilator in humans. However it is a potent repartitioning agent that has been used to promote growth in cattle by increasing protein accretion and fat removal with up change in total body weight. It is a frequently abused drug in human athletes for this effect, especially in female athletes because it is not associated with the androgenic side effects of steroids. Long-term intake with high doses has been shown to be toxic to the heart and exercise-related sudden cardiovascular deaths associated with the use of the long acting β_2 adrenoceptor agonist clenbuterol have been reported. Otherwise, acute toxicity in humans is observed after intake of contaminated beef meat with clenbuterol. We report 5 patients with acute food poisoning related to consume clenbuterol in cattle liver. Their symptoms were headache, gross tremor of the extremities, tachycardia, and restlessness.

Key words: Clenbuterol, food poisoning.

corresponda a la distribución tisular, mientras que el segundo correspondiente a la curva inferior, tiene una vida media de 35 horas y se debe a la eliminación renal; 87% de la dosis se excreta por vía urinaria durante un periodo aproximadamente de 86 horas después de su administración. Extrapolando el tiempo de eliminación puede considerarse que prácticamente 100% se elimina por vía urinaria. Mediante la administración de dosis múltiples, 75% de la sustancia original permanece inalterada y sólo una pequeña fracción se metaboliza.

Los agonistas α y β adrenérgicos se derivan del compuesto feniletilamina, el cual se compone de un anillo aromático de seis miembros con una cadena lateral etilamina, se pueden realizar sustituciones en el anillo aromático, en los átomos de carbono α y β , y en el grupo amino-terminal que modifican las propiedades de los agonistas adrenérgicos como son la potencia y magnitud del efecto: las sustituciones también afec-

* Centro Hospitalario del Estado Mayor Presidencial.

Correspondencia:
Dr. Eusebio Sabino Marban-Arcos
Correo electrónico: marbanreuma@hotmail.com

Recibido: Marzo 4, 2011.
Aceptado: Abril 27, 2011.

tan la selectividad de los agonistas por los receptores adrenérgicos, el metabolismo de los mismos y su capacidad de producir efectos en el sistema nervioso central.

Los aminoácidos específicos dentro del receptor β son los responsables de la interacción con la amina alifática cargada con los sustituyentes del anillo aromático y con los grupos β -hidroxilos de los agonistas β -adrenérgicos.

El clenbuterol es un agonista β -adrenérgico que interactúa con los receptores adrenérgicos β_1 en corazón, con los β_2 que se localizan en el músculo liso bronquial, músculo esquelético y con los β_3 localizados en músculo esquelético y tejido graso.

La unión del clenbuterol a los receptores β -adrenérgicos, estimula la enzima adenilato ciclasa por interacción con una proteína Gs, lo que produce acumulación de AMPc, activación de la cinasa de proteína dependiente de AMPc y trastorno en la función de gran cantidad de proteínas celulares como resultado de su fosforilación. Es la fosforilación de estas proteínas lo que produce las reacciones características de los agonistas β -adrenérgicos.

La activación de los receptores adrenérgicos β_1 localizados en el corazón (miocardio, células marcapaso y tejidos de conducción) producen incremento de la frecuencia cardiaca, fuerza de contracción y velocidad de conducción.

La estimulación de los receptores β_2 del músculo liso arterial, músculo esquelético y corazón producen vasodilatación arterial en músculo y lecho coronario, el resultado de esta vasodilatación es el incremento y redistribución del flujo sanguíneo y reducción en la presión arterial diastólica, que por mecanismos reflejo causa taquicardia.¹

En el músculo liso bronquial la estimulación de los receptores β_2 produce relajación al igual que en el músculo liso gastrointestinal y detrusor en la vejiga. En el músculo estriado la estimulación de los mismos en la fibra muscular produce temblor muscular.

Conociendo los efectos de la estimulación de los receptores adrenérgicos en los diversos órganos y tejidos podemos inferir los cambios que se presentan en los casos de intoxicación por clenbuterol.²

Desde 1996 entró en vigor la prohibición en la Unión Europea del uso de agonistas β_2 - adrenérgicos como agentes "promotores del crecimiento" en la ganadería.³

Esta utilidad de los agonistas β - adrenérgicos y análogos de la adrenalina surgió como una alternativa ilegal de los ganaderos para favorecer la engorda de animales ante la prohibición establecida en 1986 del uso de esteroides anabólicos con el mismo fin. Los efectos anabólicos del clenbuterol, se han utilizado en forma ilícita para incrementar la producción de carne en diversas especies animales, además del ganado vacuno, como lo son cerdos, cabras, ovejas y pollos, en los cuales produce crecimiento muscular, ganancia de peso y disminución de la masa grasa. El fármaco se acumula en el hígado y en menor grado en el músculo. El hallazgo de cualquier residuo de agonistas β - adrenérgicos en el ganado destinado a consumo humano se considera una violación a las directivas establecidas tanto en la Unión

Europea como en América del Norte. Aun así diversos casos de intoxicación por consumo de hígado bovino procedentes de animales tratados con clenbuterol se siguen reportando en nuestro país⁴ (Figura 1).

En México se emitió la Norma Oficial Mexicana NOM061-ZOO-1999, que prohíbe su empleo en el país.⁵ En esta norma se mencionan los métodos analíticos para realizar la identificación del clenbuterol cuando se sospecha caso de intoxicación. Estos estudios son:

- Ensayo inmunoenzimático (cualitativo).
- Cromatografía de gases.
- Cromatografía de líquidos de alta resolución.

Los sitios de muestreo son:

- Hígado.
- Globo ocular
- Pelo.

El diagnóstico es clínico considerando los signos y síntomas de activación simpática, que incluyen:

- Cefalea.
- Náusea.
- Vómito.
- Ansiedad.
- Temblor grueso de extremidades.
- Palpitaciones.
- Taquicardia e hipertensión.⁶

Junto con el antecedente de ingesta reciente de hígado y/o carne de res, en una zona geográfica identificada como endémica en el centro del país, de riesgo por sus escasos controles de calidad en rastros y sitios de engorda.

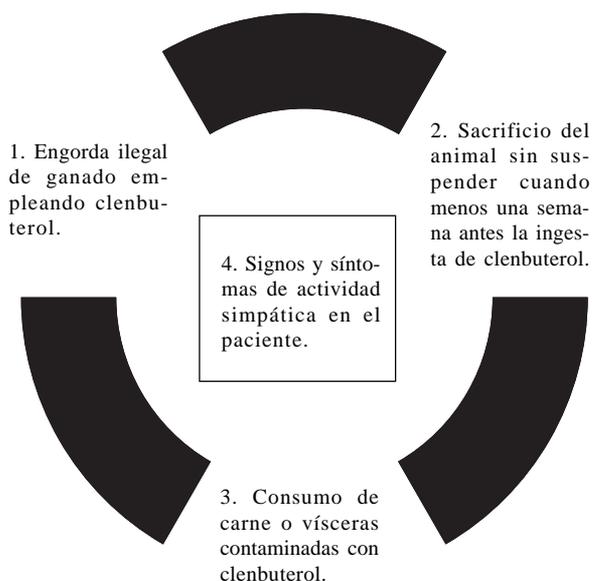


Figura 1. Fisiopatología de la intoxicación por clenbuterol.

Descripción de casos

Se trata de dos familias con antecedentes de ingesta de hígado de res:

Familia 1: Radicada en Iguala, Guerrero, México

• **Paciente A:** Femenino de 25 años de edad inicia padecimiento media hora después de ingerir hígado de res, caracterizado por agitación psicomotriz referida como temblor de pies y manos, además de cefalea intensa, dolor precordial e hipertensión arterial, que disminuyen de intensidad progresivamente en un periodo de 12 horas persistiendo sólo cefalea durante dos días.

• **Paciente B:** Masculino de 18 años que inicia dos horas después de la ingesta del hígado de res, presenta sólo temblor de manos y cefalea leve, que persisten durante 24 horas.

• **Paciente C:** Femenina de 47 años que inicia 45 minutos después de la ingesta de dicho alimento que se refiere “nerviosa”, palpitaciones y temblor de manos, síntomas que duraron 48 horas.

Familia 2. Radicada en el Distrito Federal, México

• **Paciente D.** Femenino de 37 años. Inicia con ansiedad extrema, palpitaciones y temblor generalizado una hora después de la ingesta de hígado de res, acude a Servicio de Urgencias donde se documenta hipertensión arterial, es manejada con oxígeno suplementario y ansiolíticos (benzodiazepinas). Egresándose a su domicilio sin medicación a las 8 horas. Los síntomas persistieron de intensidad leve durante 24 horas más.

• **Paciente E.** Femenina 40 años, inicia media hora después de ingesta del hígado de res con temblor de manos y pies, palpitaciones y cefalea intensa, síntomas que declinan durante las siguientes 12 horas sin medicación, persistiendo por dos días.

Discusión

El clenbuterol es un fármaco β_2 agonista autorizado en humanos como broncodilatador, así como su uso en animales para el tratamiento de afecciones respiratorias y como tocolítico en vacunos. Los efectos anabólicos del clenbuterol sobre la masa muscular y la grasa corporal han favorecido su uso ilegal en la alimentación animal. Causa disminución de la grasa corporal, crecimiento de la masa muscular y ganancia de peso sobre todo en el ganado vacuno joven.

Se acumula en hígado en grandes cantidades y en menor grado en músculo, por lo que el consumo de vísceras lleva mayor riesgo que la ingesta de carne magra. En México sólo durante el primer semestre de 2007 se reportaron 1,663 casos de intoxicación por clenbuterol, los cuales se distribuyen predominantemente entre los estados de la mesa central y la región sur del país. El estado de Jalisco es la entidad federa-

tiva que presenta el mayor número de casos seguido por el Distrito Federal y Guanajuato, los cuales concentran 77% de los casos reportados. El mayor porcentaje está relacionado con la ingesta de hígado de res, donde se concentra la mayor cantidad del metabolito activo de esta sustancia.⁷ La ubicación de nuestras familias coincide con la distribución geográfica de los casos reportados.⁸

El diagnóstico se realiza con la sospecha ante el antecedente de ingesta de vísceras de res entre los afectados, principalmente hígado aunque existen reportes con el consumo de riñones; habitualmente familias completas o miembros de internados o cuarteles son los afectados.⁹

Un cuadro clínico florido de estimulación adrenérgica con palpitaciones, ansiedad, temblor de manos, dolor de cabeza, diaforesis e hipertensión arterial.

En nuestros casos el inicio de síntomas coincidió con lo reportado en la literatura, con síntomas tempranos a partir de los 30 minutos después de la ingesta del hígado contaminado. En la primera familia no se hizo diagnóstico de intoxicación por clenbuterol. Con la segunda familia, ya con la sospecha clínica, se hizo diagnóstico, manejándose a un solo miembro con oxígeno suplementario y benzodiazepinas por elevación moderada de la presión arterial y la gran ansiedad referida, explicando a los pacientes la naturaleza de los síntomas y no requiriendo tratamiento, salvo la vigilancia de la evolución de los síntomas, que en ambas familias remitieron completamente a las 48 horas.

Conclusiones

En los últimos años se ha observado un incremento en la incidencia de intoxicación por clenbuterol, en parte por el fortalecimiento en la notificación de la enfermedad y por la sospecha de esta entidad en un mayor número de médicos de primer contacto, lo que hace que menos pacientes se queden sin diagnóstico.

El diagnóstico de esta enfermedad está basado en la sospecha clínica en presencia de ingesta inmediata de vísceras de res (hígado, principalmente), junto con los signos y síntomas de activación simpática.

El manejo integral de este padecimiento requiere de una total coordinación entre los responsables de la salud humana y animal, que permitirá limitar los daños producidos por la ingesta inadvertida de esta sustancia.

La presentación epidémica en ciertas regiones, demuestra las prácticas desleales y sin ética de las personas dedicadas a la crianza, las que han conseguido librar las medidas regulatorias existentes, tanto en las fronteras para la introducción de estos productos como los filtros a los que se someten los productos nacionales.

Referencias

1. Hardman JG, Limbird LE, Molinoff PB, Ruddon RW, Goodman A. Goodman & Gilman. Las Bases Farmacológicas de la Terapéutica. 9a. Ed. McGrawHill. Interamericana.

2. Mitchell GA, Dunnavan G. Illegal Use of α -adrenergic Agonists in the United States. *J Anim Sci* 1998; 76: 208-11.
3. Kuiper HA, Noordam MY, Van Dooren-Flipsen MH, Schilt R, Roos AH. Illegal Use of α -adrenergic Agonists: European Community. *J Anim* 1998; 76: 195-207.
4. Brambilla G, Cenci T, Franconi F, Galarini R, Macri A, Rondoni F, Strozzi M, Loizzo A. Clinical and Pharmacological profile in a clenbuterol epidemic poisoning of contaminated beef meat in Italy. *Toxicol Lett* 2000; 117: 119.
5. NOM-061-ZOO-1999. Especificaciones zoonosanitarias de los productos alimenticios para consumo animal. Secretaría de Agricultura, Ganadería, Desarrollo Rural, Pesca y Alimentación; 1999.
6. Ortiz B, Alcocer V, Castellanos R. Determinación de clenbuterol por el método de gases/masas y su cuantificación en bovinos sacrificados en dos rastros. *Tec Pecu Mex* 2005; 43(1): 57-67.
7. Smith DJ. The Pharmacokinetics, Metabolism and Tissue Residues of α -adrenergic agonist in Livestock. *J Anim Sci* 1998; 76: 173-94.
8. García L. Alerta epidemiológica por la intoxicación en humanos con clenbuterol y su empleo en la alimentación del ganado. *Rev Snd Mil Mex*; 2002; 56(3): 131-4.
9. Martínez-Navarro JF. Food poisoning related to consumption of illicit beta-agonist in liver. *Lancet* 1990; 336: 1311.

