

## BIBLIOGRAFÍA

1. ALI, B.H., HASAN, T. y MUSA, N. (1984). The effect of feed restriction on certain haematological indices, enzymes and metabolites in Nubian goats. *Comp. Bioch. Physiol.*, 79A (3): 325-328.
2. COLES, E.H. (1989). *Diagnóstico y patología en veterinaria*. 4ª ed. México: Nueva Editorial Interamericana.
3. DEL VALLE, J., WITTEWER, F., y HERVE, M. (1983). Estudio de los perfiles metabólicos durante los periodos de gestación y lactancia en ovinos Rommey. *Arch. Med. Vet.* 15 (2): 65-72.
4. FERNÁNDEZ GÓMEZ, M., MAYER VALOR, R., GÓMEZ CÁRDENAS, G. y GASCA ARROYO, A. (1984). Cito hematología y proteinemia en hembras ovinas Fleischaff. *Arch. Zootecnia*. 33 (126): 133-141.
5. GREENWOOD, B. (1977). *Haematology of the sheep and goat*. En: ARCHER, R.K., JEFFCOTT, L.B., ed. *Comparative clinical haematology*. Oxford: Blackell Scientific Publications. 305-344.
6. HACKETT, P.L., GAYLOR, D.W. y BUSTARD, L.K. (1957) Blood constituents in Suffolk ewes and lambs. *Am. J. Vet. Res.* 18: 338-342.
7. JAIN, N.C. (1993). *Comparative hematology of common domestic animals*. En: *Essentials of veterinary hematology*. Philadelphia: Lea and Febiger. 19-53.
8. JEŽKOVÁ, D., SMR KROVÁ, M. y PADALÍKOVÁ, D. (1977). Changes in the plasma volume, total blood volume and haematocrit values of pregnant sows. *Acta Vet. Brno*. 46: 203-212.
9. MACKIE, W.S. (1977). Changes in the concentration of plasma protein in intensively bred ewes. *J. Agric. Sci.* 88: 283. Cit en: JAIN, N.C. (1986). *The sheep: Normal haematology with comments on response to disease*. En: *Schalm's veterinary hematology*. 4 ed. Philadelphia: Lea and Febiger. 208- 224.
10. STRAUB, O.C., SCHALM, O.W., HUGHES J.P. y THEILEN, G.H. (1959). Bovine hematology. II. Effect of parturition and retention of fetal membranes on blood morphology. *J.A.V.M.A.* 135: 618-622. Cit. en: DOXEY, D.L. (1977). *Haematology of the ox*. En: ARCHER, R.K., JEFFCOTT, L.B., ed. *Comparative clinical haematology*. Oxford: Blackell Scientific Publications. 215-269.
11. RAMOS, J.J., MARCA, M.A., FERNÁNDEZ, A., SAEZ, T. y SANZ, M.A. (1992). Parámetros hematológicos en ovejas y corderos de raza Rasa Aragonesa: valores de referencia y modificaciones fisiológicas. *Med. Vet.* 9 (1): 34-45.
12. ULLREY, D.E., MILLER, E.R., LONG, C.H. y VICENT, B.H. (1965). Sheep haematology from birth to maturity. I. Erythrocyte population, size and haemoglobin concentration. *J. Anim. Sci.* 24: 135-142.

## INCREMENTO DEL POTENCIAL CÁRNICO DE LAS RESES VACUNAS MEDIANTE MANIPULACIÓN DEL ESTADO HORMONAL REGULADOR DEL CRECIMIENTO: UNA REVISIÓN

### INCREASING MEAT PRODUCTION POTENTIAL OF BEEF CATTLE THROUGH MANIPULATION OF HORMONAL STATUS REGULATING GROWTH: A REVIEW

P. J. Álvarez Nogal<sup>1</sup>

Palabras clave: carne de vacuno, promotores del crecimiento, sustancias anabolizantes, transferencia génica, inmunoneutralización, situación legal.

Key words: beef production, growth promoters, anabolic agents, gene transfer, immunomodulation, legal situation.

#### SUMMARY

Several methods of growth promotion in beef cattle are reviewed. They are a way of increasing meat production potential based on both rising of daily weight gain and a better carcass performance; at the same time they induce a metabolic shift towards more muscle and less fat deposition. Different techniques have been applied in order to get these goals, the most relevant ones being the administration of anabolic agents, the immunomodulation procedures and the gene transfer technique, whose mechanisms of action are exposed as well as their legal position at the European Union.

#### RESUMEN

Se pasa revista en este artículo a distintas estrategias concebidas para estimular el crecimiento en las reses vacunas como forma de incrementar su potencial cárnico, basadas en la elevación de las ganancias diarias de peso y en la mejora de la conformación de la canal que provocan, al tiempo que hacen posible la redistribución de nutrientes hacia una mayor síntesis muscular y una menor formación de tejidos grasos. Con este fin se han aplicado una serie de técnicas entre las que destacan la adminis-

<sup>1</sup>Dpto. Producción Animal I  
*An. Fac. Vet. León. 1994-96, 39, 45-69*



tracción de sustancias anabolizantes, los procedimientos de inmunoneutralización y la modificación del genoma animal mediante la transferencia de genes. De todas ellas se presentan los mecanismos a través de los cuáles surten dichos efectos, así como la situación de legalidad en que se encuentran actualmente en la Unión Europea.

## INTRODUCCIÓN

Como quiera que la producción de carne es una actividad pecuaria basada en la capacidad de crecimiento de los animales, parece adecuado inicialmente abordar algunos aspectos relativos a la fisiología de tal función.

Efectivamente, el crecimiento es una función biológica resultante de una compleja interacción hormonal ligada a la constitución genética de los animales, y sobre la que también influyen el medio que les rodea y el aporte de nutrientes que reciben, de manera que se puede hacer variar su intensidad manipulando cualquiera de estos factores.

El máximo potencial de crecimiento de los animales radica en su patrimonio genético, es decir, en la dotación genética que a través de las hormonas implicadas perfila las reacciones metabólicas subyacentes. A partir de aquí, la intensificación del crecimiento ofrece una doble opción: por un lado, la modificación del material genético, lo que tradicionalmente ha venido haciéndose a través de la selección y en el futuro puede hacerse mediante manipulación genética; por otro, la intervención sobre las reacciones metabólicas, lo que nos introduce de lleno en el terreno de la manipulación del estado hormonal, principal objetivo de esta revisión. Pero antes de que se inicien los procesos metabólicos responsables del crecimiento, es necesaria a nivel celular la máxima disponibilidad posible de nutrientes, que depende de la digestión de los alimentos y posterior absorción. Por tanto, aquellas sustancias mejoradoras de los procesos digestivos (antibióticos, probióticos, ionóforos, etc.) constituyen otra alternativa de cara a la promoción del crecimiento de los animales, si bien no serán contempladas en este trabajo.

La manipulación del estado hormonal regulador del crecimiento pretende intervenir de una forma u otra sobre el conjunto de hormonas participantes, encargadas de concatenar las reacciones anabólicas y catabólicas implicadas en dicha función. Para la consecución de este fin se han desarrollado una serie de estrategias basadas en:

### 1) Sustancias anabolizantes:

- hormonas sexuales
- hormona del crecimiento y péptidos afines
- $\beta$ -agonistas

### 2) Modificación del sistema inmunitario:

- inmunización contra la somatostatina
- inmunización contra factores hipotalámicos liberadores de gonadotropinas (castración inmunológica)
- inmunización contra las membranas de las células grasas

### 3) Modificación del fotoperíodo

### 4) Transferencia génica

Aunque en la presente revisión todas estas alternativas van referidas al ganado vacuno, ninguna es exclusiva de esta especie, sirviendo asimismo para otros animales de abasto.

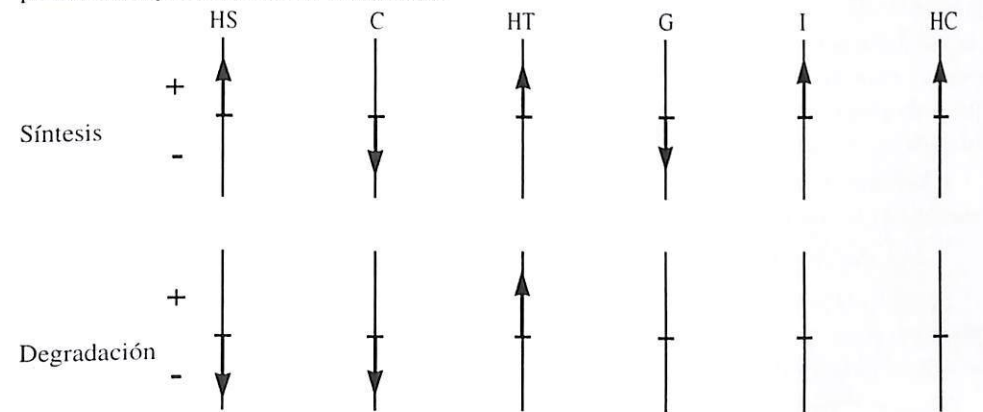
## SUSTANCIAS ANABOLIZANTES

Las ocho o nueve hormonas implicadas en el crecimiento serían en un principio, y desde un punto de vista teórico, susceptibles de utilización como tales sustancias anabolizantes. Sin embargo, son sólo dos las que en la práctica aparecen englobadas bajo tal denominación: la hormona del crecimiento (HC) y las hormonas sexuales.

El interés económico por la intensificación del crecimiento ha pasado de una maximización de las ganancias de peso como un fin en si mismo, a una preferencia por una mayor síntesis proteica (muscular) y, al mismo tiempo, por una menor presencia grasa, en respuesta a la insistencia de la clase médica sobre los efectos perjudiciales para la salud humana de la ingestión de grasas animales y en respuesta, asimismo, a la creciente preocupación de los consumidores en este mismo sentido. Ello obliga a centrar la atención en aquellos aspectos metabólicos relacionados con la síntesis de proteína muscular, al objeto de manipularla y hacerla lo más eficiente y productiva posible. Simultánea e indirectamente se estará promoviendo una reducción del tejido graso que acompaña a las masas musculares, ya que en el organismo animal, que también se rige por las leyes termodinámicas, cualquier intervención que altere el ritmo de una de las reacciones anabólicas importantes, alterará indefectiblemente el de otra<sup>32</sup>. En otras palabras, promocionar la síntesis de proteína implica reducir la de grasa, siempre y cuando se mantenga constante la ingestión de energía.

FIGURA 1

Acción de las principales hormonas implicadas en el crecimiento sobre el metabolismo de las proteínas, especialmente en el músculo.



HS: hormonas sexuales C: corticoides HT: hormonas tiroideas G: glucagón I: insulina HC: hormona del crecimiento



En la figura 1 se presenta esquemáticamente el efecto de las seis hormonas más relevantes ligadas al crecimiento sobre el metabolismo (síntesis y degradación) de las proteínas en el tejido muscular, pudiéndose concluir tras contrastar las acciones antagónicas de cada hormona que son tres las que surten un efecto realmente anabólico: las hormonas sexuales, la HC y la insulina. Su administración a los animales supondría, por tanto, el mejor camino a seguir de cara a la intensificación de su crecimiento. Sin embargo, elevaciones persistentes del nivel de determinadas hormonas estimulan la secreción de otra/s con efectos opuestos: la infusión de insulina, una hormona que a primera vista debería potenciar el crecimiento muscular, incrementa la liberación de corticoides, que, por el contrario, inhiben la síntesis de proteína muscular, contrarrestando así el efecto positivo de aquella<sup>32</sup>.

Así las cosas, las hormonas válidas realmente como sustancias anabolizantes son las hormonas sexuales y la HC. A ellas se ha añadido en los últimos tiempos una nueva alternativa representada por los  $\beta$ -agonistas, compuestos sintéticos de estructura y acciones similares a las de las catecolaminas (adrenalina y noradrenalina). Las tres mejoran el equilibrio nitrogenado del organismo animal a costa de una mayor acumulación proteica, sobre todo en los músculos esqueléticos, de ahí que sus principales efectos consistan en un mayor desarrollo de las masas musculares, un aumento del ritmo de crecimiento y, consecuentemente, una mejora del índice de conversión, sin olvidarnos del mayor rendimiento cárnico y de la mejor conformación de la canal.

## I. HORMONAS SEXUALES

De siempre se ha sabido la influencia de las hormonas sexuales sobre el crecimiento de los animales, cuyas ganancias diarias de peso y otros rasgos determinantes de su rendimiento cárnico son siempre mayores en los machos enteros, intermedios en los machos castrados (bueyes) y menores en las hembras. A ello se debe precisamente que de forma tradicional se haya venido manipulando el crecimiento de los animales de abasto mediante la aplicación de esteroides sexuales, de aquel/los de que carecen o son deficitarios los animales en cuestión. Fue en el año 1956 cuando oficialmente se aprobó su utilización en producción animal como agentes anabolizantes y desde entonces hasta la fecha ha sido tan amplia la experimentación e información que han generado y tan controvertido su uso, que sobradamente justificarían por sí mismos un trabajo de revisión con carácter monográfico.

Clasificadas según su origen, las hormonas sexuales empleadas como sustancias anabolizantes son las siguientes:

- naturales: testosterona,  $17\beta$ -estradiol y progesterona
- sintéticas (xenobióticos): trembolona y zeranol. Ambos son derivados de la zeaxalenona, sustancia natural elaborada por el mohó común *Gibberella zeae*; tienen carácter androgénico y estrogénico, respectivamente.

Estas sustancias o sus ésteres (acetato, benzoato, propionato) se aplican, solas o en combinación, a través de implantes que suelen colocarse en la base de la oreja y que las contienen en dosis concretas.

Para la consecución de los mejores resultados se requiere la aplicación de la hormona adecuada: andrógenos a las hembras, estrógenos solos o combinados con andrógenos a los machos y andrógenos solos, andrógenos-estrógenos o estrógenos-progesterona a los bueyes. Siguiendo estas pautas, las respuestas más favorables corresponden a los bueyes, seguidos de las hembras y de los machos enteros<sup>39</sup>.

La administración de hormonas sexuales a reses vacunas productoras de carne surte, según Roche y Quirke<sup>36</sup>, los siguientes efectos:

1) Una intensificación de las ganancias diarias de peso o, lo que es lo mismo, una elevación del ritmo de crecimiento, que, aunque se acompaña de un ligero incremento en la ingestión de alimentos, determina, no obstante, una mejora del índice de conversión, con la consiguiente reducción de los costes de producción. Además, provocan una disminución del contenido en grasa de las canales, que, dicho de otro modo, resultan más magras.

2) Una modificación favorable de la calidad de la carne, concretamente del color y de la terneza, en el caso concreto de los machos enteros. La reducción de su natural agresividad por efecto de los estrógenos implantados hace disminuir su estrés previo al sacrificio, lo que impide la aparición en estas condiciones del característico tono oscuro de la carne. Por otro lado, la rebaja en el contenido del colágeno muscular que parece propiciar la administración de estrógenos explicaría la mayor terneza de la carne. El resto de los caracteres organolépticos no parece verse afectado en ningún caso, a pesar de la reducción en el contenido de grasa intramuscular.

3) Pueden alterar la fertilidad de los animales, de ahí que no sea recomendable su aplicación en futuros reproductores.

En cuanto a su mecanismo de acción, las hormonas sexuales modifican la tasa de recambio proteico, es decir, las reacciones simultáneas de anabolismo y catabolismo celular que conforman el metabolismo proteico de cualquier organismo animal<sup>41</sup>; o bien disminuyen la tasa de degradación de las proteínas, o bien aumentan el ritmo de síntesis proteica, pudiendo incluso darse ambos hechos de forma simultánea. En el caso concreto de los andrógenos, la hipótesis generalmente aceptada es que rebajan la tasa de degradación proteica<sup>40</sup>. Menos claro es el modo en que operan los estrógenos, aceptándose no obstante su acción estimulante de la síntesis proteica a través posiblemente de una mayor liberación de insulina y de HC<sup>40</sup>.

## II. HORMONA DEL CRECIMIENTO Y PEPTIDOS AFINES

A pesar de que muchas de las interacciones hormonales que gobiernan el crecimiento no han sido bien definidas todavía, se sabe con certeza que la HC juega un papel imprescindible, aunque en realidad, más que considerar esta hormona aisladamente, debe hablarse a estos efectos de una terna compuesta por un factor hipotálamico liberador de HC (GRF) o somatotrofinina, la propia HC y las somatomedinas (SM) hepáticas. Conocer la intervención real de cada una de estas tres sustancias resulta aconsejable para comprender mejor las opciones de manipulación del crecimiento en lo que a la HC se refiere.



La secreción hipofisaria de HC está regulada por dos factores neuroendocrinos de igual naturaleza química (polipéptidos) pero de efecto contrario, el GRF -efecto liberador- y la somatostatina (ST) -efecto inhibidor-. La producción de ambos factores resulta de procesar la información que llega al sistema nervioso central de los animales, y de su balance depende la frecuencia e intensidad de secreción de HC<sup>2</sup>.

La ST no solamente inhibe la secreción hipofisaria de HC y atenúa la respuesta secretora a la presencia de GRF, sino que además frena la liberación de hormonas tiroideas, de hormonas pancreáticas (insulina) y de hormonas gastrointestinales ligadas a la absorción de nutrientes (gastrina, secretina y motilina, entre otras). Es decir, la ST influye sobre la secreción de hormonas de carácter anabolizante y está implicada también en la regulación de la digestión y absorción de los alimentos<sup>2,39</sup>.

La HC, por su parte, desarrolla en el organismo animal una amplia gama de actividades biológicas que, según Hart y Johnsson<sup>12</sup>, pueden abreviarse de la forma siguiente:

- acción promotora del crecimiento: resultado de la estimulación de fenómenos anabolizantes como la división celular, el crecimiento esquelético y la síntesis proteica (se traduce en un mayor crecimiento del tejido muscular, de los huesos y de la piel)

- acción lipolítica: activa la movilización de las grasas de reserva

- acción diabetogénica: canaliza la glucosa y los ácidos grasos hacia reacciones liberadoras de energía en detrimento de su incorporación en nuevos depósitos grasos, y es que la HC reduce la sensibilidad del tejido adiposo a la insulina y aminora por tanto la síntesis de compuestos lipídicos.

Resumiendo aún más se puede decir que la HC incrementa la formación de proteína (muscular y visceral) a través de una estimulación de la síntesis proteica y, al mismo tiempo, reduce el contenido de grasa corporal.

Mientras que algunos de los efectos metabólicos de la HC se producen de forma directa (reducción del tejido graso), otros (síntesis proteica) tienen lugar por mediación de las SM, hormonas de naturaleza también polipeptídica que desempeñan las mismas funciones anabólicas que la HC y desarrollan igual actividad que la insulina, por lo que se las conoce también con el nombre de "factores de crecimiento con actividad insulínica" (IGF-1). Se sintetizan mayormente en el hígado (>50%), siempre que concurren unos niveles adecuados de insulina, y sus acciones estimulantes del crecimiento, ejercidas después de que sean captadas por los abundantes receptores celulares repartidos en muchos de los tejidos corporales, parecen ser dependientes de las hormonas tiroideas<sup>39</sup>. Ello da una idea de la compleja interacción que existe entre las hormonas implicadas en el crecimiento.

Ahora bien, la receptividad hepática a la HC guarda relación con el nivel nutricional de los animales, que, en casos de subalimentación, reaccionan aumentando la concentración de HC pero disminuyendo la liberación de SM, en lo que se ha sugerido como un mecanismo de autodefensa del organismo en virtud del cual se hace uso preferencial de los nutrientes disponibles para la atención de las necesidades básicas de mantenimiento, en perjuicio de nuevas acciones de crecimiento y/o producción<sup>5</sup>.

Conocido el modo de acción de la HC y los péptidos afines, veamos las estrategias que, implicando a estas hormonas, han sido concebidas para la manipulación del crecimiento:

1) Administración de HC. Se refiere a la HC bovina exógena obtenida mediante técnicas de recombinación genética (re-HCb).

Así como los efectos galactopoyéticos de la re-HCb en ganado vacuno han sido suficientemente probados, sus efectos estimulantes sobre el crecimiento han estado siempre más cuestionados, a pesar de lo cual se admite que su administración provoca mayores ganancias de peso, mejores índices de transformación del alimento y modificaciones en la composición de la canal. A la vista de las experiencias realizadas al efecto resulta difícil unificar las respuestas observadas, dado que su magnitud varía sensiblemente en función de factores experimentales (duración del tratamiento, dosis aplicadas y procedimiento de administración), genéticos y nutritivos. Pero tampoco debe resultar extraña esta variación en las respuestas si se considera además que no siempre existe una correlación adecuada entre los niveles endógenos de HC y el crecimiento de los animales<sup>9</sup>, porque ha de tenerse en cuenta en este sentido: a/ la complejidad de factores que coordinan el crecimiento y desarrollo corporal; b/ la posibilidad de que existan etapas limitantes en la secuencia glándula-hormona-tejido receptor; y c/ que muchos de los efectos anabólicos de la HC son mediados por las SM<sup>12</sup>.

Influencia biológica aparte, los factores que más parecen afectar la respuesta a la administración de re-HCb son los de carácter nutritivo, según se desprende de experiencias realizadas con corderos. Así, Beermann<sup>3</sup> obtiene los mejores ritmos de crecimiento en estos animales tratados cuando reciben una ración con un alto nivel de proteína, entendiéndose como la forma de atender el lógico incremento en la demanda de nutrientes. Podría colegirse de éstos y otros resultados similares la necesidad de un mayor aporte proteico en la ración para que los animales aumentaran sus ganancias de peso en respuesta a la administración de re-HCb, lo que hace cuestionar el interés de esta estrategia intensificadora del crecimiento desde el punto de vista de la rentabilidad.

Por su parte, Pell y Bates<sup>26</sup> señalan que la acción modificadora de la composición de la canal subsiguiente a la aplicación de re-HCb -también en corderos- depende del nivel de ingestión de energía que éstos reciben. Sólo cuando los corderos han dispuesto de una alimentación "ad libitum" que les permite acumular reservas grasas, la re-HCb surte efecto en el sentido de impedir o reducir dicha acumulación, lo que se traduce en un menor porcentaje de grasa en la canal. Ello no quiere decir, sin embargo, que no proceda la administración de re-HCb a animales cuyo nivel de alimentación se restringe, pues aunque en este caso el contenido graso de la canal no se vea afectado, el contenido proteico sí que se ve incrementado por efecto de las acciones anabolizantes de la HC. Los datos mostrados en la Tabla I ilustran estos resultados.



TABLA 1

Efecto de la HC sobre el peso corporal vacío (Kg) y los componentes de la canal (Kg) en corderos alimentados con una ración concentrada ofrecida de forma restringida (30 g/Kg peso vivo) o "ad libitum" ( $\pm 50$  g/Kg peso vivo)<sup>26</sup>

	RESTRINGIDO				AD LIBITUM			
	C	HC	SED	P	C	HC	SED	P
Peso corporal vacío	23,3	25,3	1,3	>0,1	39,4	42,4	1,57	>0,1
Canal: Peso	12,46	13,48	0,68	>0,1	21,55	22,55	0,78	>0,1
Agua	7,28	8,06	0,41	0,066	11,28	12,52	0,44	0,009
Cenizas	0,57	0,61	0,04	>0,1	0,92	0,97	0,07	>0,1
Grasa	2,64	2,55	0,21	>0,1	6,35	5,56	0,38	0,05
Proteína	2,00	2,28	0,11	0,018	3,23	3,68	0,12	0,001

C: Grupo control

HC: Grupo experimental (recibiendo HC)

P: Nivel de significación

En cualquier caso, los incrementos en las ganancias diarias de peso propiciadas por la re-HCb en el ganado vacuno son más bien bajos (10-13%<sup>12</sup> y 5-8%<sup>35</sup>) en comparación con los causados por otras sustancias anabolizantes y aproximadamente la mitad de las observadas en ganado porcino recibiendo dosis similares de HC exógena durante periodos también similares<sup>4</sup>. Si a todo ello le unimos que tampoco altera significativamente la composición de la canal, podemos aventurar lo improbable de su uso generalizado en las reses vacunas para la intensificación de su producción cárnica.

2) Administración de GRF. La obtención para uso experimental de preparados de GRF y de análogos sintéticos incluso más potentes, ha permitido comprobar cómo su administración provoca un incremento en la secreción tanto de HC como de SM, responsables ambas de que novillos así tratados muestren un mayor ritmo de crecimiento<sup>23</sup>. No obstante, no se han aclarado aún aspectos como la dosis mínima efectiva y la frecuencia y vía de administración más apropiadas, aunque los mismos autores observaron, por otro lado, que las mejores respuestas se obtenían cuando el preparado se administraba antes de las comidas. Tampoco se dispone aún de ningún compuesto comercial utilizable, por todo lo cual la utilización de GRF como agente manipulador del crecimiento se contempla como una posibilidad en fase de experimentación todavía.

3) Administración de somatomedinas. Obtenidas, como en el caso de la re-HCb, mediante técnicas de ingeniería genética. Se piensa que pueden tener más ventajas que la propia HC en su acción promotora del crecimiento<sup>42</sup>.

4) Inmunización contra la somatostatina. Mientras que la mayoría de los métodos puestos en práctica para estimular el crecimiento de los animales se han basado en el aumento de las hormonas implicadas, en este caso se trata de anular las influencias inhibitoras sobre él de una hormona como la ST. Se recurre para ello a la inmunoneutralización, activa o pasiva, es decir, a la anulación de la presencia y acciones de la ST.

La primera experiencia en este sentido se realizó con corderos<sup>38</sup>, comprobándose que cuando se les inmunizaba, y por elevación de las SM, aumentaban sus ganancias de peso (alcanzaban antes la edad de sacrificio), aunque los integrantes de éstas mantenían entre ellos igual proporción que en los animales control. Puesto que la ST afecta al ritmo de vaciado y a la motilidad gastrointestinal, una parte del efecto mejorante de esta técnica inmunológica puede ser atribuida a un mayor tiempo de retención del alimento en el tracto digestivo y a una utilización más eficiente del mismo<sup>39</sup>.

También en el caso de bueyes inmunizados tiene lugar un aumento del ritmo de crecimiento<sup>10</sup> -12%- , aunque, como con los corderos, el incremento muscular de la canal va acompañado de otro simultáneo en el contenido de grasa anexa, debido posiblemente a la mayor liberación de insulina que la inmunización acarrea. En contraposición a este incremento del contenido graso tiene lugar, al mismo tiempo, una reducción de la grasa subcutánea, según señalan Pursel y col.<sup>30</sup> no solamente para el ganado vacuno sino también para el ovino y porcino.

Bien es verdad que se trata de un procedimiento de manipulación que no hace uso de hormonas y que, por tanto, sería bien aceptado por los consumidores. Sin embar-



go, tampoco entraría en la lista de los métodos idóneos desde el punto de vista de la dietética humana, toda vez que aumenta el contenido graso de la canal en lugar de rebajarlo; nada aportaría en este sentido la reducción de la grasa subcutánea, dado que tiende a separarse en el transcurso del despiece comercial de las canales.

### III. $\beta$ -AGONISTAS

Censuradas las hormonas como agentes promotores del crecimiento en la Unión Europea (UE) (véase más adelante), se investigaron nuevas sustancias anabolizantes, siendo así como hicieron su aparición en este terreno los  $\beta$ -agonistas. Responden a este nombre un grupo de compuestos sintéticos (clembuterol, cimaterol y salbutamol, entre los más importantes) de propiedades químicas y farmacológicas similares a la adrenalina y noradrenalina, de cuyo uso en medicina humana se descubrieron -por azar- precisamente sus propiedades anabolizantes y se derivó la posibilidad de aplicación en producción animal como agentes manipuladores del crecimiento.

Como tales suelen administrarse oralmente (no pierden su actividad metabólica en el tracto digestivo de los animales), lo cual constituye una ventaja en comparación con otros promotores del crecimiento que han de aplicarse en forma de implantes. Sin embargo, son activos a dosis extremadamente bajas (20-200  $\mu\text{g}/\text{kg}$  peso vivo según el compuesto de que se trate y la especie a la que se dirija), por lo que su inclusión puede plantear problemas de precisión en la preparación de concentrados, con los riesgos que esto conlleva; ello explica que se administren también por vía parenteral como preparados de absorción lenta. En todo caso, promueven un cambio metabólico favorecedor de una síntesis mayor de proteína muscular y menor de grasa o, lo que es lo mismo, una reorientación del crecimiento, de ahí que se las conozca también a estas sustancias con el nombre de agentes reorientadores<sup>18</sup>.

Los  $\beta$ -agonistas actúan sobre los  $\beta_2$ -receptores (de ahí su nombre) de las membranas celulares, en especial del tejido muscular esquelético y del tejido adiposo, desarrollando a partir de aquí un mecanismo de acción que en lo referente a la hipertrofia muscular todavía no se conoce con precisión a pesar de los numerosos estudios realizados<sup>5</sup>. Lo cierto es que dicha hipertrofia, desarrollada esencialmente en los músculos esqueléticos, es debida más a una rebaja de la degradación proteica que a un estímulo de la síntesis, con la particularidad añadida de una respuesta selectiva por parte de los músculos, es decir, no todos responden a los efectos de los  $\beta$ -agonistas. Por su parte, la reducción del tejido graso que originan es fruto no tanto de la disminución de la actividad lipogénica como del incremento en el ritmo lipolítico<sup>27</sup>. Se sabe también<sup>19</sup> que los  $\beta$ -agonistas intensifican el flujo sanguíneo a varios tejidos, con el consiguiente incremento en la llegada de nutrientes y en la eliminación de metabolitos tóxicos, y que promueven la liberación de hormonas como la insulina, hormonas tiroideas y HC, así como la de catecolaminas endógenas.

Pare tener una idea de la potente acción anabolizante de los  $\beta$ -agonistas sobre el ganado vacuno, merece la pena detenerse en los resultados obtenidos por Bahners y col.<sup>1</sup> tras la inclusión de Cimaterol (21,25 mg) en la ración de finalización de toros Friesian durante un periodo de 84 días. El ritmo de crecimiento de los animales tra-

tados aumentó en un 32%, y ello a pesar de recibir el mismo nivel de alimentación que los animales control, lo que evidencia una clara mejora, también, del índice de conversión. Dichos resultados están próximos a los obtenidos por otros autores, pero en todo caso debe tenerse en cuenta que las dosis empleadas, la duración del tratamiento y el peso/edad inicial de los animales contribuyen a explicar las variaciones observadas entre experimentos<sup>21</sup>. Aunque estos resultados justifican por sí mismos la consecución de rentabilidades más altas, se refuerza aún más este logro si se considera que el tratamiento con  $\beta$ -agonistas determina simultáneamente una mejor conformación de la canal y su rendimiento también más alto, ya que al mayor desarrollo de las masas musculares hay que unir una reducción del peso de los componentes corporales que no forman parte de la canal, como el hígado, corazón, riñón, intestinos, piel y depósitos grasos<sup>21</sup>.

**TABLA 2**

Mejoras porcentuales del rendimiento de distintas especies domésticas tratadas con  $\beta$ -agonistas<sup>27</sup>

	Ganado vacuno	Ganado ovino	Ganado porcino	Broilers
Ganancia peso vivo	+ 5	+ 15	+ 5	+ 2
Ingestión de Alimento	- 9	- 2	- 3	- 15
Eficiencia conversión alimento	+ 15	+ 15	+ 6	+ 2
Rendimiento canal	+ 6	+ 6	+ 1,5	+ 1
Carne (magra) en canal	+ 15	+ 10	+ 7	+ 2
Grasa en canal	- 30	- 25	- 25	- 7

Una idea más amplia de los rendimientos productivos del ganado vacuno tratado con  $\beta$ -agonistas se extrae de la Tabla 2, donde se exponen junto con los obtenidos en otras especies clásicas de abasto. Se trata de valores medios extraídos de la revisión realizada por Peters<sup>27</sup>, correspondiendo los más altos a las especies vacuna y ovina; los modelos ultraintensivos de producción a que se vienen sometiendo los broilers les permiten alcanzar ritmos de crecimiento ciertamente elevados, incluso sin que medie agente anabólico alguno, de ahí que sean estos animales los que peor responden, en lo que a ganancias de peso se refiere, a la administración de  $\beta$ -agonistas. En general, la efectividad de estas sustancias es mayor cuanto más alto sea el contenido en grasa de los cuerpos y más baja su capacidad de retención de proteína, de ahí que en términos de movilización grasa respondan mejor las hembras que los machos y en términos de síntesis proteica mejor los animales adultos que los jóvenes.

El potente efecto anabolizante de los  $\beta$ -agonistas se complementa con, o es fruto de, una interesante acción redistribuidora de energía en virtud de la cual el contenido graso del organismo se ve rebajado sensiblemente. Esto revaloriza su empleo en la producción de alimentos de origen animal, dado que sobre las grasas animales pesan los siguientes inconvenientes:



## CASTRACIÓN INMUNOLÓGICA

- su síntesis requiere más energía -o alimento- por unidad de peso que la de proteína

- la grasa es considerada, además, por algunos consumidores como un producto de desecho, de manera que su producción incurre en un coste innecesario

- la ingestión de grasas animales se asocia con estados de obesidad en los consumidores, con enfermedades cardiovasculares y con muertes prematuras, todo lo cual hace que sea relegada desde un punto de vista dietético y de salud humana.

Pero si todos estos aspectos positivos de los  $\beta$ -agonistas suponen la cara de la moneda, la cruz está representada por los inconvenientes que su uso acarrea. Hay que reseñar, en primer lugar, la mayor dureza de la carne proveniente de los animales tratados y cuya causa presenta un doble componente según tenga un origen directo o indirecto. Los  $\beta$ -agonistas actúan en este sentido de forma directa mediante el descenso que provocan en la actividad proteolítica necesaria para un óptimo desarrollo del proceso de transformación de las masas musculares en carne<sup>21</sup>. E indirectamente a través de la reducción causada sobre la capa de grasa que envuelve las canales, en cuyo caso y como consecuencia del rápido enfriamiento a que habitualmente se someten tras el sacrificio, son más susceptibles a la aparición del llamado acortamiento por el frío, que se traduce en el endurecimiento de la carne en mayor o menor grado según el grosor de la capa de grasa que aísla a la canal precisamente de las bajas temperaturas<sup>43</sup>. Puede que sea necesario, por tanto, intervenir en algunas de las etapas de transformación de los músculos en carne y/o variar las operaciones de manejo de las canales procedentes de animales tratados con  $\beta$ -agonistas, para evitar ese posible endurecimiento, actuaciones ambas que reclaman la participación de los expertos en ciencia y tecnología de la carne.

Otro inconveniente radica en la disminución del glucógeno muscular que la presencia de los  $\beta$ -agonistas propicia, en cuyo caso el grado de acidificación post-mortem se reduce. En estas condiciones la carne se muestra más sensible al deterioro microbiano y adquiere al corte un color más oscuro y un tono menos brillante, lo que la hace menos atractiva para el consumo<sup>27</sup>. Se trata, no obstante, de un inconveniente fácil de solventar si antes del sacrificio se suprime la administración de  $\beta$ -agonistas para permitir al animal que recupera sus reservas de glucógeno muscular. En ningún otro aspecto se ve sensiblemente afectada la calidad de la carne, ya que la reducción del contenido graso se centraliza sobre todo en la grasa extramuscular y apenas repercute sobre la intramuscular, de la que depende en buena parte la jugosidad y, sobre todo, la sapidez de la carne.

Otra desventaja de la administración de los  $\beta$ -agonistas estriba en sus efectos colaterales sobre la salud de los animales, cuyo ritmo cardiaco experimenta una cierta aceleración durante las 72 primeras horas del tratamiento<sup>27</sup>. Pero sin duda alguna el principal inconveniente de la utilización de los  $\beta$ -agonistas como agentes anabólicos estriba en sus posibles riesgos sobre la salud de los consumidores, aspecto que se verá más adelante al tratar la posición de legalidad en que se encuentran las distintas estrategias concebidas para la intensificación del crecimiento animal.

La castración de los toros, siguiendo cualquiera de los métodos convencionales (cruentos e incruentos, pero siempre dolorosos), representa una práctica de manejo ideada para evitar montas indeseadas, reducir su normal agresividad y facilitar así su manejo, sobre todo cuando se trata de machos criados en campo abierto y en compañía de hembras. Simultáneamente, y por efecto de la desaparición de la testosterona, tiene lugar una alteración del ritmo de crecimiento y una modificación de la composición de la canal.

Teniendo en cuenta lo traumático de la operación para los animales, y a la vista de la creciente preocupación por el bienestar de éstos, se ha planteado como alternativa la castración inmunológica, es decir, la supresión en origen de las hormonas sexuales masculinas mediante técnicas inmunológicas. Tras la inyección correspondiente se desencadenan en cascada las siguientes reacciones: neutralización del factor hipotálamico liberador de gonadotropinas (GnRH), supresión de la secreción hipofisaria de hormona luteinizante y, en último término, anulación de la producción testicular de testosterona.

Las primeras experiencias al respecto fueron las de Robertson y col.<sup>33</sup>, quienes observaron que toros inmunocastrados mostraban un crecimiento superior al de machos castrados de forma tradicional y producían canales de composición intermedia entre la de éstos y la de machos enteros, al tiempo que se convertían en animales infértiles y fácilmente manejables por su mayor docilidad. Se consiguieron así, y mediante un método menos estresante y más humano, los objetivos de la castración, es decir, evitar montas indeseadas y facilitar el manejo de los animales sin que su rendimiento cárnico se viera seriamente afectado. En una experiencia posterior<sup>22</sup> se contrastan los resultados obtenidos entre machos enteros, castrados, vasectomizados e inmunizados, resultados que se recogen en la Tabla 3 y que son coincidentes en esencia con los de Robertson y col.<sup>33</sup>.

**TABLA 3**  
Rendimiento y comportamiento sexual de machos de distinta condición sexual<sup>22</sup>

	Enteros	Castrados	Vasectomizados	Inmunizados	SED	Sig.
Ganancias de peso (Kg./día) (2-15 meses)	0,98	0,91	1,02	1,10	0,025	*
Peso canal (Kg)	287	255	292	308	6,6	*
Longitud del metatarso (cm)	21,9	22,5	21,9	22,2	0,02	***
Frecuencia montas homosexuales	1,6	0,8	1,6	0,9	0,14	*
Frecuencia montas vaquillas	12,1	4,4	11,2	11,5	2,66	NS

NS: no significativo; \*  $P < 0,05$ ; \*\*\*  $P < 0,001$



En ambos ensayos, sin embargo, sólo el 50% de los machos reaccionó positivamente y mientras mantuvieran la tasa de anticuerpos contrarios al GnRH, agotados los cuáles los niveles de testosterona se recuperaron hasta valores incluso superiores a lo normal en virtud de los cuáles se desencadenó un crecimiento compensatorio que permitió a los animales mantener su buen rendimiento cárnico.

Como quiera que la extensión y duración de la respuesta inmunitaria depende del antígeno usado, Lobley y col.<sup>15</sup> plantearon más recientemente una nueva experiencia en la que probaron distintas estructuras químicas del inmunógeno (GnRH) conjugado con un coadyuvante concreto (albúmina de huevo). Tampoco estos autores obtienen resultados concluyentes, opinando incluso que antes de poner en práctica esta estrategia deben concretarse los siguientes aspectos técnicos:

- un sistema de inmunización tal que garantice al menos períodos mínimos de respuesta en los animales

- la neutralización de la inmunocastración tras dicho periodo para que los animales, recuperando los niveles de testosterona, se beneficien de ésta y de sus acciones anabolizantes durante un tiempo anterior al sacrificio (con este fin se está ensayando actualmente con el propio GnRH).

Así las cosas, se pretende desarrollar una técnica que permita reducir los rasgos androgénicos de los machos durante un periodo mínimo de 6 meses, tiempo habitual de pastoreo de estos animales durante el cual puede complicarse su manejo de no controlar su comportamiento y su conducta sexual. Para ello puede hacer falta una sola inyección o una segunda de recuerdo según la intensidad de la respuesta inmunológica provocada, tras la cual habría que rebajar los anticuerpos contrarios al GnRH y permitir la recuperación de la testosterona gracias a la reversibilidad que proporciona esta técnica a diferencia de la castración clásica.

Perfeccionada dicha técnica, constituiría una alternativa más humana y productiva a la clásica castración quirúrgica, sobre todo ahora que la preferencia por el consumo de carnes más magras y las airadas reacciones contra el empleo de sustancias químicas promotoras del crecimiento, renuevan el interés por la cría de machos enteros, cuyos problemas de conducta se reducirían sin llegar a perder su potencial cárnico como les ocurre a los machos castrados siguiendo el método convencional.

## INMUNIZACIÓN CONTRA LAS MEMBRANAS DE LAS CÉLULAS GRASAS

Puede decirse que supone la alternativa más especulativa, ya que si bien se trata de una técnica probada en animales de laboratorio, no ha sido aún contrastada en grandes animales. Su fundamento es la destrucción de adipocitos y la subsiguiente reducción de depósitos grasos que tiene lugar cuando en ratas se inyectan anticuerpos contrarios a las membranas de las células grasas, cuyo número y tamaño se ven de esta forma reducidos<sup>25</sup>. Resulta curioso observar cómo al tiempo que se rebaja el tejido graso de las ratas, su contenido proteico corporal aumenta en un 17%, hecho atribuido a la canalización de la energía ahorrada hacia otros procesos sintéticos distintos del

de la grasa, como la síntesis de proteína<sup>17</sup>, lo que no representa sino el sometimiento de los animales a las leyes termodinámicas, tal como ya quedó señalado<sup>32</sup>

Falta por saber hasta qué grado estos resultados pueden repetirse con grandes animales para que esta técnica sea considerada de interés en la manipulación del crecimiento de los animales de abasto. Sería bueno precisar también si el aumento del contenido proteico corporal se centra en el tejido muscular (como ocurre con los  $\beta$ -agonistas) o se reparte más uniformemente entre las distintas estructuras del organismo animal.

## MODIFICACIÓN DEL FOTOPERIODO

Así como la relación entre el fotoperiodo y la estacionalidad reproductiva de algunas hembras de mamíferos se conoce ya hace tiempo, la influencia de la duración de los días sobre el crecimiento de los animales se ha supuesto más recientemente, desde que se observó que la estación del año o, lo que es lo mismo, el número de horas luz por día, afecta al crecimiento corporal, la composición de la canal y la secreción hormonal en ganado ovino y vacuno y en ciervos<sup>28</sup>. Parece que la manipulación del fotoperiodo natural mediante la exposición de los animales a días alargados artificialmente, motiva incrementos de sus ritmos de crecimiento. Los mecanismos biológicos explicativos de esta respuesta no resultan claros, aunque se relacionan con la elevación que, en esas condiciones, experimenta la concentración de prolactina<sup>41</sup> y de otras hormonas relacionadas con el crecimiento (glucocorticoides, HC, hormonas tiroideas y  $\beta$ -endorfinas)<sup>28</sup>.

No parece que constituya, en general, una opción práctica de cara a la intensificación de la producción cárnica en el ganado vacuno. Podría, si acaso, ser tenida en cuenta en aquellas explotaciones que, estando regidas por sistemas intensivos de producción, mantienen a los animales totalmente confinados en sus alojamientos y con posibilidad de someterlos coyunturalmente a programas de iluminación artificial. La rentabilidad del sistema decidiría, en todo caso, el interés aplicativo del procedimiento.

## TRANSFERENCIA GÉNICA

Representa, sin ninguna duda, la opción de manipulación del crecimiento más vanguardista y seguramente la más futurista, como ocurre con las distintas técnicas de ingeniería genética en que se basa. Se trata de complementar el genoma original de los animales con genes o secuencias génicas que codifican las reacciones metabólicas subyacentes de funciones o actividades concretas (crecimiento, lactación, resistencia a enfermedades, etc.), denominándose transgénicos a los animales resultantes.

Una de las pioneras y más reveladoras experiencias al respecto fue la introducción en embriones de ratones del gene responsable de la síntesis de HC en la rata<sup>24</sup>. La aplicación experimental de esta técnica en animales de abasto ha sido ya empen-



dida en diversos centros de investigación, siendo así como se han obtenido cerdos, ovejas, cabras y conejos transgénicos (con el gene responsable de la síntesis de HC insertado en su genoma), aunque ha sido la especie porcina con la que más se ha investigado. No se puede decir que los resultados obtenidos hasta la fecha sean del todo satisfactorios, pues si bien estos cerdos se muestran, en comparación con otros control, más eficientes en la transformación del alimento en una carne además más magra, no exhiben, sin embargo, mayores ganancias de peso<sup>30</sup>. No ha sido aclarado aún porque los cerdos transgénicos no son capaces de crecer más rápidamente, aunque se apuntan dos razones de índole fisiológica al respecto. Por un lado, el hecho de que el crecimiento en su fase de lechones se vea lastrado como consecuencia de su peso más bajo al nacimiento, su tendencia al aletargamiento y a la reducción del apetito y sus persistentes cuadros diarreicos. Por otro lado - sobre todo-, la producción continua de HC y por órganos inusuales en respuesta a la presencia del gene insertado, cuando lo normal es que la síntesis de dicha hormona corra a cargo de la hipófisis y se libere además de forma episódica; es posible que este exceso de HC interfiera en los cerdos transgénicos la utilización correcta de algunos nutrientes (aminoácidos esenciales, ácidos grasos, vitaminas y minerales), lo que impediría la manifestación de todo el potencial de crecimiento acumulado en estos animales y explicaría la aparición en su fase adulta de alteraciones de la salud como cojeras, úlceras, trastornos renales e infertilidad<sup>34</sup>.

Son varios, por tanto, los efectos colaterales que empañan las ventajas resultantes de la aplicación de este nuevo procedimiento potenciador del crecimiento, sobre el que debe seguir investigándose tanto en sus aspectos técnicos como en sus fundamentos biológicos. De las tres técnicas ensayadas para la transferencia génica pro- piamente dicha, la microinyección viene brindando los mejores resultados, aunque con una eficiencia más bien baja por el momento que alienta nuevas pruebas mejoradoras de la misma. Por su parte, una mejor comprensión de las consecuencias fisiológicas y metabólicas que la presencia del gene insertado acarrea, puede ser de gran ayuda para conseguir retrasar la acción de dicho gene hasta etapas posteriores del crecimiento donde se pueda obtener beneficio en forma de reducción de grasa y se eviten al tiempo los problemas de salud señalados<sup>31</sup>. Todo ello resulta necesario antes de que la transferencia génica encuentre aplicación práctica en las producciones animales.

Constituye en todo caso una sugerente alternativa a la clásica administración de hormonas u otras drogas promotoras del crecimiento, que evita enteramente el problema de los residuos y que no tiene impacto ambiental alguno, aunque objeciones de otro tipo tampoco le faltan. Además, permite alcanzar en una sola generación lo que los tradicionales métodos de selección consiguen a lo largo de varias décadas.

## SITUACIÓN LEGAL DE LOS DISTINTOS MÉTODOS DE MANIPULACIÓN DEL CRECIMIENTO EN LA UNIÓN EUROPEA

### I. HORMONAS SEXUALES

Si algún agente anabolizante ha suscitado polémica en la UE en cuanto a la legalidad o ilegalidad de su uso en producción animal, han sido precisamente las hormo-

nas sexuales. habida cuenta de las distintas situaciones por las que han ido pasando al respecto y que brevemente procedemos a repasar.

Hasta el año 1980 no existió ninguna legislación comunitaria relativa al uso de las hormonas sexuales como agentes promotores del crecimiento, sin perjuicio de que distintos Estados miembros tuvieran regulado su empleo.

En el año 1981 se promulgó en la CEE la Directiva 81/602 por la que se prohibía la utilización de compuestos hormonalmente activos para estimular el crecimiento, con excepción de cinco sustancias (17 $\beta$ -estradiol, progesterona, testosterona, acetato de trembolona -TBA- y zeranol) que podían seguir usándose en aquellos países comunitarios que las autorizaran. Quedaban prohibidas por tanto todas las hormonas sexuales sintéticas a excepción del TBA y del zeranol, así como las sustancias de acción tireostática (los clásicos finalizadores o antitiroideos derivados del tiouracilo). Se basó esta decisión en los informes de dos "Grupos de Trabajo sobre Agentes Anabólicos en Producción Pecuaria", congregados por la propia CEE. En el primero de ellos<sup>34</sup> se supedita la inocuidad de las hormonas naturales a un adecuado procedimiento de aplicación, es decir, a que: a) se administren a dosis precisas; b) en una parte del animal no comestible habitualmente (casi siempre la base de la oreja); y c) se respete un periodo específico -o de espera- previo al sacrificio durante el cual no se administren (en torno a los 75 días). En el segundo<sup>37</sup> se hace lo propio para las hormonas de síntesis (TBA y zeranol).

En 1985 la CEE adoptó la Directiva 85/649 por la que se prohibía la utilización de todas las sustancias de efecto hormonal, incluidas las cinco mencionadas, en el sector de la ganadería. Fue posteriormente reemplazada por la Directiva 88/146, cuyas disposiciones eran de naturaleza idéntica y como tal entró en vigor el 1 de enero de 1989: en ella se prohíben también las importaciones de carnes de animales tratados provenientes de terceros países. Tal prohibición fue posteriormente ratificada por una "Comisión de Investigación de los Problemas de Calidad en el Sector de la Carne" creada por medio de una Decisión de la Mesa del Parlamento Europeo. Así se expresa en el informe correspondiente<sup>38</sup>, en el que, aún reconociendo que los conocimientos científicos disponibles indican que no existe ningún riesgo previsible en la utilización, de acuerdo con los requisitos exigidos, de las hormonas sexuales como agentes anabolizantes, se aboga no obstante por la prohibición "como única forma de establecer la confianza del consumidor en el sector de la carne tras una serie de escándalos ampliamente divulgados".

Todo hace pensar, en vista de la información disponible y de las coyunturas reinantes, que la prohibición parece obedecer más bien a razones de tipo político y comercial: las primeras para frenar la entrada en la CEE de carne norteamericana bajo la disculpa de poder estar hormonada, cuando en realidad es una medida proteccionista más de las que han venido caracterizando a la política agraria comunitaria; las segundas para tratar de limitar los crecientes excedentes cárnicos comunitarios, ya que la prohibición coincidió con el fuerte aumento en la oferta de carne resultante del sacrificio de vacas lecheras impuesto para la regulación del sector vacuno lechero comunitario.

Sea como fuere, lo cierto es que el empleo de las hormonas sexuales como agentes anabolizantes sigue estando censurado en la UE, aunque es previsible que la



situación vaya a cambiar a corto o medio plazo en vista de una de las conclusiones alcanzadas por un grupo de científicos de varios países occidentales congregados recientemente -diciembre de 1995- en Bruselas en una "Conferencia Científica sobre la Promoción del Crecimiento en la Producción de Carne" bajo los auspicios de la Comisión Europea<sup>8</sup>. En efecto, en su primera conclusión se dice: "...la acumulación de experiencias y datos publicados sobre el uso de hormonas sexuales naturales y compuestos relacionados (Zeranol y Trembolona), no evidencia riesgos sobre la salud humana derivados de su uso, siempre que éste se haga bajo las condiciones prescritas incluyendo la destrucción de la zona de aplicación de estas sustancias en el organismo animal".

El levantamiento de la prohibición en los términos establecidos constituiría una medida no solo consecuente con la evidencia científica, sino también acertada, a nuestro juicio, si tenemos en cuenta que las hormonas sexuales, a través de su acción anabolizante, intensifican las ganancias diarias de peso de los animales (que alcanzan antes la edad de sacrificio), reducen los costes de producción y aligeran el contenido graso de la carne. Otros dos hechos de índole distinto avalarían lo que para nosotros supondría una decisión atinada:

- la regularización del comercio a nivel mundial conseguida en el seno de la Organización Mundial del Comercio (antiguo GATT) aconseja armonizar la legislación internacional respecto al empleo de agentes promotores del crecimiento en la producción de carne; téngase en cuenta que las cinco hormonas sexuales prohibidas en la CEE son de uso legal en un total de 31 países, entre los que se encuentran algunos tan representativos como EE.UU., Canadá, Australia, Israel, Japón y Argentina.

- cuando un producto es declarado ilegal el mercado negro florece, incitándose a la aplicación -en este caso- de hormonas a los animales en puntos inadecuados del cuerpo y bajo preparados nada aconsejables y fraudulentos a veces, con todo el riesgo que supone; ello no hace sino arrojar sospechas y descrédito sobre una práctica que correctamente aplicada surte los efectos beneficiosos señalados anteriormente.

## II. HORMONA DEL CRECIMIENTO

La misma prohibición que pesa en la UE sobre las hormonas sexuales rige también para la HC, y ello a pesar de que existe abundante evidencia avalando su inocuidad. Pero si tal prohibición priva a los ganaderos del subsector lácteo de las interesantes acciones beneficiosas de la re-HCb sobre la producción de leche y su rentabilidad, no parece tan lamentable en el caso de la producción de carne, dado que esta hormona no ocupa un lugar relevante entre las sustancias anabolizantes habida cuenta de su escaso potencial como tal.

Por otra parte, la misma Comisión que inspiró a las autoridades comunitarias para refrendar la prohibición sobre todas las sustancias de efecto hormonal (pág. 17), ha declarado su oposición también a que se registren nuevas hormonas estimulantes del crecimiento producidas mediante ingeniería genética. Ello supone la desacreditación no solo de la propia re-HCb, sino también de las SM recombinantes, lo que hace pensar que el futuro de éstas como agentes manipuladores del crecimiento de los animales no parece, desde el punto de vista legal, muy halagüeño.

Parece, por tanto, que la alternativa más viable legalmente hablando es la representada por la inmunización contra la ST, mediante la cual se potencia la capacidad endógena de los animales para producir mayor cantidad de hormonas en su propio organismo. Lo mismo se puede decir de los demás procedimientos de inmunoneutralización, que, aspectos técnicos aparte aún por perfeccionar, podrían desarrollarse sin la severa resistencia de los consumidores ante el uso de ciertas drogas en la producción de alimentos de origen animal.

## III. $\beta$ -AGONISTAS

La posición legal de los  $\beta$ -agonistas resulta más bien confusa, dado que no figura en la lista de aditivos alimenticios reconocidos en la UE ni en la de los no autorizados, por lo que su utilización, sin estar explícitamente prohibida, resulta ilegal. Tal ambigüedad podría explicarse por la aparición de estas sustancias como agentes anabolizantes una vez promulgadas las listas anteriores, pero en todo caso su relativa nocividad poco contribuye a su autorización definitiva.

Los  $\beta$ -agonistas son rápidamente metabolizados por el organismo animal, de manera que apenas quedan residuos en la canal dentro de las 24 horas siguientes al cese de su administración. En este sentido no requieren, por tanto, un periodo de retirada previo al sacrificio. Otra cosa es que se conceda para que los animales puedan recuperar sus reservas de glucógeno muscular, en cuyo caso tampoco debería ser demasiado amplio (en torno a las 48 horas) so pena de que tenga lugar un crecimiento graso compensatorio que contrarreste la rebaja de la grasa corporal<sup>27</sup>.

Si puede ocurrir, sin embargo, que durante el tratamiento los  $\beta$ -agonistas queden secuestrados sin ser metabolizados en órganos habituales de consumo (hígado sobre todo), tras cuya ingestión aparece un cuadro sintomatológico (taquicardia, excitación, angustia, ansiedad) que caracteriza a los casos de intoxicación así producidos. Ante hechos como éste, creadores de una importante alarma social y responsables de serios descensos en el consumo de carnes y del consiguiente perjuicio para el sector cárnico, difícilmente se puede justificar la legalización de los  $\beta$ -agonistas. De hecho, parece poco probable que así se haga por el momento en vista de la segunda conclusión alcanzada recientemente por el grupo de científicos antes aludido (pág. 18): "En cuanto al posible uso de los  $\beta$ -agonistas como promotores del crecimiento, existe seria preocupación sobre sus riesgos potenciales para la salud humana y animal; además, resulta aún incompleta la información toxicológica en cuanto a los efectos agudos y a largo plazo de estas sustancias".

## IV. TRANSFERENCIA GÉNICA

Aunque la investigación y el desarrollo de la biotecnología ya aparece regulada en países miembros de la UE a través de las correspondientes leyes sobre bioseguridad, la limitación más importante a las investigaciones en ingeniería genética radica, a nuestro juicio, en el código deontológico y ético de los propios especialistas. De los



cuatro principios éticos que deben presidir toda acción humana (autonomía, justicia, inocuidad y beneficencia), solamente los dos últimos, por razones obvias, han de considerarse en el caso concreto de la ingeniería genética aplicada a los animales de abasto. Su beneficio para la humanidad, como en los demás casos de experimentación animal, se asume desde su propio planteamiento, aunque se trate de un beneficio a medio o largo plazo. Piénsese que la manipulación genética no solo permite la obtención de animales más productivos, gracias a la inserción de genes exógenos codificadores de la producción de HC o creadores de una mayor resistencia a las enfermedades, sino también de animales que, como en el caso de ovejas transgénicas, segregan fármacos de aplicación humana -coagulantes- en su leche<sup>7</sup>.

Cuestión aparte es la inocuidad, proyectada en este caso sobre los propios animales, porque por ejemplo, y como ya se ha dicho, la intensificación del crecimiento en animales transgénicos repercute negativamente sobre su salud. Por esta razón, y porque hay quien piensa que la manipulación genética atenta contra las leyes naturales que rigen la evolución normal de los seres vivientes, la biotecnología animal se encuentra recriminada moralmente entre algunos sectores de la población.

## RECAPITULACIÓN FINAL

La manipulación del crecimiento en los animales de granja pretende intensificar el ritmo de esta función fisiológica con el fin de provocar mayores ganancias de peso en aquellos y beneficiarse de las ventajas subsiguientes en el sector cárnico. Pretende hacerlo, además, alterando el reparto de nutrientes en el organismo, de forma que el crecimiento evolucione hacia la formación de canales con más tejido muscular y menos tejidos grasos. Por definición, tal manipulación tiende a mejorar la eficiencia biológica del correspondiente proceso productivo y, a partir de aquí, su eficiencia económica, aparte de que sintoniza con las preferencias actuales de los consumidores por las carnes bajas en grasas.

Las sustancias anabolizantes han venido siendo los agentes manipuladores del crecimiento por excelencia en producción animal, hasta que su uso ha sido prohibido por las autoridades comunitarias ignorando la abundante evidencia científica sobre su inocuidad cuando se aplican de la forma correcta. A nuestro juicio, dicha prohibición merece ser reconsiderada, como de hecho acaba de hacerse por un grupo de expertos convocados por la UE, quienes, si por un lado concluyen que el empleo de las hormonas sexuales y compuestos afines, como agentes promotores del crecimiento, no entraña riesgos para la salud humana siempre y cuando se administren adecuadamente, por otro lado ratifican lo inconveniente del uso de los  $\beta$ -agonistas con el mismo fin en vista de sus potenciales repercusiones negativas sobre la salud de los consumidores y de los propios animales. No concluyen, sin embargo, nada en relación con la HC, aunque nos atrevemos a opinar que posiblemente siga el mismo camino que las hormonas sexuales dada su también contrastada inocuidad cuando se emplea, convenientemente, para potenciar tanto la producción de carne como de leche.

En tanto en cuanto censuradas las sustancias anabolizantes, no ha quedado más remedio que ahondar en la búsqueda de nuevas alternativas para seguir obteniendo

beneficio de la manipulación del crecimiento en los animales de abasto, línea en la que destacan los métodos de inmunoneutralización, cuyo denominador común es la no utilización de sustancias hormonales que tanto rechazo provocan en los consumidores. Ofrecen la ventaja, además, de que no requieren para surtir efecto más que un número limitado de inyecciones, que pueden incluso reducirse a una sola en caso de identificar alguna etapa crítica del crecimiento en que así pueda hacerse. Ello hace pensar en la necesidad de seguir investigando para una mejor puesta en marcha de estas técnicas, porque otros aspectos también pendientes de perfeccionar son el sistema de aplicación y el tipo de coadyuvante a emplear con los inmunógenos. Por el contrario, uno de sus inconvenientes radica en cómo controlar el ritmo y la duración de las reacciones que provocan, creyéndose hasta ahora que con la inmunización pasiva se consigue más fácilmente que con la activa<sup>17</sup>.

Como alternativa más prometedora, pero a la vez más incierta, figura la aplicación de la ingeniería genética a los animales útiles al hombre, técnica que, aunque ya ha permitido vislumbrar interesantes posibilidades, se encuentra todavía en una fase de desarrollo incipiente, por lo que hemos de estar a la espera de los nuevos conocimientos y aplicaciones que al respecto puedan darse.

## ADDENDUM

Desde el momento de la redacción inicial de esta revisión hasta la fecha de su impresión definitiva, han tenido lugar, en relación a la situación de legalidad de las hormonas sexuales y de los  $\beta$ -agonistas como agentes promotores del crecimiento de los animales de granja, los siguientes hechos que a continuación exponemos para una mejor y más actual información de los lectores:

1) La prohibición por parte de la Unión Europea de importar carne hormonada de Estados Unidos, en virtud de la cual este país ha impuesto desde entonces sanciones comerciales que periódicamente gravan determinadas exportaciones comunitarias de productos agrícolas, ha sido recientemente declarada ilegal por la Organización Mundial del Comercio (OMC), basándose en las argumentaciones pertinentes.

2) Contra dicha declaración, la Unión Europea ha hecho saber su intención de presentar un recurso de apelación, esperándose para finales del presente mes (noviembre de 1997), la decisión final al respecto de la OMC. En caso de confirmarse la ilegalidad de la prohibición, la Unión Europea dispondrá de un plazo de 15 meses para suprimir la restricción actual a la importación de carnes hormonadas.

3) El levantamiento de dicha restricción supondría un contrasentido con la continuidad de la prohibición en el ámbito comunitario del empleo de determinadas hormonas sexuales como agentes anabolizantes. Ello nos sugiere la siguiente pregunta: ¿cambiaría, por tanto, la legislación comunitaria al respecto?

4) En trasposición a la legislación española de la Directiva 22/96 de la Comisión (de la Unión Europea), ha sido publicado (BOE de 30 de agosto de 1997) el Real Decreto 1373/1997, de 29 de agosto, por el que se prohíbe la utilización, entre otras sustancias, de los  $\beta$ -agonistas como agentes anabolizantes en los animales de abasto.



Si hasta entonces, la posición legal en que se encontraban los ( $\beta$ -agonistas venía siendo más bien confusa, con la publicación del mencionado Decreto dicha posición queda por fin perfectamente aclarada.

## BIBLIOGRAFÍA

1. BAHNERS N.; SOMMER M. y QUIRKE J.F. (1988). "Effects of the Beta-Agonist Clomasterol on growth and carcass quality in fattening Friesian bulls". En QUIRKE J.F. y SCHMIDT H.: *Control and Regulation of Animal Growth, EAAP Publ. n° 36*, Pudoc Wageningen, Netherlands, 141 -147.
2. BAILE C.A., DELLA-FERA M.A. y BUONOMO F.C. (1986): "The neurophysiological control of growth". En BUTTERY P.J. ; HAYNES N.B. y LINDSAY D. B. : *Control and Manipulation of Animal Growth*, Butterworths, London, 105-118.
3. BEERMANN D.H. (1990): "Exogenous human growth hormone-releasing factor and ovine somatotropin improve growth performance and composition of gain in lambs". *J. Anim. Sci.*, 68, 41224133.
4. BEERMANN D.H. y BOYD R.D. (1992). "Recent developments in the use of exogenously administered peptides and polypeptides to influence animal growth". En BUTTERY P.J., BOORMAN K.M. y LINDSAY D. B. : *The Control of Fat and Lean Deposition*, Butterworth-Heinemann Ltd, Oxford, 249276.
5. BUTTERY P.J., DAWSON J.M., BEEVER D.E. y BARDSLEY R.G. (1991): "Manipulation of protein deposition in animals and possible consequences on the quality of animal products". *6th Int. Symp. Protein Metabolism and Nutrition* (Herning Denmark), 88-102.
6. C. E. E. ( 1 989): "*Documentos de sesión del Parlamento Europeo*. Doc. A2-1 11891A y B.
7. CLARK A.J.; SIMONS P.; WILMUT I. y LATNE R. (1987). "Pharmaceuticals from transgenic livestock". *TIBTECH*, 5; 20. (Citado por GOLDSPINK, 1991).
8. COMISION EUROPEA (1995): "*Scientific Conference on Growth Promotion in Meat Production*". Convened by The European Commission, Bruselas.
- 9). DAVIS S.L.; HOSSNER K.L. y OHLSON D.L. (1984): "Endocrine regulation of growth in ruminants". En RO CHE J.F. y O'CALLAGHAM: *Manipulation of Growth in Farm Animals*, Martinus Nijhoff Publishers for the Commission of the European Communities, Boston, 151 -178.
10. DAWSON J.M.; BEEVER D.E.; GILL M. y BUTTERY P.J.(1991) "Manipulation of protein and fat accretion in growing cattle". *Anim. Prod.*, 52, 564A.
11. GOLDSPINK G. (1991): "Prospectives for the manipulation of muscle growth". En PEARSON A.M. y DUTSON T.R.: *Growth Regulation in Farm Animals. Advances in Meat Research*, Elsevier Applied Science, London & New York, vol 7: 557-587.
12. HART I.C. y JOHNSON I.D. (1986): "Growth hormone and growth in meat producing animals". En BUTTERY P.J.; HAYNES N.B. y LINDSAY D.B.: *Control and Manipulation of Animal Growth*, Butterworths, London, 135-159.
13. HEITZMAN R.J., CARTER A. DIXON S.N. HARWOOD D.J. y PHILLIPS M. (1984): "Recent studies on pharmacokinetics and residues of anabolic agents in beef cattle and other animals". En ROCHE J.F. y O'CALLAGHAM: *Manipulation of Growth in Farm Animals*, Martinus Nijhoff Publishers for the Commission of the European Communities, Boston, 1-14.
14. LAMMING G.E. (1983): "CEE. Resumen del informe de un grupo científico de trabajo sobre los anabólicos en producción pecuaria". *Anabólicos en Producción Pecuaria*, Organización Internacional de Epizootias, París, 527-529.
15. LOBLEY G.E., CONNELL A., MORRIS B., ANDERSON R., CLAYTON J., WILLIAMS P.E.V. y NEVISON I.M. (1992): "The effect of active immunization against gonadotropin-hormone-releasing hormone on growth performance and sample joint composition of bulls". *Anim. Prod.*, 55, 193-202.
16. MAYER M. y ROSEN F. (1978): "Effect of endocrine manipulations on glucocorticoid binding capacity in rat skeletal muscle". *Acta Endocrinol.*, 88, 199-207.
17. McRAE J.C. y LOBLEY G.E. (1991): "Physiological and metabolic implications of conventional and novel methods for the manipulation of growth and production". *Livest. Prod. Sci.*, 27, 43-59.
18. MERSMANN H.J. (1989): "Potential mechanisms for repartitioning of growth by  $\beta$ -adrenergic agonists". En CAMPION D.R.; HAUSMAN G.J. y MARTIN R.J.: *Animal Growth Regulation*, Plenum Press, New York & London, 337-357.
19. MERSMANN H.J. (1995): "Species variation in mechanisms for modulation of growth by Beta-adrenergic receptors". *J. Nutr.* 125: 1777S-1782S.
20. MICHEL G. y BAILEU E.E.(1983): "El modo de acción de los agentes anabólicos". *Anabólicos en Producción Pecuaria*, Organización Internacional de Epizootias. París, 55-66.
21. MOLONEY A. ALLEN P., JOSEPH R. y TARRANT V. (1991). "Influence of Beta-adrenergic agonists and similar compounds on growth". En PEARSON A.M. y DUTSON T.R.: *Growth Regulation in Farm Animals. Advances in Meat Research*, Elsevier Applied Science, London & New York, 455515.
22. MOORE C.A.; McLAUCHLAN W., DOHERTY M.J., McCaughey W.J. y MOSS B.V. (1989): "Performance and behaviour of four sex conditions in male suckled calves". En PHILLIPS C.J.C.: *New Techniques in Cattle Production* Butterworths, London, 241-242.
23. MOSELEY W.M.; KRABILL L.F.; FRIEDMAN A.R. y OLSEN R.F. (1988): "Food intake alters the serum growth hormone response to bovine growth hormone-releasing factor in meal-fed Holstein steers". *J. Endocrinology*, 117, 253-259.



24. PALMITER R.D. BRINSTER R.L., HAMMER R.E., TRUMBAUER M.E. ROSENFELD M.G., BIRNBER N.C. y EVANS R.M. (1982): "Dramatic growth of mice that develop from eggs microinjected with metallothione-ingrowth hormone fusion genes". *Nature*, 300: 611-615.
25. PANTOM D.; FUTTER C.; KESTIN S. y FLINT D. (1990): "Increased growth and protein deposition in rats treated with antibodies to adipocytes". *Am. J. Physiology*, 258, E985-E989.
26. PELL J.M. y BATES P.C. (1990): "The nutritional regulation of growth hormone action". *Nutr. Res. Rev.*, 3, 163-192.
27. PETERS A.R. (1989): "β-agonists as repartitioning agents: a review". *Veterinary Record*, 124, 417-420 .
28. PETITCLERC D. y ZINN S.A. (1991): "Effects of photoperiod on growth and development of ruminants". En PEARSON A.M. y DUTSON T.R.: *Growth Regulation in Farm Animals. Advances in Meat Research*. El sevier Applied Science, London & New York, 427-455.
29. PRESTON R.L. (1995): "Current status on the use of steroids for growth promotion in cattle". En *Scientific Conference on Growth Promotion in Meat Production*, European Commission, Bruselas.
30. PURSEL V. G.; REXROAD Jr. C. E. y BOLT D.J. (1989): "Gene transfer for enhanced growth of livestock". En CAMPION D. R. ; HAUSMAN G.J. y MARTIN R.J. : *Animal Growth Regulation*, Plenum Press, New York & London, 359-375.
31. PURSEL V.G. y REXROAD Jr. C.E. (1993): "Status of research with transgenic farm animals". *J. Anim. Sci.*, 71, *supp.* 3, 10-19.
32. REEDS P.J.(1987): "Metabolic control and future opportunities for growth regulation". *Anim. Prod.*, 45, 149-169.
33. ROBERTSON i.S., WILSON J.C., FRASER H.M., INNES G.M. y JONES A.S. (1984): "Immunological castration of young bulls for beef production". En ROCHE J.F. y O'CALLAGHAM D.: *Manipulation of Growth in Farm Animals*, Martinus Nijhoff Publishers for the Commission of the European Communities, Boston, 137-145.
34. ROBINSON J.J. y McEVOY T.G. (1993): "Biotechnology - the possibilities". *Anim. Prod.*, 57, 335-352.
35. ROCHE J.F. (1989): "New techniques in hormonal manipulation of cattle production". En PHILLIPS C.J.C.: *New Techniques in Cattle Production*, Butterworths, London, 48-60.
36. ROCHE J.F. y QUIRKE J.F. (1986): "The effects of steroid hormones and xenobiotics on growth of farm animals". En BUTTERY P.J., HAYNES N.B. y LINDSAY D.B.: *Control and Manipulation of Animal Growth*, Butterworths, London, 39-51.
37. SCIENTIFIC WORKING GROUP ON ANABOLIC AGENTS (1987): "Scientific report on anabolic agents in animal production". *Veterinary Record*, 121, 389-392.
38. SPENCER G.S.G. (1984): "Effect of immunisation against somatostatin on growth rate of lambs". En RO CHE J.F. y O'CALLAGHAM D.: *Manipulation of Growth in Farm Animals*. Martinus Nijhoff Publishers for the Commission of the European Communities, Boston, 122-133.
39. SPENCER G.S.G. (1986): "Hormonal manipulation of animal production by immunoneutralization". En BUTTERY P.J.; HAYNES N.B. y LINDSAY D.B.: *Control and Manipulation of Animal Growth*, Butterworths, London, 279-291.
40. TRENKLE A. (1983): "Mecanismo de acción de los agentes anabólicos en los animales". *Anabólicos en Producción Pecuaria*, Organización Internacional de Epizootías, París, 67-74.
41. TUCKER H.A. (1982): "Seasonality in cattle". *Theriogenology*, 17: 53-60.
42. WAGNER T.E. y JöCHLE W. (1986): "Recombinant gene transfer in animals: the potential for improving growth in livestock". En BUTTERY P.J., HAYNES N.B. y LINDSAY D.B.: *Control and Manipulation of Animal Growth*, Butterworths, London, 293-313.
43. WILLIAMS P.E.V. (1987): "The use of β-agonists as a means of altering body composition in livestock species". *Nutr. Abst. Rev.*, 57, 453464.
44. YOUNG V.R. y PLUSKAL M.G. (1977): "Mode of action of anabolic agents with particular reference to steroids and skeletal muscle: a summary review". En TAMMINGA S.: *2nd. Int. Sym. Protein Metabolism and Nutrition*, The Netherlands, 45-56.