



**DICLOFENACO EN BUITRES: ¿PODRÍA PROVOCAR EL DECLIVE DE LA
POBLACIÓN ESPAÑOLA?
DICLOFENAC IN VULTURES: COULD IT BE THE CAUSE OF THE DECLINE OF
THE SPANISH POPULATION?**

Achucarro Lindon, N.

Departamento de Toxicología y Farmacología. Facultad de Veterinaria UCM.

RESUMEN

El diclofenaco es un potente antiinflamatorio utilizado en medicina veterinaria, responsable de la pérdida del 97% de las aves carroñeras del continente Asiático. La reciente autorización de comercialización en España de una especialidad farmacéutica que contiene este fármaco ha creado una preocupación, especialmente relevante, por ser este país la reserva de buitres de Europa. Con esta revisión pretendemos evaluar el riesgo que puede existir analizando el escenario español. El diclofenaco en aves provoca insuficiencia renal aguda por necrosis de las células del túbulo contorneado proximal impidiendo la excreción del ácido úrico, derivando en gota visceral grave y muerte. Los buitres son extremadamente sensibles ya que eliminan más lentamente ciertos fármacos y la dosis terapéutica recomendada en mamíferos es mortal en ellos. En Asia se dieron unas condiciones que favorecieron la grave problemática causada, tales como las creencias religiosas, la formulación oral en bolo y el reducido coste de esta molécula.

Palabras clave: diclofenaco, buitres, gota visceral, AINEs.

ABSTRACT

Diclofenac is a powerful anti-inflammatory that is used at veterinarian medicine. It is responsible for the 97% of the loss of the Carrion Birds of the Asian continent. The recent

approval in Spain of a pharmaceutical speciality which contains this drug has caused a particular outstanding concern; taking into account that Spain is the nature reserve of vultures in Europe. With the present review we attempt to evaluate the potential risk that can exist analysing the Spanish scenery. Diclofenac applied to birds causes acute renal insufficiency because of cell necrosis of the proximal contournal tube, obstructing the excretion of uric acid, causing serious visceral gout and death. Vultures are extremely sensitive animals as they eliminate certain drugs more slowly, that is why therapeutic dose fortreated species is mortal for them. The Asian continent had the suitable conditions: religious believings, oral bolus formulation and the reduced cost of this molecule; all of them circumstances that justify the serious concern which has been caused.

Keywords: diclofenac, vultures, visceral gout, NSAID.

INTRODUCCIÓN

El diclofenaco es un potente antiinflamatorio no esteroideo (AINE) inhibidor de la ciclooxigenasa, utilizado en medicina veterinaria para el tratamiento sintomático de inflamación, dolor y fiebre (Green et al. 2006). El uso de este fármaco en los países de Pakistán, Nepal e India entre 1990 y 2007 ha provocado la pérdida de aproximadamente el 97% de la población endémica de tres especies de buitres: buitre dorsiblanco bengalí (*Gyps bangalensis*), buitre hindú (*Gyps indicus*) y buitre picofino (*Gyps tenuirostris*), siendo clasificadas por la lista roja de las especies IUCN como en peligro crítico de extinción (Naidoo y Swan 2009; Taggart et al. 2007; Anon 2015). Como consecuencia, los gobiernos de estos países prohibieron el uso veterinario de este fármaco en 2006 (Anon 2015).

La ingesta de carcasas tratadas antes de la muerte con diclofenaco, provoca en los buitres una gota visceral aguda como consecuencia de un fallo renal, debido a su carácter nefrotóxico (Oaks et al. 2004; Swan et al. 2006b). Se ha demostrado que las células del túbulo contorneado proximal del riñón de las aves son la diana tanto de los AINEs como de la excreción del ácido úrico. Cuando el diclofenaco llega hasta las células del túbulo contorneado proximal se incrementan las especies reactivas de oxígeno y consecuentemente se produce un daño mitocondrial, con la sucesiva muerte celular. Al necrosarse las células del túbulo contorneado proximal, se produce un acumulo de ácido úrico en el organismo del ave, que desencadena una gota visceral aguda en menos de 24 horas. Suele ir acompañada de la muerte del animal (Oaks y Meteyer 2012; Naidoo y Swan 2009).

En marzo del 2013 la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios autorizó la comercialización de una especialidad farmacéutica del diclofenaco para ser

utilizada en bovino, porcino y equino. Esto hizo saltar las alarmas por lo ocurrido pocos años atrás en el sur de Asia, ya que España es considerada como la reserva de buitres europeos y alberga más del 95% de la población (Zorrilla et al. 2014). Vamos a analizar la posibilidad de aparición del problema asiático en España comparando ambos escenarios así como las alternativas al diclofenaco. Se trata de un artículo de revisión en el que seleccionamos y presentamos la bibliografía más destacada sobre el tema para tratar de responder la pregunta: ¿Podría llegar a ocurrir lo mismo en España?

ESCENARIO ASIÁTICO

En el continente asiático se dieron una serie de condiciones que propiciaron el declive de más del 97% de las poblaciones endémicas de tres especies de buitres. La dosis diaria durante 3 días recomendada para el diclofenaco en vacuno y búfalos era de 1 mg/Kg o 2.5 mg/Kg, en India y Pakistán respectivamente (Green et al. 2006). La DL₅₀ estimada en buitres se encuentra entre 0.098-0.225 mg/Kg (Swan et al. 2006a), por lo que la ingesta de carcasas tratadas con este fármaco poco antes de su muerte provoca toxicidad en buitres. En las carcasas, las concentraciones más altas de diclofenaco se encuentran en intestino, hígado y riñón, coincidiendo con los órganos más apetecibles para estas aves (Taggart et al. 2007; Pain et al. 2008; Green et al. 2006). Además, en ciertas áreas del sur de Asia hay prácticas religiosas que prohíben la eutanasia en vacas, utilizando el diclofenaco como agente paliativo para aliviar el dolor de los animales que poco después morirán. El zoroastrismo, práctica religiosa que se lleva a cabo en ciertas regiones del continente asiático, defiende que los animales muertos deben exponerse al sol para alimentar a los buitres u otros animales salvajes (Gross 2006; Swan et al. 2006b; Pain et al. 2008). No se debe olvidar que el diclofenaco era muy utilizado por los veterinarios debido a su bajo precio y su alto poder como antiinflamatorio, siendo administrado a los animales en grandes dosis mediante bolos orales (Cuthbert et al. 2011).

ESCENARIO ESPAÑOL

En España, por el momento, son menos los animales tratados con diclofenaco debido a que su coste no es ventajoso frente a otros AINEs, son tratamientos individualizados y con una formulación autorizada para vía intramuscular. En este país existen los muladares, que son puntos de alimentación controlada de aves necrófagas, habiendo un mayor control sobre la alimentación de los buitres (Zorrilla et al. 2014). Además en las precauciones especiales de uso indicadas en las dos especialidades veterinarias autorizadas de diclofenaco: Diclofenac y

Diclovet, se indica que "no se debe administrar a animales susceptibles de entrar en la cadena alimentaria de la fauna salvaje" (AEMPS: Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios).

Hay otros AINEs utilizados con mayor frecuencia en animales de producción que el diclofenaco (Figura 1), ya sea por su bajo precio o por su mayor efectividad frente a determinadas patologías, que pueden ser nefrotóxicos y podrían representar un riesgo importante (Cuthbert et al. 2007; Oaks y Meteyer 2012; Oaks et al. 2004). En el año 2012 se encontró un cadáver de *Gyps fulvus* en Andalucía que presentaba gota visceral aguda y unos elevados niveles de flunixin, fármaco con demostrada nefrotoxicidad (Zorrilla et al. 2014; Richards et al. 2011; Cuthbert et al. 2007) al igual que ketoprofeno, carprofeno, fenilbutazona e ibuprofeno (Oaks y Meteyer, 2012; Cuthbert et al. 2007). La gran alternativa a estos AINEs es el meloxicam, ya que puede ser un buen antiinflamatorio en animales de producción que no afecta la función renal de los buitres (Cuthbert et al. 2007; Swan et al. 2006a; Markandya et al. 2008; Cuthbert et al. 2011). El paracetamol es un inhibidor de la COX que parece que no es nefrolesivo en gallináceas y podría ser una nueva vía de estudio (Jayakumar et al. 2016).

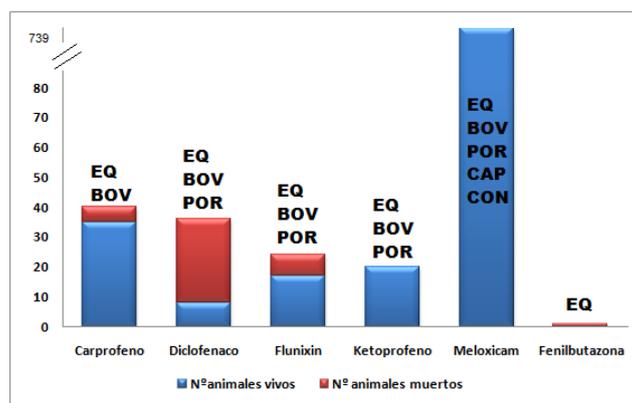


Figura 1: Número de aves que no presentan alteración renal (azul) o bien que fallecen por gota visceral (rojo) tras ser tratadas con diferentes inhibidores de la COX. Sobre las barras se indican los animales de producción para los que están aprobados estos fármacos en España: equino (EQ), bovino (BOV), porcino (POR), caprino (CAP) y leporino (CON) Fuentes: AEMPS y adaptación de los valores descritos en Cuthbert et al. 2007 y Zorrilla et al. 2014.

CONCLUSIÓN

El diclofenaco es elevadamente peligroso para los buitres y aunque la probabilidad de que se originen estos cuadros de nefrotoxicidad sea posiblemente menor en España, se deben

tomar todas las precauciones posibles para minimizar el riesgo, dada la gravedad de la patología y la relevancia ecológica que posee.

BIBLIOGRAFÍA

- Anon, 2015. Continuing mortality of vultures in India associated with illegal veterinary use of diclofenac and a potential threat from nimesulide. *Oryx* 50:104-12. doi: 10.1017/S003060531500037X.
- Cuthbert, R., J. Parry-Jones, R. E. Green, and D. J. Pain. 2007. NSAIDs and scavenging birds: potential impacts beyond Asia's Critically Endangered vultures. *Biology Letters* 3:91-94. doi: 10.1098/rsbl.2006.0554.
- Cuthbert, R., Dave, R., Sunder, S., Kumar, S., Prakash, S., Ranade, S., Prakash, V. 2011. Assessing the ongoing threat from veterinary non-steroidal anti-inflammatory drugs to Critically Endangered Gyps vultures in India. *Oryx* 45:420-426. doi: 10.1017/S0030605311000135.
- Green, R.E., Taggart, M.A., Das, D., Pain, D.J., Sashikumar, C., Cunningham, A.A., Cuthbert, R. 2006. Collapse of Asian vulture populations: Risk of mortality from residues of the veterinary drug diclofenac in carcasses of treated cattle. *J Appl Ecol* 43: 949-56. doi: 10.1017/S0030605311000135.
- Gross, L., 2006. Switching Drugs for Livestock May Help Save Critically Endangered Asian Vultures. *PLOS Biology* 4:303-304. doi: 10.1371/journal.pbio.0040061.
- Jayakumar, K., Mohan, K., Narayana, H.D., Shridhar, N.B., Bayer, D., 2016. Study of Nephrotoxic Potential of Acetaminophen in Birds. *Toxicology International* 17:86-89.
- Markandya, A., Taylor, T., Longo, A., Murty, M.N., Murty, S., Dhavala, K., 2008. Counting the cost of vulture decline-An appraisal of the human health and other benefits of vultures in India. *Ecol Econ* 67:194-204. doi: 10.1016/j.ecolecon.2008.04.020.
- Naidoo, V y Swan, GE, 2009. Diclofenac toxicity in Gyps vulture is associated with decreased uric acid excretion and not renal portal vasoconstriction. *Comp Biochem Phys C* 149:269-74.
- Oaks, J.L., Gilbert, M., Virani, M., Watson, R.T., Meteyer, C., Rideout, B., Shivaprasad, H.L., Ahmed, S., Chaudhry, M.J., Arshad, M., Mahmood, S., Khan, A., 2004. Diclofenac residues as the cause of vulture population decline in Pakistan. *Nature* 427:630-33. doi: 10.1038/nature02317.
- Oaks, J.L. y Meteyer, C. Non-steroidal Anti-inflammatory Drugs in Raptors. En: *Fowlers zoo and Wild Animal Medicine Current Therapy, Volume 7*. Elsevier Inc. 2012: 349-55.
- Pain, D.J., Bowden, C.G., Cunningham, A.A., Cuthbert, R., Gilbert, M., Naidoo, V. et al, 2008. The race to prevent the extinction of south Asian vultures. *Bird Conserv Int* 18:S30-S48.

- Ramzan, M., Ashraf, M. y Mahmood, K., 2012. Toxicity of Flunixin Meglumine in Broiler Chickens. *Journal of pharmaceutical sciences and research* 4:1748–54.
- Richards, N., Halls, S., Scott, K., Harrison, N., 2011. First detection of an NSAID, flunixin, in sheep's wool using GC-MS. *environ pollut.* 159:1446–50. doi:10.1016/j.envpol.2011.01.031.
- Swan, G.E., Cuthbert, R., Quevedo, M., Green, R., Pain, D.J., Bartels, P., Cunningham, A.A., Duncan, N., Wolter, K. et al. 2006a. Toxicity of diclofenac to Gyps vultures. *Biology letters* 2:279–82.
- Swan, G., Naidoo, V., Cuthbert, R., Green, R.E., Pain, D.J., Swarup, D., Prakash, V., Taggart, M., Bekker, L., Wolter, K., et al, 2006b. Removing the threat of diclofenac to critically endangered Asian vultures. *PLoS Biology* 4:395–402. doi: 10.1371/journal.pbio.0040066.
- Taggart, M. A., K. R. Senacha, R. E. Green, R. Cuthbert, Y. V. Jhala, A. A. Meharg, R. Mateo, and D. J. Pain. 2009. Analysis of nine NSAIDs in ungulate tissues available to Critically Endangered vultures in India. *Environmental Science and Technology* 43:4561–66.
- Zorrilla, I., Martinez, R., Taggart, M.A., Richards, N., 2014. Suspected Flunixin Poisoning of a Wild Eurasian Griffon Vulture from Spain. *conserv biol* 29:587-92. doi: 10.1111/cobi.12417.