



UNIVERSIDAD DE EXTREMADURA

FACULTAD DE VETERINARIA

DEPARTAMENTO DE SANIDAD ANIMAL

UNIDAD DE TOXICOLOGÍA

EL DICLOFENACO EN ESPECIES SALVAJES: SITUACIÓN ACTUAL

Abel Contreras Carvajal



Tutores:
Prof. Marcos Pérez López
Prof. Francisco Soler Rodríguez

ÍNDICE

RESUMEN	3
ABSTRACT	4
1. ANTECEDENTES Y JUSTIFICACIÓN DEL TEMA	5
2. MEDICAMENTOS VETERINARIOS: EFECTOS ADVERSOS E INTOXICACIONES	9
2.1. Intoxicaciones por fármacos de uso veterinario.	9
2.2. Uso y liberación de fármacos veterinarios en el medio ambiente.	12
3. EL DICLOFENACO	15
3.1. Generalidades.	15
3.1.1. Farmacocinética/Farmacodinámica.	16
3.1.2. Situación en España y en Europa.	21
3.1.3. Fórmulas comerciales.	24
3.2. El Diclofenaco y la fauna salvaje.	25
3.2.1. Aves salvajes: situación actual.	26
3.2.2. Toxicidad en las carroñeras.	31
3.2.3. Toxicidad en otras especies.	35
3.2.4. Toxicidad por otros AINES.	37
3.2.5. India: una situación muy peculiar.	41
3.2.6. El Diclofenaco en África y en la actualidad.	44
3.3. El Diclofenaco y los seres humanos.	46
3.3.1. Efectos tóxicos.	46
4. DISCUSIÓN: OTRAS ALTERNATIVAS SEGURAS	47
5. CONCLUSIONES	50
6. BIBLIOGRAFÍA	52

RESUMEN

Desde los últimos años, se ha producido un aumento notable en la preocupación, sobre todo por parte de las instituciones y asociaciones públicas no gubernamentales, sobre la defensa de la naturaleza y especies salvajes, sobre la presencia y los efectos de las más variadas sustancias químicas en los ecosistemas, y en concreto, en el Diclofenaco. Este fármaco, perteneciente al grupo de los antiinflamatorios no esteroideos, se caracteriza por poseer numerosos efectos adversos así como una alta toxicidad en muchas especies de animales salvajes, sobre todo en las aves necrófagas, generando una alta preocupación en la salud pública y ambiental en nuestro continente y país, desde su autorización como medicamento veterinario en el año 2013, por su elevada mortalidad en estos animales. Desde su uso autorizado en España, el Diclofenaco se comenzó a utilizar como tratamiento en algunos animales de renta como las vacas, cerdos y caballos. Este fármaco, que resultaba inocuo para estos animales, mostró una gran capacidad de acumularse y ejercer efectos nefastos en especies carroñeras, cuantificándose en concentraciones importantes en ellas. Debido a la preocupación que hubo en la última década por el casi exterminio de diferentes especies de buitres en países asiáticos como la India, el Diclofenaco ha sido prohibido en muchos lugares para evitar situaciones parecidas. En el presente trabajo, se hace un estudio detallado acerca del Diclofenaco, sus características físico-químicas y sus efectos tóxicos. Un apartado importante ha sido valorar su presencia en la fauna salvaje, recopilando sus posibles efectos negativos en el individuo y en el hábitat donde vive. Además, se realiza una reflexión acerca de las posibles alternativas seguras así como de los problemas futuros que pueden derivarse de su elevada persistencia en las reses y en el medio ambiente.

PALABRAS CLAVES: Diclofenaco, fármaco, aves carroñeras, toxicidad.

ABSTRACT

In the last few years, there has been a remarkable growth of concern, especially by institutions and non-governmental organizations, about the defence of nature and wild species and the presence and effects of many chemical substances in ecosystems, diclofenac in particular. This drug belongs to the group of non steroidal anti-inflammatories and it is characterized by having numerous side effects along with high toxicity levels in many species of wild animals, outstandingly in necrophagous birds. Since its authorization as a veterinary drug in the year 2013, there is indeed tremendous concern about environmental and public health in our continent and country, due to its high mortality rate in these animals. In Spain, diclofenac began to be used as a treatment for some animals such as cows, pigs and horses. This drug is harmless to those animals but it has been scientifically proven that it has great capacity of bioaccumulation and clear negative effects in scavenger species, where this chemical agent was quantified at significantly high concentration. Due to the concern occurred in the last decade by the almost extermination of different species of vultures in Asian countries such as India, diclofenac has been banned in many places in order to avoid similar situations. At present, we compile a detailed study on diclofenac; its physicochemical characteristics and toxic effects. An important part of this work has been rating its presence in wildlife and evaluating possible negative effects in the species and the habitat they live in. In addition, this work is a statement about safe alternatives as well as future problems that may result from its high persistence in cattle and environment.

KEYWORDS: Diclofenac, drug, carrion birds, toxicity.



1. ANTECEDENTES Y JUSTIFICACIÓN DEL TEMA

Según la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS), dependiente del Ministerio de Sanidad y Consumo, se define el medicamento como “toda sustancia o combinación de estas que se presente como poseedora de propiedades curativas o preventivas con respecto a las enfermedades en seres humanos, o que pueda usarse o administrarse a seres humanos con el fin de restablecer, corregir o modificar las funciones fisiológicas, ejerciendo una acción farmacológica, inmunológica o metabólica, así como establecer un diagnóstico médico” (**Real Decreto 1345/2007**) (Esta definición se centra en la especie humana, pero constituyendo una fórmula extrapolable a las diferentes especies animales, como se verá más adelante).

La Ecotoxicología estudia el destino y los efectos de los contaminantes en los ecosistemas, intentando explicar las causas y prevenir los riesgos probables. El principio básico sobre el que se sustenta la Ecotoxicología es que los organismos vivos son herramientas esenciales para la evaluación de la calidad ambiental, puesto que ellos son los que están expuestos a los efectos combinados de los más variados agentes químicos existentes en el medio (**Walker et al., 2006**). El uso de los métodos de evaluación biológica para detectar la presencia de compuestos potencialmente dañinos comenzó a desarrollarse en los años setenta del pasado siglo. La mayoría de los estudios actuales en Ecotoxicología fueron iniciados en la segunda mitad del siglo XX, sobre todo con el auge de la tecnología y la era industrial que surgió tras las dos Guerras Mundiales. En la actualidad, la Ecotoxicología se ha desarrollado enormemente, empleando diversas herramientas de trabajo, y generando de forma muy específica intensos programas de monitorización de contaminantes en el medio ambiente. En estos programas, una herramienta fundamental es conocer todas y cada

una de las características del agente químico en cuestión (tanto a nivel individual como poblacional y de ecosistema), así como las concentraciones efectivas de este agente en el medioambiente, tomando estos datos como una primera herramienta de cara a restablecer el equilibrio ambiental y evitar riesgos para él. En este sentido, los programas de vigilancia ambiental desarrollados deben aportar las herramientas para identificar problemas ambientales, y ser efectivos para llamar la atención acerca de declives poblacionales e incluso de extinciones de especies o poblaciones enteras de animales. Tal es el caso de la preocupante reducción (hasta casi su extinción) de la población de buitres en India, producida hace unos años, y que atrajo la atención del gran público en general y de los profesionales relacionados con la protección de la fauna y los ecosistemas en particular. Este último episodio será, justamente, el punto de interés central del presente trabajo, aspecto que se desarrollará más extensamente a lo largo del mismo.

Podría parecer mucho más conveniente sin embargo, y dada la perspectiva de enfoque del presente trabajo fin de grado, hablar de Toxicología Clínica al referimos a la intoxicación que sufren estas especies salvajes y que explicaremos a lo largo del trabajo. De todas formas, pueda más bien ser considerado un campo intermedio, entre ambas ramas toxicológicas, pues al estudio de los efectos clínicos del agente en cuestión se suma el empleo de las especie de buitres como “bioindicadoras” de la calidad del ecosistema que habitan, desde un punto de vista más ambiental. E incluso podría tener cabida una cierta perspectiva alimentaria, debido a las implicaciones de los residuos del fármaco en cuestión en los alimentos generados. Es, por tanto, un enfoque complejo abordable desde diversas perspectivas, todas ellas seguramente igual de válidas.

En todo caso, el reconocimiento de este problema y de sus implicaciones profesionales, muestran el interés en que todos los medicamentos veterinarios deban someterse a estudios toxicológicos fehacientes y en profundidad para establecer su límite máximo de residuos (nivel máximo admisible de una determinada sustancia en un producto animal), ya que este parámetro, junto con el tiempo de espera de un medicamento, se utilizarán para determinar la seguridad alimentaria de un producto animal (y por ende, por qué no, del ecosistema). Según la **Agencia Española de**

Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS, 2015) los residuos de medicamentos se definen como sustancias farmacológicamente activas que permanecen en los productos alimenticios obtenidos a partir de los animales a los que se les hubiera administrado el medicamento. Los riesgos potenciales para la salud pública de los residuos de medicamentos veterinarios suelen ser de origen toxicológico (tóxicos directos), inmunológico, farmacológico y microbiológico (efectos sobre por ejemplo la flora intestinal). De hecho, cada día que pasa tiene más relevancia el estudio de la presencia, tanto de forma aguda como subclínica, de efectos negativos derivados del empleo inadecuado de los medicamentos de uso veterinario.

Los efectos negativos de los fármacos y también de numerosos xenobióticos, son relativamente poco conocidos (al menos para algunos de ellos). La Farmacovigilancia y la Toxicología aúnan en este campo sus esfuerzos para estudiar los residuos de los medicamentos en las diferentes especies domésticas y salvajes, así como en el ser humano, al ser este último el consumidor final (**Anadón y Martínez-Larrañaga, 2006**). Sin embargo, y ya centrados en las especies de vida libre, la identificación de los efectos tóxicos de los compuestos químicos sobre la fauna salvaje es bastante compleja, no solamente a nivel individual sino también a nivel de población y ecosistema. Entre otras razones, debido a la complejidad derivada de la observación clínica de estas poblaciones salvajes, de tal forma que muchas veces los efectos se descubren cuando es demasiado tarde, habiéndose perdido en ese lapso de tiempo demasiados ejemplares, e incluso a veces poblaciones enteras. La Toxicología debe, por tanto, avanzar en este campo, y tender a desarrollar herramientas más predictivas (**Blaise et al., 1985**). Sin embargo este aspecto, al menos por ahora, está lejos de poderse conseguir.

Dentro de toda la gran variedad de compuestos farmacológicos posibles, que pueden generar importantes efectos medioambientales, el Diclofenaco como antiinflamatorio no esteroideo (la forma de denominación abreviada, AINE, para este grupo de fármacos está ampliamente distribuida y aceptada, por lo cual se empleará a partir de este punto en el texto), posee una importancia elevada para la población de fauna salvaje, como numerosos estudios (que se irán mostrando en el presente trabajo) así han mostrado. Sin embargo, parece que con este fármaco las cosas se han

hecho demasiado tarde...o no se han hecho. Su peligrosidad manifiesta ha hecho que no esté autorizado actualmente en algunos países de la Unión Europea, siendo España e Italia los últimos países comunitarios que mantuvieron vigente su uso, a día de hoy. Sus claros efectos negativos, así como los riesgos para la fauna salvaje son evidentes, no ya en exposiciones agudas, sino de forma reiterada en pequeñas concentraciones, lo que hace necesario conocer cuál es la situación actual, y cuál será su realidad en un futuro (EMA, 2015).

Con estas consideraciones, los objetivos que se han planteado mediante la realización del presente Trabajo Fin de Grado son los siguientes:

- Definir el Diclofenaco, sus características físico-químicas, su farmacodinámica y farmacocinética, mecanismo de acción, efecto en los seres vivos y por extensión en el medio ambiente.
- Describir la situación legal en España así como las fórmulas comerciales que este fármaco presenta.
- Estudiar los efectos del Diclofenaco en la fauna salvaje, haciendo más hincapié en las aves carroñeras, permitiendo conocer los niveles de exposición en estos seres vivos en la actualidad.
- Analizar la relación de este fármaco con los seres humanos, teniendo una visión global de su afectación en otros países del mundo como India, viendo su relación en el ámbito veterinario.
- En definitiva, realizar una revisión completa y actualizada sobre este fármaco, desde la perspectiva del profesional de la salud animal, estudiando las perspectivas de futuro a la luz de los datos recogidos.



2.MEDICAMENTOS VETERINARIOS: EFECTOS ADVERSOS E INTOXICACIONES

2.1. Intoxicaciones por fármacos de uso veterinario.

Según el Art.1º de la **Directiva 2004/28/CE** de la Comunidad Europea, se define específicamente el medicamento veterinario como “toda sustancia o combinación de estas que se presente como poseedora de propiedades curativas o preventivas con respecto a las enfermedades animales, o que pueda administrarse al animal con el fin de restablecer, corregir o modificar las funciones fisiológicas del animal ejerciendo una acción farmacológica, inmunológica o metabólica, así como establecer un diagnóstico médico”.

Por su parte, los efectos o reacciones adversas de los medicamentos se pueden definir como toda respuesta lesiva y no deseada que se presenta en las dosis utilizadas normalmente para el tratamiento, profilaxis o el diagnóstico de enfermedades (**Gervasini et al., 2010**). No debe confundirse sin embargo efecto adverso con efecto colateral (efecto que no es el objetivo principal del tratamiento) o con efecto secundario (aquel que es consecuencia del efecto primario del fármaco), pues además las implicaciones del primero difieren enormemente de los otros dos. Las reacciones adversas se clasifican así mismo en cinco tipos diferentes, que pueden describirse como:

- Tipo A (aumentada): aquellas que se producen por una acción excesiva farmacológica. No suelen ser graves y son frecuentes (o relativamente frecuentes).

- Tipo B (extraña): las que aparecen de forma inesperada. Son poco frecuentes y suelen ser graves. Dentro de ellas hay varios subtipos, pero no se entrará en detalle en ellos, en el presente trabajo.
- Tipo C (crónicas): ocurren después de una exposición prolongada al fármaco.
- Tipo D (diferidas): son detectadas después de haber pasado un tiempo prolongado tras la exposición al fármaco y aparecen en los animales tratados o en sus descendientes (neoplasias, malformaciones).
- Tipo E (final de tratamiento): aquellas que aparecen al suspenderse el tratamiento con el fármaco, especialmente si esta suspensión se hace de forma brusca.

Dicho esto, es posible concluir que todos los medicamentos veterinarios tienen capacidad potencial para generar efectos adversos y no por eso ha de suponerse un mal uso del fármaco. Lógicamente esto debe aplicarse al fármaco en concreto objeto del presente estudio, el Diclofenaco, cuyas reacciones adversas serán descritas detalladamente en el siguiente apartado de la revisión.

Una intoxicación es un conjunto de trastornos que se producen en el organismo del animal, a causa de un tóxico o veneno, entendiendo como tóxico a aquella sustancia química que tiene la capacidad para producir efectos adversos perjudiciales en el organismo. Del mismo modo, puede decirse que la toxicidad es la capacidad inherente que tiene un tóxico para producir estos efectos adversos perjudiciales. Hay varias formas posibles de intoxicación, en función de la rapidez de aparición y/o evolución de los síntomas: aguda (en 24 horas), subaguda (máximo de 90 días), crónica (largo tiempo) y retardada. Sin embargo, esta clasificación no será empleada en el presente trabajo. Por otra parte, siguiendo a Lehmann y colaboradores (**Lehmann et al., 1978**), las intoxicaciones pueden ser clasificadas en función de su etiología, identificándose dos tipos básicos:

- Accidentales, dentro de las cuales hay varios tipos: ambientales, profesionales, alimentarias, domésticas, por ponzoñas y medicamentosas o por fármacos, categoría final en la que se encuadraría la asociada a la exposición a agentes empleados en terapéuticas farmacológicas.

- Voluntarias, entre las cuales entran, por ejemplo, los homicidios, suicidios, la drogodependencia, el dopaje (o doping, en su versión inglesa ampliamente difundida) y los empleos afrodisíacos.

Como se ha indicado, dentro de las accidentales, las intoxicaciones por fármacos se pueden dar por varios motivos: por error (de administración del producto, de la dosis aplicada o de la composición), por interacción con otros fármacos, o por intolerancia del animal a dicho medicamento.

Las intoxicaciones por fármacos son bastante habituales en los seres humanos y en los animales, tanto domésticos como salvajes, pero el problema es que justamente en estos últimos el uso de fármacos no está tan controlado como lo está en las distintas especies domésticas empleadas por el ser humano. Sin embargo, el tema de los efectos asociados a los fármacos es complejo. Por una parte por la gran cantidad de productos comerciales que abarca (y cuyo número crece año a año), y además porque muchos de ellos tienen más de un componente activo. Además estos productos están disponibles para varias vías (oral, tópica, intraocular, intranasal, intrarrectal, etcétera). Con todas estas variables, además, el animal puede resultar afectado por una mala praxis por parte del profesional veterinario, pero también por una equivocación del propietario, incluso con exposiciones en que se desconoce completamente la cantidad de exposición a que se ha visto sometido el animal. Las respuestas a un fármaco pueden ser individuales completamente o coincidir dentro de una misma especie, pero la respuesta idiosincrásica debe ser siempre tomada en cuenta (**Bischoff, 2012**). Algunos ejemplos de intoxicación por fármacos puede ser los AINES (antiinflamatorios no esteroideos), entre los que podemos citar: Meloxicam, Ketoprofeno, Carprofeno, Flunixin (**Joncour et al., 2010**) o, en nuestro caso, el Diclofenaco, aspecto que desarrollaremos ampliamente en su correspondiente apartado.

2.2. Uso y liberación de fármacos veterinarios en el medio ambiente.

Los medicamentos veterinarios son ampliamente utilizados para tratar enfermedades y proteger la salud de los animales. La liberación de estos medicamentos al medio ambiente se puede producir de dos formas: directamente, por ejemplo, en las granjas de peces, o indirectamente, mediante la aplicación de estiércol animal (que contiene productos excretados a la tierra) o a través de los excrementos de animales directamente en el pasto (**Halling-Sorensen et al, 2001**). Otro ejemplo puede ser el uso de aditivos para mejorar piensos dietéticos (promotores de crecimiento) que son incorporados a la alimentación de los animales criados en granjas con el fin de mejorar su crecimiento.

En los últimos diez años, la comunidad científica ha ido incrementando su interés en los efectos de los medicamentos veterinarios en el medio ambiente y se han hecho avances significativos en la obtención de datos objetivos que puedan ser empleados para elaborar requisitos reglamentarios que minimicen el impacto ambiental de estos productos. Un amplio grupo de fármacos veterinarios, sobre todo los antiparasitarios para ovino, para peces y ciertos antihelmínticos, han sido bien estudiados, por ejemplo. Los datos sobre cantidades usadas y ventas de medicamentos veterinarios (al menos en las zonas más desarrolladas) están disponibles a través de varias fuentes, como es el caso de los datos recogidas en la encuesta estadística de Salud Médica Intercontinental (IMS), los datos de la dirección de medicamentos veterinarios del Reino Unido (VMD) en las ventas de antibióticos y antiparasitarios en ovejas en el Reino Unido y otros datos recogidos en la literatura especializada (**Kools et al., 2008**). Estos datos obtenidos son los que suelen reflejar el panorama general del uso de medicamentos veterinarios en Europa, América del norte y zonas de influencia, en general.

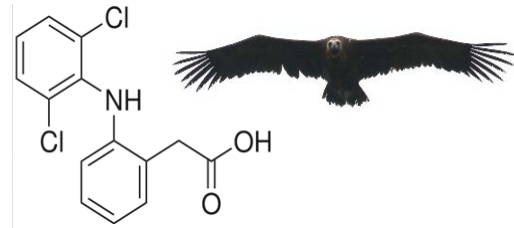
Actualmente, la evaluación del riesgo medioambiental de los medicamentos veterinarios se puede realizar durante el uso del producto o después del mismo, es decir, desde su aplicación hasta la expulsión o excreción de este del organismo. Sin embargo, las emisiones pueden ocurrir en cualquier momento del ciclo de vida del

producto, incluso durante la producción y la eliminación de residuos inocuos como son los envases y material de desecho que contiene el mismo (como por ejemplo, el estiércol o el agua sucia) (**Montforts, 1999**). La importancia de las rutas o caminos en el medio ambiente que toman los diferentes tipos de medicamentos varía según el tipo de tratamiento, la vía de administración y el tipo de animal tratado.

El impacto de los medicamentos veterinarios sobre el medio ambiente depende de varios factores: las cantidades utilizadas, las prácticas de cría de los animales, el tratamiento y la dosis, el metabolismo que sufra en el animal, el método de administración, la toxicidad ambiental, las propiedades fisicoquímicas, el tipo de suelo, el clima, las prácticas de manejo relativas al almacenamiento de estiércol y las tasas de degradación en el estiércol y los purines, entre otros. La importancia de las rutas individuales en el medio ambiente para medicamentos veterinarios de diferentes tipos varía según el tipo de tratamiento, así como de su vida residual. Por ejemplo, los tratamientos utilizados en la acuicultura tienen un alto potencial y riesgo para el medio acuático. Las principales vías de entrada al medio terrestre serán por el uso de medicamentos en los animales criados intensivamente, por la aplicación de purín y estiércol a la tierra y mediante el uso de los animales criados con pastos donde los residuos de medicamentos serán excretados directamente en el medio. Por su parte, los medicamentos veterinarios no aplicados a acuicultura, es decir, aquellos utilizados para la ganadería, por separación o mezcla de compuestos, también pueden entrar en el medio acuático indirectamente por medio de la filtración de aguas subterráneas. Es probable que los tratamientos tópicos tengan un gran riesgo a ser liberados al ambiente, al contrario de lo que ocurre con aquellos tratamientos administrados oralmente o por inyección. Por el contrario, y si no se tiene en cuenta el proceso de fabricación, los tratamientos para animales de compañía suelen poseer mínimos efectos en comparación con los de los otros animales (**Sarmah et al., 2006**).

Existe una falta enorme de accesibilidad a un gran número de datos relativos al uso de medicamentos veterinarios al analizar la influencia de por ejemplo la zona geográfica de aplicación, lo que hace que sea difícil establecer si estas sustancias representan un riesgo para el medio ambiente específicamente expuesto. Por lo tanto, se recomienda obtener información abundante sobre la influencia de ese factor

geográfico (y de otros muchos, obviamente) en el uso (en los efectos derivados del uso) de estos fármacos, entre los que destacan los antisépticos, los tratamientos esteroideos, los diuréticos, los tratamientos cardiovasculares y respiratorios, y los tratamientos para el aparato locomotor e inmunológico. Una mejor utilización de los datos ayudará en el diseño de terapéuticas que sean menos peligrosas (para el animal y el ecosistema) y de estrategias de gestión que se adapten a patrones de uso geográficamente explícito. De la información disponible a día de hoy, parece que justamente la acuicultura y la ganadería son probablemente las actividades más significativas por su efecto a través de la exposición ambiental. Esto es principalmente porque muchos de los tratamientos para la acuicultura se dosifican directamente en el medio acuático, y los de la ganadería pueden excretarse directamente al pasto. Y a todo ello se suma que se ha incrementado la preocupación para el medio ambiente con las vías de administración de los tratamientos nuevos, como son los administrados por vía tópica y por vía inhalatoria, los cuales no han sido generalmente muy estudiados. La importancia por ejemplo del efecto medioambiental derivado de la disposición de envases usados o la descarga de residuos manufacturados en sitios específicos como basureros y escombreras, se debe investigar más profundamente para llegar más lejos en el futuro y avanzar más en este ámbito no tan desarrollado (Boxall et al., 2004).



3. EL DICLOFENACO

3.1. Generalidades.

El Diclofenaco es un fármaco o medicamento antiinflamatorio no esteroideos, que pertenece a la familia de los ácidos aril-acéticos. Los compuestos de estructura no esteroidea como el Diclofenaco, tienen como misión farmacológica principal reducir la fiebre, el dolor y la inflamación, mediante la inhibición del metabolismo del ácido araquidónico (**Anadón y Martínez-Larrañaga, 2006**).

Existe un amplio abanico de indicaciones o usos terapéuticos de los AINES, y en especial, del Diclofenaco; ejemplos de estos usos son los siguientes: enfermedades reumáticas agudas, artritis reumatoide, espondilitis anquilosante, artrosis, lumbalgia, gota, inflamación y dolor postraumática y pre/postoperatorio, cólico renal y biliar, migrañas, dolor neoplásico, algunas coagulopatías y dismenorrea (menstruación dolorosa). Todos estos usos terapéuticos están indicados a través de la vía oral o intramuscular, sobre todo (**Gervasini et al., 2010**).

Todo medicamento tiene sus contraindicaciones, y específicamente respecto a las del Diclofenaco podemos destacar como indicaciones contrarias a su uso las siguientes:

- La presencia de úlcera gástrica o intestinal,
- Pacientes que han tenido asma, urticaria o rinitis tras la administración de ácido acetilsalicílico u otros medicamentos que inhiben la enzima prostaglandina sintetasa.
- Casos de hipertensión arterial, insuficiencia cardiaca, renal y hepática, citopenias.
- Durante el embarazo y la lactancia.

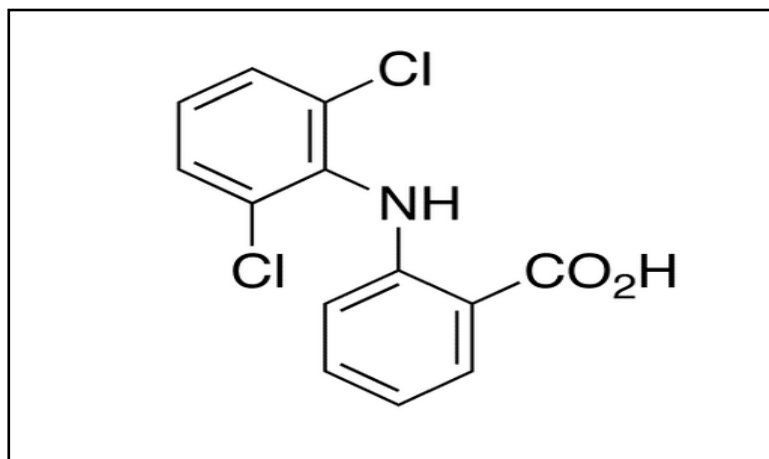


Figura 1. Fórmula estructural de la molécula básica del Diclofenaco.

3.1.1. Farmacocinética/Farmacodinámica.

El mecanismo de acción del Diclofenaco, como el de otros AINES, no se conoce por completo, pero parece implicar la inhibición de las vías de las ciclooxygenasas (COX-1; la cual es constitutiva y tiene funciones homeostáticas, y COX-2; cuya función es la síntesis de prostanoïdes inflamatorios, inducible en la inflamación). Dicho mecanismo de acción tendrá bastante repercusión a posteriori, ya que la mayor parte de los efectos adversos serán debidos a la inhibición de COX-1, así como la mayor parte de los efectos o indicaciones terapéuticas serán consecuencia de la inhibición de COX-2. La inhibición de COX-2 depende en mayor medida de la duración del tiempo de exposición al fármaco, teniendo una recuperación más lenta de cara al futuro (**Brater, 1999**). Existen otros mecanismos de acción del Diclofenaco que pueden ser comunes a muchos otros AINES, como por ejemplo la inhibición de la activación de los neutrófilos, la inhibición del movimiento de los leucocitos, la inhibición de factores de transcripción de genes mediadores inflamatorios, o la eliminación de radicales de oxígeno liberados por neutrófilos y macrófagos (**Todd y Sorkin., 1988**).

Después de una dosis por vía oral, el Diclofenaco se absorbe en un porcentaje bastante alto en comparación con la administración intravenosa, algo que es medido fácilmente por la recuperación de la orina. Sin embargo, debido al metabolismo de primer paso, sólo alrededor del 50% de la dosis absorbida está disponible sistémicamente. Después de la administración oral repetida, no se produce

acumulación del fármaco en plasma. La presencia de alimentos retrasa la absorción y disminuye las concentraciones plasmáticas máximas, pero no afecta a la absorción global. El Diclofenaco presenta una farmacocinética lineal, siendo las concentraciones plasmáticas proporcionales a las dosis (**Gervasini et al., 2010**).

El volumen aparente de distribución del Diclofenaco es aproximadamente de 1,3 l/kg. Este se une extensamente (en una proporción superior al 99%) a las proteínas séricas, principalmente a la albúmina. La unión a proteínas séricas es constante en el intervalo de concentraciones logrado con las dosis recomendadas (0,15 a 105µg/ml). El Diclofenaco se difunde dentro y fuera del fluido sinovial: la difusión dentro de la articulación se produce cuando los niveles plasmáticos son más altos que los del líquido sinovial, después de lo cual el proceso se revierte. Se desconoce si la difusión en la articulación desempeña un papel en la eficacia del Diclofenaco (**Flores et al., 2008**).

Finalmente el Diclofenaco se elimina, principalmente, a través del metabolismo del ácido glucurónico y la posterior excreción urinaria y biliar de los conjugados de sulfato. La vida media terminal del Diclofenaco sin cambios es de aproximadamente 2 horas. De esta porción, aproximadamente el 65% de la dosis se excreta en la orina y aproximadamente el 35% en la bilis como conjugados de Diclofenaco sin cambios, además de haberse identificado hasta la fecha cinco metabolitos distintos (**Botana et al., 2002**).

3.1.1.1. Reacciones secundarias y efectos adversos.

Se consideran reacciones adversas aquellas en las que se produce la inhibición de la ciclooxigenasa COX-1. Dichas reacciones pueden ser instantáneas, competitivas, reversibles con recuperación inmediata, frecuentes (cuando su incidencia es mayor de 10%) y ocasionales (entre el 1 y el 10%); clasificándose además todas ellas de acuerdo con el sitio de afección:

- Trastornos digestivos: es el efecto adverso más frecuente (20%). Aparece dolor epigástrico, náuseas, vómitos, diarrea, calambres abdominales,

dispepsia, flatulencia y anorexia. En raras ocasiones pueden describirse hemorragias gastrointestinales (hematemesis, melena, diarrea sanguinolenta), úlcera gástrica o intestinal con o sin hemorragia o perforación.

Ciertos casos aislados presentan estomatitis aftosa, glositis, lesiones esofágicas, estenosis intestinales, colitis hemorrágica inespecífica y exacerbación de la colitis ulcerosa o enfermedad de Crohn, estreñimiento y pancreatitis (**Lanas y Sopeña, 2009**).

- Sistema nervioso central: en ocasiones aparece cefalea, mareo o vértigo. Rara vez aparece somnolencia. En ciertos casos aislados aparecen trastornos de la sensibilidad, incluyendo parestesias, trastornos de la memoria, desorientación, insomnio, irritabilidad, convulsiones, depresión, ansiedad, pesadillas, temblor, reacciones psicóticas y meningitis aséptica.
- Trastornos de los sentidos: se presentan en casos aislados, caracterizados por trastornos de la visión (visión borrosa, diplopía), pérdida de la audición, *tinnitus* (también llamados acúfenos), alteraciones del gusto.
- Piel: es la reacción más frecuente tras los síntomas digestivos (10-15%). En ocasiones se ven eritemas o erupciones cutáneas. Rara vez aparece urticaria. En casos aislados se han descrito erupciones bullosas, eczemas, eritema multiforme, síndrome de Stevens-Johnson, síndrome de Lyell (epidermólisis tóxica aguda), eritrodermia (dermatitis exfoliativa), caída del cabello, reacción de fotosensibilidad.
- Hematológicas: en casos aislados aparecen trombocitopenia, leucopenia, anemia (hemolítica, aplásica) y agranulocitosis.
- Trastornos renales: son trastornos significativos en animales ya susceptibles, tales como la insuficiencia renal aguda que suele ser reversible tras la retirada del fármaco. Si hay un consumo crónico de AINES se puede dar una “nefropatía por analgésicos”. En casos aislados pueden aparecer alteraciones urinarias como hematuria, proteinuria, nefritis intersticial, síndrome nefrótico y necrosis papilar (**Gan, 2010**).

- Trastornos hepáticos: en ocasiones hay un aumento de los valores séricos de aminotransferasas. De forma más rara, pueden aparecer hepatitis con o sin ictericia. En casos aislados se ha llegado a definir hepatitis fulminante.
- Hipersensibilidad: aparece rara vez, constituyendo reacciones de hipersensibilidad como asma, reacciones sistémicas anafilácticas, e inclusive hipotensión. En casos aislados, se ha descrito vasculitis y neumonitis.
- Sistema cardiovascular: son casos aislados, apareciendo dolor torácico, hipertensión e insuficiencia cardíaca congestiva.
- Otros sistemas orgánicos: ocasionales reacciones en el punto de la inyección intramuscular como dolor local y endurecimiento. Además en casos aislados se observan abscesos locales y necrosis en el punto de la inyección intramuscular.

Hay bastantes diferencias en los efectos adversos del Diclofenaco dentro de las diferentes especies de animales; de esta forma, en el caballo parece ser que existe poca toxicidad. En la especie canina, hay mucha variabilidad en la aparición de los efectos adversos, siendo más común los trastornos gastrointestinales. Por último, los gatos son especialmente susceptibles a la toxicidad por AINES debido a la baja capacidad de glucuronidación de esta especie (**Adams, 2003**).

3.1.1.2. Otros efectos tóxicos.

Los estudios de carcinogenicidad a largo plazo en ratas tratadas con Diclofenaco a dosis de hasta 2 mg/kg/día (0,2 veces la dosis máxima recomendada en seres humanos) han puesto de manifiesto un aumento significativo en la incidencia de tumores. Por otra parte, un estudio de carcinogenicidad desarrollado durante 2 años en ratones empleando Diclofenaco sódico a dosis de hasta 0,3 mg/kg/día (0,014 veces la dosis máxima humana recomendada) en los machos, y 1 mg/kg/día (0,04 veces la dosis máxima humana recomendada) en las hembras no reveló ningún potencial oncogénico.

El Diclofenaco sódico no mostró actividad mutagénica en los ensayos *in vitro* de mutación puntual en mamíferos (linfoma de ratón) y microorganismos (levaduras,

mediante el test de Ames), así como en los sistemas de ensayo *in vitro* e *in vivo*, incluyendo las pruebas de aberración cromosómica en células de hámster chino.

El Diclofenaco sódico administrado a ratas tanto macho como hembra a dosis de 4 mg/kg/día (0,4 veces la dosis máxima humana recomendada) no afectó tampoco a la capacidad de fertilidad en estos animales (**Bowman y Rand, 1984**).

3.1.1.3. Interacciones con otros fármacos.

El Diclofenaco, al igual que la mayoría de los medicamentos de uso veterinario, puede variar su mecanismo de acción según los fármacos con los que se combine. A continuación, se describirán brevemente, según **Gan (2010)**, diversas interacciones en las cuales el efecto terapéutico del Diclofenaco puede verse modificado, más o menos, según el medicamento con el que se combine:

- Litio y digoxina: el Diclofenaco puede aumentar la concentración plasmática de litio y digoxina.
- Diuréticos: como otros AINES, el Diclofenaco puede disminuir la acción de los diuréticos. El tratamiento concomitante con diuréticos ahorradores de potasio puede asociarse con una hiperpotasemia, lo cual hace necesaria la monitorización frecuente de los niveles séricos del potasio.
- Antiinflamatorios no esteroideos: la administración simultánea de diversos AINES por vía sistémica sobre todo, puede aumentar la frecuencia de aparición de efectos indeseados o potenciar los efectos adversos de estos.
- Anticoagulantes: aunque los estudios clínicos no parecen indicar que el Diclofenaco influya sobre la acción de los anticoagulantes, existen informes aislados que muestran un aumento del riesgo de hemorragia con el empleo de terapia combinada de Diclofenaco y anticoagulantes. Por consiguiente, se recomienda una estrecha vigilancia en tales pacientes.
- Antidiabéticos: se ha demostrado que el Diclofenaco puede administrarse junto con antidiabéticos orales sin que influya sobre su efecto clínico. Sin embargo, existen casos aislados de efectos tanto hipoglucémicos como hiperglucémicos

con Diclofenaco, que precisaron modificar la dosificación de los agentes hipoglucemiantes.

- Metotrexato: se procederá con precaución cuando se administre AINES menos de 24 horas antes o después de un tratamiento con metotrexato, ya que puede elevarse la concentración plasmática de este y, en consecuencia, aumentar la toxicidad del mismo.
- Ciclosporinas: debido a los efectos de los AINES sobre las prostaglandinas renales, puede producirse un aumento de la nefrotoxicidad al combinarse con ciclosporinas.
- Quinolonas: existen informes aislados de convulsiones que pueden haber sido debidas al uso concomitante de quinolonas y AINES.

3.1.2. Situación en España y en Europa.

El Diclofenaco orientado a un uso veterinario, actualmente está vigente y autorizado en España como medicamento desde el año 2013, siendo nuestro país, junto con Italia, los últimos miembros de la Unión Europea en los que ha tenido lugar dicha autorización. En el conjunto de Europa, el Diclofenaco está disponible comercialmente en casi todos los países desde 1993, y sólo en cinco está autorizado como uso veterinario para el ganado doméstico como vacas, cerdos y caballos; pero existen dos de estos países en los que no está autorizado para uso veterinario, estos son: Austria y Hungría (EMA, 2016).

Desde la publicación, en agosto de 2013, de la autorización de dos medicamentos para bovino, porcino y equino conteniendo Diclofenaco, muchas asociaciones españolas no gubernamentales comenzaron a realizar gestiones encaminadas a la prohibición del fármaco. Ante la ausencia de respuesta de la Agencia Española del Medicamento y Productos Sanitarios (AEMPS), se han coordinado acciones con el Secretariado Europeo de dichas asociaciones para ejercer presión sobre las autoridades europeas. Aunque el fármaco no se autorizó a nivel de la Unión Europea, la aprobación en Italia hace varios años, llevó a que la Agencia Europea del Medicamento publicara las prescripciones y límites de uso en vacas y cerdos en 2004.

Al amparo de esta publicación, la empresa farmacéutica “Fatro Ibérica”, filial de una matriz italiana, “Fatro Spa” (radicada en Bolonia, Italia), solicitó su autorización en España y únicamente se ha limitado a acordar con la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios la inclusión de un aviso en el prospecto del producto Dolofenac y Diclovet (Diclofenaco sódico) que indica: “No administrar a animales susceptibles de entrar en la cadena alimentaria de la fauna salvaje”. Esta autorización se obtuvo finalmente el 27 de febrero de 2013, como quedó recogido en el Boletín trimestral del Departamento de Medicamentos Veterinarios de la AEMPS en Abril-Junio de 2013 (Orueta, 2014).



Figura 2.-Una de las formas de presentación comercial del Diclofenac en nuestro país (AEMPS, 2015).

Debido a que se trata de un fármaco relativamente de nueva introducción, su implantación para el tratamiento del ganado es, todavía, incipiente. Así mismo, las condiciones sanitarias y veterinarias en España no son las mismas que en los países asiáticos, pero la eventualidad de que se produzca un accidente no deja de ser bastante probable. En España se encuentra más de un 90% de las poblaciones europeas de todas las especies de buitres: el 94% de la población de buitre leonado, el 98% de la de buitre negro, el 82% de la de alimoches y el 66% de la de quebrantahuesos. Para algunas especies, también sus niveles españoles representan las máximas poblaciones a nivel global. Y con esta realidad, diversos estudios han concluido que aunque sólo un 1% de las carroñas disponibles estuviera contaminadas con Diclofenaco, se repetiría el “casi” exterminio que ocurrió en Asia (IUCN, 2010).

El **Real Decreto 1632/2011** que aprobó el Ministerio de Medio Ambiente y Medio Rural y Marino (MAGRAMA, 2014), reguló la alimentación de las aves necrófagas de interés comunitario. Según esta norma legal, cada comunidad autónoma, al tener las competencias pertinentes en materia de gestión de fauna silvestre, debía aprobar su propia legislación autonómica para delimitar las zonas de protección (ZEPA: zona de especial protección de aves) para la alimentación de las especies necrófagas y regular la alimentación de las mismas. En España, únicamente 11 de las comunidades autónomas cuentan con una normativa para permitir a los ganaderos el depósito de cadáveres en el campo, y de esta forma asegurar la alimentación de las aves carroñeras. Se trata de las comunidades de Extremadura (desde el 17 de marzo del año pasado por el Decreto 38/2015), Andalucía, Castilla-La Mancha, Castilla y León, Navarra, La Rioja, la Comunidad Valenciana, Aragón, Canarias, Cantabria y Cataluña, que como se ha indicado han aprobado sus propias normas autonómicas para designar sus zonas de protección. De estas once comunidades mencionadas, sólo las 6 primeras (de hecho en la Sierra Grande de Hornachos en Extremadura se inauguró una este pasado mes de Mayo) están concediendo las autorizaciones pertinentes para poder suministrar cadáveres a las zonas de protección. Otras comunidades han iniciado sus estudios para establecer esta delimitación, pero solo cuentan con borradores más o menos avanzados, como es el caso de Baleares, Euskadi, Galicia o Murcia. En Extremadura encontramos más de 60 zonas “ZEPA”, sobre todo en la parte de la comarca de Los Llanos de Cáceres, y hay varias en proyecto para de esta forma ampliar aún más su número. El problema actual reside en que aunque se cuente con estas zonas ya establecidas, no se les suministra cadáveres a las especies de aves carroñeras, aspecto que se intenta solventar para proyectos futuros.

A día de hoy en España, a pesar de ser uno de los países, junto a Italia, con la mayor población de buitres de Europa, el Diclofenaco sigue estando autorizado y vigente para el ganado como medicamento de uso veterinario. Los mayores responsables de la Unión Internacional para la Conservación de la Naturaleza (UICN), junto con muchas de las organizaciones de conservación de la biodiversidad y recursos naturales de España, así como otras organizaciones internacionales, han remitido diversos escritos al comisario europeo de Sanidad y Consumo, para pedir el apoyo de

la Comisión Europea, no sólo para la retirada del Diclofenaco del mercado español sino a nivel mundial. Gracias a esto, asociado a numerosos estudios, en un informe en diciembre del 2014, la Agencia Europea del Medicamento (EMA, *European Medicines Agency*), se ha posicionado en el tema y ha alertado sobre la existencia de riesgo para los buitres por este medicamento.

3.1.3. Fórmulas comerciales.

Como todo fármaco, el Diclofenaco tiene una posología, una dosis y una vía de administración adecuada (entre las cuales destacan la vía oral, la intramuscular, la intravenosa, en solución oftálmica e incluso en gel). Según el tipo de medicamento que sea y la presentación o fórmula comercial que presente, el Diclofenaco irá destinado a una especie u otra, siempre estando incluido este como principio activo en todos y cada uno de los fármacos. En la tabla adjunta (**Tabla 1**) se muestran algunas de los nombres y fórmulas comerciales que el Diclofenaco, sódico principalmente, presenta en muchos de los medicamentos actuales en el mercado, así como su forma de administración y la especie a la que va destinada.



Figura 3. Forma comercial de Diclofenaco disponible en Argentina (a la izquierda) y en España (a la derecha).

Tabla 1.- Fórmulas comerciales del Diclofenaco, disponibles en España (en negrita de uso veterinario y subrayado para humana) en la actualidad según la **AEMPS (2015)**, así como en distintos países a nivel mundial (el resto, en cursiva, para uso veterinario).

Nombre	Vía de administración	Especie
<u>Artrotec</u>	Comprimidos entéricos	Humana
<u>Di Retard</u>	Comprimido oral 100mg	Humana
<u>Dicloabak</u>	Solución oftálmica 0,1%	Humana
<i>Diclofen</i>	Solución oftálmica 0,1%	Pequeños animales
<u>Diclofenaco Rubio</u>	Comp.50mg y Sol.iny.75ml	Humana
<i>Diclotaren</i>	Comp. 50mg y Sol.iny.75ml	Pequeños animales
Diclovet	Solución inyectable 50ml	Équido, porcino y bovino
<u>Dolotren</u>	Comp.50mg y Gel 1%	Humana
Dolofenac	Solución inyectable 100ml	Grandes animales
<i>Invimicina</i>	Solución inyectable 100ml	Grandes animales
<i>Lertus</i>	Comp.50mg y Sol.oft. 25ml	Pequeños animales
<u>Luase</u>	Comprimido oral 50mg	Humana
<i>Neumoflor</i>	Solución inyectable 100ml	Bovino
<u>Ocubrax (+ tobramicina)</u>	Solución oftálmica	Humana
<i>Reuflogin</i>	Solución inyectable 50 ml	Équido, porcino y bovino
<i>Vetrimicin (+ oxitetraciclina)</i>	Solución inyectable	Porcino, ovino, bovino
<u>Voltaren</u>	Comp.50mg, sol.oft.0,1%,Gel1%	Humana

Comp: comprimidos orales; Sol. iny.: solución inyectable; Sol. oft.: solución oftálmica (en su mayoría, monogotas).

3.2. El Diclofenaco y la fauna salvaje.

Diversos estudios actuales aparecidos en revistas y libros científicos sobre Farmacología y Toxicología, confirman que el Diclofenaco produce efectos adversos perjudiciales a una amplia variedad de especies de la fauna salvaje (**EMA, 2014**). Estos efectos negativos se centran, de manera general, en el sistema renal de la mayoría de estas especies de animales. Siendo bastante inocuo para las personas y el ganado, en especial, el bovino, esto no ocurre con muchos otros animales silvestres y muy especialmente con las aves. En este apartado nos centraremos en exponer cómo afecta este fármaco a las aves carroñeras principalmente, ya que estas son diana

primordial de este medicamento, citando algunas otras especies de animales salvajes, siguiendo con una breve descripción de los efectos tóxicos en diferentes animales de compañía.

3.2.1. Aves salvajes: situación actual.

Bastante tiempo ha pasado ya desde que la avalancha de normativa sobre sanidad animal, para atajar la crisis de las vacas locas, privó a las aves, sobre todo a las rapaces necrófagas, de una fuente de alimentación decisiva. Dicho de otra forma, de los cadáveres de ganado que se abandonaban en el campo o eran arrojados a los muladares tradicionales. Luego fueron precisos años de negociaciones orientadas por científicos y conservacionistas para que la obligación legal de retirar y eliminar las reses muertas se fuese moderando. Con las necesarias garantías sanitarias, se ha ido abriendo poco a poco la mano con dos alternativas bastante factibles: primero mediante puntos de alimentación artificial para las aves carroñeras y, más tarde, autorizando que en determinadas zonas, los restos ganaderos quedasen abandonados como ocurría antaño, sin tener que destruirlos o depositarlos en plantas de tratamiento (**Montero, 2015**). Por otra parte, el número de ejemplares de aves salvajes que han ingresado en los últimos años en centros de recuperación de fauna silvestre a causa de problemas de desnutrición, deshidratación y desorientación, aumentó significativamente, pudiendo constatarse además que muchas de estas aves tuvieron que recurrir a otras fuentes de alimento. Tal fue el caso, por ejemplo, de aquellas que tuvieron que recurrir a alimentarse en vertederos, como se ha podido comprobar con los buitres negros de la colonia del Valle del Lozoya (Madrid), siendo la primera vez que se documentaba en detalle este hábito en la especie. Además, esta falta de alimento ha provocado que localmente se hayan producido algunos conflictos con ganaderos a causa de algunos ataques de buitres leonados a reses enfermas o con dificultades motrices (**Donázar, 2015**).

Tras muchas discusiones con la burocracia comunitaria y cuando ya se pensaba que esa larga batalla estaba ganada, se ha abierto un nuevo frente de lo más preocupante. La Junta de Castilla-La Mancha publicó el pasado 6 de febrero de 2015 una orden que limita la posibilidad de que los restos de ungulados silvestres cobrados como piezas de caza mayor se dejen en el campo. Una situación similar también se ha

producido en Extremadura la pasada temporada de caza, a través de la resolución de **la Orden del 9 de octubre de 2015** por el Gobierno de Extremadura. La nueva norma obliga a enterrarlos, eliminarlos o trasladarlos a muladares vallados, con el consiguiente gasto para gestores y propietarios de cotos.

Estas carroñas cinegéticas no son “harina de otro costal”. En invierno, cuando transcurre buena parte de la temporada de caza, suponen un aporte de alimento extra para especies tan significativas como el buitre negro o el águila imperial. La medida pretende reducir o prevenir la transmisión de tuberculosis bovina desde la fauna salvaje al ganado. Pero algunos de los más notorios expertos españoles en aves necrófagas, ven algo excesivo que los buitres no puedan aprovechar *in situ* los restos de aquellas piezas cobradas. Sobre todo (y muy especialmente) cuando un veterinario ha dictaminado que están libres de la enfermedad y que su carne es apta incluso para el consumo humano (**IUCN, 2015**).

La limitación de la disponibilidad de estos restos de reses para la alimentación de especies que actúan como potenciales vectores de la tuberculosis bovina (como los jabalíes) no tiene sentido cuando los subproductos aportados están exentos de riesgo sanitario. Más aún si cabe cuando comprobamos cómo cada vez más países, de Europa sobre todo, valoran el plus de biodiversidad y la gama de servicios ecosistémicos que aportan las rapaces necrófagas, hasta el punto que han empezado a fortalecer e incrementar sus pequeñas, e incluso inexistentes, poblaciones de estas aves gracias a reintroducciones de ejemplares españoles en sus países (**Gedoux, 2010**).

Como ya sabemos, la reciente aprobación en España desde el 2013 del Diclofenaco como fármaco veterinario, cuyo letal precedente se sitúa en Asia, a día de hoy proyecta en nuestro país una sombra de gran inquietud, asociada a la persistencia de amenazas tan difíciles de erradicar como los cebos envenenados, e indicándonos que aún queda un largo camino para otorgar un gran valor ecológico a nuestras aves carroñeras y, en general, a las grandes rapaces (**Margalida et al., 2009**).

Según **Oaks et al. (2004)**, los buitres y demás especies carroñeras, no sólo cumplen en España un papel fundamental en el funcionamiento de los ecosistemas, sino que impiden la diseminación de enfermedades contagiosas y contribuyen a reducir los costes medioambientales derivados de la gestión de los cadáveres. Estas especies consumen anualmente alrededor de unas diez mil toneladas de carroñas en España, evitando el gasto de millones de euros en combustible para la recogida, transporte e incineración de los cadáveres y la liberación de 193 mil toneladas de CO₂ a la atmósfera. Además, tanto en España como en Europa, se han invertido millones de euros en facilitar la recuperación de estas especies. En este sentido España ha tenido un papel fundamental como donante de ejemplares que han sido reintroducidos en varios países europeos donde habían desaparecido, por ejemplo en los países balcánicos. Todo esto es posible por lo ya mencionado anteriormente, gracias a que en España se encuentra más del 90% de las poblaciones europeas de todas las especies de especies carroñeras. De hecho, uno de los grandes atractivos para el turismo ornitológico en España es el grupo de estas aves, ya que están extinguidas en muchos países o sus poblaciones son muy pequeñas y mucho menos diversas (**Birdlife International, 2015**).



Figura 4. Buitre negro y alimoche buscando comida (**SEO/Birdlife, 2016**)

El uso ilegal de cebos envenenados provoca la muerte de miles de ejemplares de fauna salvaje todos los años. De acuerdo con los datos analizados por la SEO (Sociedad Española de Ornitología) (**SEO/Birdlife, 2016**), entre los años 2005 y 2010 se recogieron y analizaron en España los cadáveres de 575 buitres leonados, 133 buitres negros, 69 alimoches y 13 quebrantahuesos. Si tenemos en cuenta que, en términos generales, se encuentran únicamente entre un 7 y un 10% de los animales realmente envenenados, esos datos suponen sólo la punta del iceberg. La aprobación de planes de acción de lucha contra el uso ilegal de veneno por parte de las comunidades autónomas es indispensable para erradicar esta práctica arraigada en nuestros campos. Si a todo esto le sumamos la acción de diferentes fármacos, entre los cuales destaca el Diclofenaco, administrados a reses, y que posteriormente serán consumidos por estos animales, nos pone en una situación bastante comprometida respecto a las poblaciones de dicha fauna necrófaga. Y además esta administración incipiente de medicamentos no solo afectará a las rapaces carroñeras, sino a otras grandes rapaces gravemente amenazadas como las águilas o milanos.

Apenas unos meses después de la autorización del Diclofenaco para uso veterinario en España, un estudio detectó que las águilas son también susceptibles a sus efectos, que causaron un declive sin parangón entre los buitres asiáticos (**Prakash et al., 2007**). Son estas, indudablemente, malas noticias para especies de hábitos esporádicamente carroñeros tan emblemáticas como el águila imperial ibérica.

En un artículo publicado el pasado 27 mayo de 2014 en la revista *Bird Conservation International*, se han presentado los resultados de las pruebas efectuadas en dos águilas esteparias (*Aquila nipalensis*) encontradas muertas en un vertedero del estado de Rajastán (India). Ambas tenían residuos de Diclofenaco en sus tejidos y presentaban los mismos signos clínicos de insuficiencia renal observados en buitres del género *Gyps* intoxicados por este fármaco (**Orueta, 2014**). El águila esteparia está estrechamente emparentada con el águila imperial ibérica. Los científicos temen ahora que todo el género *Aquila* sea también susceptible al Diclofenaco. Con unas veinte especies distribuidas por Asia, África, Australia, Europa y

América del Norte, esto significaría que el peligro de intoxicación masiva por esta causa debe ser considerado hoy en día en gran parte un problema global.

En la reunión del comité científico organizador de la Convención para la Conservación de las Especies Migratorias (*CMS o Convención de Bonn*), celebrada del 1 al 3 de julio del 2014, se propusieron unas directrices generales para evitar el envenenamiento de las aves migratorias, sirviendo de apoyo a la labor llevada a cabo por el grupo de trabajo. Este grupo de trabajo, creado en el marco del convenio, reúne al conjunto de expertos que han sido los encargados de redactar el borrador de las guías ratificadas ahora por el comité científico. Entre las propuestas elaboradas, que debían ser discutidas en la Conferencia de las Partes que se celebró en Noviembre de ese mismo año en Quito (Ecuador), destacaba una propuesta legislativa para la prohibición global del uso veterinario del Diclofenaco. Y es gracias a la conferencia realizada en Noviembre del 2014 en Ecuador, que el Diclofenaco actualmente está prohibido en este país desde entonces (**Vultures Conservation Foundation, 2015**).

Los buitres europeos están protegidos por la **Directiva de la Unión Europea 2009/147/CE**. Desde 1996, la UE y los gobiernos nacionales han invertido importantes recursos financieros en su conservación, con al menos 67 proyectos "LIFE" relacionados con estas especies. Entre 2008 y 2012, por ejemplo, la UE gastó 10,7 millones de euros en proyectos de conservación de buitres. La alimentación suplementaria de buitres, junto con la protección de nidos y la restauración del hábitat, ha sido fundamental en su recuperación. Millones de euros de fondos europeos se siguen invirtiendo para proteger a estas aves rapaces y obteniéndose con ello grandes resultados. Si el Diclofenaco alcanzara a las poblaciones silvestres, toda esta inversión de estos años habrá sido en vano (**Ramírez, 2015**). De hecho, la prohibición total del Diclofenaco para su uso veterinario sería realmente la única medida que mantendría a los buitres y demás rapaces a salvo en la UE (al menos en lo que respecta a este problema). Eso es algo en lo que coinciden ampliamente la mayoría de expertos, incluida la Agencia Europea de Medicamentos (EMA) en su dictamen científico, la Organización Mundial de Sanidad Animal y la Convención sobre Especies Migratorias. Hay que tener en cuenta, además, que existen otros fármacos

dentro de este grupo de AINES, perfectamente eficaces como alternativa al Diclofenaco, y que no dañarían a la fauna.

3.2.2. Toxicidad en las carroñeras.

Hace años, las tres especies de buitres endémicos en Asia del sur estaban en grave peligro de extinción, y en la actualidad están catalogadas como en peligro crítico (IUCN, 2015). Las poblaciones de buitre dorsiblanco bengalí (*Gyps bengalensis*), buitre indio (*Gyps indicus*) y buitre picofino (*Gyps tenuirostris*) disminuyeron en más del 95% desde la década de 1990 (Prakash et al., 2003). El descenso brusco de sus poblaciones fue causado fundamentalmente por el Diclofenaco (Green et al., 2004). El Diclofenaco, disponible en Asia del sur, se utilizaba para tratar el ganado doméstico frente a distintas patologías. Los buitres de las tres especies indicadas estaban expuestos a este fármaco cuando consumían cadáveres de animales que habían sido tratados con Diclofenaco poco antes de la muerte. Estas aves carroñeras se morían por fallo renal pocos días después tras la exposición (tras la ingesta) a los tejidos contaminados con Diclofenaco. Los hallazgos post-mortem mostraron síntomas de gota visceral extensa (Oaks et al., 2004). Resultados idénticos se registraron en cadáveres de *G. bengalensis* y *G. indicus* en el subcontinente indio (Shultz et al., 2004). Hasta la fecha de hoy, el Diclofenaco ha sido identificado como un riesgo en estas tres especies de buitres en el subcontinente indio, pero este, como otros AINES, puede plantear un peligro a otras especies de buitres del género *Gyps* que habitan en otros países de Asia, Europa y África. De hecho, se han realizado (y siguen en la actualidad realizándose) pruebas experimentales (las cuales veremos más adelante en el trabajo) en *Gyps africanus* y *Gyps fulvus*, dos especies supuestamente menos sensibles a este fármaco, para demostrar la toxicidad del AINE en ellas también.

Diversos estudios experimentales (concretamente el trabajo de Oaks et al., 2004), estimaron la dosis letal media (DL50) del Diclofenaco en *G. bengalensis*. En estos experimentos, a los buitres se les administraba por vía oral (2.5 y 0.25 mg/kg) carne de cabras o búfalos, a los cuales se les daba Diclofenaco unas horas antes del sacrificio. La DL50 se estimó mediante análisis "probit". El análisis de los resultados permitió obtener una DL50 en *G. bengalensis* de 0,098 mg/kg por peso corporal de buitre.

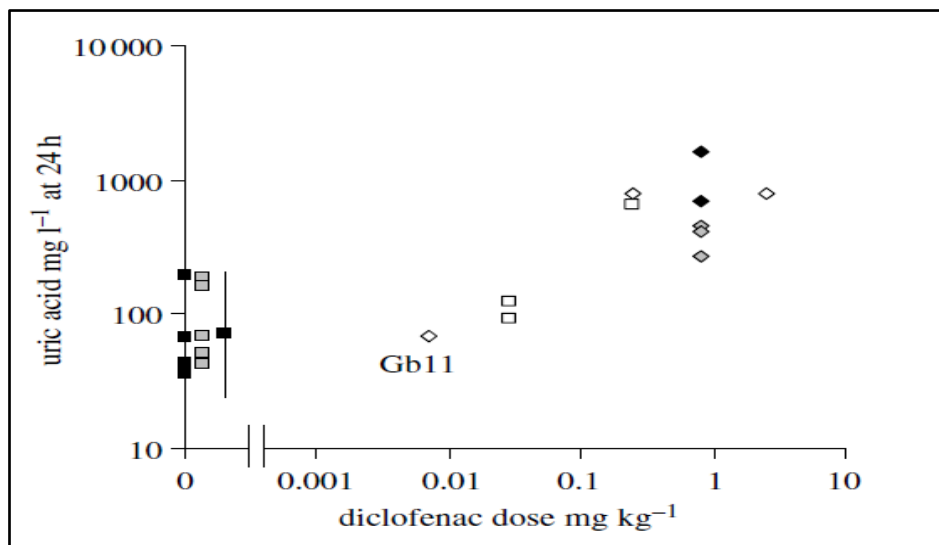


Figura 5. Concentración de ácido úrico en el plasma de buitres de distintas especies *Gyps*, 24 horas después del tratamiento con Diclofenaco en relación a su dosis. Los símbolos en blanco representan a *Gyps bengalensis*. Los símbolos en negro representan a *G. africanus*, y los grises para *G. fulvus*. Los símbolos de diamantes son los datos para aquellas aves que murieron de gota tras el tratamiento. Los símbolos cuadrados son aquellas aves no tratadas (dosis cero) así como las supervivientes al tratamiento. El *G. bengalensis* (Gb11), murió de gota después de recibir una dosis muy baja de Diclofenaco (Swan et al., 2006).

A partir de estos datos, en años más recientes es de destacar el trabajo de Swan et al. (2006) sobre la población de tres tipos de buitres, los cuales habitan en tres continentes: Europa, Asia y África. El interés en exponer detalladamente este trabajo en la presente revisión bibliográfica radica en que es seguramente el trabajo más exhaustivo realizado hasta la fecha, y ha ayudado a entender cómo casi se extinguieron todos los buitres del subcontinente indio. Para minimizar el número de aves necesarias para realizar pruebas de toxicidad, se ajustó el modelo “probit” para determinar la probabilidad de muertes de los buitres. De esta forma el estudio en únicamente dos buitres era suficiente para determinar si la toxicidad del Diclofenaco en otra especie era similar a la de *G. bengalensis*. Se emplearon además buitres heridos o cautivos, en condiciones de salud relativamente buenas. Los animales de las especies *Gyps africanus* y *Gyps fulvus* fueron proporcionados por el Wild Cheetah y el Wildlife Trusts (Sudáfrica), así como por el Zoo Botánico de Jerez (España), respectivamente. Dos *G. africanus* fueron asignados al azar para ser tratados con Diclofenaco o como grupo de control; tres *G. fulvus* fueron asignados a cada uno de los

tratados con Diclofenaco y a grupos de control. El Diclofenaco sódico fue administrado por sonda nasogástrica a dosis de 0,8 mg/kg. El grupo control se realizó con tratamiento simulado con agua esterilizada. Se registraron para todas las aves la masa corporal, alimentación, comportamiento, signos de toxicidad, el tiempo necesario para la aparición de los primeros signos de toxicidad y la mortalidad. En plasma se cuantificaron los niveles de ácido úrico, las concentraciones de albúmina, Diclofenaco, creatinina y la enzima alanín-transferasasa. Se realizó un examen post-mortem de cada buitre que murió o fue eutanasiado (incluyendo el del tratamiento simulado con *G. africanus*), observando todas las anomalías externas e internas del animal.

Todos los animales tratados con Diclofenaco de las especies *G. africanus* (n=2) y *G. fulvus* (n=3) murieron dos días después del tratamiento. El grupo “control” (n=5) sobrevivió al período experimental y no exhibió ningún comportamiento anormal. 24 horas tras el tratamiento, cuatro de las aves tratadas con Diclofenaco mostraron algo de postración y letargo así como diferentes grados de caída del cuello como podemos observar en la (**Figura 6**). Posteriormente, estos signos de toxicidad aumentaron de intensidad a medida que pasaba el tiempo.

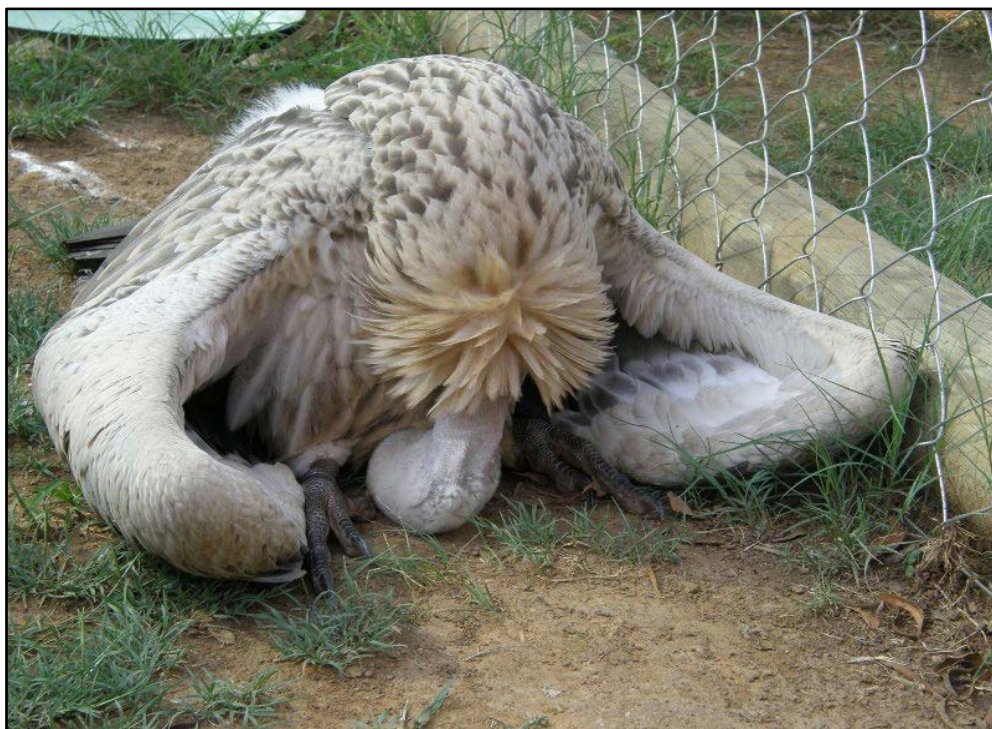


Figura 6. Buitre del cabo con síntomas de letargo y postración (Oaks et al., 2004).

Las muertes de los animales ocurrieron entre 39 y 42 horas después del tratamiento en *G. africanus*, y 28 y 35 horas después en dos de los *G. fulvus*. El tercer *G. fulvus* tratado no exhibió signos de toxicidad en dicho momento, hasta que fue encontrado muerto 48 horas después del tratamiento. El examen post-mortem reveló gota visceral extensa en todas las aves tratadas con Diclofenaco. El examen histológico reveló lesiones significativas en los riñones, hígado y bazo con amplias deposiciones de cristales de ácido úrico como vemos en la figura de abajo (**Figura 7**). El resto de aves mostró algunos signos de toxicidad durante el experimento. En el examen post-mortem realizado sobre uno de los animales de *G. Africanus* del grupo “control” no padeció de gota.

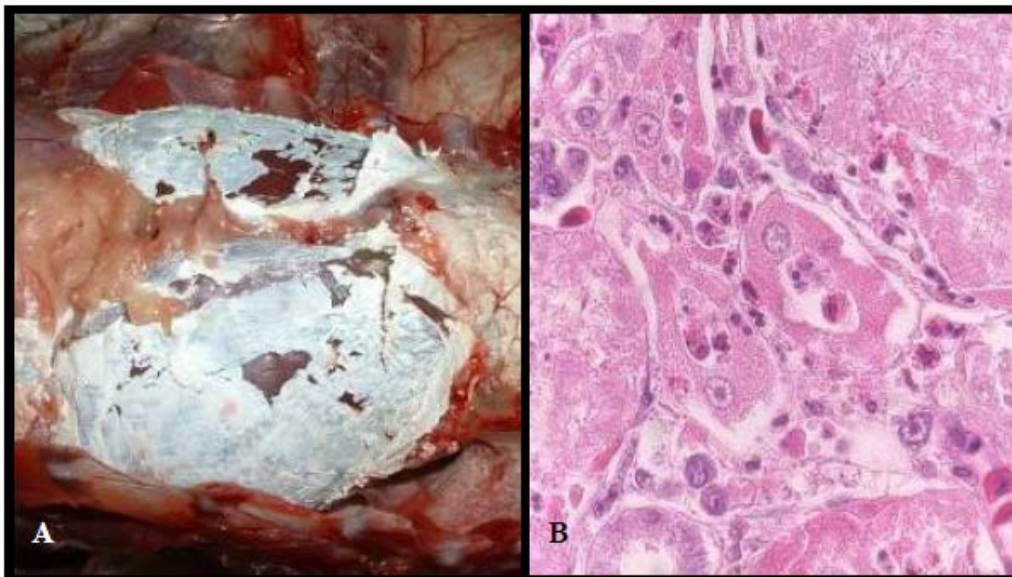


Figura 7.- Muestras histopatológicas de la necropsia del riñón de buitres intoxicados con diclofenaco. A) Material difuso pastoso cubriendo la cavidad abdominal. B) Lesión histopatológica mostrando daño en los túbulos renales (Naidoo et al., 2009).

Este estudio demostró que el Diclofenaco es altamente tóxico en *G. africanus* y *G. fulvus* para dosis de 0,8 mg/kg. Aunque estas especies es probable que sean menos sensibles al envenenamiento por Diclofenaco que *G. bengalensis*, ya que tiene un DL50 de 0,225 mg/kg. El comportamiento de letargo y de cuello caído de estas aves por la dosis del Diclofenaco son consecuentes con los estudios clínicos donde las aves mostraron letargo por horas o días durante la deposición de ácido úrico renal, antes de la aparición de gota visceral (Lierz, 2003). Los resultados de los ensayos de toxicidad en

estas tres especies de *Gyps* (*bengalensis*, *fulvus* y *africanus*) y el hallazgo de gota visceral y de residuos de Diclofenaco en especies salvajes de *G. Bengalensis* y *G. indicus*, demuestran que probablemente el Diclofenaco es tóxico para las ocho especies de buitres del género *Gyps*. Por ello, determinar la toxicidad del Diclofenaco y otros AINES en los buitres y otras aves carroñeras, es importante para determinar la amenaza que puede plantear este medicamento. De hecho, los AINES son ampliamente utilizados en la medicina veterinaria, y muchos buitres de otros géneros (por ejemplo los *Accipitridae* y *Cathartidae*) así como otras aves carroñeras (otras rapaces, cigüeñas y córvidos) en muchas áreas y lugares consumen muchos de los animales tratados con AINES (Anderson et al., 2005).

Resultados preliminares de encuestas sobre el uso clínico de los AINES en instituciones zoológicas y en centros de rehabilitación y recuperación de aves rapaces, han mostrado que la enfermedad renal y la gota visceral aguda han sido asociadas con el uso de una amplia gama de AINES como el Carprofeno, Ketoprofeno o Flunixin (Cuthbert et al., 2006). Se necesita por tanto una mejor comprensión de la exposición de aves carroñeras a los AINES, y un mejor conocimiento sobre el mecanismo de la toxicidad de los AINES de forma urgente, para permitir una mejor evaluación de las probables repercusiones actuales y futuras de estos medicamentos en el medio ambiente, y para determinar qué AINES se pueden utilizar con seguridad para sustituir el Diclofenaco. A corto plazo, la demostración de la toxicidad del Diclofenaco en *G. africanus*, el estado de conservación favorable de esta especie y su relación filogenética cercana a *G. bengalensis* (Seibold y Helbig, 1995) indicarían que podría utilizarse como una especie sustituta para establecer la seguridad de este y otros AINES que amenazan a otras especies de buitres del género *Gyps*.

3.2.3. Toxicidad en otras especies.

Como se ha comprobado en diversos estudios, el Diclofenaco afecta a gran cantidad de especies de animales, la mayoría salvajes. Sin embargo, y a pesar de que el objetivo principal del presente trabajo se centra en el efecto sobre las especies de buitres, a continuación se expondrán ciertos datos acerca de cómo este fármaco también puede afectar a los animales de compañía, en especial, al perro y el gato.

El Diclofenaco representa aproximadamente el 5% de las intoxicaciones en los animales de compañía, en la mayoría de los casos, procedentes de medicamentos para uso humano. Cuando se produce una intoxicación en estos animales por Diclofenaco, suele ser por tres motivos principales:

- Automedicación por parte del propietario al animal.
- Ingestión accidental del animal.
- Por un error en la dosis en el tratamiento veterinario.

Igualmente, en pocos casos según **Clement-Guercia (2003)**, se suele producir una intoxicación por Diclofenaco en la que este es ingerido por el animal directamente. Para que se produzca una intoxicación por Diclofenaco, la dosis que ejerce efectos negativos se sitúa en el perro en 2-10 mg/kg de promedio (a partir de 2 mg/kg ya se manifiestan síntomas digestivos), y en el caso del gato, este valor sube hasta 90 mg/kg. Los estudios de toxicidad realizados antes de colocar en el mercado la molécula de Diclofenaco, mostraron que la DL50 era de 42-59 mg/kg al emplear la vía IV en el perro, 116 y 130 mg/kg (vías IV e IM, respectivamente) para ratones, 53 y 23 mg/kg (n este caso vías IV e IP, respectivamente) para ratas, y finalmente de 157 mg/kg en conejos.

Kumar et al. (1996) describieron un caso de intoxicación en un Doberman de 6 años, que mostró vómitos persistentes durante una semana; otros síntomas notables fueron pérdida de peso, crisis diarreicas intensas, deshidratación, postración y taquicardia, junto con arritmias. El perro, de hecho, recibió Diclofenaco durante al menos una semana, lo cual le provocó una gastritis ulcerosa probablemente. Los síntomas que se describen en el caso del servicio francés y casi toda la literatura, son principalmente digestivos (diarrea y vómito hemorrágico). También se reportan signos y síntomas menos habituales, como postración, ataxia, parálisis o coma. La insuficiencia renal se produce a partir de 150 a 200 mg/kg de Diclofenaco. En todos los casos en los gatos, se describen síntomas digestivos (melena, vómitos, anorexia,...), y otros síntomas como hipotermia, ataxia, postración, bradipnea e ictericia (hepatitis).

Durante la intoxicación aguda por el AINES, el pronóstico es variable según la sustancia activa, la dosis ingerida y la susceptibilidad individual del animal, efectos que pueden variar de un animal a otro. El pronóstico es menos bueno en el caso del Ibuprofeno y Diclofenaco, razón por la cual estos dos AINES resultan desaconsejables en los carnívoros domésticos, siendo necesario un tratamiento adaptado y rápido para lograr la curación del animal afectado. Sin embargo, durante la ingestión masiva, la evolución suele ser fatal a corto plazo (lesión gástrica) o a medio plazo (insuficiencia renal) (**Campbell y Chapman, 2000**).

3.2.4. Toxicidad por otros AINES.

Tras exponer los resultados obtenidos en los ensayos de **Swan et al. (2006)** y de **Oaks et al. (2004)** sobre la toxicidad del Diclofenaco en las aves carroñeras, sobre todo en las tres especies de buitres indicadas, se ha considerado interesante mostrar un caso clínico relacionado con la toxicidad de otro AINE similar al Diclofenaco, el Ketoprofeno, en otras de las rapaces carroñeras de África como son el caso del buitre del Cabo (*Gyps coprotheres*) y el buitre dorsiblanco africano (*Gyps africanus*). Curiosamente estudios anteriores indicaban que el tratamiento clínico de buitres y otras aves carroñeras con Ketoprofeno no producía mortalidad ninguna asociada a daño renal (**Cuthbert et al., 2006**), asociado al hecho además de que el fármaco se eliminaba rápidamente en el ganado.

El equipo liderado por Naidoo realizó experimentos en buitres del Cabo en cautividad (*G. coprotheres*) en África del sur así como de buitres dorsiblanco africano (*G. africanus*) en Namibia (**Naidoo et al., 2009**). Los *G. coprotheres* y *G. africanus* son tan susceptibles al envenenamiento del Diclofenaco como *G. bengalensis* y por lo tanto son sustitutos adecuados para las pruebas de seguridad. Con el fin de evaluar la seguridad del Ketoprofeno, a través de diferentes vías de exposición y en dos especies de *Gyps*, el estudio se llevó a cabo en cuatro fases. El rango de dosis fue de 0,5-5 mg/kg utilizando dosis incluidas por debajo y por encima del nivel máximo probable de exposición (MLE) que podrían ingerir los buitres de manera salvaje. Las dosis de Ketoprofeno estaban dentro del rango recomendado para el tratamiento clínico, basado en directrices publicadas para el tratamiento aviar (entre 1-10 mg/kg) y del registro de más de 22 aves (incluyendo seis individuos de tres especies de *Gyps*),

tratadas con seguridad con Ketoprofeno a dosis de 1-9 mg/kg (Cuthbert et al., 2006). Los resultados mostraron que las concentraciones promedio en el tejido del ganado una hora después de la última de las tres dosis fueron de 7,13 mg/kg en riñón y 0,16 mg/kg en hígado, dando por resultado un MLE de 1,54 mg/kg. A partir de estos datos se idearon exposiciones de buitres, siguiendo el esquema mostrado en la **Tabla 2**. Las aves de la fase 2 recibieron tejidos de las cinco vacas que recibieron tres inyecciones diarias de Ketoprofeno (6 mg/kg) y fueron sacrificadas 1 hora después de la dosis final. Después de retirar 25 g de tejido para su análisis, con el riñón o hígado restante del bovino se alimentó a los buitres. En el grupo control de las aves en esta fase 2 se dio de comer carne de una carnicería y desprovista de AINES. Después del tratamiento, todas las aves en todas las fases tienen acceso a agua potable, alimento y sombra. Se recogieron muestras de sangre de la arteria y vena metatarsal 24 horas antes y 48 horas después de la dosificación en la fase 1, 3, 4, así como 16 h antes y 48 h después de la dosificación en la fase 2 (para evitar que las aves regurgitaran el alimento).

Tabla 2.- Tamaños, dosis, vía administración y muestras para las pruebas de toxicidad con Ketoprofeno en especies en cautividad y salvajes de *G. coprotheres* y *G. africanus* respectivamente (Cuthbert et al., 2006).

Especies	Vía administración	Dosis Ketoprofeno	N expuesto	N control	Fases
<i>G. coprotheres</i>	Sonda oral	13 mg/ml	5	3	Fase 1
<i>G. coprotheres</i>	Tejidos	Riñón: 7,13 mg/kg Hígado: 0,16 mg/kg	5 --	3 --	Fase 2
<i>G. coprotheres</i>	Sonda oral	90 mg/ml	11	0	Fase 3
<i>G. africanus</i>	Sonda oral	10 mg/ml	2	2	Fase 4

Todos los buitres tratados con dosis bajas de Ketoprofeno sobrevivieron y no mostraron ningún síntoma de toxicidad o anomalías detectables en los parámetros de la sangre. En los animales expuestos a mayores dosis, entre los que muchos fallecieron a lo largo de los días siguientes, lo más destacable (no es lugar de hacer un pormenorizado listado de los síntomas y lesiones encontrados en ese estudio) fue la aparición de signos clínicos de gota visceral extensa, como se observa

en la **Figura 8**. El estudio de histopatología indicaba daño tisular sobre todo en el riñón, con una marcada alteración en la arquitectura de las células, debido a la presencia de una gran cantidad de cristales de ácido úrico. Estos cristales estaban presentes en la luz de los túbulos renales y fueron asociados con necrosis de las células adyacentes a estos. Asimismo, bazo, hígado y pulmones presentaban zonas difusas de gota visceral a lo largo de los mismos.



Figura 8.- Fotografía de una necropsia de la cavidad abdominal de un *Gyps bengalensis* con gota visceral y precipitaciones de ácido úrico en la serosa del hígado (**Magnussen et al., 1991**).

Este estudio demostró que el Ketoprofeno resultaba tóxico para las dos especies de buitres *Gyps* a dosis que las aves podrían encontrar en la naturaleza si se alimentaban con las canales de ganado que murieron después de pocas horas de tratamiento. Por otra parte, los datos planteaban serias preocupaciones acerca de las dosis recomendadas para el Ketoprofeno para el tratamiento clínico en aves (actualmente se establece de hasta 5-10 mg/kg), ya que desde la dosis de 1,5 y 5 mg/kg se empezaba a producir mortalidad. Esta mortalidad relacionada con el Ketoprofeno también se ha observado en machos de patos de eider (**Mulcahy y Larsen, 2003**). El tiempo y los síntomas de toxicidad así como los signos clínicos encontrados en la autopsia (gota visceral extensa y daño renal), eran idénticos a los encontrados en las especies de buitres *G. bengalensis*, *G. africanus*, *G. fulvus* y *G. coprotheres* que murieron después del tratamiento con Diclofenaco (**Oaks et al., 2004; Swan et al., 2006; Naidoo et al., 2010**). También se registraron resultados y signos similares en los casos de mortalidad registrados en rapaces tras el tratamiento con otros AINES como el Flunixin y el Carprofeno.

Esto sugiere que existe un mecanismo común de toxicidad que puede ser responsable de la mortalidad relacionada con AINES a través de las diferentes órdenes y clases de aves. La decisión inicial para probar la seguridad del Ketoprofeno estuvo basada en parte sobre su rápida eliminación en el ganado (EMA, 2014). A pesar de esto, los resultados de muestreo de las canales del ganado en toda la India en 2006, revelaron residuos de Ketoprofeno en el 0,5% de los 1488 cadáveres siendo además los residuos 25 veces mayores en el riñón que en el hígado del ganado, lo que sugiere que la dosis consumida por un buitre que se alimenta de restos de riñón de estas canales es potencialmente muy alta y, en base a los resultados de este estudio, muy tóxicos. El estudio llegaba a la conclusión de que con tan sólo un 0,13-0,75% de las canales que tuvieran niveles del AINE a los niveles antes indicados, sería capaz de provocar que la población de *G. bengalensis* disminuyera un 48% al año (Green et al., 2007). Por consiguiente, la presencia de Ketoprofeno en el 0,5% en las canales representa una posible fuente adicional significativa de mortalidad a la ya causada por el Diclofenaco. Es motivo de preocupación que no se hayan realizado pruebas de seguridad en buitres acerca de otros AINES de uso veterinario como por ejemplo el Metamizol, la Fenilbutazona, el Ibuprofeno o el Naproxeno. Hasta la fecha, como ya hemos señalado anteriormente y expondremos en el siguiente apartado más desarrollado, el Meloxicam sigue siendo el único AINE donde las pruebas de seguridad y los datos clínicos demuestran seguridad convincente para distintas especies *Gyps* y la mayoría de las aves carroñeras (Swan et al., 2006). El Diclofenaco y el Ketoprofeno ahora, han demostrado claramente ser tóxicos para buitres *Gyps*, así como el Carprofeno y el Flunixin (Cuthbert et al., 2006). El uso veterinario en el ganado de estos cuatros AINES debería estar prohibido o regulado muy estrictamente para evitar la extinción de los buitres en Asia y minimizar (o eliminar) los potenciales impactos perjudiciales en las poblaciones de estas aves carroñeras que todavía persisten en África y Europa.

3.2.5. India: una situación muy peculiar.

La India es el segundo país más poblado del mundo, con alrededor de mil millones y medio de habitantes, después de China. India también es el primer exportador mundial de carne de bovino (búfalo fundamentalmente) (FDA, 2014). Tras 10 o 15 años de trabajos, partos y producción láctea, las vacas sagradas pueden ser sacrificadas cuando se acaba su vida útil. Y esta no es ningún privilegio, ya que son la principal fuerza de tiro en la agricultura y su alimentación no es, necesariamente, la adecuada. Para compensar la dura vida de los animales sagrados, los veterinarios han fomentado, durante años, el uso de un antiinflamatorio no esteroideo, uno de los más empleados en medicina, pero con carácter genérico. El Diclofenaco se llegó a considerar un “medicamento milagroso” que reducía los sufrimientos de las vacas obreras, lo que les permitía mejorar su rendimiento.

Los restos de los cadáveres de estos animales eran consumidos por los carroñeros, sobre todo por las aves necrófagas, que, en gran número, acudían a los muladares. Sin embargo, a finales de los años noventa se empezó a apreciar una reducción en el número de buitres, que se calculó, en 2003 en un 95% y cinco años más tarde, sólo quedaba un 1% de la población original de buitres. Tras varios meses de investigación intentando descartar distintas posibles causas, se llegó a la conclusión, tras numerosos estudios e investigaciones, de que el Diclofenaco presente en las carroñas ocasionaba un serio fallo renal en los buitres ocasionándoles la muerte (Oaks et al., 2004).

El buitre dorsiblanco bengalí (*Gyps bengalensis*) fue una de las rapaces más comunes en el subcontinente indio. Pero a partir de la década de 1990 se empezó a constatar una disminución de la población (que llegaría a ser de más del 95%, hecho que empezó a observarse en el Parque Nacional “Keoladeo”. Desde entonces, han seguido caídas catastróficas de la población de estas aves, así como también de otras especies, como *Gyps indicus* y *Gyps tenuirostris*, registrados en todo el subcontinente. Este hecho llevó a que en la actualidad estas especies de buitres figuren ahora listados como críticamente en peligro de extinción por **Birdlife International (2015)**. En el año 2000, “The Peregrine Fund” inició su proyecto para sacar de la situación crítica al buitre asiático, en colaboración con la Sociedad Ornitológica de Pakistán, para

establecer sitios de estudio en 16 colonias para *Gyps bengalensis* en diferentes distritos de Pakistán, y en ellos medir la mortalidad en más de 2400 nidos en activo. Entre 2000 y 2003, la alta mortalidad anual de adultos y juveniles (mortalidades variando entre 5 y 86%), así como el descenso de la población (del 34-95%) (**Hussain et al., 2008**). La mortalidad se asoció sobre todo con la insuficiencia renal y gota visceral, y se concluyó que los residuos de Diclofenaco eran los responsables directos de la disminución de la población de *Gyps bengalensis* en este país, a un nivel tan importante como India, y en otros como Nepal y Pakistán.

La prohibición del Diclofenaco no se hizo esperar mucho desde el descubrimiento de su efecto nocivo sobre los buitres. Y además, tras el desastre zoológico en los buitres, empezaron a aparecer otros problemas. La carroña no consumida por los buitres permitió el auge de los perros asilvestrados, que aumentaron enormemente su población, y que una vez establecidos, podían desplazar a otros carroñeros nativos. Además, los perros no se asustan ante la proximidad del ser humano, por lo que pueden comer tranquilamente y, además, sus horas de actividad son mucho más amplias que las de los buitres, por lo que en poco tiempo terminan con la carroña disponible. La falta de controles veterinarios y de campañas de vacunación, comenzaron a ser una seria amenaza por sus ataques a personas y la transmisión de la rabia. Por otra parte, la India es un país en el que conviven numerosas religiones, siendo una de ellas el Zoroastrismo, practicado por la comunidad parsi. Entre las creencias de los parsis está el que los cadáveres, considerados impuros, podrían contaminar el fuego, el aire, la tierra o el agua si se les dieran los ritos funerarios habituales en otras religiones. Por ello, como hicieron anteriormente otros pueblos como los celtíberos o los escitas de la “Cólquida” (región de la actual Georgia), los parsis ofrecen los cuerpos a los buitres hasta que limpien los esqueletos y estos, blanqueados por el sol en las torres del silencio, son, al final, pulverizados y arrojados a un pozo construido en el centro de la torre. En ausencia de buitres, los ritos funerarios de los parsis fueron un serio problema sanitario.

Otro estudio centrado en *G. bengalensis* en Nepal occidental (**Prakash et al., 2012**) indicó que el tamaño de la población en 2009 era el 25% superior con respecto a 2002. Las poblaciones de las tres especies de buitres permanecieron en un nivel bajo, pero la tendencia hacia la desaparición se había moderado, e incluso se había invertido para *G. bengalensis*, en India y Nepal (**Figura 9**). Sin embargo, las estimaciones más recientes de la población son imprecisas, por lo que es posible que el descenso pueda continuar, aunque a un ritmo significativamente más lento. El grado al que se ha desacelerado la disminución de la población de *G. bengalensis* en India es consistente con los controles en las canales de ungulados para reducir la presencia del Diclofenaco (**Gilbert et al., 2007**). En el año 2006, los Gobiernos de India, Pakistán y Nepal prohibieron la fabricación del Diclofenaco, confirmando la voluntad de eliminarlo. Pero la venta al por menor sigue activa, así como el mercado ilegal, de tal forma que aunque no por las vías legales, el Diclofenaco producido para usos no veterinarios sigue estando presente en estos países.

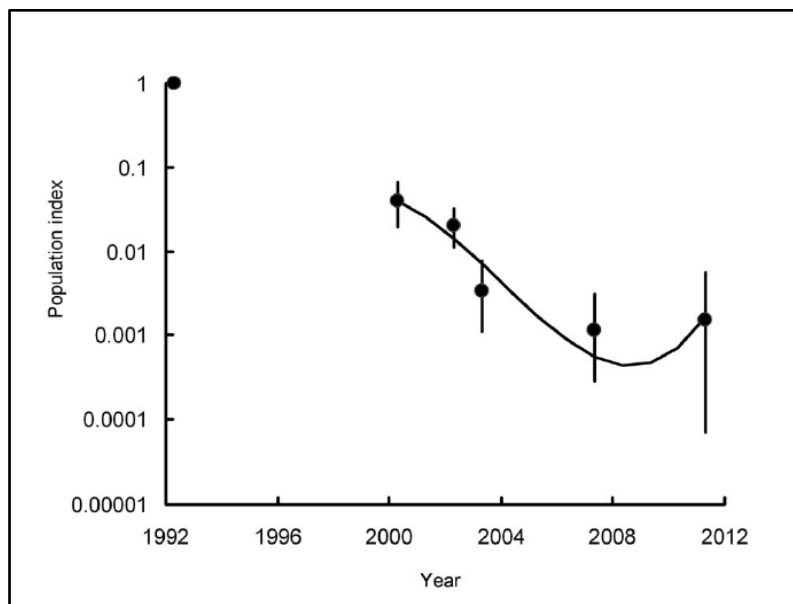


Figura 9.- Tendencia de la población de *Gyps bengalensis*. Los círculos muestran los índices de densidad de población, en relación a 1992, estimado a través de la fórmula de regresión lineal para los datos de seis encuestas en la India. Las líneas verticales muestran 95% límites de confianza. La curva muestra la tendencia de la población que se ajustó a los datos para el periodo 2000 -2011 (**Meteyer et al., 2005**).

3.2.6. El Diclofenaco en África y en la actualidad.

Como hemos estado comprobando a lo largo del trabajo, durante los últimos 15 años el Diclofenaco ha estado a la venta para uso veterinario en Asia, en las farmacias de Pakistán, India y Nepal. En estos países ha sido ampliamente utilizado para calmar el dolor en el tratamiento sintomático y la gestión de inflamaciones, fiebre y dolores del ganado doméstico provocados por enfermedades o lesiones. Pero utilizado empíricamente, sin un diagnóstico preciso y profesional, este medicamento casi nunca ha conducido a la curación y muchos animales mueren pese al tratamiento.

El Diclofenaco se empezó a fabricar en un laboratorio farmacéutico de América del Sur. Este fármaco, cuya patente ha vencido recientemente, se comercializa bajo muchas marcas distintas en numerosos países. Inicialmente fue elaborado por un laboratorio farmacéutico para su administración a seres humanos, que es, principalmente, para lo que sigue vendiéndose (Sudarshan et al., 2007). Sin embargo, su toxicidad es elevada en especies diferentes a los humanos, y más concretamente en las aves, tal como puede verse en la tabla adjunta (Tabla 3).

Tabla 3. Diferentes valores de DL50 para Diclofenaco en diferentes aves (Green et al., 2007).

Species name	Scientific name	LD ₅₀ [mg/kg bw]	LC ₅₀ [mg/kg feed]
Oriental white-rumped vulture	<i>Gyps bengalensis</i>	0.225	1.0
Griffon vulture	<i>Gyps fulvus</i>	<0.80	
African white-backed vulture	<i>Gyps africanus</i>	<0.80	
Cape Griffon vulture	<i>Gyps coprotheres</i>	<0.80	
Turkey vulture	<i>Cathartes aura</i>	>25	
Pied crow	<i>Corvus alba</i>	>10	
Chicken	<i>Gallus gallus</i>	4.1	32.8
Pigeon	<i>Columba livia domestica</i>	15.6	
Japanese quail	<i>Coturnix japonica</i>	>20	
Mynah	<i>Achridotheres tristis</i>	>20	

Si el ciclo de exposición de los buitres al Diclofenaco fuera el mismo en África, su utilización amenazaría rápidamente la existencia de los buitres del Cabo (*Gyps coprotheres*), que ya corren grave peligro de extinción, así como la de los buitres moteados (*Gyps rueppellii*), los buitres dorsiblanco africanos (*Gyps africanus*) y los buitres leonados eurasiáticos (*Gyps fulvus*). Estudios realizados por veterinarios y personal de zoológicos muestran las consecuencias de la exposición de más de 850

ejemplares de casi 80 especies diferentes de aves a antiinflamatorios no esteroideos: se observó toxicidad asociada a ciertos medicamentos (como el Carprofeno, el Flunixin y, por supuesto, el Diclofenaco) en aves rapaces como cigüeñas, grullas y búhos, lo que indica que algunos AINES producen efectos adversos no sólo en los buitres de la especie *Gyps*, sino en la mayoría de las especies de buitres y en otras especies de aves. En África, esas especies podrían comprender los buitres egipcios o alimoche común (*Neophron percnopterus*), que ya corren peligro, los buitres de cabeza blanca (*Trigonoceps occipitalis*) y los buitres orejados (*Torgos tracheliotus*). En el estudio antes citado no se observó que el uso del AINE Meloxicam, que se administró a casi 700 ejemplares de 60 especies diferentes, provocara mortalidad (**Green et al., 2007**). Posteriormente se realizaron pruebas experimentales muy rigurosas con buitres de la especie *Gyps* de África y Asia y tampoco se observaron efectos adversos. La relativa inocuidad del Meloxicam indicaría que es un AINE adecuado para sustituir al Diclofenaco.

En 2008, la *Sociedad para la Conservación de la Fauna de Tanzania* realizó un sondeo de opiniones de veterinarios y proveedores de productos de uso veterinario para saber si el país ya contaba con grandes reservas de Diclofenaco y si el medicamento estaba ya a la venta. En vista de la espectacular disminución de las poblaciones de buitres en el sur de Asia en 2007, las organizaciones nacionales e internacionales de defensa del medioambiente consideraban indispensable prohibir la administración de Diclofenaco al ganado, a fin de eliminar este contaminante de la alimentación de los buitres salvajes y reemplazarlo por el Meloxicam, el AINE antes indicado que carece de efectos tóxicos y cuya inocuidad se ha demostrado. El programa de sensibilización que cuenta con el apoyo de la *Royal Society for the Protection of Birds* (RSPB) del Reino Unido y otros organismos asociados, se asocia a costosos programas de conservación y cría de buitres a fin de posibilitar su reintroducción en el futuro. El objetivo inminente es impedir el uso del Diclofenaco en medicina veterinaria y también controlar que su venta sea exclusivamente en farmacias, para uso humano, de cara a evitar que la catástrofe, ocurrida anteriormente en la India, se repita en África así como en cualquier otro continente (**Woodford y Bowden, 2008**).

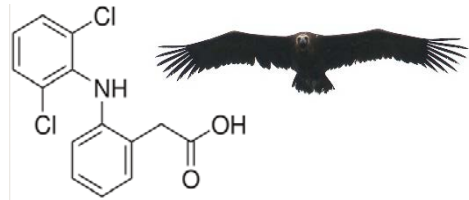
3.3. El Diclofenaco y los seres humanos.

Como hemos visto anteriormente, el Diclofenaco también es un medicamento muy utilizado para uso humano. En la **tabla 1** mostrada al inicio del presente trabajo se pudo consultar y observar las diferentes fórmulas comerciales, así como su posología que presenta para su uso en las personas.

El Diclofenaco se usa esencialmente en seres humanos adultos en patologías osteo-articular (artritis reumatoide o espondilitis anquilosante) aunque, como cualquier otro AINE, también se utiliza para bajar la fiebre, dolor e inflamación. Existen múltiples usos para este medicamento, entre los que destacan: enfermedades reumáticas agudas, lumbalgia, inflamación y dolor postraumático, cólico renal y biliar, migrañas, y dismenorrea. En niños, el Diclofenaco se suele utilizar en el tratamiento del reumatismo inflamatorio de infancia, con una dosis de 2-3 mg/kg/día por individuo (**Katzung et al., 2009; Standing et al., 2007**).

3.3.1. Efectos tóxicos.

Los síntomas más comunes y principales de la toxicidad del Diclofenaco en el hombre son la deficiencia digestiva. Según diferentes estudios, se estima que aparece en el 13,5-25% de los pacientes. En estos, se puede observar dolor epigástrico, náuseas, vómitos y diarrea y, más raramente, úlceras. También se han descrito casos de efectos sobre el sistema nervioso y órganos sensoriales: vértigo, mareos, dolor de cabeza, insomnio o somnolencia, aunque estos últimos menos frecuentes (**Allavena, 1994**). Entre los signos más peligrosos está la insuficiencia renal, la cual puede cursar con necrosis papilar renal, nefritis y síndromes nefróticos. Se pueden describir en menor grado anomalías de la sangre tales como anemia hemolítica, trombocitopenia, neutropenia y agranulocitosis, observándose sangrado y hematomas espontáneos. Las lesiones hepáticas son raras, pero se ha descrito un aumento en los parámetros bioquímicos hepáticos y hepatitis clínica (**Stierlin y Faigle, 1979**).



4. DISCUSIÓN: OTRAS ALTERNATIVAS SEGURAS

A lo largo de todo el trabajo se ha ido exponiendo la toxicidad del Diclofenaco en diferentes especies de animales, entre los cuales destacan las aves carroñeras, y dentro de estas, más concretamente los buitres. Ya no solo este fármaco es tóxico en los animales, sino también en menor medida en las personas. Como hemos visto, el Diclofenaco no es el único AINE que produce intoxicación en estas especies, sino que dentro de este grupo de medicamentos, destacan otros como el Ibuprofeno, la Fenilbutazona y el Naproxeno en menor medida, así como el Flunixin, el Carprofeno y el Ketoprofeno como grupo de mayor toxicidad (Tixier et al., 2003). Ya se han ofrecido algunas pinceladas, sobre todo en los últimos apartados, acerca de cuáles podrían ser otros fármacos posibles como alternativas seguras para administrar al ganado y así disminuir la intoxicación por AINES en la fauna salvaje. A continuación explicaremos los motivos de la interesante elección del Meloxicam como la alternativa más eficiente al tratamiento y sustitución para el Diclofenaco.

Debido a su patente en el dominio público, el Meloxicam ya es comercializado a un precio comparable al del Diclofenaco y es el que más se utiliza en todos los centros de recuperación de fauna salvaje. Su seguridad relativa a sido probada en animales de renta y los estudios concluyen que su utilización es eficaz y segura para los buitres (Naidoo et al., 2009; Swan et al., 2006; Taggart et al., 2009). Todos los animales tratados con Meloxicam en estudios anteriores sobrevivieron sin signos clínicos. Las concentraciones plasmáticas de ácido úrico de estos animales estaban en unos rangos absolutamente normales y eran siempre significativamente más bajos que los cuantificados en los estudios realizados con Diclofenaco (Swan et al., 2006). Uno de los estudios de este tipo más interesantes se centró en 35 buitres cautivos de 6 diferentes especies de los géneros *Gyps* (*G. africanus*, *G. bengalensis*, *G. coprotheres*, *G. fulvus*, *G. rueppellii* y *G. himalayensis*), sobre todo en los dos primeros.

Se estimó el nivel máximo probable de exposición (MLE) en buitres salvajes y dosificados por sonda nasogástrica con cantidades crecientes del fármaco hasta que el MLE se excedió en una muestra de *G. africanus*. Posteriormente, seis *G. africanus* se alimentaron con tejidos de ganado que habían sido tratados antes de la muerte con Meloxicam con una mayor dosis estándar. En la fase final, diez buitres asiáticos de dos de las especies en peligro de extinción (*Gyps bengalensis* y *Gyps indicus*) fueron tratados con dosis de Meloxicam por sonda nasogástrica; cinco de ellos a una dosis superior a la MLE. Todas las aves tratadas con Meloxicam sobrevivieron a todos los tratamientos, y ninguno sufrió signos clínicos evidentes (**Tabla 4**). Las concentraciones de ácido úrico en el suero permanecían dentro de los límites normales y fueron significativamente más bajas que las de aves tratadas con Diclofenaco en otros estudios. Por lo tanto, se concluía la baja toxicidad del Meloxicam sobre los buitres del género *Gyps*. Su uso como sustituto para el Diclofenaco reduciría la mortalidad de los buitres en el subcontinente indio así como en el resto de continentes (**Taggart et al., 2006**).

Gyps Species	NSAID	Phase	Dose (mg kg ⁻¹)	Route	N Dosed	N Died	% Mortality	N Control	Status and Source of Birds
<i>G. bengalensis</i>	Diclofenac	—	0.007 to 0.940	Fed treated tissue	20	13	65	—	Captive birds (Pakistan) ^a
<i>G. bengalensis</i>	Diclofenac	—	0.25 and 2.5	Gavage	4	3	75	2	Captive birds (Pakistan) ^a
<i>G. africanus</i>	Diclofenac	—	0.8	Gavage	2	2	100	2	Captive birds (South Africa) ^b
<i>G. africanus</i>	Meloxicam	I	0.5	Gavage	5	0	0	3	Captive birds (South Africa)
<i>G. africanus</i>	Meloxicam	II	1.0	Gavage	5	0	0	3	Captive birds (South Africa)
<i>G. africanus</i>	Meloxicam	III	2.0	Gavage	5	0	0	3	Captive birds (South Africa)
<i>G. africanus</i>	Meloxicam	IV.1	2.0	Gavage	14 ^c	0	0	—	Captive birds (South Africa)
<i>G. africanus</i>	Meloxicam	IV.2	2.0	Gavage	21	0	0	4	Wild-caught birds (Namibia)
<i>G. africanus</i>	Meloxicam	V	0.03 to 1.98	Fed treated tissue	6 ^d	0	0	—	Captive birds (South Africa)
<i>G. africanus</i>	Meloxicam	V	1.18 to 2.45	Gavage	6 ^d	0	0	—	Captive birds (South Africa)
<i>G. bengalensis</i>	Meloxicam	VI	0.5	Gavage	3	0	0	1	Captive birds (India)
<i>G. bengalensis</i>	Meloxicam	VI	2.0	Gavage	3	0	0	1	Captive birds (India)
<i>G. indicus</i>	Meloxicam	VI	0.5	Gavage	2	0	0	2	Captive birds (India)
<i>G. indicus</i>	Meloxicam	VI	2.0	Gavage	2	0	0	1	Captive birds (India)

There was no mortality in any of the control birds.
^aExperimental results from reference [1].
^bExperimental results from reference [7].
^cExperimental and control birds from phases I to III (including three control birds not previously dosed with meloxicam).
^dFive of the six birds were experimental birds from Phase III and IV.1. The same birds were used for feeding tissue and oral gavage, with a 2-wk washout period between treatments (see Materials and Methods).

Tabla 4. Resultado del estudio de **Swan et al. (2006)** y de **Naidoo et al. (2009)** sobre las pruebas de toxicidad del Meloxicam en comparación al Diclofenaco en estas tres especies de buitres asiáticos.

Las encuestas farmacéuticas en las tierras bajas del Nepal indican que el Meloxicam se ha difundido ampliamente como AINE veterinario por toda la región, aunque no tanto como el Diclofenaco lo hizo durante tantos años. La prevalencia de Meloxicam en el estudio de Taggart de un 4%, es muy alentador porque indica que está bien establecido en el mercado (**Taggart et al., 2009**). El metabolismo del Meloxicam es rápido y su vida media de eliminación es corta ya que no produce bioacumulación en las especies tratadas (**Naidoo et al., 2010**). Además, el Meloxicam es mucho menos tóxico sobre las células de los túbulos contorneados proximales del riñón que el Diclofenaco. Todos estos datos permiten concluir que el Meloxicam no es tóxico para las carroñeras en las concentraciones que estas suelen encontrarse en sus alimentos, y el uso de este medicamento, por lo tanto, es una buena alternativa al Diclofenaco.



5. CONCLUSIONES

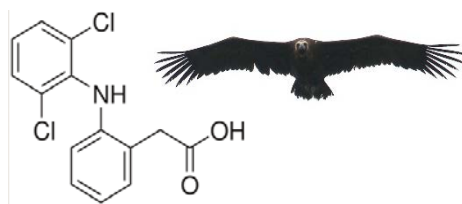
En el presente trabajo se ha pretendido realizar una completa revisión bibliográfica, relevante y actualizada, sobre el antiinflamatorio no esteroideo Diclofenaco desde el punto de vista de la salud animal. Dicho AINE, como hemos ido viendo, se ha prohibido en muchos países asiáticos como India o Pakistán, tras la catástrofe ambiental causada unos años atrás, al igual que en unos pocos países europeos. Es bastante preocupante que siga encontrándose autorizado y vigente en algunos países europeos como España para uso veterinario, donde además la población de aves carroñeras es tan importante cualitativamente como cuantitativamente. Al parecer no ha sido suficiente la casi extinción de especies salvajes como los buitres asiáticos para crear una alerta en las instituciones públicas que permita poner en marcha programas de biomonitorización ambiental. De todo esto, podemos extraer el dicho que “no te das cuentas de lo que tienes hasta que lo pierdes”, a no ser que hagamos algo al respecto y se prohíba el Diclofenaco en nuestro país para al menos sus usos veterinarios.

En realidad, la inmensa mayoría de la población poco o nada sabe hoy en día sobre el uso del Diclofenaco, tanto en especies salvajes como en especies domésticas o personas, a no ser que se trate de personal científico o sanitario, lea artículos o revistas respecto a ello, o colabore con instituciones a favor de la naturaleza y especies salvajes así como de sus proyectos. Estas instituciones, con sus proyectos anuales, son las que más se están moviendo, hablando con las administraciones públicas y legales, para prohibir el Diclofenaco y evitar así una catástrofe similar a la de la India en nuestro país y en el conjunto de Europa. Esto es bastante importante, ya que como hemos hablado a lo largo del trabajo, en la Península Ibérica se refugia la mayoría de la población de estas aves carroñeras europeas, viviendo con nosotros, y por tanto, como sociedad tenemos la obligación de cuidarlas.

Por último, considero interesante concluir que la toxicidad del Diclofenaco en la fauna salvaje es un hecho, y su repercusión en el medio ambiente es evidente. En definitiva, este trabajo debería ayudarnos a tener una visión nítida y amplia sobre el Diclofenaco y su situación actual, siendo de utilidad en el campo que nos concierne, el campo Veterinario.

De forma más esquemática, por tanto, las conclusiones a las que es posible llegar a la vista del presente trabajo de revisión bibliográfica, serán:

- Se ha definido la realidad existente alrededor de los efectos del Diclofenaco, sus características, su historia, y sus efectos en los seres vivos, con un hincapié especial en las aves carroñeras.
- De forma somera, se ha analizado sus efectos también en los seres humanos, beneficiarios últimos de ese medio ambiente y del cuidado de los seres vivos que en él habitan.
- Se ha realizado, en definitiva, una extensa revisión bibliográfica sobre este fármaco, desde la perspectiva del profesional de la salud animal, analizando sus repercusiones y la necesidad de información que el profesional de la salud animal debe poseer.



6. BIBLIOGRAFÍA

- Adams H.R. (2003).** "Farmacología y terapéutica veterinaria". Ed. Acribia SA, Zaragoza.
- Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS) (2015).** [Consultado online en Marzo del 2016], (www.aemps.gob.es/medicamentosVeterinarios/portada/home.htm)
- Allavena E. (1994).** "Etude d'une forme originale d'administration percutané d'un nouveau sel de Diclofénac dans la gonarthrose". *Thèse. Doct. Pharm.* Aix-Marseille.
- Anadón A. y Martínez-Larrañaga R. (2006).** "Residuos de medicamentos de uso veterinario". En: *Cameán A.M., Repetto M. (eds.). Toxicología Alimentaria.* Ed. Díaz de Santos, Madrid, pp. 393-412.
- Anderson M.D., Piper S.E. y Swan G.E. (2005).** "Non steroidal anti-inflammatory drug use in South Africa and possible effects on vultures". *S. Afr. J. Sci.* 101, 112–114.
- Birdlife International (2015).** [Consultado online en Marzo 2016], (www.birdlife.org/europe-and-central-asia/ban-veterinary-diclofenac-now-faq)
- Bischoff K. (2012).** "Toxicity of over the counter drugs". En: *Ramesh C. Gupta (ed). Veterinary Toxicology.* Ed. Academic Press, Oxford, pp. 363-390.
- Blaise C., Bermingham N. y Coillie R.V. (1985).** "The integrated ecotoxicological approach to assessment of ecotoxicity". *Water Quality Bull.* 10, 3 - 7.
- Botana L.M., Landoni F. y Martínez-Jiménez T. (2002).** "Farmacología y terapéutica veterinaria". Ed. McGraw-Hill/Interamericana, Madrid.
- Bowman W.C. y Rand M.J. (1984).** "Farmacología: Bases bioquímicas y patológicas". 2ªEd. Interamericana, México.
- Boxall A.B.A., Fogg L.A., Kay P., Blackwell P.A., Pemberton E.J. y Croxford A. (2004).** "Veterinary medicines in the environment". *Environ.Contam.Toxicol.* 180, 1-91.
- Brater D.C. (1999).** "Effects of Non steroidal anti-inflammatory drugs on renal function: Focus on cyclooxygenase-2 selective inhibitors". *Am. J. Med.* 107, 65–71.

- Campbell A. y Chapman M. (2000).** “Diclofenac sodium. Handbook of poisoning in disorder in a dog”. *Ind. Vet. J.* 73, 561-562.
- Clement-Guercia S.M.M. (2003)** “Les intoxications des animaux de compagnie par les médicaments à usage humain”. *Thèse Doct. Vet. Pas de Calais.*
- Cuthbert R., Parry-Jones J., Green R.E. y Pain D.J. (2006).** “NSAIDs and scavenging birds: potential impacts beyond Asia’s critically endangered vultures”. *Biol. Lett.* 3, 90–93.
- Directiva 2004/28/CE del Parlamento Europeo y del Consejo,** “del 31 de marzo de 2004 que modifica la Directiva 2001/82/CE por la que se establece un código comunitario sobre medicamentos veterinarios”. (*DOUE de 30 de Marzo de 2004*).
- Directiva 2009/147/CE del Parlamento Europeo y del Consejo,** “del 30 de Noviembre de 2009 relativa a la conservación de las aves silvestres”. (*DOUE de 26 de Enero de 2010*).
- Donázar J.A. (2015).** “Buitres sin carroñas cinegéticas”. *Quercus* 349, 60-62
- European Medicines Agency (EMA) (2014).** [*Consultado online en Enero 2015*], (www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/news_and_events/news/2014/12/news_detail_002233.jsp&mid=WC0b01ac058004d5c1)
- European Medicines Agency (EMA) (2016).** [*Consultado online en Febrero 2016*], (www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/news_and_events/news/2014/12/news_detail_002232.jsp&mid=WC0b01ac058004d5c1)
- Flores J., Armijo J.A. y Mediavilla A. (2008).** “Farmacología humana”. *Ed. Elsevier, Barcelona.*
- Food and Drug Administration (FDA) (2014).** [*Consultado online en Febrero 2016*], (www.fda.gov/animalveterinary/guidancecomplianceenforcement/complianceenforcement/ucm113433.pdf)
- Gan T.J. (2010).** “Diclofenac: an update on its mechanism of action and safety profile”. *Curr. Med. Res. Opin.* 17, 15-31.
- Gedoux F. (2010).** “La problématique des résidus médicamenteux dans l’alimentation des vautours: cas particuliers des anti-inflammatoires, antibiotiques et euthanasiantes utilisés en élevage ruminant”. *Thèse de doctorat, L’Ecole Nationale Vétérinaire De Lyon.*

- Gervasini G., Restrepo J.G. y Alberola J. (2010).** “Terapéutica y farmacología práctica veterinaria”. *Ed. Multimédica, Barcelona.*
- Gilbert M., Watson R.T., Ahmed S., Asim M. y Johnson J.A. (2007).** “Vulture restaurants and their role in reducing diclofenac exposure in Asian vultures”. *Bird Conser. Int.* 17, 63–77.
- Green R.E., Newton I., Shultz S., Cunningham A.A., Gilbert M., Pain D.J. y Prakash V. (2004).** “Diclofenac poisoning as a cause of vulture population declines across the Indian subcontinent”. *J. Appl. Ecol.* 41, 793–800.
- Green R.E., Taggart M.A., Senacha K.R., Raghavan B., Pain D.J., Jhala Y. y Cuthbert R. (2007).** “Rate of decline of the oriental white-backed vulture population in India estimated from a survey of diclofenac residues in carcasses of ungulates”. *Plos One* 2, 686-689.
- Halling-Sorensen B., Jensen J., Tjornelund J. y Montforts M.H.M.M. (2001).** “Worst-case estimations of predicted environmental soil concentrations (PEC) of selected veterinary antibiotics and residues used in Danish agriculture”. *En: Kummerer K. (ed). Pharmaceuticals in the environment: sources, fate, effects and risks, Berlin (Germany), Springer, pp. 10-20.*
- Hussain I., Khan M.Z., Khan A., Javed I. y Saleemi M.K. (2008).** “Toxicological effects of diclofenac in four avian species”. *Avian Pathol.* 37, 315-321.
- International Union for Conservation of Nature (IUCN) (2010).** “Red list of threatened species”. [Consultado online en Agosto del 2014], (www.iucnredlist.org)
- International Union for Conservation of Nature (IUCN) (2015).** [Consultado online en Diciembre del 2015], (www.iucn.org/es/noticias/noticias_por_region/asia_news/?22338/Diclofenac-is-one-of-the-main-Causes-of-Vultures-decline-experts)
- Joncour S., Dréan-Quénechédu L.S., Vilagines L., Guiraud C. y Razin M. (2010).** “Exposition de la faune sauvage aux traitements vétérinaires ou phytosanitaires et ses conséquences, à travers quelques exemples”. *Journées Nationales GTV, Lille.*
- Katzung B.G., Masters S.B. y Trevor A.J. (2009).** “NSAIDs, anti-rheumatic drugs, non opioid analgesics and drugs used in gout”. *Ed. McGraw-Hill, London.*
- Kools S.A.E., Moltmann J.F. y Knacker T. (2008).** “Estimating usage of veterinary medicines in the European Union”. *Regul. Toxicol. Pharmacol.* 50, 59-65.

- Kumar A., Misra M. y Joshi B.P. (1996).** “Diclofenac sodium induced gastric reflux disorder in a dog”. *Ind. Vet. J.* 73, 561-562.
- Lanas A. y Sopeña F. (2009).** “Non steroidal anti-inflammatory drugs and lower gastrointestinal complications”. *Gastroenterol. Clin. North Am.* 3, 33-52.
- Lehmann P.A., Ariens E.J. y Simonis A.M. (1978).** “Introducción a la Toxicología general”. *Ed. Diana, México.*
- Lierz M. (2003).** “Avian renal disease: pathogenesis, diagnosis and therapy”. *Vet. Clin. Exotic Anim.* 6, 29–55.
- Magnussen J.D., Dalidowicz J.E., Thomson T.D. y Donoho A.L. (1991).** “Tissues residues and white-backed *Gyps bengalensis* and long-billed *Gyps indicus* vulture populations”. *Biol. Conserv.* 109, 381–390.
- Margalida A., Bertran J. y Heredia R. (2009).** “Diet and food preference of the endangered Bearded Vulture *Gypaetus barbatus*: A basis for their conservation”. *Ibis* 151, 235–243.
- Meteyer C.U., Rideout B.A., Gilbert M., Shivaprasad H.L. y Oaks J.L. (2005).** “Pathology and pathophysiology of diclofenac poisoning in free-living and experimentally exposed oriental white-backed vultures (*Gyps bengalensis*)”. *J. Wild. Dis.* 41, 707–716.
- Montero J.A. (2015).** “Si el mundo no es un lugar saludable para las golondrinas, tampoco lo será para las personas”. [Consultado online en Julio de 2015]. (www.revistaquercus.es/noticia/6074/entrevista/si-el-mundo-no-es-un-lugar-saludable-para-las-golondrinas-tampoco-lo-sera-para-las-personas)
- Montforts M.H.M.M. (1999).** “Environmental risk assessment for veterinary medicinal products part 1: other than GMO-containing and immunological products”. *RIVM report 601300 001, April. Bilthoven (The Netherlands), National Institute of Public Health and the Environment.*
- Mulcahy D.M. y Larsen S.R. (2003).** “Differential mortality of male spectacled eiders (*Somateria fischeri*) and king eiders (*Somateria spectabilis*) subsequent to anesthesia with propofol, bupivacaine, and ketoprofen”. *J. Avian Med. Surg.* 17, 117–123.

- Naidoo V., Wolter K., Cromarty D., Diekmann M., Duncan N., Meharg A.A., Taggart M.A., Venter L. y Cuthbert R. (2010).** "Toxicity of non-steroidal anti-inflammatory drugs to *Gyps* vultures: a new threat from ketoprofen". *Biol. let.* 6, 339-341.
- Naidoo V., Wolter K., Cuthbert R. y Duncan N. (2009).** "Veterinary diclofenac threatens Africa's endangered vulture species". *Regul.Toxicol. Pharm.* 53, 205–208.
- Oaks J.L., Gilbert M., Virani M.Z., Watson R.T., Meteyer C.U., Rideout B.A., Shivaprasad H.L., Ahmed S., Chaudhry M.J., Arshad M., Mahmood S., Ali A. y Khan A.A. (2004).** "Diclofenac residues as the cause of vulture population decline in Pakistan". *Nature* 427, 630–633.
- Orden de 9 de octubre de 2015,** "de la Dirección General de Agricultura y Ganadería, que modifica la Resolución de 30 de abril de 2015, por la que se determina la realización de pruebas sanitarias especiales en bovinos, ovinos y caprinos y se declaran áreas de especial incidencia en tuberculosis y brucelosis bovinas en la Comunidad Autónoma de Extremadura, y se determinan medidas sanitarias de salvaguardia relacionadas con los subproductos animales no destinados al consumo humano procedentes de piezas de caza mayor de actividades cinegéticas llevadas a cabo en la Comunidad Autónoma de Extremadura". (*DOE, Nº 201 de 19 de Octubre de 2015*).
- Orueta J.F (2014).** "El Diclofenaco; el fármaco que mató a millones de buitres llega a España". [*Consultado online en Diciembre 2014*], (www.seo.org/2014/02/26/diclofenaco-el-farmaco-que-mato-millones-de-buitres-en-asia-llega-a-espana)
- Prakash V., Bishwakarma M.C., Chaudhary A., Cuthbert R., Dave R., Kulkarni M., Kumar S., Paudel K., Ranade S., Shringarpure R. y Green R.E. (2012).** "The population decline of *Gyps* vultures in India and Nepal has slowed since veterinary use of Diclofenac was banned." *Plos One* 7, 10-15.
- Prakash V., Green R.E., Pain D.J., Ranade S.P., Saravanan S., Prakash N., Venkitachalam R., Cuthbert R., Rahmani A.R. y Cunningham A.A. (2007).** "Recent changes in populations of resident *Gyps* vultures in India". *J. Bombay Nat. Hist. Soc.* 104, 129–135.

- Prakash V., Pain D.J., Cunningham A.A., Donald P.F., Prakash N., Verma A., Gargi R., Kumar S. y Rahmani A.R. (2003).** “Catastrophic collapse of Indian white-backed *Gyps bengalensis* and long-billed *Gyps indicus* vulture populations”. *Biol. Conserv.* 109, 381–390.
- Ramírez I. (2015).** “Hay que prohibir el Diclofenaco por su peligrosidad para buitres y águilas, dicen los científicos”. [Consultado online en Octubre 2015], (www.seo.org/2015/06/15/hay-que-prohibir-el-diclofenaco-por-su-peligrosidad-para-buitres-y-aguilas-dicen-los-cientificos)
- Real Decreto 1345/2007,** “de 11 de octubre, por el que se regula el procedimiento de autorización, registro y condiciones de dispensación de los medicamentos de uso humano fabricados industrialmente”. (*BOE, Nº 267 de 7 de Noviembre de 2007*).
- Real Decreto 1632/2011,** “de 14 de Noviembre por el que se regula la alimentación de determinadas especies de fauna salvaje con subproductos animales no destinados al consumo humano”. (*BOE, Nº 284 de 25 de Noviembre de 2011*).
- Sarmah A.K., Meyer M.T. y Boxall A.B.A. (2006).** “A global perspective on the use, sales, exposure pathways, occurrence, fate and effects of veterinary antibiotics (VAs) in the domestic animals”. *Chemosphere* 65, 725-759.
- Seibold I. y Helbig A.J. (1995).** “Evolutionary history of New and Old World vultures inferred from nucleotide sequences of the mitochondrial cytochrome b gene”. *Phil. Trans. R. Soc. B.* 350, 163–178.
- SEO/Birdlife (2016).** [Consultado online en Abril 2016], (www.seo.org/2016/03/16/falta-precaucion-las-autoridades-respecto-al-diclofenaco-moral-buitres)
- Shultz S., Baral H.S., Charman S., Cunningham A.A., Das D., Ghalsasi D.R. y Goudar M.S. (2004).** “Diclofenac poisoning is widespread in declining vulture populations across the Indian subcontinent”. *Proc. R. Soc.* 271, 458–460.
- Standing J.F., Savage I., Pritchard D. y Waddington M. (2007).** “Diclofenac for acute pain in children”. *Coch. Data. Syst. Rev.* 7
- Stierlin H. y Faigle J.W. (1979).** “Biotransformation of Diclofenac sodium (Voltaren) intransport, storage and disposal of animal medicines”. *Vet. Pharmacol. Therapeut.* 20, 333–349.

- Sudarshan M.K., Madhusudana S.N., Mahendra B. J., Rao N.S.N., Narayana A.D.H., Rahman A.S., Meslin F-X., Lobo D., Kumar R. y Gangaboraia H. (2007).** "Assessing the burden of human rabies in India: results of a national multi-center epidemiological survey". *Int. J. Infect. Dis.* 11, 29-35.
- Swan G., Cuthbert R., Quevedo M., Green R.E., Pain D.J., Bartels P., Cunningham A.A., Duncan N., Meharg A.A., Oaks J.L., Parry-Jones J., Shultz S., Taggart M.A., Verdoorn G., y Wolter K. (2006).** "Toxicity of diclofenac to Gyps vultures". *Biol. Lett.* 2, 279–282.
- Taggart M. A., Senacha K., Green R. E., Cuthbert R., Jhala Y., Rahmani A., Meharg A. A., Mateo R. y Pain D. J. (2009).** "Analysis of nine NSAIDs in ungulate tissues available to critically endangered vultures in India". *Environ. Sci. Technol.* 43, 4561–4566.
- Taggart M.A., Cuthbert R., Das D., Pain D.J., Green R.E., Shultz S., Cunningham A.A. y Meharg A.A. (2006).** "Diclofenac disposition in Indian cow and goat with reference to Gyps vulture population declines". *Environ. Pol.* 147, 60–65.
- Tixier C., Singer H.P., Oellers S. y Muller S.R. (2003).** "Ocurrence and fate of carbamazepine, clofibric acid, diclofenac, ibuprofen, ketoprofen and naproxene in surface waters". *Environ. Sci. Technol.* 37, 1061-1068.
- Todd P.A. y Sorkin E.M. (1988).** "Diclofenac sodium. A reappraisal of its pharmacodinamic and pharmacokinetic properties, and therapeutic efficacy". *Drugs* 35, 244-285.
- Vultures Conservation Foundation (VCF) (2015).** [Consultado online en Octubre 2015], (www.4vultures.org/our-work/campaigning-to-ban-diclofenac-in-europe)
- Walker C.H., Hopkin S.P., Sibly R.M. y Peakall D.B. (2006).** "Principles of Ecotoxicology". Ed. Taylor and Francis, London.
- Woodford M.H. y Bowden C.G.R. (2008).** "El Diclofenaco en África, ¿se cometerá el mismo error que en Asia?". *Bull-ESP2008-2: boletín INT.*