



Facultad de Veterinaria
Universidad Zaragoza



Trabajo Fin de Grado en Veterinaria

Intoxicaciones por medicamentos veterinarios en aves necrófagas

Veterinary pharmaceuticals intoxications in avian scavengers

Autor/es

Javier Cabestre Sahún

Director/es

Natalia Guillén Monzón

Facultad de Veterinaria

2023

ÍNDICE

1. RESUMEN/ABSTRACT	2
2. INTRODUCCIÓN	3
2.1. Fármacos potencialmente tóxicos para las aves necrófagas	4
2.1.1. AINEs	5
2.1.2. Barbitúricos	7
2.1.3. Antiparasitarios	7
2.1.4. Antibióticos	8
2.2. Estatus actual de la población de aves necrófagas en España	10
2.2.1. Buitre leonado	10
2.2.2. Buitre negro	11
2.2.3. Alimoche común	13
2.2.4. Quebrantahuesos	14
2.3. Gestión de la alimentación suplementaria	16
3. JUSTIFICACIÓN Y OBJETIVOS	18
4. METODOLOGÍA	19
5. RESULTADOS Y DISCUSIÓN	19
5.1. Intoxicaciones por AINEs	19
5.1.1. Diclofenaco	19
5.1.2. Flunixin meglumina	22
5.1.3. Meloxicam	23
5.1.4. Ketoprofeno	24
5.2. Intoxicaciones por barbitúricos	25
5.3. Toxicidad de los antiparasitarios	27
5.4. Toxicidad de los antibióticos	28
6. CONCLUSIONES	30
7. VALORACIÓN PERSONAL	31
8. BIBLIOGRAFÍA	32

1. RESUMEN/ABSTRACT

RESUMEN

La intoxicación de las aves necrófagas por diclofenaco supuso el declive de grandes poblaciones de buitres en el continente asiático, pero la exposición a los medicamentos de uso veterinario abarca una gran variedad de fármacos entre los que se incluyen otros AINEs, barbitúricos, antiparasitarios externos y antibióticos.

El consumo de cadáveres de animales previamente tratados supone la principal vía de exposición de los buitres, carroñeros estrictos, a los fármacos previamente citados, por lo que la detección de intoxicaciones de esta tipología son indicativas de una inadecuada gestión de los medicamentos de uso veterinario y/o de la alimentación suplementaria.

Estudios recientes en España han demostrado la presencia de antimicrobianos en el plasma de buitres, tanto en juveniles como en adultos, así como la detección de antiparasitarios externos en contenido gástrico y en muestras de cadáveres. Por otra parte, en la última década se han notificado casos de mortalidad en buitres por intoxicación aguda tras la exposición a diclofenaco, flunixin y pentobarbital, aunque la incidencia del primero ha sido mucho menor a las estimaciones de riesgo elaboradas tras su autorización en 2013.

Sería necesaria una mayor investigación acerca de los efectos tóxicos a largo plazo de la exposición crónica a los cuatro grupos de fármacos anteriormente citados, especialmente respecto a los antiparasitarios externos y los antibióticos, priorizando sus consecuencias en las poblaciones de alimoche y quebrantahuesos, las menos numerosas. Además, debería profundizarse en las posibles implicaciones para la salud global de la presencia de microorganismos resistentes a antibióticos en los buitres.

ABSTRACT

Diclofenac poisoning in avian scavengers has led to the decline of large vulture populations on the Asian continent, but exposure to veterinary pharmaceuticals includes multiple drugs like other NSAIDs, barbiturates, external antiparasitics and antibiotics.

The consumption of carcasses of previously treated animals is the main route of exposure for vultures, strict scavengers, to the previously mentioned drugs, so the detection of this kind of intoxication events is indicative of inadequate management of veterinary pharmaceuticals use and/or supplementary feeding.

Recent studies have shown the presence of antimicrobials in the plasma of vultures in Spain, both juveniles and adults, as well as the detection of external antiparasitics in gastric content

and carcass samples. Moreover, in the last decade, cases of mortality due to acute toxicity have been reported after exposure to diclofenac, flunixin and pentobarbital, although the incidence of diclofenac has been much lower than the risk assessments carried out after its authorization in 2013.

More research is needed on the long-term toxic effects of chronic exposure to the four groups of drugs mentioned above, especially antiparasitics and antibiotics, prioritizing their consequences in egyptian vulture and bearded vulture populations, the least numerous. In addition, the possible implications for global health of the presence of antibiotic-resistant microorganisms in vultures should be deeply studied.

2. INTRODUCCIÓN

La población española de aves necrófagas estrictas, constituida por los buitres, supera el 90% del censo total de la UE (Del Moral, 2017; Del Moral y Molina, 2019; Del Moral, 2020; Margalida y Martínez, 2020). Más allá de sus funciones ecosistémicas -ampliamente estudiadas- dichas aves pueden utilizarse como centinelas del empleo de los medicamentos de uso veterinario, proporcionando información acerca de su uso mediante el estudio del plasma de dichas aves (Blanco et al., 2016; Casas-Díaz et al., 2016) o bien mediante el análisis de las canales empleadas en los lugares destinados a la alimentación suplementaria de las mismas.

La identificación de los principios activos empleados en el tratamiento veterinario de los animales de producción, se lleva a cabo por diferentes técnicas como la cromatografía líquida de alta resolución (HPLC), cromatografía en capa fina (TCL), espectrometría de masas (MS) o una combinación de ellas (Gómez-Ramírez et al., 2018), permitiendo en algunos casos su cuantificación bien en sangre o en tejidos. Recientemente se han desarrollado técnicas que permiten el análisis conjunto de varias sustancias, cuya utilidad es de gran relevancia sobre todo a la hora de reducir costes y así permitir estudios de mayor amplitud, posibilitando la futura evaluación de efectos sinérgicos entre ellas.

Desde la crisis generada por las encefalopatías espongiiformes transmisibles (EETs), la gestión de los cadáveres de animales de producción en el campo ha sufrido grandes modificaciones, cuyo efecto ha tenido un claro impacto sobre el régimen alimentario y las poblaciones de aves necrófagas estrictas. A partir de dicha fecha, se han implantado normas tanto europeas como de ámbito nacional y autonómico que regulan la alimentación suplementaria de las aves necrófagas. El empleo de puntos de alimentación suplementaria permite un mayor control tanto de la localización geográfica como de la frecuencia de la alimentación, así como el conocimiento

del origen de los animales destinados a la misma. Además, en ciertas regiones se aprovecha como reclamo turístico cumpliendo con funciones tanto culturales como económicas.

Por otra parte, el empleo de los animales de producción para la alimentación suplementaria, en muchos casos procedentes de sistemas intensivos, supone una modificación de la dieta preferencial de las aves necrófagas y conlleva riesgos relacionados con el tratamiento de dichos animales. Ciertos principios activos como el diclofenaco, registrado en España para su uso en animales de producción en 2013, han demostrado graves consecuencias en las poblaciones de buitres del continente asiático (Green et al., 2004; Oaks et al., 2004), mientras que otros cuya utilización ya era generalizada como los eutanásicos también han causado bajas en la población de necrófagas (García-Fernández et al., 2017; Wells, Butterworth y Richards, 2020; Herrero-Villar et al., 2021). Las concentraciones de medicamentos detectadas en el plasma de las aves han permitido evaluar su toxicidad aguda o bien crónica relacionada con la ingestión indirecta de los mismos mediante la alimentación con los cadáveres de animales de renta, demostrando así el acceso de las aves a cadáveres con concentraciones detectables de los mismos, sirviendo de esta forma como indicadores de la gestión de los medicamentos de uso veterinario.

2.1. Fármacos potencialmente tóxicos para las aves necrófagas

Las aves necrófagas estrictas, están representadas a nivel europeo por 4 especies de buitres incluidas en la familia Accipitridae (Fig.1), que son el buitre leonado (*Gyps fulvus*), el buitre negro (*Aegypius monachus*), el alimoche común (*Neophron percnopterus*) y el quebrantahuesos (*Gypaetus barbatus*).



Figura 1. (A) Buitre leonado (SEO/BirdLife); (B) buitre negro (SEO/Bird Life); (C) alimoche común (SEO/BirdLife); (D) quebrantahuesos (FCQ).

Todas ellas dependen de las carcasas o cadáveres de animales tanto silvestres como de renta para su alimentación, por lo que pueden entrar en contacto con medicamentos de uso veterinario de forma indirecta.

En la década de los 90 se produjo en el continente asiático, concretamente en el subcontinente indio una caída de más del 99% en la población de buitres como consecuencia del uso indiscriminado de diclofenaco en el ganado, cuyos restos no eran correctamente gestionados y de este modo accesibles a los buitres. Por otra parte, fármacos eutanásicos como el pentobarbital y otros barbitúricos han demostrado efectos tóxicos letales en las necrófagas expuestas a ellos, del mismo modo que otros medicamentos del grupo de los antiinflamatorios como el flunixin. La exposición crónica a antibióticos y antiparasitarios también ha demostrado efectos tóxicos y consecuencias orgánicas. El estudio de este último grupo de fármacos conocidos como quimioterápicos es de especial interés en la actualidad, debido al aumento de resistencias a los antibióticos y su relación con el tratamiento de los animales de renta.

A continuación, se van a desarrollar los cuatro principales grupos de medicamentos de uso veterinario potencialmente tóxicos para las aves necrófagas, que incluyen los compuestos autorizados en la UE.

2.1.1. Antiinflamatorios no esteroideos (AINEs)

Diclofenaco

Autorizado en España a fecha de marzo de 2013 por la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS), es un antiinflamatorio no esteroideo perteneciente al grupo de los derivados del ácido fenilacético. Es ampliamente utilizado en el ganado porcino, bovino y también en caballos no destinados a consumo humano debido a sus propiedades antipiréticas, antiinflamatorias y analgésicas (EMA, 2003).

Su mecanismo de acción se basa en la actuación inhibitoria sobre la ciclooxigenasa 2, que se traduce a nivel fisiológico en la disminución de la producción de prostaglandinas, responsables de los procesos inflamatorios (NCBI, 2023a).

Su distribución orgánica se ve favorecida por el aumento de la permeabilidad propio de los procesos inflamatorios, de forma que alcanza rápidamente concentraciones más elevadas en tejido sinovial que en plasma, por lo que su uso está principalmente indicado en cojeras y otros procesos musculoesqueléticos, además de la reducción de la pirexia y la inflamación en procesos respiratorios, genitourinarios y de la glándula mamaria (AEMPS, 2023a).

Se metaboliza a nivel hepático y su excreción tiene lugar por vía renal y biliar (NCBI, 2023a).

Flunixin meglumina

Es un inhibidor reversible no selectivo de la enzima ciclooxigenasa, en sus formas COX-1 y COX-2, por lo que, a diferencia de los AINEs selectivos, el flunixin meglumina, con la inhibición de la COX-1 puede provocar reacciones adversas como daño gastrointestinal o renal (AEMPS, 2023b). Se utiliza para el tratamiento de la inflamación y el dolor en patologías, en los cólicos en caballos, neumonías en bovino y también para el tratamiento del síndrome de agalaxia postparto en cerdas (EMA, 1999a).

Tras su administración por vía intravenosa en bovinos a la dosis recomendada de 2,2mg/kg, se han detectado concentraciones plasmáticas inferiores a 0,1µg/ml a las 24h. Se distribuye rápidamente en los órganos y fluidos corporales, y su semivida de eliminación se sitúa entre 4 y 7 horas (AEMPS, 2023b).

Meloxicam

Se trata de otro inhibidor de las prostaglandinas, en este caso perteneciente al grupo de las oxicamas. Aparte de las funciones antiinflamatorias también tiene propiedades antiendotóxicas debidas a su acción inhibitoria sobre el tromboxano B₂, por lo que es utilizado para el tratamiento de endotoxemias en vacuno y porcino. Tras su aplicación, más del 98% del meloxicam se fija a las proteínas plasmáticas, alcanzando las mayores concentraciones en hígado y riñón, mientras que se detectan concentraciones relativamente bajas en grasa y músculo esquelético (EMA, 2016).

El meloxicam es metabolizado a un alcohol, un derivado ácido y a varios metabolitos polares, todos ellos farmacológicamente inactivos (EMA, 1999b).

La semivida de eliminación tras la administración subcutánea (SC) es de 26 horas en terneros y 17,5 horas en vacas en lactación, mientras que en cerdos tras la administración intramuscular es de 2,5 horas y en caballos tras la inyección intravenosa es de 8,5 horas (EMA, 2016).

Ketoprofeno

Es un derivado del ácido arilpropiónico que posee, como todos los AINEs, actividad antiinflamatoria, analgésica y antipirética (NCBI, 2023b). Al igual que el flunixin meglumina, está indicado en el tratamiento del cólico y de las patologías musculoesqueléticas en bovino y équidos (EMA, 1995a).

El ketoprofeno se absorbe rápidamente después de su administración intramuscular y la concentración plasmática máxima se alcanza en 30-60 minutos. Más del 90% del compuesto se une a las proteínas plasmáticas y su semivida plasmática es de 2,1 horas después de su

administración intramuscular en bovino. Este fármaco tiene la capacidad de alcanzar concentraciones altas y sostenidas en el tejido inflamado por su condición de ácido débil. Su metabolismo es hepático y se elimina por orina (AEMPS, 2022).

Tras la compleción del tratamiento, no se han detectado a las 24h residuos de ketoprofeno en hígado, grasa y músculo (EMA, 1995a).

2.1.2. Barbitúricos

Pentobarbital / pentobarbital sódico

Se trata de un narcótico derivado del ácido barbitúrico, empleado como hipnótico, sedante y eutanásico. Su mecanismo de acción se basa en la unión a los receptores GABA A neuronales, de forma que se prolonga el tiempo de apertura de los canales de cloro, aumentando la conductancia de cloro y permitiendo la hiperpolarización neuronal, resultando en la depresión del sistema nervioso central (NCBI, 2023c).

El efecto inmediato es la inconsciencia, seguida si se aplica a dosis altas de la depresión rápida del centro respiratorio. A continuación, se da rápidamente una parada respiratoria y el cese de la actividad cardíaca, lo que conduce a la muerte rápida, por lo que es utilizado como eutanásico (Leary y AVMA, 2020) en ciertos casos en caballos, ovinos, caprinos, bovino y porcino. Sin embargo, su empleo se ve limitado por la necesidad de la aplicación intravenosa por parte del veterinario, que debe tomar precauciones especiales por el posible contacto con el fármaco.

La distribución de pentobarbital por el organismo es bastante uniforme. Las concentraciones más altas se alcanzan en el hígado y es posible que no se presente acumulación en el tejido adiposo. La semivida de eliminación es de aproximadamente 1 hora en pequeños rumiantes (AEMPS, 2021a).

La dosis para la eutanasia en especies de gran tamaño como los caballos indica la administración de 100mg de pentobarbital sódico por kg de peso vivo, por lo que el total administrado de fármaco puede ser muy elevado.

2.1.3. Antiparasitarios externos

Dentro de este grupo se pueden incluir lactonas macrocíclicas como la ivermectina y la moxidectina, piretroides como la cipermetrina y la deltametrina y también organofosforados como el dimpilato (también conocido como diazinón), que en su conjunto componen la mayoría de medicamentos de uso veterinario de acción antiparasitaria externa empleados en animales de producción según la base de datos CIMAVET en 2023. Sin embargo, su vía de aplicación

externa, generalmente mediante unción en la línea dorsal de los animales y su distribución en el tejido graso dificultan que las necrófagas estrictas se expongan a los mismos.

El quebrantahuesos, debido a su especialización en la alimentación y su preferencia por las extremidades de los cadáveres, es la necrófaga que puede verse más expuesta a los citados compuestos (Mateo et al., 2015).

Dentro de los principios activos previamente citados en este grupo, el dimpilato o diazinón es el único para el cual se ha evaluado su toxicidad en aves necrófagas (Mateo et al., 2015), por lo que a continuación se presentarán las características de este compuesto organofosforado.

Dimpilato

Actúa inhibiendo la acetilcolinesterasa de forma irreversible, por lo que se utiliza como ectoparasiticida. Los medicamentos que incluyen dimpilato indican su toxicidad en aves y otras especies y por tanto la precaución en su uso (AEMPS, 2021b). Las aves son más sensibles que otros vertebrados a los organofosforados debido a que presentan diferencias enzimáticas en cuanto a las esterasas tipo B (Thompson, 1993), que incluyen colinesterasas y carboxilesterasas. Hay evidencias de la teratogenicidad del dimpilato en ensayos llevados a cabo sobre embriones de pollo, aunque no se considera teratógeno en mamíferos. Por otra parte, en ensayos llevados a cabo en ovejas tratadas por vía tópica y sacrificadas 6h después se han detectado residuos principalmente en grasa, aunque también en músculo, riñones e hígado en menor concentración (EMA, 1995b).

2.1.4. Antibióticos

El desarrollo de bacterias resistentes a los antibióticos representa una de las principales amenazas para la salud pública, ya que causan 33000 muertes al año en Europa. Debido a la creciente preocupación por el uso correcto de los antibióticos, en el año 2011 la Comisión Europea realizó una Comunicación por la que solicitaba a los Estados miembros la elaboración de un Plan de Acción sobre Resistencias Antimicrobianas, de forma que en 2014 fue aprobado en España el Plan Nacional frente a la Resistencia a los Antibióticos (PRAN) que propone una estrategia integral para la salud humana, la sanidad animal y el medioambiente.

En el marco del PRAN, a nivel de sanidad animal se ha elaborado una guía terapéutica de antimicrobianos veterinarios en la que se categorizan los antibióticos según el impacto potencial que su uso en veterinaria puede ocasionar a la salud humana, de forma que se organizan en 4 grupos según su prioridad de uso: A, B, C y D (CVMP y CHMP, 2019).

La categoría A incluye los antibióticos no autorizados en medicina veterinaria en la UE, con excepciones en animales de compañía pero con prohibición de uso en los animales de producción. A su vez esta categoría incluye cualquier nueva sustancia antibiótica de forma provisional.

En la categoría B o “Restringida” se encuentran los grupos de antibióticos cuyo uso en veterinaria supone un mayor riesgo para la salud humana, de forma que estos compuestos permanecerán siempre como segunda opción cuando no se disponga de herramientas terapéuticas alternativas. Su uso está ligado a la realización previa de antibiogramas. Este grupo incluye antibióticos ampliamente utilizados como las cefalosporinas de 3ª y 4ª generación, las polimixinas y las fluoroquinolonas. Estas últimas han sido objeto de varios estudios de impacto sanitario en las aves necrófagas.

En tercer lugar aparece la categoría C o de “Cautela”, que incluye los antibióticos cuyo uso se considera indispensable para asegurar la sanidad animal, de forma que cubre los antibióticos que presentan pocas alternativas terapéuticas en veterinaria. Pueden utilizarse como primera elección siempre que no haya antibióticos de categoría D efectivos para la indicación específica, acompañados de información epidemiológica y/o antibiograma a ser posible. Los aminoglucósidos, cefalosporinas de 1ª y 2ª generación, los anfenicoles o los macrólidos son algunos de los 9 grupos de antibióticos de esta categoría.

Por último, se encuentra la categoría D o de “Prudencia”, que alberga los antibióticos cuyo uso representa un menor riesgo para la salud humana, de forma que figuran siempre como primera elección teniendo en cuenta su uso prudente. Se incluyen los nitroimidazoles, penicilinas y tetraciclinas entre otros.

Teniendo en cuenta las principales especies de animales de producción que pueden ser alimento de las aves necrófagas en los Puntos de Alimentación Suplementaria (PAS), en las que se incluyen tradicionalmente ovino, caprino y bovino pero también el porcino y los équidos, en la base de datos Cimavet de la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios, se pueden consultar todos los medicamentos veterinarios autorizados para su uso en estas especies en España.

De esta forma se contabilizan 113 medicamentos antibióticos para su uso en ovino, 44 en caprino, 326 en bovino, 428 en porcino y 31 en équidos. De los citados antibióticos, pertenecen al grupo B un total de 16 medicamentos en ovino, 6 en caprino, 83 en bovino, 80 en porcino y ninguno en caballos.

Por último, se debe tener en cuenta que múltiples de los medicamentos categorizan en 2 o más de las especies animales mencionadas, de forma que pueden superponerse.

La presencia de antibióticos, ya sea en cantidades traza o bien cuantificables, tanto en las carroñas depositadas en los PAS como en los análisis de plasma de necrófagas, indica un uso incorrecto de los mismos, cuya gravedad puede verse aumentada en el caso de tratarse de compuestos de categoría B.

2.2. Estatus actual de la población de aves necrófagas en España

Respecto al total de buitres del continente europeo, España contiene más del 90% de la población reproductora, con 31000 parejas reproductoras de buitre leonado (Del Moral y Molina, 2019), 2500 parejas reproductoras de buitre negro (Del Moral, 2017), el 32% de la población de alimoche (Del Moral, 2020) y el 15% de las unidades territoriales de quebrantahuesos (Margalida y Martínez, 2020).

El empleo de cebos envenenados, las intoxicaciones por plomo e incluso la persecución directa conllevaron a que a mediados del siglo pasado se estimaran alrededor de 5000 ejemplares de buitre leonado. Durante las últimas décadas el número de parejas reproductoras ha aumentado en las 4 especies, a mayor velocidad en el caso del buitre leonado y del buitre negro mientras que ha avanzado más lentamente en alimoche y quebrantahuesos, especies también más longevas y con menor fertilidad.

2.2.1. Buitre leonado

El buitre leonado aparece recogido en el Listado de Especies Silvestres en Régimen de Protección Especial pero no está incluido actualmente en el Catálogo Español de Especies Amenazadas. La población en España (Del Moral y Molina, 2019) se sitúa entre 30.946 parejas (estimación mínima) y 37.134 (máxima) siguiendo la metodología de censos anteriores, que según la proporción de población reproductora frente a la no reproductora estimada en 3,1-3,3 individuos por pareja, contabilizaría en 95.930 el total de ejemplares de buitre leonado.

Los parámetros reproductivos de productividad (pollos volados/parejas), éxito reproductivo (pollos volados/nidos ocupados) y tasa de vuelo (pollos volados/nidos donde volaron pollos) mostraron datos inferiores al censo de 2008, como la productividad que cayó de 0,62 a 0,56.

En cuanto a la división territorial autonómica, destaca la población de Castilla y León con casi un 25%, seguida de Aragón con cerca del 16% y en tercer lugar Andalucía con otro 13%. Estas tres comunidades acumulan el 65%.

La evolución observada en base a las cifras de los cinco censos nacionales es claramente positiva (Fig. 2), así como la evolución en la última década con un aumento del 26% del número de

parejas. Además, se ha comprobado un crecimiento en la superficie ocupada, confirmándose entre 2008 y 2018 la cría en Islas Baleares y Valencia.

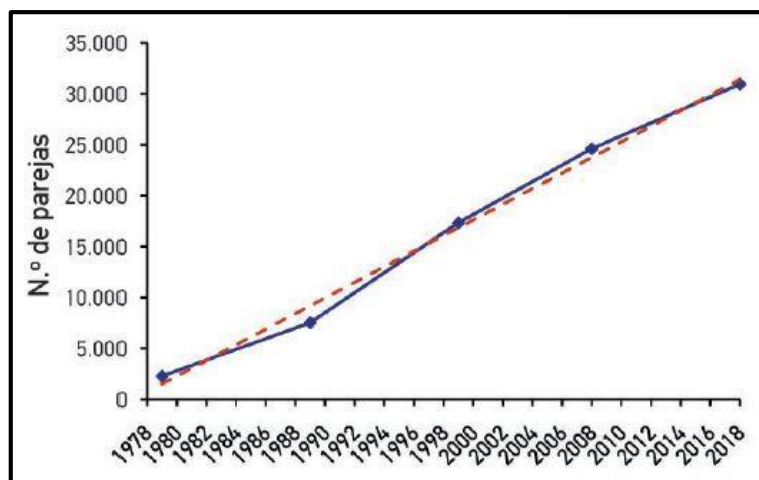


Figura 2. Evolución de la población reproductora de buitre leonado en España en el periodo 1978 – 2018. Extraído de Del Moral y Molina, 2019.

En base a los actuales criterios de la UICN (Unión Internacional para la Conservación de la Naturaleza) el buitre leonado no califica en ninguna categoría de amenaza, por lo que se categoriza a nivel europeo como Preocupación Menor (Least Concern o LC) según BirdLife International (2021a). Por otra parte, en el Catálogo Español de Especies Amenazadas, regulado por el Real Decreto 139/2011, no está incluido en ninguna categoría, aunque figura en el Listado de Especies Silvestres en Régimen de Protección Especial, por lo que presenta protección legal.

2.2.2. Buitre negro

A fecha del último censo (2017) estaba catalogado como Vulnerable en el Catálogo español de especies amenazadas, por lo que según el Real Decreto 139/2011 su estado de conservación debía ser evaluado como máximo cada seis años.

Los datos obtenidos en el último censo de 2017 (Del Moral, 2017) no reflejan al 100% el tamaño real de la población ya que no se pudieron hacer todas las visitas previstas y con la frecuencia preestablecida. La metodología seguida tuvo en cuenta el censo nacional de 2006 para que la detección de la población reproductora fuera máxima.

En 2017 la población de buitre negro en España constaba de 43 colonias y 6 parejas aisladas, formando un total de 2.548 parejas distribuidas en 7 comunidades autónomas y 14 provincias.

El área de nidificación se ha visto ampliada del cuadrante suroccidental de la península ibérica y norte de Mallorca, incluyendo actualmente una pequeña zona en la provincia de Lleida. Extremadura alberga el 37,8% de la población, seguida de Castilla – La Mancha con el 19,9% y Castilla y León con un 18,3%.

Las colonias más importantes de buitre negro en España se ubican en la Sierra de San Pedro (333 parejas reproductoras) y en el Parque Nacional de Monfragüe (327) en Extremadura. La red de Zonas de Especial Protección para las Aves (ZEPA) alberga los puntos de nidificación de 2.283 de las 2.548 parejas de buitre negro.

Las primeras estimaciones de la población de buitre negro en 1974-1977 establecieron un total de 206 parejas. Una compilación realizada en 1992-1993 estableció una población de 1.027 parejas y a partir del año 2000, los censos han sido realizados anualmente por las comunidades autónomas. En 2006 se llevó a cabo el primer censo coordinado de 1845 parejas, seguido del actual de 2017 con 2544 parejas. En el último periodo comprendido entre 2006 y 2017 el aumento fue del 37,8%, mientras que respecto al año 2000 es del 119%, reflejando la clara tendencia positiva de la evolución poblacional (Fig. 3). La productividad también aumentó respecto a 2006, pasando de 0,51 a 0,63.

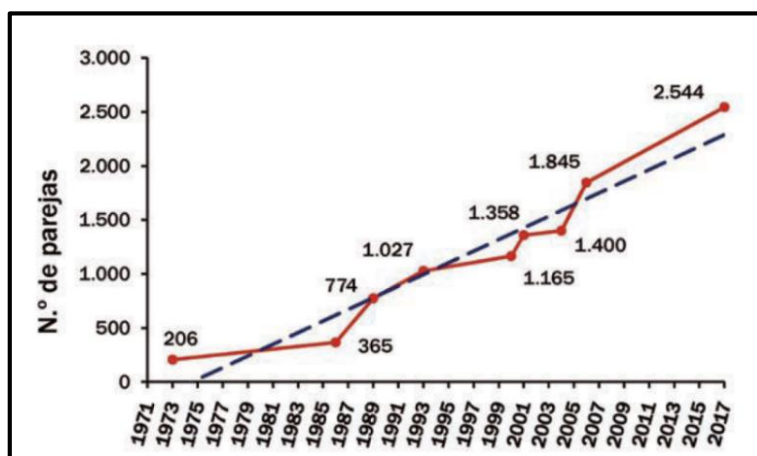


Figura 3. Evolución de la población reproductora de buitre negro en España en el periodo 1971 – 2017. Extraído de Del Moral, 2017.

El buitre negro también se incluye a nivel europeo en la categoría de Preocupación Menor (LC) según BirdLife International, 2021c. A nivel estatal, se categoriza como “Casi Amenazado” (NT o Near Threatened), ya que se trata de colonias pequeñas, muy longevas y susceptibles a las amenazas existentes, como figura en el Libro Rojo de las Aves de España (SEO/BirdLife, 2021).

2.2.3. Alimoche común

Tiene dos subespecies en España: la subespecie peninsular, incluida en el Catálogo Español de Especies Amenazadas como Vulnerable y la subespecie canaria, en la categoría de En Peligro, lo que requiere de censos periódicos a cargo de las comunidades autónomas según la Ley del Patrimonio Natural y de la Biodiversidad.

El censo de 2018 (Del Moral, 2020) se mantiene estable respecto al anterior censo de 2008, que estimaba 1556 parejas respecto a las 1567 del censo actual (Fig. 4), que supone el 32-47% de las parejas reproductoras del continente europeo, estimadas entre 3197 y 4832.

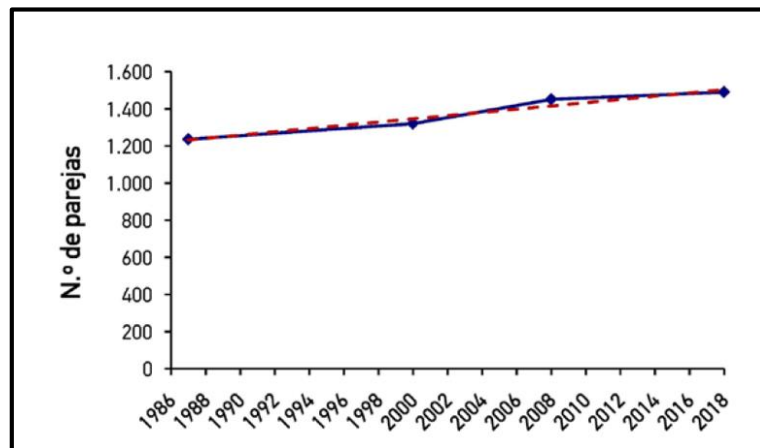


Figura 4. Evolución de la población de alimoche común en España en el periodo 1986 – 2018.

Extraído de Del Moral, 2020.

A nivel estatal, Castilla y León alberga la mayor cantidad de alimoches con el 22,9% de las parejas (suma de seguras y probables), seguida de Aragón con un 15,91% y Castilla - La Mancha con el 13,76%. A escala provincial Huesca ocupa el primer lugar en importancia numérica con 133 parejas.

Los parámetros reproductivos obtenidos reflejaron una productividad de 0,78, un éxito reproductivo de 0,91 y una tasa de vuelo de 1,12. Valores semejantes a los del anterior censo e inferiores a los de 1998.

En base a los actuales criterios de la UICN, el alimoche común se califica a nivel estatal como Vulnerable (VU) en la subespecie peninsular debido a su población inferior a 10.000 individuos y un declive esperado superior al 10% en las próximas generaciones, según la tendencia negativa detectada en 17 provincias (SEO/BirdLife 2021). La subespecie canaria, sin embargo, se cataloga como En Peligro (EN o Endangered). A nivel europeo el alimoche se clasifica como especie En Peligro (BirdLife International, 2021d).

La baja cobertura de los primeros censos realizados en las décadas de 1980 y 1990 podría suponer que dichos censos estén subestimados, enmascarando un posible declive a largo plazo de esta especie a nivel estatal (Del Moral, 2020).

2.2.4. Quebrantahuesos

En el censo de 2018 (Margalida y Martínez, 2020) se controlaron 126 unidades territoriales (UT) con ocupación, de las cuales 35 (27,8%) resultaron formaciones poliándricas. Se definen como UT los territorios en los cuales se observan actividades territoriales tales como cópulas y defensa del territorio, construcción del nido, etc. El censo fue elaborado a partir de la información recogida anualmente en los Planes de Recuperación de la especie en las Comunidades Autónomas de Navarra, Aragón y Cataluña, comunidades autónomas que conforman la población Pirenaica de quebrantahuesos, la más importante de España numéricamente.

A nivel estatal destacan las provincias de Huesca (57,9%) y Lleida (27,8%), que suman el 85,7% de la población reproductora (Fig. 5). Existen otros dos puntos de cría, en Andalucía (2 parejas) y Asturias (1 pareja) fruto de recientes planes de reintroducción (2006 y 2010 respectivamente).

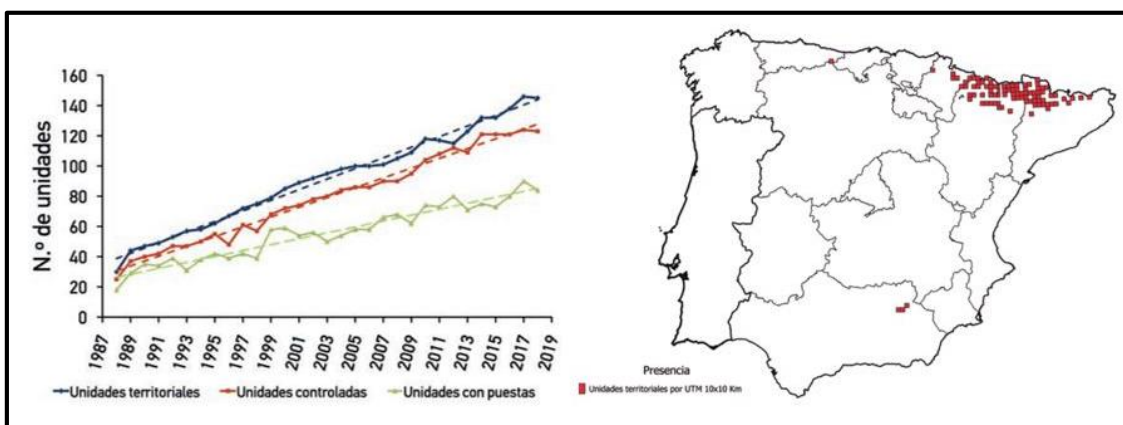


Figura 5. Evolución de la población de quebrantahuesos en España en el periodo 1987 – 2019 y distribución de la población reproductora. Extraído de Margalida y Martínez, 2020.

Los primeros datos sobre el número de parejas nidificantes en Pirineos sugerían la existencia de 19 parejas reproductoras en la vertiente española. Es en 1988 cuando se comienzan a realizar censos completos y periódicos, contabilizando 30 UT. Para el periodo comprendido entre 1988 y 2018 se registró un crecimiento anual del 3,3% del número de unidades territoriales (vertiente española del Pirineo). A pesar del citado crecimiento poblacional, se prevé una ralentización en el crecimiento de la fracción reproductora, de acuerdo con el incremento del número de

unidades de cría cooperativa (poliándricas) que actualmente se acerca al 30% de los territorios (Margalida et al., 2020), el aumento de ejemplares adultos no reproductores y el descenso de la productividad.

Cuando se comprueban las medias anuales de los tres parámetros reproductivos, se observa que hay una disminución de sus valores en los últimos 18 años, situándose por debajo de la media desde 1988, lo que contrasta con la evolución del número de UT. Según el último censo, de las unidades territoriales reproductoras en las que se determinó la existencia de puesta, llegó a volar un pollo en un 49,4% de ellas.

Según los criterios de la UICN, el quebrantahuesos fue categorizado a escala mundial como “Casi Amenazado” en 2017, clasificación mantenida actualmente (BirdLife International, 2021b), habiendo estado incluido en “Preocupación Menor” desde 2013 hasta dicha fecha.

En España, se encuentra catalogado como “En Peligro de Extinción” dentro del Catálogo Español de Especies Amenazadas regulado por el Real Decreto 139/2011, además de estar incluido en el Libro Rojo de las Aves de España con la categoría de “Casi Amenazado” (SEO/BirdLife, 2021).

<i>Especie</i>	<i>Último censo</i>	<i>Evolución poblacional</i>	<i>Estado de conservación</i>	<i>Productividad (pollos volados / parejas)</i>	<i>Evolución pp. reproductivos</i>
<i>Buitre leonado (Gyps fulvus)</i>	30946 – 37134 Parejas reproductoras	Aumento	Preocupación Menor (UICN)	0,56	Disminución
<i>Buitre negro (Aegypius monachus)</i>	2548 Parejas reproductoras	Aumento	Casi Amenazado (España)	0,63	Aumento
<i>Alimoche (Neophron percnopterus)</i>	1567 Parejas reproductoras	Estable	Vulnerable (España) En Peligro (Canarias) En Peligro (Europa, UICN)	0,78	Ligera disminución
<i>Quebrantahuesos (Gypaetus barbatus)</i>	126 Unidades territoriales	Aumento	En Peligro de Extinción (España) Casi Amenazado (Global, UICN)	0,33	Disminución

Tabla resumen de los censos estatales de las cuatro especies de buitres (Del Moral, 2017; Del Moral y Molina, 2019; Del Moral, 2020; Margalida y Martínez, 2020) y su clasificación UICN (BirdLife International 2021abcd; SEO/BirdLife, 2021).

2.3. Gestión de la alimentación suplementaria

La aparición de la Encefalopatía Espongiforme Bovina (EEB) en Reino Unido a finales del siglo pasado y en noviembre del año 2000 en España, provocó una crisis sanitaria denominada “crisis de las vacas locas”, que afectó enormemente a la cabaña ganadera y en especial al ganado bovino.

Como consecuencia de dicha situación, la alimentación de las aves necrófagas se vio directamente afectada, ya que se modificó la gestión de los cadáveres, en primer lugar mediante el Real Decreto 1911/2000, de 24 de noviembre, sobre la destrucción del Material Específico de Riesgo (MER) y posteriormente por el Real Decreto 3454/2000, de 22 de diciembre, que a través de la creación del “Programa integral coordinado de vigilancia y control de las encefalopatías” obligó a la retirada de cadáveres de todas las ganaderías. El Real Decreto 1911/2000 sería derogado por el Real Decreto 1086/2020.

Posteriormente en 2002, con el objetivo de paliar el declive de las poblaciones de aves necrófagas, se publicó a nivel europeo el Reglamento (CE) 1774/2002, de 3 de octubre, por el que se establecían las normas sanitarias aplicables a los subproductos animales no destinados al consumo humano (SANDACH), seguido a nivel estatal del Real Decreto 1098/2002, de 25 de octubre, por el que se regula la alimentación de aves rapaces necrófagas con determinados animales muertos y sus productos. De esta forma se volvió a permitir el abandono de ganado muerto en puntos de alimentación controlados.

En el año 2007, mediante el R.D. 664/2007, de 25 mayo, se regula a nivel estatal la alimentación de aves rapaces necrófagas con subproductos animales no destinados a consumo humano (SANDACH), derogando el anterior Real Decreto 1098/2002.

El anteriormente citado Reglamento (CE) 1774/2002 sería derogado por el Reglamento (CE) 1069/2009, de 29 de octubre, cuyas disposiciones de aplicación vendrían impuestas por el Reglamento (UE) 142/2011, de 25 de febrero. En este reglamento se amplía el número de especies de fauna silvestre que pueden aprovecharse de esta alimentación con subproductos de categoría 1, la más baja de las 3 categorías de SANDACH. A nivel estatal, se elabora el Real Decreto 1632/2011, de 14 de noviembre, que actualmente regula la utilización de cuerpos enteros o partes de animales muertos para la alimentación de especies en peligro o protegidas de aves necrófagas de interés comunitario. Este RD establece los criterios para la declaración de las Zonas de Protección para la Alimentación de Especies Necrófagas (ZPAEN), donde previa autorización se podrá alimentar a las especies necrófagas fuera de los comederos, con animales procedentes de ganadería extensiva, con ciertos condicionantes. Además, esta norma derogó el anterior Real Decreto 664/2007 del mismo ámbito.

Las disposiciones específicas de aplicación en España del Reglamento (CE) 1069/2009 se establecen mediante el Real Decreto 1528/2012, de 8 de noviembre, que regula los usos específicos de los SANDACH, su recogida, transporte y registros entre otros.

Como consecuencia de la publicación del Real Decreto 1632/2011 mencionado anteriormente, en el año 2013 en la Comunidad Autónoma de Aragón tuvo lugar un punto de inflexión en cuanto a la normativa que afecta a la alimentación suplementaria de las aves necrófagas, ya que se publica el Decreto 170/2013, de 22 de octubre que tiene como objeto delimitar las Zonas de Protección para la Alimentación de Especies Necrófagas de interés comunitario (ZPAEN), fijar los requisitos previos para autorizar la alimentación de las citadas especies en las zonas de protección y también los requisitos que deben reunir las explotaciones ganaderas extensivas ubicadas en estas zonas para alimentar desde ellas a las especies necrófagas de interés comunitario, fuera de los comederos.

Previamente, en el año 2005 mediante el Decreto 207/2005, de 11 de octubre, el Gobierno de Aragón regula la autorización para la instalación y uso de comederos para la alimentación de las aves rapaces necrófagas con animales muertos y se crea la Red de comederos de Aragón (RACAN). A finales de 2009 RACAN ya contaba con 50 instalaciones repartidas por las tres provincias.

Recientemente, un estudio llevado a cabo por Fernández-Gómez et al. (2022) evaluó el comportamiento alimenticio de los buitres leonados en el valle del Ebro, mediante la colocación de collares GPS en 35 ejemplares adultos, con el objetivo de obtener información acerca de sus lugares de alimentación. De esta forma, los autores concluyeron que los buitres tienen preferencia por lugares donde el aporte de cadáveres es altamente predecible, ya que el 62% de los mismos eran o bien explotaciones ganaderas en régimen intensivo, muladares ilegales o vertederos, de forma que solo el 10% de los lugares visitados por los buitres estaban bajo cobertura legal. Este estudio evidencia que pese a la normativa que regula la gestión de cadáveres y la alimentación suplementaria de las necrófagas, estas aves tienen acceso a cadáveres de animales y/o partes de los mismos en puntos alternativos.

Por otro lado, Herrero-Villar, Taggart y Mateo (2023) han detectado en un reciente estudio comprendido entre 2008 y 2022 residuos de medicamentos de uso veterinario que no habían sido previamente detectados en cadáveres de animales de renta ni aves necrófagas. Mediante el análisis de muestras de cadáveres tomadas en 10 puntos de alimentación suplementaria de las provincias de Zaragoza y Teruel, hígados de buitres remitidos a centros de rehabilitación de fauna silvestre de Aragón y muestras de sangre de 312 buitres capturados, Herrero-Villar,

Taggart y Mateo (2023) han constatado la presencia de medicamentos de uso veterinario en el 54% de las muestras de cadáveres, el 52% de las muestras de hígado y el 28,5% del plasma sanguíneo de las aves. Estos resultados ponen de nuevo el foco sobre el control de la alimentación suplementaria, demostrando una vez más el acceso de las aves necrófagas a cadáveres de animales con residuos de medicamentos de uso veterinario.

3. JUSTIFICACIÓN Y OBJETIVOS

Las intoxicaciones por medicamentos de uso veterinario en fauna silvestre son un problema desde hace décadas, presentando las aves una mayor sensibilidad hacia ciertos principios activos que otras clases de vertebrados. Mientras que las principales causas de muerte por intoxicación en aves necrófagas continúan siendo las intencionadas mediante el uso de cebos y también las indirectas por plumbismo, ambas ampliamente estudiadas, la toxicología de los medicamentos de uso veterinario está en desarrollo, ya que todavía se desconocen las posibles implicaciones que pueden tener, más allá de la mortalidad en compuestos como el diclofenaco y el pentobarbital.

El efecto devastador del diclofenaco en Asia en la década de los 90 puso en evidencia la importancia de la correcta administración de los fármacos y de la gestión de cadáveres a los cuales tienen acceso las aves necrófagas, además de la estrecha relación con la salud animal y humana. Del mismo modo, el cierre temporal de los comederos de aves necrófagas en España como consecuencia de la “crisis de las vacas locas” demostró la estrecha dependencia de las necrófagas hacia la ganadería.

Por otro lado, la gran población a nivel estatal de España respecto al total europeo de las 4 especies de buitres presentes en Europa, sobre las que cursan la mayoría de estudios acerca de intoxicaciones y diversas causas de mortalidad en aves necrófagas, sitúa a España en una posición de gran responsabilidad respecto al estado de conservación de dichas especies.

Teniendo en cuenta las condiciones anteriormente citadas y de cara a comprender de forma integral las diferentes intoxicaciones por medicamentos veterinarios en aves necrófagas y su transcendencia a escala global, los objetivos a alcanzar en este Trabajo de Fin de Grado son:

- Realizar una revisión bibliográfica que permita recopilar información sobre datos actualizados de intoxicaciones por medicamentos veterinarios en aves necrófagas.
- Presentar los principales medicamentos veterinarios que provocan dichas intoxicaciones, su mecanismo de acción y su gravedad mediante la profundización en la bibliografía.

- Describir los métodos de detección de los citados compuestos tanto en las aves como en las carroñas.
- Evaluar la posible implicación de los sistemas de alimentación de las aves rapaces necrófagas en el desarrollo de las intoxicaciones.
- Realizar una estimación del alcance actual del problema, sus posibles implicaciones en la salud global y plantear medidas de actuación.

4. METODOLOGÍA

Se ha realizado una revisión bibliográfica de diferentes fuentes, que incluyen bases de datos como PubMed, ScienceDirect y Web of Science principalmente, con el objetivo de recopilar artículos científicos que en diversas ocasiones introducen casos clínicos. De esta forma, se han utilizado los buscadores de las citadas bases de datos en su modalidad de búsqueda avanzada empleando palabras clave o sus combinaciones, como: *scavengers, vultures, intoxication, NSAIDs, barbiturates, antibiotics, antiparasitic drugs, poisoning, diclofenac, pentobarbital* (carroñeros, buitres, intoxicación, AINEs, barbitúricos, antibióticos, antiparasitarios, envenenamiento, diclofenaco, pentobarbital). Se han consultado artículos de revistas con alto factor de impacto como *Conservation Biology* y *Journal of Applied Ecology*.

Además, también se han consultado páginas web de instituciones como SEO/BirdLife o la Fundación para la Conservación del Quebrantahuesos para obtener datos acerca del estado actual de conservación de las especies, junto con el Boletín Oficial del Estado, el Boletín Oficial de Aragón y EUR-Lex para recopilar la legislación vigente sobre la alimentación suplementaria. Para gestionar la bibliografía se ha utilizado el software de gestión de referencias Mendeley, siguiendo el estilo de citación Harvard BUZ en la redacción.

5. RESULTADOS Y DISCUSIÓN

5.1. Intoxicaciones por AINEs

5.1.1. Diclofenaco

El antiinflamatorio no esteroideo con mayor cantidad de estudios acerca de su toxicocinética y toxicodinamia, así como de las lesiones que produce en aves es el diclofenaco. Oaks et al. (2004) plantearon la hipótesis de la existencia de una relación directa entre la mortalidad por fallo renal agudo y la ingestión de diclofenaco en carroñas, que produjo en Pakistán en la década de los 90 un declive de más del 95% en la población de *Gyps bengalensis*, una de las especies de buitres

del continente asiático. Para ello, además de realizar la necropsia de 259 buitres entre 2000 y 2002, reprodujeron la intoxicación por diclofenaco mediante la administración oral en buitres, de forma directa e indirecta mediante el consumo de carne de animales tratados. Tras encontrar depósitos de cristales de ácido úrico en diversos órganos como corazón e hígado, lesiones compatibles con gota visceral (Fig. 6) en 219 de los 259 buitres y teniendo en cuenta que el fallo renal es la principal causa de gota visceral en aves, realizaron pruebas diagnósticas en 42 buitres que habían muerto recientemente (menos de 24h), encontrando gota visceral en 28 de ellos, de los cuales solo 1 fue positivo a *Mycobacterium avium* como principal causa de mortalidad.



Figura 6. Depósitos de uratos en hígado. Extraído de Oaks et al. (2004).

Al eliminar otras causas de fallo renal como intoxicaciones por cadmio y mercurio, influenza aviar, bronquitis infecciosa aviar e intoxicaciones por organofosforados y carbamatos, plantearon la hipótesis de que la causa de fallo renal en las necrófagas estudiadas podría ser la ingesta de medicamentos veterinarios, en una zona donde los cadáveres de animales suponen la principal fuente de alimentación de los buitres.

Mediante el análisis por cromatografía líquida y espectrometría de masas detectaron residuos de diclofenaco en riñón en concentraciones de 0.051–0.643 mg/g en los animales muertos en el campo. Por otro lado, de los diferentes grupos de animales intoxicados de forma intencionada a través del consumo de carne de animales tratados (según prospecto y sacrificados 4h después de la última administración), los 10 buitres del grupo expuesto a dosis de 0.8–1.0 mg/kg murieron, presentando concentraciones entre 0.120–0.906 mg/g de diclofenaco en riñón; de los 8 del grupo expuesto a 0.005–0.3 mg/kg, solamente 2 murieron con concentraciones de 0.07 y 0.38 mg/g; de la pareja que recibió entre 0,5-0,6 mg/kg, uno de los dos ejemplares murió presentando 0.25 mg/g de diclofenaco en riñón. Los 13 buitres que murieron, el 65% de los intoxicados, presentaron las mismas lesiones, necrosis tubular y formación de cristales de ácido

úrico. Por último, concluyeron que la ausencia de residuos de diclofenaco en los animales sanos y en los tratados que sobrevivieron son indicativos de que no se produce bioacumulación.

Un modelo demográfico realizado en el subcontinente Indio, concluyó que solamente entre un 0,13-0,75% de cadáveres con residuos de diclofenaco en concentraciones letales serían suficientes para explicar el declive experimentado, estableciendo el diclofenaco como la principal causa según los datos recogidos entre 2000 y 2004 (Green et al., 2004).

La dosis letal media (LD₅₀) del diclofenaco en buitres varía entre especies, pero se estima que las 8 especies del género *Gyps* presentan una elevada sensibilidad (Swan et al., 2006b). La LD₅₀ para el *Gyps bengalensis* se sitúa en 0,1-0,2mg/kg (Swan et al., 2006a) según la estimación realizada a partir de los resultados del estudio de Oaks et al. (2004). Por otra parte, para especies del mismo género presentes en otros continentes como el buitre leonado (*Gyps fulvus*) y el buitre dorsiblanco africano (*Gyps africanus*) se constató que dosis de 0,8mg/kg son muy tóxicas en ambas (Swan et al., 2006a), a partir de pruebas de toxicidad realizadas en animales no susceptibles a ser liberados, 6 y 4 ejemplares respectivamente. En el mismo estudio se confirmaron las mismas lesiones en la necropsia que las descritas por Oaks et al. (2004), tras la administración oral de diclofenaco, que provocó la muerte de todos los animales tratados (n=5) en un periodo entre 28 y 48h.

Además, se comprobó la aparición de signos como letargia a las 24h, compatibles con la aparición de gota visceral, en 4 de los 5 buitres tratados.

El primer caso de mortalidad asociada al diclofenaco en España fue descrita por Herrero-Villar et al. (2021) en un ejemplar juvenil de buitre negro (*Aegypius monachus*) encontrado muerto en Cataluña en septiembre de 2020. En el estudio postmortem se observó gota úrica tanto visceral como articular, con confirmación histológica posterior. Además, se detectaron concentraciones de 26,5ng/g de diclofenaco en hígado y 51,4ng/g en riñón. Fue posible la detección temprana de la muerte del juvenil mediante el empleo de seguimiento por GPS, que notificó la falta de movimiento prolongada del ave. Por otra parte, no se detectaron otros AINEs en las muestras obtenidas, siguiendo la metodología de Herrero-Villar et al. (2020) que emplearon la combinación de cromatografía líquida con espectrometría de masas (LCMS) para el análisis.

Desde la autorización del diclofenaco en España en 2013, se han llevado a cabo diferentes estimaciones de riesgo sobre su impacto en las aves necrófagas. De esta forma, en 2014 la AEMPS junto con el Ministerio de Agricultura, Alimentación y Medio Ambiente estimaron una mortalidad de 4-7 buitres anuales, mientras que estudios posteriores la situaron en 715-6389 (Green et al., 2016) o 78-600 (Herrero-Villar et al., 2020).

Según la previsión de Green et al. (2016) el declive de la población española de buitre leonado como consecuencia del uso veterinario del diclofenaco podría ser del 0,9 – 7,7% anual. Sin embargo, desde su autorización, todavía vigente, solo se ha reportado un caso de mortalidad en buitres debido a diclofenaco (Herrero-Villar et al., 2021). Debe tenerse en cuenta que las estimaciones realizadas no contaban con casos de intoxicaciones previos en España hasta el citado en 2021, por lo que la sobreestimación de Green et al. (2016) pudo verse influida por el declive poblacional previamente evaluado por el autor en Asia. El estudio llevado a cabo por Herrero-Villar et al. (2020) mostró cifras intermedias, más ajustadas en función a las concentraciones detectadas en los animales analizados, aunque de nuevo sobreestimando el impacto registrado en la actualidad.

5.1.2. Flunixin meglumina

Previamente al primer caso de mortalidad en buitres por diclofenaco en España (Herrero-Villar et al., 2021), en el año 2012 en una reserva de caza de Andalucía se encontró el cadáver de un buitre leonado con lesiones de gota visceral severa compatibles con la intoxicación por diclofenaco (Zorrilla et al., 2015). Sin embargo, a partir de muestras de hígado y riñón se detectaron elevadas concentraciones de flunixin, con valores medios de 2,70 mg/kg y 6,50mg/kg respectivamente. Se trató del primer caso notificado de mortalidad en buitres por AINEs fuera de Asia además del primero por un AINE diferente al diclofenaco.

Zorrilla et al., (2015) remitieron muestras de hígado y riñón para su análisis mediante la técnica combinada de cromatografía líquida y espectrometría de masas para 9 AINEs diferentes, encontrando solamente niveles detectables de flunixin. Basándose en el rigor mortis estimaron la fecha de la muerte del ave en 5 días antes de la recogida del cadáver, que presentaba buena condición corporal. Se observaron depósitos de urato en pericardio e hígado (Fig. 7).

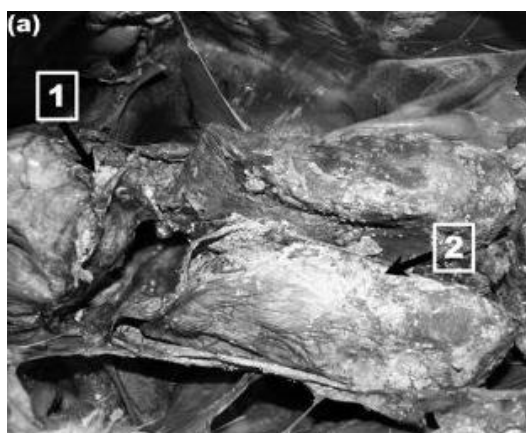


Figura 7. Depósitos de uratos en pericardio e hígado. Extraído de Zorrilla et al. (2015).

No se detectaron ni organofosforados ni carbamatos en las muestras de mucosa de buche y ventrículo analizadas por cromatografía en capa fina.

A pesar de que la farmacocinética del flunixin se desconoce en aves, un estudio que analiza la mortalidad en necrófagas tratadas con AINEs en zoos y centros de rehabilitación (Cuthbert et al., 2007) muestra que el flunixin causó la muerte de 7 de los 24 animales tratados con el mismo, 3 de ellos buitres negros, que recibieron dosis de 0,5-12 mg/kg. Teniendo en cuenta tanto la proximidad de menos de 10km a un muladar, los niveles encontrados en hígado y riñón como los datos de Cuthbert et al. (2007) sobre las intoxicaciones por flunixin, Zorrilla et al. (2015) concluyeron que la intoxicación por flunixin fue la causa más probable de muerte de la hembra adulta de buitre leonado objeto del caso.

5.1.3. Meloxicam

Dentro de los AINEs a los que pueden estar expuestas las aves necrófagas, el meloxicam es el que presenta mayor seguridad según diferentes estudios. Cuthbert et al. (2007) reportaron que según diferentes veterinarios y zoológicos, de 700 aves necrófagas tratadas con meloxicam ninguna murió como consecuencia de su administración. De las 700 aves, 39 fueron buitres del género *Gyps*, incluyendo el buitre leonado. La dosis mínima administrada de meloxicam fue de 0,1 mg/kg, y la máxima de 0,75mg/kg, con una dosis media de 0,5mg/kg, por vía intramuscular (57%), oral (32%) o bien una combinación de ambas (11%) y una duración media de 5 días consecutivos.

Swarup et al. (2007) probaron la seguridad del meloxicam en varias especies de aves necrófagas en India, incluido el alimoche (*Neophron percnopterus*). El meloxicam fue administrado por intubación oral a dosis de 0,5 y 2,0 mg/kg y también por ingestión de carne o hígado a dosis de 0,3 a 2,1 mg/kg de peso corporal del ave, de acuerdo con la dosis máxima a la que se estima que puede exponerse un ave en el medio natural (Swan et al., 2006b). Las 51 aves a las que se administró meloxicam sobrevivieron sin mostrar cambios comportamentales ni tampoco hematológicos o bioquímicos respecto al grupo control, por lo que recomendaron su uso en sustitución del diclofenaco.

Por otro lado, Naidoo et al. (2008) evaluaron la farmacocinética del meloxicam en varias especies de buitres del género *Gyps*, concluyendo que su rápido metabolismo hacía bastante improbable que el meloxicam tuviera efecto acumulativo en los buitres. En dicho estudio, caracterizaron la biodisponibilidad de una única dosis intramuscular y también oral de meloxicam en buitres adultos, para determinar la vida media de eliminación. Los buitres del estudio recibieron dosis de meloxicam de 2mg/kg de peso vivo y se les extrajo sangre antes de

su tratamiento, a los 4 minutos, 30 minutos y a 1, 1.5, 2, 4, 6, 8 y 10h post-administración. Las muestras fueron analizadas mediante la combinación de cromatografía líquida y espectrometría de masas. La vida media de eliminación obtenida fue de 0.42 ± 0.1 y 0.32 ± 0.17 h para la vía oral e intramuscular respectivamente.

Naidoo et al. (2008) concluyeron que teniendo en cuenta la vida media de eliminación tan corta que presenta el meloxicam en buitres, 10 semividas de eliminación para eliminar el 99% del meloxicam y la dosis máxima estimada a la que podrían exponerse al consumir carroñas (Swan et al., 2006b), la bioacumulación del meloxicam es muy improbable. Este hallazgo junto con la ausencia de intoxicaciones por meloxicam reportadas por Cuthbert et al. (2007) y los resultados de Swarup et al. (2007) que no detectaron cambios en las aves tras su administración, demuestran la seguridad del meloxicam respecto a los AINEs anteriormente presentados.

5.1.4. Ketoprofeno

Según el estudio anteriormente citado de Cuthbert et al. (2007), de un total de 20 aves necrófagas tratadas con ketoprofeno a dosis entre 1 y 7,7mg/kg no se reportó ningún caso de mortalidad, pero los autores apuntaron a la necesidad de evaluar en mayor profundidad la potencial toxicidad de este y otros AINEs.

Posteriormente, un ensayo llevado a cabo por Naidoo et al. (2010) sobre la toxicidad del ketoprofeno en 2 especies de buitres, *Gyps coprotheres* y *Gyps africanus*, ambas identificadas como sensibles al diclofenaco, registró mortalidad a dosis de 1,5 y 5mg/kg de peso del ave.

Para llevar a cabo el estudio se utilizaron animales no susceptibles de ser liberados, a los que se les administró ketoprofeno en dosis desde 0,5 hasta 5mg/kg, bien por vía oral o por la ingestión de carne de bovinos previamente tratados, siempre dentro de las dosis de tratamiento indicadas. Todos los buitres tratados con dosis entre 0,5 y 1,4mg/kg sobrevivieron, con ausencia de cambios comportamentales ni cambios en los parámetros hemáticos, mientras que 1 animal tratado a 1,5 mg/kg murió, al igual que 7 de los 11 buitres a los que se administró la dosis de 5mg/kg. Las lesiones observadas por Naidoo et al. (2010) fueron las mismas que las descritas en las intoxicaciones por diclofenaco.

Los autores concluyeron que la rápida eliminación del ketoprofeno en los animales de renta tratados, a diferencia del diclofenaco, hace que la probabilidad de intoxicación de las aves necrófagas a través del consumo de carroñas sea menor, pero la concentración de fármaco en riñón puede multiplicar hasta por 25 la concentración en tejido muscular, presentando 7,13mg/kg de media (Naidoo et al. 2010), por lo que el consumo de dichas partes de animales tratados poco tiempo previo a su muerte podrían suponer un riesgo real.

5.2. Intoxicaciones por barbitúricos

Una revisión llevada a cabo por Wells, Butterworth y Richards (2020) sobre casos de intoxicaciones secundarias por pentobarbital en carroñeros y animales de compañía entre 1967 y 2017, solamente reportó dos incidentes de intoxicación en buitres, ambos casos en Francia, afectando a buitres leonados. Se contabilizaron dentro de la categoría de comunicaciones orales, datando de los años 2000 y 2008 y afectando a 3 y 9 ejemplares respectivamente. No se disponen de más datos acerca de dichos casos en el estudio en cuestión.

En España, durante el periodo comprendido entre 1990 y 2007, se registraron 211 intoxicaciones en alimoches (*Neophron percnopterus*) en los que se vieron implicadas 294 aves de esta especie, que fueron estudiados por Hernández y Margalida (2009) con el objetivo de evaluar el impacto de la mortalidad por intoxicaciones en la población española de alimoche. El estudio mostró que de los 211 incidentes (en los cuales la media de animales afectados por incidente fue de 1,39), en 137 pudo determinarse la intencionalidad al tratarse de cebos envenenados. Sin embargo, de los eventos restantes solo 1 tuvo que ver con la intoxicación secundaria por medicamentos veterinarios, concretamente por pentobarbital sódico tras el consumo de una oveja previamente tratada, aunque se estima que el número de intoxicaciones indirectas podría ser mayor, ya que en 74 eventos (el 35,1% del total) no pudo identificarse el origen de la exposición. Sánchez-Barbudo et al. (2012) realizaron un informe acerca de la incidencia de intoxicaciones en fauna silvestre y doméstica en el periodo 2004-2010, notificando 4 casos de mortalidad en buitres por pentobarbital en Cataluña, pero correspondientes a envenenamientos con cebos preparados intencionalmente.

Posteriormente en 2016, en la Comunidad Valenciana se notificó un caso de posible intoxicación por pentobarbital sódico (García-Fernández et al., 2017) en una buitrera de buitre leonado, cuando a finales de noviembre un centro de recuperación de fauna de la Generalitat Valenciana recibió el aviso de que varios animales se encontraban enfermos. En un primer momento se remitieron 5 buitres con síntomas de inconsciencia, hipotermia y respiración superficial, que fueron tratados con fluidoterapia durante tres días y posteriormente alimentación oral, recuperándose todos ellos a los 10 días. Sin embargo, durante el ingreso de los ejemplares anteriores, a los 5 días se remitió otro buitre que murió a las 12h de su llegada. La necropsia del animal mostró depósitos blanquecinos en sacos aéreos, riñón, hígado y pericardio, por lo que ante la sospecha de una posible intoxicación tras el consumo de las cabras aportadas como alimentación suplementaria, se analizaron las muestras de sangre de los 6 animales, resultando todas ellas positivas a pentobarbital sódico. Este suceso en particular muestra un control insuficiente del estado sanitario de los animales aportados para alimentar a las necrófagas,

demostrando en 1 de los 6 animales que la exposición al pentobarbital puede suponer la muerte de las aves, cifra que pudo verse aumentada de no ser por el tratamiento intensivo llevado a cabo sobre los otros 5 ejemplares de buitre leonado.

Siguiendo la línea de Sánchez-Barbudo et al. (2012), Herrero-Villar et al. (2021) analizaron un total de 3210 muestras provenientes de casos de posibles intoxicaciones en fauna silvestre y animales domésticos en España entre 2004 y 2020. Según dicho estudio, solo 45 de las 1334 muertes confirmadas por intoxicación fueron debidas a barbitúricos, lo que representa el 3,4% del total. De los 45 animales, 31 correspondieron a buitres, siendo el buitre leonado (n=28) la especie más afectada, seguida del alimoche (n=2) y el buitre negro (n=1), todas ellas accidentales o sospechosas de ser accidentales. La concentración media de pentobarbital detectada en los buitres fue de 27,3 mg/kg en contenido gástrico y 38,1 mg/kg en hígado, indicativos de toxicidad aguda (Herrero-Villar et al. 2021).

En el citado estudio se calculó la exposición teórica estimada (ETE) al pentobarbital a partir de la concentración (80,9 mg/kg de media) detectada en el cadáver de una yegua involucrada en la intoxicación de 8 buitres y la ingesta máxima estimada para alimoche y buitre leonado. De esta forma Herrero-Villar et al. (2021) calcularon la ETE para el buitre leonado en 21,1 mg/kg de peso corporal y para el alimoche en 32,5 mg/kg. Los autores calcularon los TERs (Toxicity Exposure Ratio) para ambas especies según las ETEs obtenidas y teniendo en cuenta una LD₅₀ de 75mg/kg del *Agelaius phoeniceus* (tordo sargento), obteniendo 3,55 y 2,31 para buitre leonado y alimoche respectivamente. TERs menores a 10 son indicadores de riesgo, por lo que Herrero-Villar et al. (2021) concluyeron que la exposición al pentobarbital a través del consumo de carroñas de animales domésticos supone un riesgo real para las aves necrófagas.

Recientemente, en febrero de 2022, fue encontrado en Asturias el cadáver de un quebrantahuesos de 3 años con lesiones externas compatibles con electrocución, pero durante la necropsia se observaron lesiones indicativas de otras causas, por lo que se tomaron muestras de contenido gástrico e hígado que resultaron positivas a pentobarbital con concentraciones de 37.3 y 0.05 µg/g, respectivamente (Herrero-Villar et al., 2023). Aunque la causa de la muerte fue la electrocución, los autores del citado estudio consideran que el pentobarbital pudo alterar el equilibrio y los reflejos del ave propiciando su colisión con el tendido eléctrico ya que calcularon una ingesta estimada de pentobarbital de 3,2 mg/kg, por debajo de la LD₅₀ empleada por Herrero-Villar et al. (2021).

Las lesiones observadas fueron edema y hemorragias pulmonares, junto con una marcada congestión de hígado, páncreas, bazo, riñones e intestino (Fig. 8), compatibles con las descritas

previamente por Herrero-Villar et al. (2021). Las pruebas de detección de virus fueron negativas, al igual que los análisis para químicos potencialmente tóxicos.

Aunque la alimentación del quebrantahuesos se basa en los huesos de ungulados, fármacos con elevado volumen de distribución como el pentobarbital pueden alcanzar niveles en médula ósea similares a la sangre u otros tejidos, por lo que Herrero-Villar et al. (2023) plantean que esta pueda ser la vía de exposición para el quebrantahuesos y consideran que puede suponer un riesgo para la población española de esta especie.



Figura 8. Hígado (a) y riñón (d) congestivos. Extraído de Herrero-Villar et al. (2023).

5.3. Toxicidad de los antiparasitarios

Dentro de los diferentes fármacos utilizados como antiparasitarios en el ganado, un estudio llevado a cabo sobre un total de 486 posibles casos de intoxicación en necrófagas en el área pirenaica, registrados entre 2004 y 2013, identificó 4 casos relacionados con antiparasitarios externos, 3 por dimpilato y 1 por permetrina, todos ellos en quebrantahuesos (Mateo et al., 2015).

Uno de los quebrantahuesos muertos presentó concentraciones de 12 ng/g de dimpilato en contenido gástrico, mientras que en el contenido gástrico de otro se detectaron 56 ng/g de permetrina. En los otros dos incidentes de esta tipología, se detectaron 48,5 ng/g de dimpilato en una muestra de patas de cordero relacionadas con un caso y 28,5 ng/g en una muestra de heces del nido del otro caso.

Con el objetivo de evaluar el riesgo de exposición a los antiparasitarios externos en el quebrantahuesos, Mateo et al. (2015) recogieron un total de 24 muestras de patas de cerdo procedentes de matadero y 126 muestras de patas de cordero, 24 procedentes de puntos de alimentación suplementaria y 102 de matadero, ya que son el principal alimento administrado a los quebrantahuesos. Únicamente se detectaron dichos fármacos en las patas de cordero, de las cuales el 71,4% mostraron residuos, siendo el dimpilato el más habitual (64,3%).

A partir de las concentraciones de dimpilato obtenidas en las muestras de patas de cordero y teniendo en cuenta la ingesta diaria de los quebrantahuesos, Mateo et al. (2015) calcularon el TER para el dimpilato, obteniendo 35,1 de media, lo que supone un riesgo bajo de intoxicación aguda teniendo en cuenta el valor de 10 que se toma como referencia, aunque para las concentraciones máximas detectadas en las patas se calculó un TER de 6,7.

Sin embargo, los autores consideraron que teniendo en cuenta que dosis equivalentes al 5% de la LD₅₀ en organofosforados, como es el caso del dimpilato, pueden suponer efectos inhibitorios en la AChE (acetilcolinesterasa) y en la termorregulación, el riesgo de este fármaco en la termorregulación del quebrantahuesos podría ser crítico, especialmente en los juveniles que no son 100% homeotermos. Además, remarcaron la necesidad de posteriores estudios sobre los efectos crónicos de la exposición a organofosforados en las aves necrófagas.

5.4. Toxicidad de los antibióticos

Un estudio llevado a cabo por Blanco et al. (2016) mostró la presencia de residuos de fluoroquinolonas en el plasma de juveniles (n=25) de buitre leonado, tras evaluar varias poblaciones del centro de España, concretamente en Ávila y Segovia. Se detectaron residuos de fluoroquinolonas (marbofloxacino, enrofloxacino y su metabolito ciprofloxacino) en el 92% de los ejemplares muestreados (n=23), lo que supone que los juveniles se vieron expuestos a los antibióticos a lo largo de su crianza. Las concentraciones detectadas fueron desde 20 µg/L para el enrofloxacino hasta 150 µg/L para el marbofloxacino, mediante cromatografía líquida de alta resolución.

Posteriormente, un estudio de Casas-Díaz et al. (2016) tuvo como objetivo detectar residuos de quinolonas en el plasma de buitres leonados adultos, así como cuantificar dichos residuos. Para ello, capturaron un total de 106 buitres entre 2011 y 2012 en dos diferentes puntos de alimentación suplementaria de Navarra y Cataluña. La dieta aportada en el PAS de Navarra se basaba en animales procedentes de explotaciones autorizadas cercanas, mientras que en Cataluña correspondía con casquería y cadáveres de cerdos de matadero.

Mediante cromatografía líquida de alta resolución (HPLC) los autores detectaron enrofloxacino en el plasma del 67,2% de los individuos muestreados en Cataluña y ciprofloxacino en el 27,9%, mientras que detectaron para la población de Navarra enrofloxacino en el 64,4% de los individuos y ciprofloxacino en el 40%.

La mayoría de las muestras positivas tuvieron valores próximos al límite de detección inferior y solamente se pudo cuantificar las concentraciones en el 15% de ellas, siendo la máxima obtenida de 0.4 µg/mL, por lo que Casas-Díaz et al. (2016) concluyeron que no podían tener efectos

tóxicos en las aves, teniendo en cuenta que el enrofloxacin presenta además un amplio margen de seguridad. Sin embargo, apuntaron que la detección de antimicrobianos en el plasma de buitres ya es una evidencia del acceso de los mismos a cadáveres de animales medicados, recalcando la necesidad de realizar estudios sobre la posible transmisión de resistencias a antibióticos por estas aves.

Como continuación del estudio de Blanco et al. (2016), otro estudio (Blanco et al., 2017) abordó la detección de fluoroquinolonas en dos especies distintas, buitre negro y alimoche, en la misma área de estudio (Ávila y Segovia). En dicho estudio se detectaron fluoroquinolonas en el 100% (n=14) de los juveniles de buitre negro muestreados, con concentraciones desde 33,2 µg/L hasta 132,7 µg/L, mientras que se detectaron en el 44% (n=16) de los juveniles de alimoche, con concentraciones desde 11,5 µg/L hasta 55,9 µg/L. Los autores relacionaron las diferencias entre especies con sus diferentes hábitos alimentarios, ya que los alimoches dependen mucho más (42%) de los cadáveres de fauna silvestre que los buitres negros (23%), de acuerdo a los restos encontrados en 1374 nidos.

Para evaluar la exposición de las necrófagas a un mayor rango de antibióticos, un estudio llevado a cabo por Gómez-Ramírez et al. (2018) desarrolló un método de detección múltiple de antibióticos en cadáveres de animales de renta mediante la modificación de anteriores métodos utilizados para el análisis simultáneo de múltiples fármacos. De esta forma, combinaron la cromatografía líquida de alta resolución con la espectrometría de masas para analizar un total de 11 antibióticos en cada muestra, posibilitando la detección en concentraciones muy bajas de los mismos. Para ello utilizaron 87 muestras de hígado, músculo y riñón procedentes de cadáveres de ovejas y cabras de PAS del sureste de Portugal próximos a la frontera con España. Los análisis mostraron presencia de antibióticos en el 29% de las carcasas muestreadas, siendo la oxitetraciclina y el trimetoprim los más habituales (13,8% ambos), demostrando la efectividad del método, por lo que Gómez-Ramírez et al. (2018) lo propusieron como opción para posteriores estimaciones del riesgo de exposición a los antibióticos, aunque al igual que Casas-Díaz et al. (2016) descartaron la posibilidad de intoxicaciones agudas.

Recientemente, un estudio llevado a cabo por Suárez-Pérez et al. (2023) ha evaluado las resistencias antimicrobianas en la población canaria de alimoche. Para ello, obtuvieron 47 muestras a nivel de la cloaca de 23 ejemplares juveniles. De las diferentes bacterias identificadas, se aislaron 13 *E.coli* y 4 *Proteus* multirresistentes. Los autores concluyeron que la identificación de bacterias multirresistentes en juveniles de alimoche puede suponer que las necrófagas actúen como reservorio de dichos microorganismos, aunque es difícil identificar el origen del contacto con los residuos de antibióticos, ya que puede producirse mediante el

contacto con agua o desechos entre otros y no necesariamente a través del consumo de carroñas de animales de producción.

6. CONCLUSIONES/CONCLUSIONS

CONCLUSIONES

- La mayor incidencia de intoxicaciones por medicamentos de uso veterinario en las 4 especies de buitres presentes en España está relacionada con el uso de pentobarbital sódico, sin embargo, la mayoría son debidas a envenenamientos, siendo la frecuencia de intoxicaciones secundarias no intencionadas muy baja. Los animales eutanasiados con dicho principio activo no deberían servir como alimento para las necrófagas, por lo que las intoxicaciones secundarias se relacionan con la inadecuada gestión de los cadáveres.
- Al contrario de las estimaciones de riesgo realizadas como consecuencia de la autorización del diclofenaco para su uso veterinario en España, el número de eventos registrados ha sido mucho menor, ya que solo se ha registrado un caso. Únicamente se ha registrado otro evento relacionado con la exposición a AINEs, asociado al flunixin.
- Las diferencias poblacionales existentes entre las diferentes especies de buitres en España suponen que las intoxicaciones en especies con menor número de individuos (quebrantahuesos y alimoche) tengan mayores consecuencias, con parámetros reproductivos muy bajos que suponen una recuperación a largo plazo.
- El sistema de gestión de la alimentación suplementaria en España reduce en gran medida la exposición de las aves necrófagas a los medicamentos de uso veterinario respecto a regiones con normativa menos desarrollada, aunque no la excluye, como se ha comprobado en los diferentes estudios relativos a la exposición a medicamentos de uso veterinario que demuestran diferentes niveles de residuos en el plasma de las aves.
- La toxicidad crónica de los cuatro grupos de fármacos abarcados requiere de un mayor estudio, especialmente en el caso de los antibióticos y antiparasitarios externos que presentan un menor riesgo de intoxicación aguda.
- Se requiere mayor investigación respecto al papel de las aves necrófagas como vectores de microorganismos resistentes a antimicrobianos, ya que podría tener repercusiones a nivel de salud global.

CONCLUSIONS

- The highest incidence of poisoning by veterinary pharmaceuticals in the 4 vulture species present in Spain is related to the use of sodium pentobarbital, however, most of

the events are intentional, with the frequency of unintentional secondary poisoning being very low. Animals euthanized with this drug shouldn't be used to feed avian scavengers, so secondary poisoning events are related to inadequate management of carcasses.

- In contrast with the risk assessments made as a result of the authorization of diclofenac for veterinary use in Spain, the number of intoxication events registered has been much lower, since only one case has been registered. Only another event related to exposure to NSAIDs has been recorded, associated with flunixin.
- The existing population differences between the different species of vultures in Spain lead to more severe consequences of that poisoning in species with fewer individuals (bearded vultures and egyptian vultures), with very low reproductive parameters that cause a long-term recovery.
- The supplementary feeding management system in Spain greatly reduces the exposure of avian scavengers to veterinary pharmaceuticals in comparison to regions with less strong regulations, although it does not exclude it as it has been verified in different studies in relation to exposure to veterinary pharmaceuticals, showing high levels of residues in the plasma of vultures.
- Chronic toxicity of the four groups of drugs covered here requires further study, especially in the case of antibiotics and external antiparasitics that present a lower risk of acute poisoning.
- Further research is required regarding the role of avian scavengers as vectors of antimicrobial resistant microorganisms, since it could have consequences in animal and also human health.

7. VALORACIÓN PERSONAL

La realización de este trabajo me ha permitido profundizar en las principales amenazas actuales que afectan a los buitres en España y por ende en la población europea, concretamente en la repercusión de los medicamentos de uso veterinario cuya gestión es un tema de gran importancia que nos implica directamente a nivel profesional.

Viviendo en una zona próxima a muladares y con avistamiento diario de buitres, siempre me han resultado interesantes estas aves, así como su relación directa con la ganadería, además de su papel medioambiental. He podido vivir en primera persona el desplazamiento de los buitres que habitaban en las proximidades de mi pueblo hacia otras zonas, como consecuencia del cese

de la alimentación suplementaria, propiciado también por la desaparición paulatina de la ganadería extensiva y el pastoreo.

La revisión aquí presentada me ha permitido comprobar la sensibilidad de las aves necrófagas a los diferentes medicamentos de uso veterinario y las graves consecuencias que ha tenido la exposición a los mismos en otras regiones. Además, he podido profundizar paso a paso en la metodología utilizada por los diferentes autores para realizar sus estudios, junto con su interpretación de resultados, relacionando unos estudios con otros.

Considero que mediante la realización de este trabajo he podido mejorar mis habilidades en cuanto a búsqueda de bibliografía, citación y redacción de las diferentes fuentes, comprobando similitudes y diferencias entre ellas.

Por último, me gustaría dar las gracias a mi directora Natalia Guillén por todo su tiempo invertido en aconsejarme y ayudarme a sacar adelante este trabajo.

8. BIBLIOGRAFÍA

Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios y Ministerio de Agricultura, Alimentación y Medio Ambiente, 2014. *Análisis de riesgo de uso de medicamentos veterinarios con diclofenaco sobre las poblaciones de buitres en España: Recomendaciones de actuación y escenarios potenciales de afección.*

Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (2021a). CIMAVET. Disponible en: https://cimavet.aemps.es/cimavet/pdfs/es/ft/3387+ESP/FT_3387+ESP.pdf [Consultado 25-08-2023]

Agencia Española de Medicamentos y productos Sanitarios (2021b). CIMAVET. Disponible en: https://cimavet.aemps.es/cimavet/pdfs/es/ft/978+ESP/FT_978+ESP.pdf [Consultado 25-08-2023]

Agencia Española de Medicamentos y productos Sanitarios (2022). CIMAVET. Disponible en: https://cimavet.aemps.es/cimavet/pdfs/es/ft/2156+ESP/FT_2156+ESP.pdf [Consultado 25-08-2023]

Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (2023a). CIMAVET. Disponible en: https://cimavet.aemps.es/cimavet/pdfs/es/ft/2760+ESP/FT_2760+ESP.pdf [Consultado 25-08-2023]

Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (2023b). CIMAVET. Disponible en: https://cimavet.aemps.es/cimavet/pdfs/es/ft/2344+ESP/FT_2344+ESP.pdf [Consultado 25-08-2023]

BirdLife International (2021a). *Aegypius monachus (Europe assessment). The IUCN Red List of Threatened Species* 2021: e.T22695231A166296768.
<https://dx.doi.org/10.2305/IUCN.UK.2021-3.RLTS.T22695231A166296768.en>. [Consultado 18-08-2023]

BirdLife International (2021b). *Gypaetus barbatus. The IUCN Red List of Threatened Species* 2021: e.T22695174A154813652.
<https://dx.doi.org/10.2305/IUCN.UK.2021-3.RLTS.T22695174A154813652.en>. [Consultado 18-08-2023]

BirdLife International (2021c). *Gyps fulvus (Europe assessment). The IUCN Red List of Threatened Species* 2021: e.T22695219A166296259.
<https://dx.doi.org/10.2305/IUCN.UK.2021-3.RLTS.T22695219A166296259.en>. [Consultado 18-08-2023]

BirdLife International. 2021d. *Neophron percnopterus. The IUCN Red List of Threatened Species* 2021: e.T22695180A205187871.
<https://dx.doi.org/10.2305/IUCN.UK.2021-3.RLTS.T22695180A205187871.en>. [Consultado 18-08-2023]

Blanco, G., Junza, A. y Barrón, D. (2017). Food safety in scavenger conservation: Diet-associated exposure to livestock pharmaceuticals and opportunist mycoses in threatened Cinereous and Egyptian vultures. *Ecotoxicology and Environmental Safety*, 135, 292–301.
<https://doi.org/10.1016/J.ECOENV.2016.10.009>

Blanco, G., Junza, A., Segarra, D., Barbosa, J. y Barrón, D. (2016). Wildlife contamination with fluoroquinolones from livestock: Widespread occurrence of enrofloxacin and marbofloxacin in vultures. *Chemosphere*, 144, 1536–1543.
<https://doi.org/10.1016/J.CHEMOSPHERE.2015.10.045>

Casas-Díaz, E., Cristòfol, C., Cuenca, R., Agustí, S., Carneiro, M., Marco, I., Lavín, S. y Margalida, A. (2016). Determination of fluoroquinolone antibiotic residues in the plasma of Eurasian griffon vultures (*Gyps fulvus*) in Spain. *Science of the Total Environment*, 557–558, 620–626. <https://doi.org/10.1016/j.scitotenv.2016.03.083>

Committee for Medicinal Products for Veterinary use (CVMP) y Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP). (2019). *Categorisation of antibiotics in the European Union*. www.ema.europa.eu/contact

Cuthbert, R., Parry-Jones, J., Green, R. E. y Pain, D. J. (2007). NSAIDs and scavenging birds: Potential impacts beyond Asia's critically endangered vultures. *Biology Letters*, 3(1), 90–94. <https://doi.org/10.1098/rsbl.2006.0554>

Del Moral, J. C. (2017). *El buitre negro en España, población reproductora en 2017 y método de censo*. SEO/BirdLife. Disponible en: <https://www.seo.org/boletin/seguimiento/censos/45%20buitre%20negro/pdf/SEO%2045%20Buitre%20negro.pdf> [Consultado 13-02-2023]

Del Moral, J. C. (2020). *El alimoche común en España. Población reproductora en 2018 y método de censo*. SEO/BirdLife. <https://doi.org/10.31170/0067>

Del Moral, J. C. y Molina, B. (2019). *El buitre leonado en España, población reproductora en 2018 y método de censo*. SEO/BirdLife. <https://doi.org/10.31170/0066>

European Medicines Agency (1995a). EMA. Disponible en: https://www.ema.europa.eu/en/documents/mrl-report/ketoprofen-summary-report-committee-veterinary-medicinal-products_en.pdf [Consultado 25-08-2023]

European Medicines Agency (1995b). EMA. Disponible en: https://www.ema.europa.eu/en/documents/mrl-report/diazinon-diampylate-summary-report-committee-veterinary-medicinal-products_en.pdf [Consultado 25-08-2023]

European Medicines Agency (1999a). EMA. Disponible en: https://www.ema.europa.eu/en/documents/mrl-report/flunixin-summary-report-1-committee-veterinary-medicinal-products_en.pdf [Consultado 25-08-2023]

European Medicines Agency (1999b). EMA. Disponible en: https://www.ema.europa.eu/en/documents/mrl-report/meloxicam-summary-report-2-committee-veterinary-medicinal-products_en.pdf [Consultado 25-08-2023]

European Medicines Agency (2016) EMA. Disponible en: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/emdocam-epar-product-information_es.pdf [Consultado 25-08-2023]

Fernández-Gómez, L., Cortés-Avizanda, A., Arrondo, E., García-Alfonso, M., Ceballos, O., Montelío, E. y Donázar, J.A. (2022). 'Vultures feeding on the dark side: current sanitary regulations may not be enough', *Bird Conservation International*, 32(4), pp. 590–608. <https://doi.org/10.1017/S0959270921000575>.

García-Fernández, A. J., María-Mojica, P., Navas, I. y González-Franco, J. A. (2017). Intoxicación por pentobarbital sódico en buitres leonados (*Gyps fulvus*) en una buitrera tras el consumo de carne de cabra doméstica. *Revista de Toxicología*, 34(1), 28. Disponible en: http://rev.aetox.es/wp/wp-content/uploads/2017/07/Revista-de-Toxicolog%C3%ADa-34.1_.pdf [Consultado 23-04-2023].

Gómez-Ramírez, P., Jiménez-Montalbán, P. J., Delgado, D., Martínez-López, E., María-Mojica, P., Godino, A. y García-Fernández, A. J. (2018). Development of a QuEChERS method for simultaneous analysis of antibiotics in carcasses for supplementary feeding of endangered vultures. *Science of the Total Environment*, 626, 319–327. <https://doi.org/10.1016/j.scitotenv.2018.01.060>

Green, R. E., Donázar, J. A., Sánchez-Zapata, J. A. y Margalida, A. (2016). Potential threat to Eurasian griffon vultures in Spain from veterinary use of the drug diclofenac. *Journal of Applied Ecology*, 53(4), 993–1003. <https://doi.org/10.1111/1365-2664.12663>

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. *Journal of Applied Ecology*, 41(5), 793–800. <https://doi.org/10.1111/j.0021-8901.2004.00954.x>

Hernández, M. y Margalida, A. (2009). Poison-related mortality effects in the endangered Egyptian vulture (*Neophron percnopterus*) population in Spain. *European Journal of Wildlife Research*, 55(4), 415–423. <https://doi.org/10.1007/s10344-009-0255-6>

Herrero-Villar, M., Delepouille, É., Suárez-Regalado, L., Solano-Manrique, C., Juan-Sallés, C., Iglesias-Lebrija, J. J., Camarero, P. R., González, F., Álvarez, E. y Mateo, R. (2021). First diclofenac intoxication in a wild avian scavenger in Europe. *Science of the Total Environment*, 782. <https://doi.org/10.1016/j.scitotenv.2021.146890>

Herrero-Villar, M., Sánchez-Barbudo, I., Cardona-Cabrera, T., Höfle, U., Sánchez-Cano, A., Baguena, G. y Mateo, R. (2023). Pentobarbital intoxication as a potential underlying cause for electrocution in a bearded vulture. *Veterinary Research Communications*. <https://doi.org/10.1007/s11259-023-10093-2>

Herrero-Villar, M., Sánchez-Barbudo, I. S., Camarero, P. R., Taggart, M. A. y Mateo, R. (2021). Increasing incidence of barbiturate intoxication in avian scavengers and mammals in Spain. *Environmental Pollution*, 284. <https://doi.org/10.1016/j.envpol.2021.117452>

Herrero-Villar, M., Taggart, M.A. y Mateo, R. (2023) 'Medicated livestock carcasses and landfill sites: Sources of highly toxic veterinary pharmaceuticals and caffeine for avian scavengers', *Journal of Hazardous Materials*, 459. <https://doi.org/10.1016/j.jhazmat.2023.132195>.

Herrero-Villar, M., Velarde, R., Camarero, P. R., Taggart, M. A., Bandeira, V., Fonseca, C., Marco, I. y Mateo, R. (2020). NSAIDs detected in Iberian avian scavengers and carrion after diclofenac registration for veterinary use in Spain. *Environmental Pollution*, 266, 115157. <https://doi.org/10.1016/J.ENVPOL.2020.115157>

Leary, S.L. y American Veterinary Medical Association. (2020). *AVMA guidelines for the euthanasia of animals : 2020 edition*.

Disponible en: <https://www.avma.org/sites/default/files/2020-02/Guidelines-on-Euthanasia-2020.pdf> [Consultado 25-08-2023]

Margalida, A. y Martínez, J. M. (2020). *El quebrantahuesos en España, población reproductora en 2018 y método de censo*. Instituto de Investigación en Recursos Cinegéticos (IREC). Disponible en: <https://www.irec.es/divulgacion-cientifica/monografia-el-quebrantahuesos-en-espana-poblacion-reproductora-en-2018-y-metodo-de-censo/> [Consultado 13-02-2023].

Mateo, R., Sánchez-Barbudo, I. S., Camarero, P. R. y Martínez, J. M. (2015). Risk assessment of bearded vulture (*Gypaetus barbatus*) exposure to topical antiparasitics used in livestock within an ecotoxicovigilance framework. *Science of the Total Environment*, 536, 704–712. <https://doi.org/10.1016/j.scitotenv.2015.07.109>

Naidoo, V., Wolter, K., Cromarty, A. D., Bartels, P., Bekker, L., McGaw, L., Taggart, M. A., Cuthbert, R. y Swan, G. E. (2008). The pharmacokinetics of meloxicam in vultures. *Journal of Veterinary Pharmacology and Therapeutics*, 31(2), 128–134. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2885.2007.00923.x>

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. *Biology Letters*, 6(3), 339–341. <https://doi.org/10.1098/rsbl.2009.0818>

National Center for Biotechnology Information (2023a). PubChem. Disponible en: <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/Diclofenac> [Consultado 24-08-2023]

National Center for Biotechnology Information (2023b). PubChem. Disponible en: <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/Ketoprofen> [Consultado 25-08-2023]

National Center for Biotechnology Information (2023c). PubChem. Disponible en: <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/Pentobarbital>. [Consultado 24-08-2023]

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. I., Arshad, M., Mahmood, S., Ali, A. y Khan, A. A. (2004). Diclofenac residues as the cause of vulture population decline in Pakistan. *Nature*, 427(6975), 630–633. <https://doi.org/10.1038/nature02317>

Sánchez-Barbudo, I. S., Camarero, P. R. y Mateo, R. (2012). Intoxicaciones intencionadas y accidentales de fauna silvestre y doméstica en España: diferencias entre Comunidades Autónomas. *Revista de Toxicología*, 29(1), 20–28. Disponible en: <https://www.redalyc.org/pdf/919/91925068006.pdf> [Consultado 26-03-2023]

SEO/BirdLife (López-Jiménez, N. Ed). 2021. Libro Rojo de las aves de España. Disponible en: https://seo.org/wp-content/uploads/2022/09/Libro-Rojo-web-3_01.pdf [Consultado 18-08-2023]

Suárez-Pérez, A., Corbera, J. A., González-Martín, M. y Tejedor-Junco, M. T. (2023). Antimicrobial resistance patterns of bacteria isolated from chicks of Canarian Egyptian vultures (*Neophron percnopterus majorensis*): A “one health” problem? *Comparative Immunology, Microbiology and Infectious Diseases*, 92. <https://doi.org/10.1016/j.cimid.2022.101925>

Swan, G. E., 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. (2006a). Toxicity of diclofenac to Gyps vultures. *Biology Letters*, 2(2), 279–282. <https://doi.org/10.1098/rsbl.2005.0425>

Swan, G., Naidoo, V., Cuthbert, R., Green, R. E., Pain, D. J., Swarup, D., Prakash, V., Taggart, M., Bekker, L., Das, D., Diekmann, J., Diekmann, M., Killian, E., Meharg, A., Patra, R. C., Saini, M. y Wolter, K. (2006b). Removing the threat of diclofenac to critically endangered Asian vultures. *PLoS Biology*, 4(3), 0395–0402. <https://doi.org/10.1371/journal.pbio.0040066>

Swarup, D., Patra, R. C., Prakash, V., Cuthbert, R., Das, D., Avari, P., Pain, D. J., Green, R. E., Sharma, A. K., Saini, M., Das, D. y Taggart, M. (2007). Safety of meloxicam to critically endangered Gyps vultures and other scavenging birds in India. *Animal Conservation*, 10(2), 192–198. <https://doi.org/10.1111/j.1469-1795.2006.00086.x>

Wells, K., Butterworth, A. y Richards, N. (2020). *A review of secondary pentobarbital poisoning in scavenging wildlife, companion animals and captive carnivores.*

Disponible en: <https://journals.flvc.org/JVFS/article/view/128307> [Consultado 26-03-2023]

Zorrilla, I., Martinez, R., Taggart, M. A. y Richards, N. (2015). Suspected flunixin poisoning of a wild Eurasian Griffon Vulture from Spain. *Conservation Biology*, 29(2), 587–592.
<https://doi.org/10.1111/cobi.12417>