

# Problematiche di sanità veterinaria inerenti i trattamenti farmacologici

## Tossicità dei residui di farmaci per gli avvoltoi

Rosario Fico, Alessia Mariacher

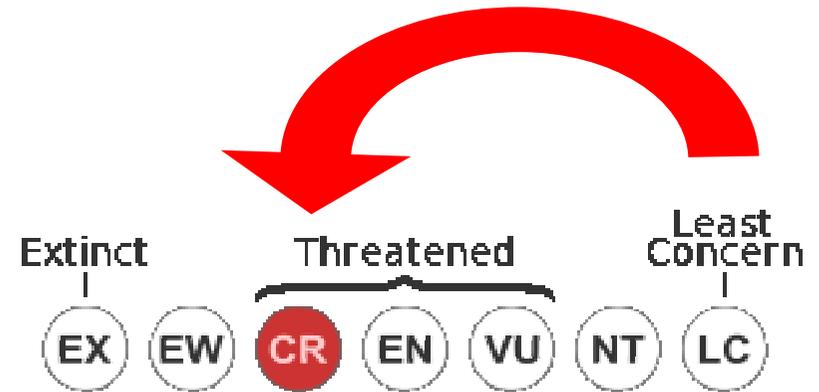
Centro di Referenza Nazionale per la Medicina  
Forense Veterinaria  
Istituto Zooprofilattico delle Regioni Lazio e Toscana,  
Sezione di Grosseto



# Di cosa parleremo

- Rischi per gli avvoltoi derivanti dal consumo di carni contenenti residui di farmaci
- Il caso Diclofenac: cosa è successo in Asia, e le implicazioni per la conservazione degli avvoltoi in Italia

# Il caso nel subcontinente indiano...



## ... risultati delle indagini:

Necroscopie: gotta viscerale (85% dei casi)

Istologia: insufficienza renale acuta

Esclusione cause note: metalli pesanti, tossici (pesticidi), malattie infettive

Nuova ipotesi: fonte alimentare?



**DICLOFENAC**

# Come agisce il diclofenac

- FANS / AINS
- broncopolmoniti, mastiti, metriti e patologie dell'apparato muscolo-scheletrico (zoppie)
- effetti collaterali noti dei FANS:  
gastroenterici + renali
- ... e in Gyps?

# Tossicità del diclofenac

- Alimentazione su carcasse contenenti residui di diclofenac → Assorbimento →
- Alterazione della perfusione renale → Ischemia →

- Necrosi tubulare acuta → Interruzione delle funzioni dei tubuli, in particolare dell'escrezione di acido urico →
- Deposito di fini cristalli di urati all'interno dei tubuli → Iperuricemia → Saturazione e precipitazione →
- Deposito di urati sulla superficie e nel parenchima degli organi → Gotta viscerale

# Altre specie, altri FANS

- *Aegyptius monachus*
  - *Aquila nipalensis*
  - Altre specie (anche non necrofagi)
  
  - *Cathartes aura*  
invece...
- **Carprofen**
  - **Flunixin-meglumine**
  - Ibuprofene
  - Fenilbutazone
  - Ketoprofene

# E in Europa...?

- 4 specie di avvoltoi nella lista rossa IUCN
- Diclofenac: autorizzazione all'immissione in commercio in Italia da metà anni 90; in Spagna ingresso sul mercato nel 2013



## **ITALIA - 2010**

bovini, suini e  
cavalli non dpa



## **SPAGNA - 2013**

bovini, suini e  
cavalli non dpa

In Italia sono anche registrati per uso zootecnico:

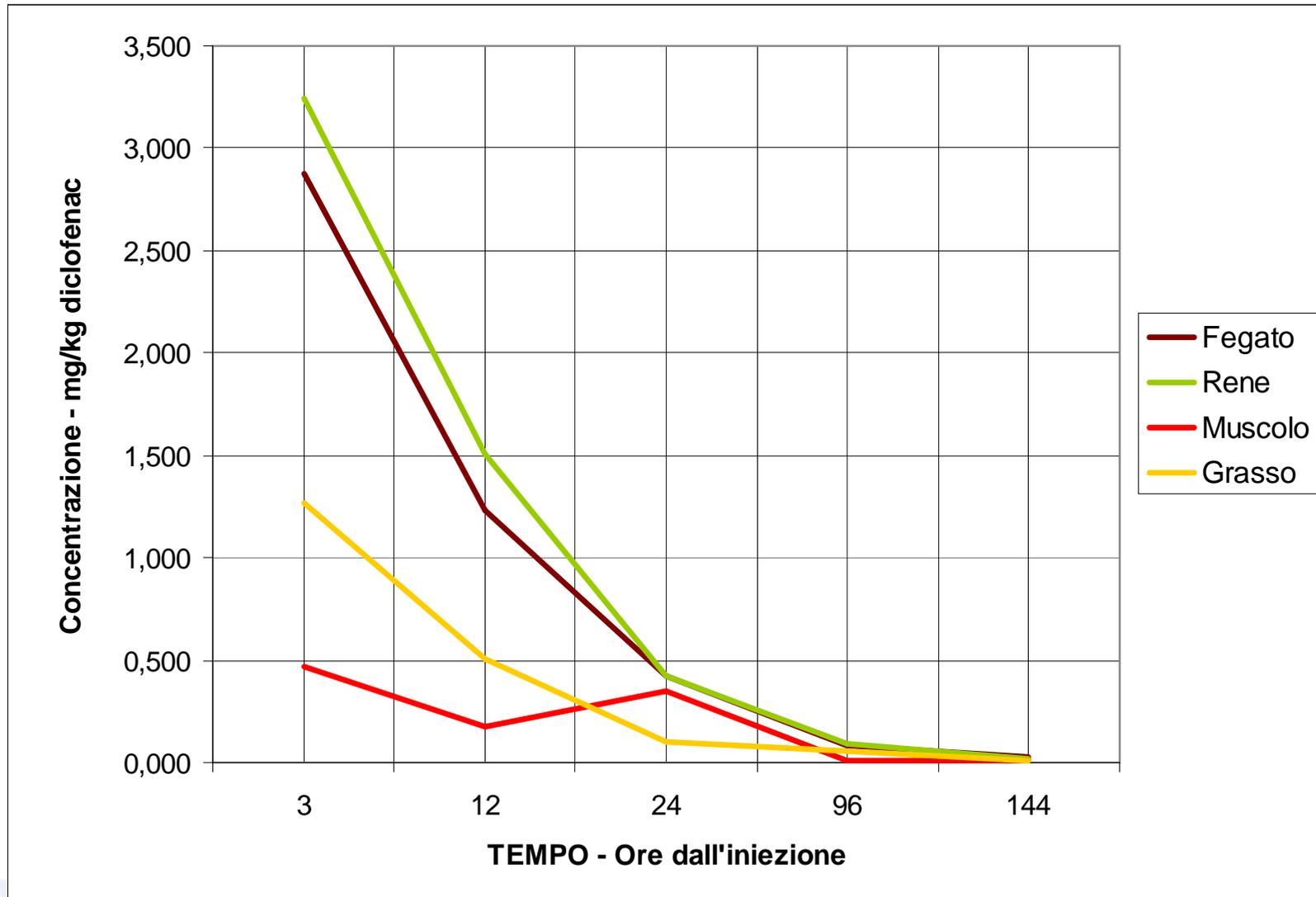
- 3 prodotti contenenti flunixin meglumine,
- 2 con carprofen
- 3 con fenilbutazone
- 9 con ketoprofene

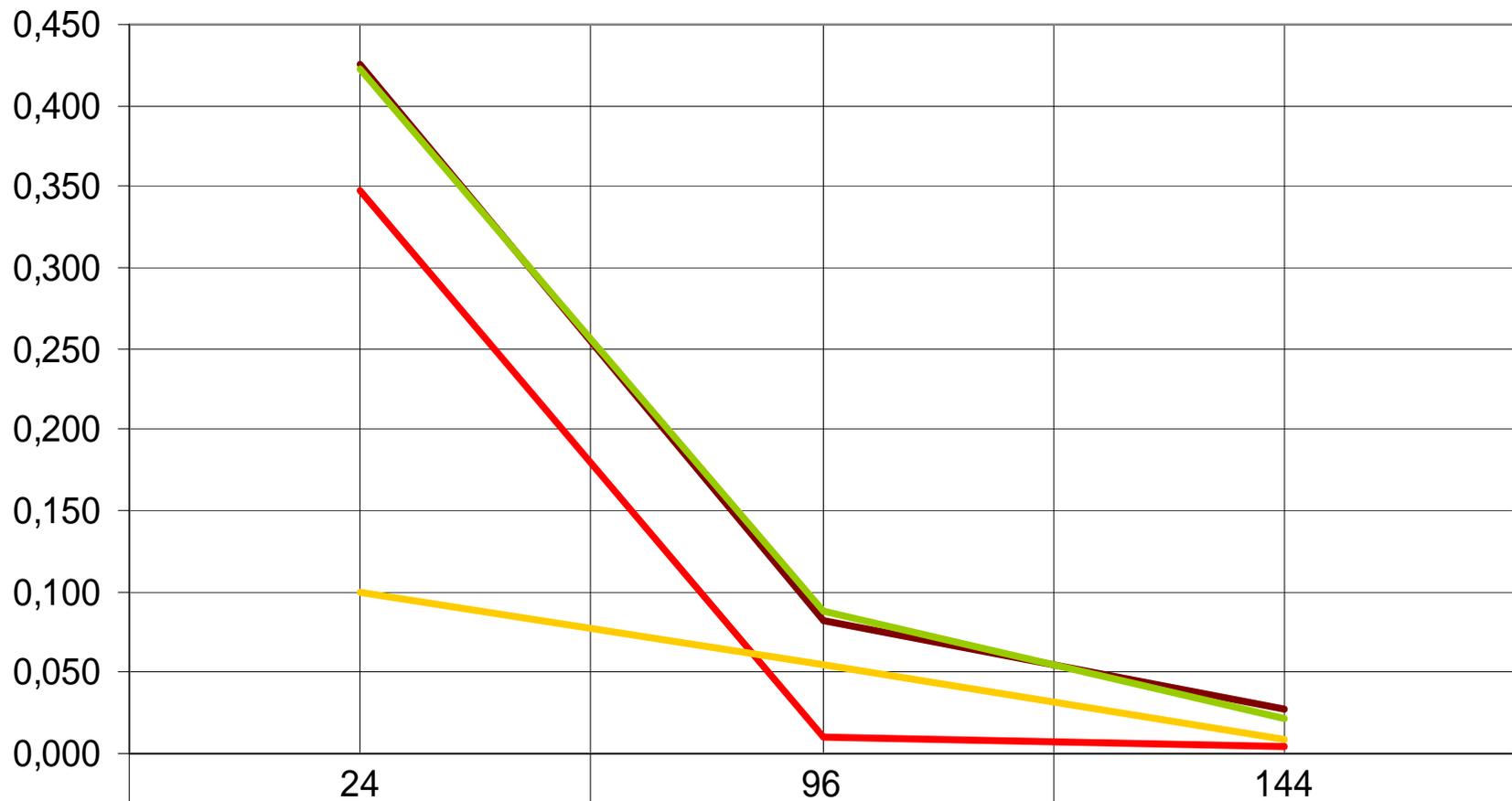
# I Residui

- Iniezione IM
- Rapido assorbimento  
(picco plasmatico: 1-2 h)
- Distribuzione
- Fegato e Reni +++



# Deplezione dei residui – tessuti bovini





 Fegato	0,426	0,082	0,027
 Rene	0,423	0,088	0,021
 Muscolo	0,347	0,010	0,005
 Grasso	0,100	0,055	0,009

# Dose letale per gli avvoltoi

**DL50** = 0,098-0,225 mg/kg (98-225 µg/kg)

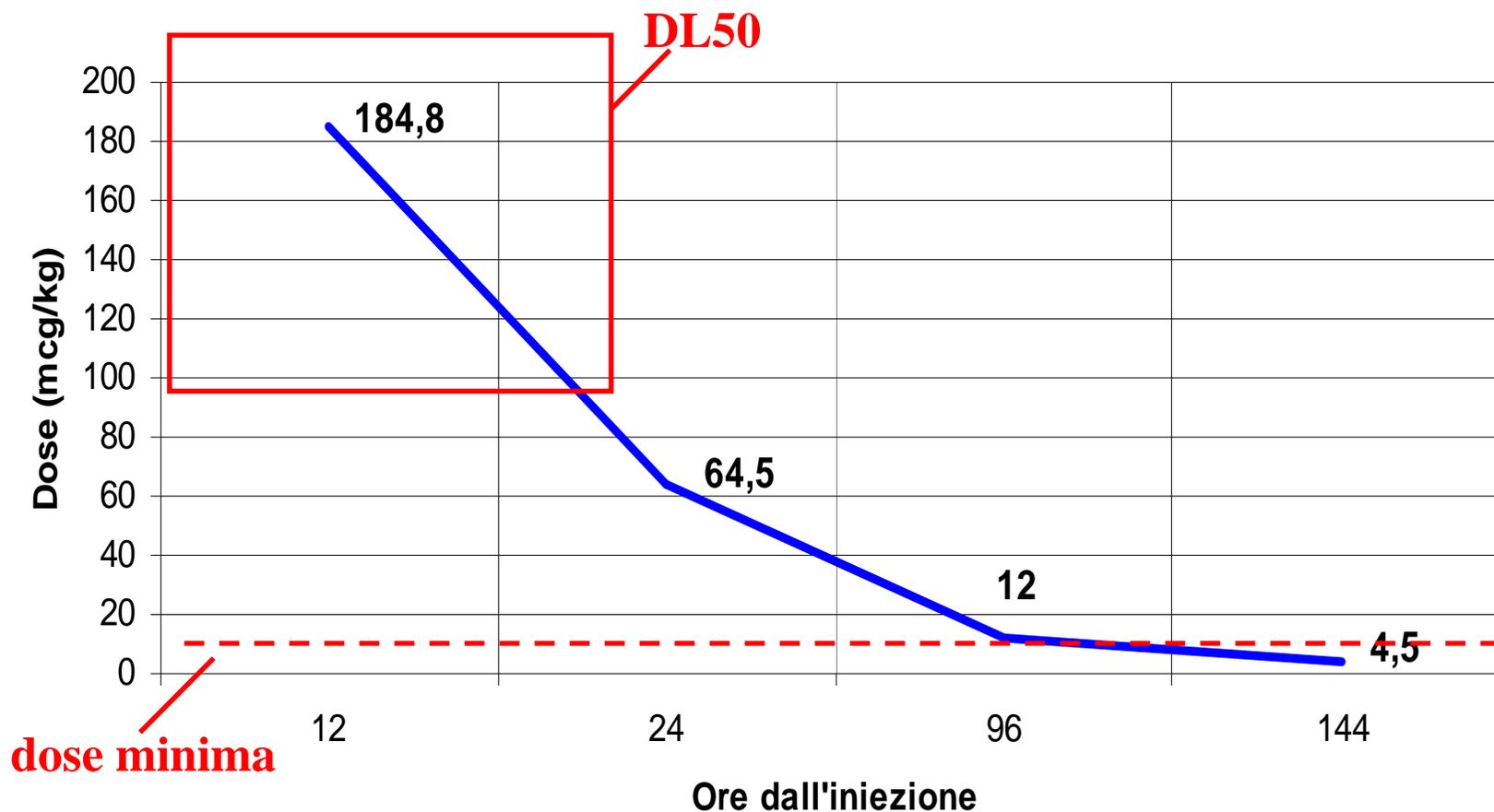
**Dose minima** = 0,007 mg/kg (7 µg/kg)

- peso avvoltoio
- tipo e quantità di cibo
- concentrazione diclofenac



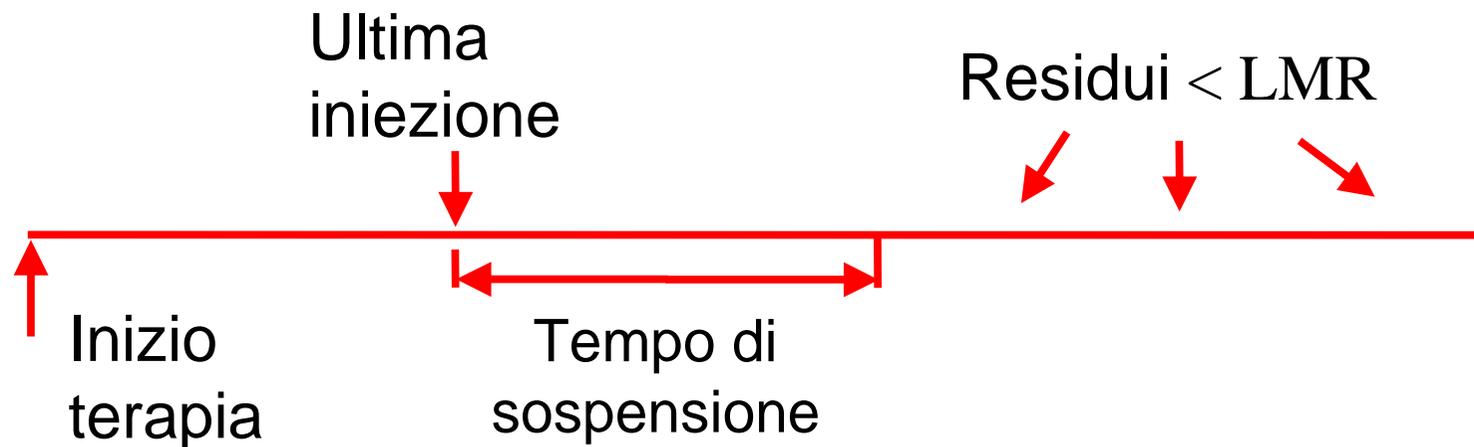
## ESEMPIO:

1 avvoltoio del peso di 8 Kg mangia 1,2 Kg di visceri di un bovino morto dopo l'iniezione....



# Strumenti di controllo sulla presenza di residui nelle carni

- Valore massimo di residuo (LMR)
- Tempi di sospensione
- Piano Nazionale Residui (PNR)



REGOLAMENTO (UE) N. 37/2010 DELLA COMMISSIONE

del 22 dicembre 2009

concernente le sostanze farmacologicamente attive e la loro classificazione per quanto riguarda i limiti massimi di residui negli alimenti di origine animale

SPECIE	LMR	TESSUTO
<b>BOVINI</b>	5 µg/kg	Muscolo
	1 µg/kg	Grasso
	5 µg/kg	Fegato
	10 µg/kg	Rene
	0,1 µg/kg	Latte
<b>SUINI</b>	5 µg/kg	Muscolo
	1 µg/kg	Pelle e grasso
	5 µg/kg	Fegato
	10 µg/kg	rene

TdS bovini 15 gg

TdS suini 12 gg



Tutelati anche gli avvoltoi

# Piano Nazionale Residui

CATEGORIA	A - SOSTANZE AD EFFETTO ANABOLIZZANTE E SOSTANZE NON AUTORIZZATE
Gruppo	A1 - Stilbeni, loro derivati e loro sali ed esteri
	A2 - Agenti antitiroidei
	A3 - Steroidi
	A4 - Lattoni dell'acido resorcilico (compreso lo zeranolo)
	A5 - $\beta$ -agonisti
	A6 - Sostanze incluse nell'All. IV del regolamento (CEE) n. 2377/90 del Consiglio, del 26 giugno 1990 [ora abrogato dal regolamento (CE) n. 470/2009 e regolamento (UE) n. 37/2010]
CATEGORIA	B - MEDICINALI VETERINARI E AGENTI CONTAMINANTI
Gruppo	B1 - Sostanze antibatteriche, compresi sulfamidici e chinolonici
Gruppo	B2 - Altri prodotti medicinali veterinari
Sottogruppo	B2a - antelmintici
	B2b - coccidiostatici, compresi i nitroimidazoli
	B2c - carbammati e piretroidi
	B2d - tranquillanti
	B2e - antinfiammatori non steroidei (AINS) ←
	B2f - altre sostanze esercitanti un'attività farmacologia
Gruppo	B3 - Altre sostanze e agenti contaminanti per l'ambiente
Sottogruppo	B3a - composti organoclorurati, compresi i PCB
	B3b - composti organofosforati
	B3c - elementi chimici
	B3d - micotossine
	B3e - coloranti
	B3f - altri

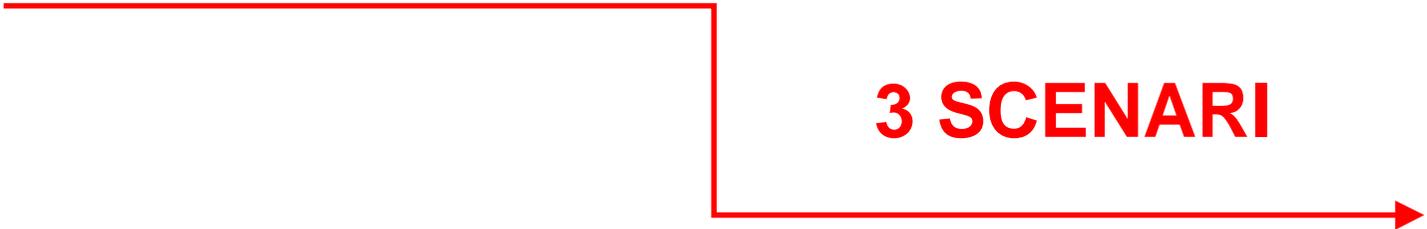
# Piano Nazionale Residui

- Esiti dei controlli sui FANS
- **2007-2013**: nessuna non conformità
- Totale dei campioni analizzati per FANS:
  - Nel 2012: 229 su 40.614 (**0,56%**)
  - Nel 2013: 168 su 38.250 (**0,44%**)

# Quali rischi per gli avvoltoi?

## GARANZIE NORMATIVE

1. Normativa sul farmaco veterinario, Registri dei trattamenti
2. Piano Nazionale Residui
3. Anagrafe Zootecnica
4. Regolamenti comunitari 1069/09 e 142/11
5. Circolari Ministeriali (DGISAN 01/08/14)



**3 SCENARI**

# Scenari

1. Carnaio:  
riceve  
carcasse dal  
macello



2. Carnaio:  
riceve  
carcasse da  
allevamento



3. Carcasse  
lasciate sui  
pascoli



# Scenario 1.

CUNEO

## Desametasone, pm chiede 2 anni e 20 mesi per l'allevatore

---

Venerdì, 16 Gennaio 2015 16:04

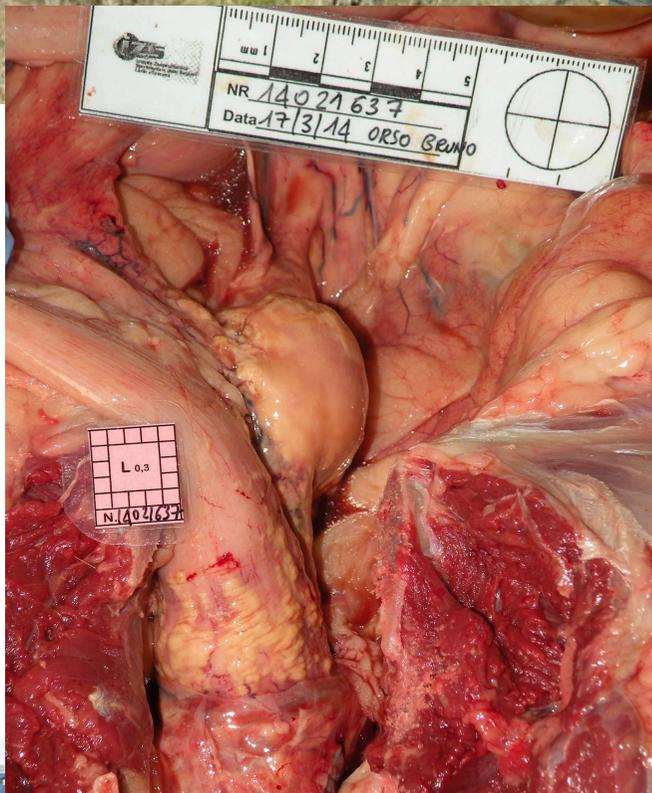


Il 27 agosto 2010, durante un controllo di routine presso un macello di Ceva, un vitello fu trovato positivo al desametasone. L'animale proveniva dall'allevamento di Villafalletto di proprietà di G.F. ma era cresciuto nella stalla del soccidario G.M. (nel frattempo deceduto) in una frazione di Sanfront.

Ieri davanti al tribunale collegiale di Cuneo la discussione del processo, dopo che il consulente della difesa ha precisato come attualmente il desametasone sia stato "segnalato da molti come farmaco che poteva lasciare residui per più tempo rispetto al limite massimo residuale. A fine del 2014 il Ministero della Salute ha accettato queste osservazioni e ha portato il periodo di sospensione a 8 giorni".

Secondo il consulente tecnico del pm, valori pericolosi per il consumo: "Il livello di desametasone ritrovato nella porzione di fegato superava dieci volte il livello entro il quale il consumatore può ritenersi tutelato. Dal registro di stalla il bovino risultava trattato nei limiti di tempo, ma dai residui non appare che potessero essere compatibili con un valore così alto, che di solito si riscontra dopo solo un giorno o due. Sicuramente quel trattamento non è stato fatto correttamente".

# Scenario 3.



		12 mesi											
MESE IN CUI SI E' VERIFICATO IL DECESSO		31/01/14	28/02/14	31/03/14	30/04/14	31/05/14	30/06/14	31/07/14	31/08/14	30/09/14	31/10/14	30/11/14	31/12/14
NUMERO ALLEVAMENTI BOVINI E BUFALINI IN CUI SONO AVVENUTE MORTI IN AZIENDA	Dettaglio per regioni	9.576	8.596	8.751	8.054	7.899	8.409	9.062	8.783	8.869	9.130	8.669	9.153
NUMERO CAPI MORTI IN AZIENDA	Dettaglio per regioni	19.490	17.015	16.829	14.452	13.988	15.154	17.273	16.483	16.841	17.323	16.427	18.327
- di cui per ABBATTIMENTO PER MOTIVI DI BENESSERE		79	74	43	36	32	52	56	59	53	48	36	58
- di cui per ABBATTIMENTO PER PROVV. SANITARIO		5	3	10	3	12	4	12	3	5	3	4	9
- di cui per MACELLAZIONE D'URGENZA IN STALLA		404	338	369	375	404	488	587	456	556	543	525	457
- di cui per MACELLAZIONE DOMICILIARE PER AUTOCONSUMO		435	256	245	155	160	90	67	44	80	152	319	519
- di cui per MORTE IN STALLA		18.267	16.052	15.843	13.619	13.097	14.042	15.960	15.338	15.507	16.049	15.122	16.974
- di cui per MORTO AL PASCOLO		300	292	319	264	283	478	591	583	640	528	421	310

Fonte: Banca Dati Nazionale dell'Anagrafe Zootecnica

**Totale bovini morti  
al pascolo nel 2014:  
5.009 CAPI**

ANNO DI RIFERIMENTO		2002	2003	2004	2005	2006	2007	2008	2009	2010	2011	2012	2013	2014	2015	01/01/14	31/12/14
MESE IN CUI SI E' VERIFICATO IL FURTO/SMARRIMENTO		31/01/14	28/02/14	31/03/14	30/04/14	31/05/14	30/06/14	31/07/14	31/08/14	30/09/14	31/10/14	30/11/14	31/12/14				
NUMERO ALLEVAMENTI BOVINI E BUFALINI IN CUI SONO AVVENUTI FURTI/SMARRIMENTI	Dettaglio per regioni	805	736	809	785	828	765	693	473	789	959	936	722				
NUMERO CAPI OGGETTO DI FURTO/SMARRIMENTO	Dettaglio per regioni	2.283	2.424	2.688	2.646	2.802	2.513	2.469	1.274	2.600	3.233	3.055	2.771				
- di cui oggetto di FURTO		824	812	773	932	841	900	674	330	802	1.052	1.051	726				
- di cui oggetto di FURTO/SMARRIMENTO		54	307	65	103	65	82	76	59	59	118	48	61				
- di cui oggetto di SMARRIMENTO		1.405	1.305	1.850	1.611	1.896	1.531	1.719	885	1.739	2.063	1.956	1.984				

Fonte: Banca Dati Nazionale dell'Anagrafe Zootechnica



**Totale bovini rubati/smarriti nel 2014: 30.758 CAPI**

- ***Gyps* sp. e il flunixin meglumine: un caso spagnolo (Zorrilla *et al*, 2014)**
- **Italia, 2014, Zoo, 2 esemplari di *Gyps rueppellii***
- Alimentati con carni bovine
- Decesso
- Necroscopia + istologia: gotta viscerale
- Analisi chimica: FLUNIXIN MEGLUMINE

# Conclusioni

**1. Carnaio:**  
riceve carcasse  
dal macello

**APPLICAZIONE  
ORTODOSSA  
NORME VIGENTI**

**2. Carnaio:**  
riceve carcasse  
da allevamento

**APPLICAZIONE  
ORTODOSSA  
NORME VIGENTI**

**+**

**CIRCUITO DI  
ALLEVAMENTI  
“AMICI DEGLI  
AVVOLTOI”**

**3. Carcasse**  
lasciate sui  
pascoli

**IN CASO DI  
MORTALITA’**

**→**

**INDAGINI  
FORENSI**



# Indagini forensi:

## SCOPI:

1. Identificare la causa di morte
2. Se sospetto: identificazione dei residui di farmaci presenti
3. Rintracciare la provenienza delle carni (analisi genetica)
4. Segnalazione del caso