

**UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID**  
**FACULTAD DE VETERINARIA**  
**TRABAJO FIN DE GRADO EN VETERINARIA**



**EFFECTOS DEL TRATAMIENTO CON ALOPURINOL Y  
RASBURICASA SOBRE LOS NIVELES DE ÁCIDO ÚRICO EN  
LOROS GRISES AFRICANOS (*PSITTACUS ERITHACUS*)**

María Elvira Morán Blanco

Madrid, 2020

**UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID**  
**FACULTAD DE VETERINARIA**  
**TRABAJO FIN DE GRADO EN VETERINARIA**



**EFFECTOS DEL TRATAMIENTO CON ALOPURINOL Y  
RASBURICASA SOBRE LOS NIVELES DE ÁCIDO ÚRICO EN  
LOROS GRISES AFRICANOS (*PSITTACUS ERITHACUS*)**

MEMORIA PARA OPTAR AL TÍTULO DEL GRADO EN  
VETERINARIA

AUTOR: María Elvira Morán Blanco

BAJO LA DIRECCIÓN

TUTOR/ES:

Juan Antonio Gilabert Santos

Departamento de Farmacología y Toxicología

Andrés Montesinos Barceló

Centro Veterinario Los Sauces

Madrid, 2020

**EFFECTOS DEL TRATAMIENTO CON ALOPURINOL Y  
RASBURICASA SOBRE LOS NIVELES DE ÁCIDO ÚRICO EN  
LOROS GRISES AFRICANOS (*PSITTACUS ERITHACUS*)**

**AUTOR:** María Elvira Morán Blanco

**Fdo.:**

**TUTOR/ES:**

Prof. Dr.

Juan Antonio Gilabert Santos

**Fdo.:**

*(en caso de cotutela)* Dr.

Andrés Montesinos Barceló

**Fdo.:**

DEPARTAMENTO/SECC. DEPARTAMENTAL/CENTRO AL QUE PERTENECE EL  
TUTOR/TUTORES: Sección Departamental de Farmacología y Toxicología; Facultad de  
Veterinaria.

**Sello y firma Director:**

En Madrid, a 12 de febrero de 2020

## ÍNDICE

<b>1. RESUMEN/ABSTRACT.....</b>	<b>2</b>
<b>2. INTRODUCCIÓN.....</b>	<b>4</b>
<b>2.1. Generalidades del sistema urinario de las aves .....</b>	<b>4</b>
<b>2.2. Signos clínicos y analíticos en aves con enfermedad renal .....</b>	<b>4</b>
<b>2.3. Causas de la hiperuricemia en aves .....</b>	<b>7</b>
<b>2.4. Tratamiento de la enfermedad renal en aves .....</b>	<b>8</b>
2.4.1. Medicamentos que inhiben la síntesis de ácido úrico.....	9
2.4.2. Medicamentos que degradan el ácido úrico .....	11
<b>2.5. Evidencias previas del tratamiento de la hiperuricemia en aves.....</b>	<b>11</b>
2.5.1. Alopurinol.....	11
2.5.2. Urato oxidasa.....	13
2.5.3. Rasburicasa .....	13
<b>3. JUSTIFICACIÓN Y OBJETIVOS.....</b>	<b>14</b>
<b>4. MATERIAL Y MÉTODOS .....</b>	<b>15</b>
<b>4.1. Animales.....</b>	<b>15</b>
<b>4.2. Diseño experimental y toma de muestras .....</b>	<b>15</b>
<b>4.3. Determinación de las concentraciones de ácido úrico .....</b>	<b>17</b>
<b>4.4. Análisis estadístico de los resultados .....</b>	<b>18</b>
<b>5. RESULTADOS Y DISCUSIÓN.....</b>	<b>19</b>
<b>5.1. Estudio de las concentraciones plasmáticas de ácido úrico posprandiales en loros grises africanos.....</b>	<b>19</b>
<b>5.2. Efecto sobre las concentraciones plasmáticas de ácido úrico posprandiales de los tratamientos con alopurinol. ....</b>	<b>21</b>
5.2.1. Tratamiento con alopurinol en una dosis única .....	21
5.2.2. Tratamiento con alopurinol cada 8 horas. ....	23
<b>5.3. Efecto sobre las concentraciones plasmáticas de ácido úrico posprandiales de los tratamientos con rasburicasa. ....</b>	<b>26</b>
<b>5.4. Comparación de la eficacia de ambos tratamientos (alopurinol y rasburicasa) sobre las concentraciones de ácido úrico posprandiales en loros grises africanos (<i>Psittacus erithacus</i>). ....</b>	<b>29</b>
<b>6. CONCLUSIONES/CONCLUSIONS.....</b>	<b>32</b>
<b>7. BIBLIOGRAFÍA .....</b>	<b>33</b>

## **1. RESUMEN/ABSTRACT**

El objetivo de este estudio fue la evaluación del efecto de la administración de alopurinol y rasburicasa en las concentraciones plasmáticas posprandiales de ácido úrico en loros grises africanos (*Psittacus erithacus*) sanos.

Se realizaron cuatro ensayos diferentes: control (sin tratamiento), ALDU (única dosis de alopurinol 25 mg/kg por vía oral), ALQ8 (alopurinol 25 mg/kg por vía oral cada 8 horas, un total de cinco dosis), RADU (rasburicasa 0,5 mg/kg intramuscular única dosis). En cada uno de los ensayos se obtuvieron seis extracciones sanguíneas (una cada 8 horas) de diez loros grises africanos sanos a los que se les sometió al tratamiento correspondiente.

Los resultados obtenidos muestran que el alopurinol no es eficaz para reducir la concentración plasmática posprandial de ácido úrico en loros grises africanos sanos mientras que la rasburicasa sí es eficaz. El efecto hipouricemiante de la rasburicasa es más significativo entre las 16 y las 24 horas tras la administración llegando a alcanzar concentraciones no medibles, aunque este efecto no se prolonga en total más de 24 horas. No se observaron efectos adversos en ninguno de los estudios realizados.

**Palabras claves (2-3): alopurinol, rasburicasa, loro gris africano.**

## **ABSTRACT**

The aim of this study was to evaluate the effect of the administration of allopurinol and rasburicase on postprandial plasma concentrations of uric acid in healthy African grey parrots (*Psittacus erithacus*).

Four different trials were performed: control (no treatment), ALDU (single dose of allopurinol 25 mg/kg orally), ALQ8 (allopurinol 25 mg/kg orally every 8 hours; a total of five doses), RADU (rasburicase 0.5 mg/kg intramuscular single dose). In each of the trials, 6 blood extractions (one every 8 hours) were obtained from ten healthy African grey parrots which were subjected to the corresponding treatment.

The results show that allopurinol is not effective in reducing postprandial plasma concentration of uric acid in healthy African grey parrots while rasburicase is effective. The hypouricemic effect of rasburicase is especially significant between 16 and 24 hours after administration, reaching non-measurable concentration. This effect does not last more than 24 hours in total. No adverse effects were observed in any of the trials performed.

**Key words (2-3): allopurinol, rasburicase, african grey parrot**

## **2. INTRODUCCIÓN**

### **2.1. Generalidades del sistema urinario de las aves**

El sistema urinario de las aves presenta algunas diferencias destacables con el de los mamíferos. Proporcionalmente sus riñones son más grandes y tienen dos tipos de nefronas (con y sin Asa de Henle) y la orina pasa directamente a la cloaca a través de los uréteres, no existiendo, por tanto, vejiga urinaria. Las aves poseen un sistema porta renal implicado en la regulación metabólica y hemodinámica pero no se conoce de forma segura su función (1). Anatómicamente los riñones presentan tres divisiones: craneal, media y caudal, y están alojados en la fosa renal del sinsacro.

Las aves son principalmente uricotélicas, ya que excretan ácido úrico como producto final del metabolismo del nitrógeno gracias a la acción de la enzima xantina deshidrogenasa que participa en el metabolismo de las purinas. Al excretar los desechos nitrogenados en su mayoría (60-80%) en forma de ácido úrico se minimiza así la pérdida de agua. Un ave puede excretar 1 g de ácido úrico con sólo 1,5-3 ml de agua, mientras que un mamífero puede requerir hasta 60 ml de agua para excretar 1 g de urea. También se cree que les favorece para el vuelo, ya que permite excretar más desechos con menos peso. En cambio, producen muy poca cantidad de urea, porque carecen de la enzima carbamoil fosfato sintasa I, que es la primera enzima del ciclo de la urea (2).

### **2.2. Signos clínicos y analíticos en aves con enfermedad renal**

Los signos clínicos de enfermedad renal en aves pueden incluir decaimiento, deshidratación, poliuria/polidipsia, disminución de apetito o anorexia, pérdida de peso, mal estado de plumaje (por falta de acicalamiento), coloración anormal de la orina (por ejemplo, presencia de sangre) y también pueden sufrir picaje (Figura 2.1) o automutilación debido al dolor en la zona del sinsacro por la inflamación renal. En el caso de enfermedad renal por neoplasias pueden aparecer cojeras, paresias o parálisis uni- o bilaterales, por compresión del plexo nervioso sacro (3).



Figura 2.1. Loro gris o yaco con signos de daño por picaje y severa poliuria (imagen cortesía del Centro Veterinario Los Sauces).

Una de las posibles consecuencias de la enfermedad renal es la hiperuricemia debida a un fallo funcional de los riñones para excretar el ácido úrico. La hiperuricemia supone un riesgo de desarrollo de gota por precipitación de los uratos en forma de cristales de urato monosódico (Figura 2.2) cuando los niveles de ácido úrico exceden el umbral de solubilidad del urato de sodio en plasma.



Figura 2.2. Necropsia de un yaco hembra con depósitos de uratos en los uréteres (imagen cortesía del Centro Veterinario Los Sauces).

El límite teórico sugerido de concentración plasmática de ácido úrico como umbral en las aves es de 10,8 mg/dl. En cambio, en pollos este límite se eleva hasta los 60 mg/dl (1). Del mismo modo se desconoce el motivo por el que, en aves rapaces, como el halcón peregrino (*Falco peregrinus*) tras ayunos de 42 horas las concentraciones de ácido úrico posprandiales llegan a ser similares a las que se asocian con gota en aves granívoras. Estos niveles elevados de ácido

úrico llegan a mantenerse más de 12 horas y, en cambio, en este caso no se produce depósito de cristales de urato (4). Por otra parte, en algunos halcones con gota, las concentraciones posprandiales de ácido úrico son similares a los observados en halcones sanos. Una posible explicación para este hecho es que existen mecanismos fisiológicos como la unión a proteínas, interacción con otras sustancias presentes en plasma que ejercen un efecto protector frente a la aparición de gota en estas aves o que la aparición de gota es multifactorial y no depende exclusivamente de la concentración plasmática de ácido úrico. Esto ilustra que no existe un límite bien definido de concentración de ácido úrico para la formación de cristales de urato en aves.

Además de este estudio en rapaces, otros experimentos han comprobado que la hiperuricemia fisiológica se produce en las aves tras un periodo largo de privación de agua o alimento. De este modo, se realizaron experimentos en palomas (*Columba livia*) a las cuales se les privó de agua para comprobar que la deshidratación provoca un aumento en los niveles de ácido úrico, pero fue mucho más significativo el aumento de urea y creatinina, lo que demostró que estos dos valores pueden ser variables útiles para detectar la insuficiencia renal prerrenal en aves (5).

También se han estudiado los cambios posprandiales en pingüinos (*Spheniscus demersus*) tras 17 horas de ayuno (6). En muestras preprandiales tras ayuno de 14 horas los niveles de ácido úrico no superaban los 10 mg/dl, mientras que en muestras posprandiales fueron de 13.4-39 mg/dl. Los niveles de ácido úrico aumentaban inmediatamente tras la ingesta y se observó que empezaban a declinar de nuevo a partir de las 4 horas. No se observó variación en los niveles de nitrógeno ureico en sangre (BUN) pre- y posprandiales en estas aves.

La gota en aves puede aparecer en forma visceral (Figura 2.3) o presentarse de forma articular, depositándose los uratos en la cápsula sinovial y en las vainas tendinosas de las articulaciones del ave (aunque esta última presentación no es habitual en loros grises). Además, pueden coincidir ambas formas de presentación en un mismo individuo. La gota articular macroscópicamente se visualiza en articulaciones inflamadas y distendidas por presencia de depósitos blanquecinos y es muy dolorosa.



Figura 2.3. Gota pericárdica severa en un loro gris adulto (imagen cortesía del Centro Veterinario los Sauces).

Otro signo analítico que ha demostrado su utilidad en loros grises africanos como marcador de la función renal es el SDMA (dimetilarginina simétrica). En un estudio se emplearon 93 loros grises sanos como control, 16 con enfermedad renal confirmada a través de histopatología y otros 16 animales enfermos, pero sin un diagnóstico confirmado de enfermedad renal. Se midieron los niveles de SDMA en cada grupo y las diferencias entre los valores de SDMA fueron estadísticamente significativas entre los 3 grupos. Esto demuestra que el SDMA también en esta especie puede ser usada como un marcador precoz de enfermedad renal (7).

### **2.3. Causas de la hiperuricemia en aves**

Las causas de hiperuricemia en aves pueden ser muy variadas: deshidratación, amplio periodo posprandial (especialmente marcado en aves carnívoras y piscívoras), hipovitaminosis A, exceso de vitamina D<sub>3</sub> en la dieta, toxicidad por metales pesados (zinc, cadmio, mercurio, arsénico), causas infecciosas (bacterianas, parasitarias o víricas), tumores como el carcinoma renal, lipidosis renal, alteraciones en el metabolismo proteico, mineralización metastática de los riñones, amiloidosis renal, micotoxinas, exceso de ingesta de sal, causas iatrogénicas (por antibióticos nefrotóxicos como gentamicina o amikacina o por AINES como meloxicam, flunixin o diclofenaco) (3,8,9).

## 2.4. Tratamiento de la enfermedad renal en aves

Al igual que en otros grupos animales, el tratamiento de la enfermedad renal en aves consiste en la combinación de eliminar, si es posible, la causa que ha originado el trastorno (tratamiento de la infección, la intoxicación, corrección de los déficits nutricionales, etc.) con un tratamiento encaminado a restablecer en la medida de lo posible la función renal y paliar los signos clínicos (10). En particular, se debe prestar atención a controlar la concentración plasmática de ácido úrico, ya que la hiperuricemia persistente supone un riesgo de gota y agravamiento de la enfermedad renal.

Para disminuir la concentración de ácido úrico en sangre, a su vez, el abordaje terapéutico se centra, por un lado, en asegurar una adecuada diuresis y fomentar así la eliminación del ácido úrico plasmático a través de la orina; y, por otro lado, disminuir temporalmente la producción de ácido úrico o bien degradar el ácido úrico ya presente en sangre a moléculas más hidrosolubles y menos tóxicas (p.ej. alantoína).

Una parte importante del tratamiento para aves con hiperuricemia es la fluidoterapia encaminada a restablecer el estado de hidratación y una adecuada perfusión tisular para promover la diuresis. La vía de administración de esta fluidoterapia, por vía oral (PO), subcutánea (SC) (Figura 2.4), intravenosa (IV) o intraósea (IO) (Figuras 2.5 y 2.6) dependerá de las necesidades propias de cada paciente y su estado sanitario. La dificultad principal con los loros es que tienden a sacarse o incluso romper los catéteres, por lo que no siempre es posible establecer una fluidoterapia con infusión continua. En algunos casos, se recurre también al uso de diuréticos como furosemida, espironolactona o manitol.



Figuras 2.4, 2.5 y 2.6. Administración de suero subcutáneo (izquierda); colocación de catéter intraóseo en el cúbito (central) y en el tibiotarso (derecha) en un loro gris africano (imágenes cortesía del Centro Veterinario Los Sauces).

Para controlar la uricemia, además de fomentar la diuresis, se emplean actualmente varios fármacos cuya acción se centra en limitar la síntesis o aumentar la degradación del ácido úrico y que se detallan más adelante.

Sobre la dieta nutricional, hay diferentes argumentos a favor y en contra, en cuanto a la restricción de proteínas en las aves. Por un lado, una dieta alta en proteínas o hiperproteica puede contribuir a que se produzca una gota articular, pero por el contrario una restricción excesiva puede derivar en un estado de malnutrición, con lo cual en el caso de que se realice esa restricción habrá que tener bien controlado al ave para que no sufra una gran pérdida de peso y deterioro nutricional (1). Además, estudios en otras psitácidas como ninfas (*Nymphicus hollandicus*) con altos niveles de proteína en dieta han demostrado que no han desarrollado problemas renales (11).

#### **2.4.1. Medicamentos que inhiben la síntesis de ácido úrico**

- **Alopurinol**

El tratamiento tradicionalmente empleado para reducir la síntesis del ácido úrico en muchos animales y en algunas especies de aves es el alopurinol. El alopurinol es un fármaco que inhibe a la enzima xantina oxidasa, encargada de transformar la hipoxantina en xantina y a ésta en ácido úrico, disminuyendo así la síntesis de ácido úrico (Figura 2.7) (2,12).

La xantina oxidasa se presenta en dos formas diferentes, la xantina deshidrogenasa NAD<sup>+</sup>-dependiente (o forma XDH) que produce NADH y urato y la xantina oxidasa oxígeno dependiente (forma XO) que origina anión superóxido O<sub>2</sub><sup>-</sup> y/o peróxido de hidrógeno (H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>) y urato. Las dos formas de la enzima se pueden interconvertir y se presentan en mamíferos y humanos, pero en aves parece existir exclusivamente la forma XDH (13). Las aves, además carecen de la enzima urato oxidasa, que es la enzima encargada de degradar el ácido úrico a alantoína (Figura 2.7) (14).

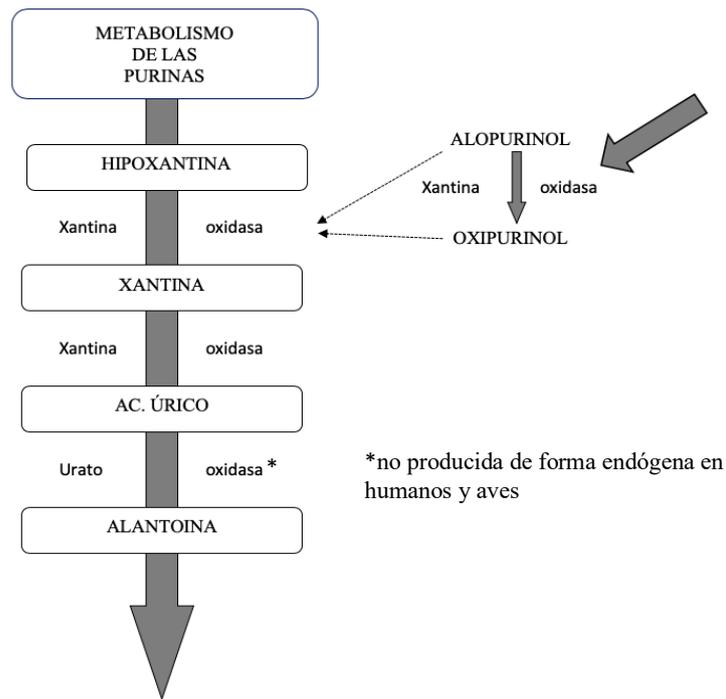


Figura 2.7. Ruta metabólica del nitrógeno a partir del metabolismo de las purinas. Actuación del alopurinol inhibiendo a la enzima xantina oxidasa y transformación del ácido úrico en alantoína por la acción de la urato oxidasa (rasburicasa).

- **Colchicina**

La colchicina es un alcaloide natural liposoluble extraído de plantas de los géneros *Colchicum* o *Gloriosa*. En medicina humana, se emplea en el tratamiento de la artritis gotosa y amiloidosis entre otras enfermedades. Inhibe de forma reversible a la xantina deshidrogenasa. Posee un efecto antiinflamatorio que se basa en su actividad antimitótica, inhibe la migración leucocitaria y la fagocitosis en el lugar de la inflamación, induce la disminución de la producción de ácido láctico y la modulación de COX-1 y COX-2. En aves se ha empleado de manera empírica junto con el alopurinol en casos de gota articular, sin que exista una evidencia científica concluyente sobre su eficacia (1).

En un estudio en pavos (*Meleagris gallopavo f. domestica*) con gota articular, la administración de 0,18 mg/kg de colchicina en dosis única diaria por vía oral durante 7 días no reveló cambio significativo en las concentraciones plasmáticas de ácido úrico (10). Dado que se conoce que su margen terapéutico en humanos es estrecho y la sobredosificación puede tener efectos muy graves e incluso letales, en caso de ser utilizada ha de ser con precaución.

## 2.4.2. Medicamentos que degradan el ácido úrico

- **Uricozyme**

Es una enzima extraída y purificada del hongo *Aspergillus flavus* con actividad urato oxidasa. Degrada el ácido úrico en alantoína, una sustancia hidrosoluble que puede ser eliminada más fácilmente por los riñones que el ácido úrico. Puede administrarse por vía intramuscular o intravenosa.

- **Pegloticasa**

La pegloticasa es una enzima uricasa (urato oxidasa) sintética que ha sido estudiada en gansos (*Anser anser*) hiperuricémicos y cuya administración se realiza mediante un sistema de hemodiálisis, ya que se constató que, al administrarse por vía intravenosa era al principio efectiva en el tratamiento de la gota, pero tras la repetición quincenal de la administración durante tres meses se producía una respuesta inmunológica en los pacientes y dejaba de serlo. En cambio, con este sistema extracorpóreo, tratando directamente la sangre con esta enzima no sucedía esto (15).

- **Rasburicasa**

Es también una enzima urato oxidasa, en este caso recombinante y producida a partir del hongo *Saccharomyces cerevisiae*, que degrada el ácido úrico en alantoína (Figura 2.7). Es una proteína tetramérica con subunidades idénticas y con un peso molecular de aproximadamente 34 kDa. Indicada en el tratamiento de la hiperuricemia secundaria al síndrome de lisis tumoral en humanos, tanto en adultos como en niños (16) y también en gota humana (17). Los efectos adversos pueden ser de consideración como reacciones anafilácticas o metahemoglobinemia (18).

## 2.5. Evidencias previas del tratamiento de la hiperuricemia en aves

### 2.5.1. Alopurinol

En halcones de cola roja (*Buteo jamaicensis*) se realizaron ensayos en los que una dosis diaria de 50 mg/kg por vía oral producía vómitos y dosis de 100 mg/kg provocaban gota visceral. La reducción de la dosis a 25mg/kg no provocó toxicidad alguna, pero tampoco era efectiva al no reducir las concentraciones plasmáticas de ácido úrico (19). Extrapolando estos datos con datos

de estudios en medicina humana se sugiere que la dosis segura para administrar en aves sería aproximadamente de 25 mg/kg por vía oral una vez al día (20) por lo que ha sido la seleccionada en este estudio.

La producción de ácido úrico depende del tipo de tejido, para demostrarlo se hizo un experimento en pollos broilers a los que se dividió en tres grupos: grupo 1 (control), grupo 2 al que se le añadía en la alimentación inosina (un precursor de purina) y grupo 3 al que se le añadía inosina y alopurinol en la dieta. Los grupos 2 y 3 presentaban niveles de ácido úrico en plasma y riñón más altos que en el grupo control. En cambio, en el grupo 3 los niveles de ácido úrico hepático se redujeron mucho, al igual que la actividad de la enzima xantino oxidoreductasa (XOR) mientras que en el riñón esta actividad no se vio afectada (21). Esto puede indicar diferencias en esta enzima en función de su localización tisular.

El ácido úrico parece tener un papel protector frente a la rotura de cadena por radicales libres, así como frente a enfermedades neurodegenerativas (14). En pollos de engorde medicados con alopurinol se comprobó que sufren de estrés oxidativo y envejecimiento acelerado de los tejidos, ya que el ácido úrico es uno de los más eficaces antioxidantes. Así, con el alopurinol se consigue bajar el ácido úrico, pero aumenta el estrés oxidativo. Por el contrario, la hemina (nombre farmacológico para el grupo hemo) hace lo opuesto, incrementando el ácido úrico y reduciendo el estrés oxidativo. En un estudio con pollos de engorde de 8 semanas, se les dividió en dos grupos: a uno de ellos le fue administrado alopurinol (10 mg/kg) y al otro hemina (10 mg/kg). En los pollos tratados con alopurinol el ácido úrico descendió en un 57% y con la hemina aumentó un 20% (22).

En otro experimento en pollos de 12 semanas se estudió la influencia de la ingesta. Fueron divididos en dos grupos, uno al que se administraba comida *ad libitum* (AD) y otro con comida restringida (DR). A cada grupo se le realizaron tres tratamientos: grupo control no medicado, grupo medicado con alopurinol (10 mg/kg) y un tercer grupo tratado con hemina (10 mg/kg). En el caso del tratamiento con hemina, curiosamente no aumentaron significativamente los niveles de ácido úrico, pero sí el estrés oxidativo; posiblemente debido a la capacidad del hierro de generar radicales libres de oxígeno. En el grupo del tratamiento con alopurinol, bajaron los niveles de ácido úrico y aumentó el estrés oxidativo en los pollos alimentados *ad libitum*, y se redujo su peso y se aceleró el envejecimiento tisular en ambos grupos (AD o DR) (22).

En otro ensayo con pollos de engorde se les trató con alopurinol (25 mg/kg o 50 mg/kg frente a un grupo control). El ácido úrico bajó en ambos grupos tratados con alopurinol, mientras que las concentraciones de xantina e hipoxantina fueron mayores, pero no hubo cambios en las concentraciones de alantoína. La actividad de la enzima XOR hepática aumentó en ambos grupos medicados pero en cambio no varió en tejido pancreático o intestinal (23).

Los reptiles presentan características comunes a nivel renal con las aves. En un estudio del tratamiento con alopurinol (25 mg/kg al día por vía oral) en iguanas (*Iguana iguana*) se demostró que el alopurinol reducía los niveles de ácido úrico en iguanas alimentadas con dietas hiperproteicas. Además, las iguanas del grupo control que no ingirieron alopurinol desarrollaron cambios proliferativos en los glomérulos y degeneración del epitelio tubular (24).

### **2.5.2. Urato oxidasa**

Debido a los resultados desfavorables del alopurinol en rapaces en los estudios previos (19), se realizaron investigaciones sobre la urato oxidasa en varias especies aviares. Así, en un ensayo se administraron en palomas (*Columba livia*) y ratoneros (*Buteo jamaicensis*) divididos en varios grupos, dosis de urato oxidasa de 100, 200 y 600 U/kg por vía intramuscular una vez al día. En todos los casos, se consiguió una disminución significativa en las concentraciones plasmáticas de ácido úrico en las primeras 48 horas, mientras que las concentraciones de alantoína aumentaron, con lo que se concluyó que puede ser un tratamiento adecuado para la hiperuricemia en estas especies (25).

### **2.5.3. Rasburicasa**

Se realizaron experimentos en ninfas (*Nymphicus hollandicus*) y barranqueros (*Cyanoliseus patagonus*) sanos con una dosis única inicial de 0,5 mg/kg de rasburicasa por vía intramuscular. En ambas especies, la concentración de ácido úrico disminuyó incluso llegando a niveles no medibles en las primeras 24 horas pero este efecto no se prolongó más allá de 48 horas (26).

También se efectuó un ensayo en tortugas de agua (*Trachemys scripta*) sanas a las que se administró una dosis única inicial de 0,2 mg/kg y en el que se observó también la reducción de los niveles de ácido úrico hasta al menos 21 días después (27).

### 3. JUSTIFICACIÓN Y OBJETIVOS

La hiperuricemia en aves es un trastorno potencialmente grave, con riesgo de gota por precipitación de ácido úrico en serosas, articulaciones y parénquima renal. Además, el loro gris africano o yaco (*Psittacus erithacus*) representa la especie de aves psitácidas que con una mayor frecuencia se tiene como animal de compañía.

Actualmente, existen pocos datos científicos sobre la eficacia y posibles efectos adversos de los tratamientos antihiperuricemiantes en aves. El alopurinol es el tratamiento de referencia y ha sido estudiado en halcón de cola roja (*Buteo jamaicensis*) (1,2) y en pollos broilers (3,4,5), pero no existe ningún estudio sobre aves psitácidas. Asimismo, se ha descrito su toxicidad en rapaces debida a la formación de xantina (20).

Por su parte, los tratamientos con rasburicasa (enzima urato oxidasa recombinante) han sido estudiados en dos especies de psitácidas, ninfas (*Nymphicus hollandicus*) y barranqueros (*Cyanolyseus patagonus*) (26). También hay estudios sobre otras enzimas urato oxidasas similares a la empleada en este estudio en otras aves como palomas (*Columba livia*) (25), halcón de cola roja (*Buteo jamaicensis*) (25) y en gansos (*Anser anser*) (15). No hay datos descritos de toxicidad en aves de los tratamientos con rasburicasa, por lo que representa una alternativa terapéutica de interés.

Los objetivos de este estudio son:

1. Determinar la eficacia del tratamiento con alopurinol a dosis única y a dosis múltiples (25 mg/kg) por vía oral sobre los niveles de ácido úrico posprandiales en loros grises africanos (*Psittacus erithacus*).
2. Determinar la eficacia del tratamiento con rasburicasa a dosis única (0,5 mg/kg) por vía intramuscular sobre los niveles de ácido úrico posprandiales en loros grises africanos (*Psittacus erithacus*).
3. Comparar la eficacia y seguridad de ambos tratamientos (alopurinol y rasburicasa) sobre los niveles de ácido úrico posprandiales en loros grises africanos (*Psittacus erithacus*).

## 4. MATERIAL Y MÉTODOS

### 4.1. Animales

En este trabajo se emplearon un total de 10 loros grises africanos o yacos (*Psittacus erithacus*) sanos, 5 machos y 5 hembras de pesos comprendidos entre los 380 g y los 550 g. Los animales pertenecen a la colección propiedad de D. Andrés Montesinos Barceló, director del Centro Veterinario Los Sauces, donde se encuentran alojados de forma estable y son alimentados con pienso completo de grano grueso para aves “pienso High Potency Coarse” (Harrison’s Bird Foods, Brentwood, TN, EE.UU.) certificado como producto ecológico, junto con fruta variada y agua *ad libitum*. Según la analítica del fabricante, la composición de este pienso es: proteínas 18 %, grasas 15 %, fibras 6.5 % y humedad 10 %. Los animales son mantenidos en jaulas individuales o en pareja y están sometidos a un régimen de luz natural.

### 4.2. Diseño experimental y toma de muestras

El diseño experimental de este estudio ha consistido en la determinación de los niveles plasmáticos de ácido úrico en cuatro escenarios experimentales que se enumeran a continuación:

1. Estudio control, en el que las aves no recibían ningún tratamiento (CONT).
2. Estudio de alopurinol a dosis única, en el que las aves recibieron alopurinol (Alopurinol Normon 100 mg comprimidos EFG de Laboratorios Normon, S.A., Tres Cantos, Madrid, España; en suspensión en agua de bebida a 50 mg/ml) 25 mg/kg por vía oral, en una dosis única (ALDU) inmediatamente después de la extracción de sangre a tiempo cero (Figura 4.1)
3. Estudio de alopurinol a dosis múltiples, en el que las aves recibieron alopurinol (Alopurinol Normon 100 mg comprimidos EFG de Laboratorios Normon, S.A., Tres Cantos, Madrid, España; en suspensión en agua a 50mg/ml) 25 mg/kg por vía oral cada 8 horas (ALQ8), tras las correspondientes extracciones de sangre a tiempo cero, 8, 16, 24 y 32 horas (Figura 4.1).
4. Estudio de rasburicasa, en el que las aves recibieron rasburicasa (Fasturtec® 1,5 mg/ml polvo y disolvente de Laboratorios Sanofi, Barcelona, España) a dosis única de 0,5 mg/kg por vía intramuscular (RADU) inmediatamente después de la extracción de sangre a tiempo cero (Figura 4.2).



Figuras 4.1 y 4.2. Alopurinol comprimidos EFG 100 mg Normon, (Tres Cantos, Madrid, España) (izquierda); rasburicasa comercializada como Fasturtec® 1,5mg /ml ampollas (Sanofi, Barcelona, España) (derecha) (imágenes propias de la autora).

Cada animal fue incluido en los cuatro experimentos, actuando como su propio control. Entre los experimentos se dejó transcurrir un periodo de tiempo de dos semanas para el descanso de los animales y la completa eliminación de los tratamientos. En cada experimento, a cada animal se le realizaron seis extracciones sanguíneas de un volumen aproximado de 0,5 ml de forma regular cada 8 horas (extracciones a tiempos 0, 8, 16, 24, 32 y 40 horas) representando 3 ml totales en 24 horas, lo que supone menos del 10 % de su volumen total de sangre. La primera extracción (a 0 horas, tiempo cero) de cada experimento se realizó con el animal en ayuno de 12 horas sin privación de agua. Tras la primera extracción las aves fueron alimentadas con su ración habitual y no se les hizo ayunar para las extracciones siguientes. La toma de muestras se realizó sin sedación a partir de la vena yugular derecha (Figura 4.3) utilizando jeringuillas de 1 ml y agujas 27G pretratadas con heparina litio, siguiendo un protocolo descrito previamente (29) que consistía en tratar una jeringuilla de 1ml con una solución 1/5 de heparina litio comercial (Eurotubo®, Deltalab, Rubí, Barcelona, España) disuelta en agua para inyección. Tras el vaciado completo de la jeringa se cambiaba la aguja por una nueva y se procedía a aspirar 1ml de agua y volver a expulsarlo junto con los restos de anticoagulante 2 o 3 veces hasta que únicamente quedasen pequeñas gotitas de anticoagulante en el interior del cono de la aguja.



Figura 4.3. Procedimiento de la extracción de una muestra de sangre a partir de la vena yugular derecha en un loro gris africano (*Psittacus erithacus*) (imagen propia de la autora).

Las muestras de sangre se centrifugaron a 8000 rpm durante 3 minutos en una centrífuga de sobremesa con rotor angular (OrtoAlresa, mod. Microcen; Madrid, España), para proceder a la separación de plasma como sobrenadante que fue recuperado con el uso de una micropipeta. Las muestras se conservaron en refrigeración por un tiempo no superior a 8 horas o bien fueron procesadas de inmediato.

### 4.3. Determinación de las concentraciones de ácido úrico

Las concentraciones de ácido úrico (expresadas en mg/dl) se determinaron por el método uricasa peroxidasa en cada muestra de plasma con un analizador de bioquímica automático modelo BS-230 (Mindray Medical International Ltd., Shenzhen, R. P. China) (Figura 4.4) y utilizando el kit analítico Uric Acid Kit (Shenzhen Mindray Bio-Medical Electronics Co. Ltd, Hamburgo, Alemania).

Para eliminar la interferencia del ácido ascórbico se utiliza la enzima ascorbato oxidasa, que transforma el ácido ascórbico en ácido deshidroascórbico. La enzima uricasa actúa sobre el ácido úrico produciendo alantoína, dióxido de carbono y peróxido de hidrógeno. En presencia de peroxidasa, la 4-amino-antipirina reacciona con el peróxido de hidrógeno, los hidrogeniones y la N-etilo-N-(hidroxi-3-sulfopropilo)-m-toluidina (TOOS) para formar quinoneimina, un complejo de color azul violáceo, y agua. La disminución de la absorbancia medida a 546 nm de la disolución resultante es proporcional al aumento de la concentración de ácido úrico.



Figura 4.4. Detalle del analizador bioquímico mod. BS-230 (MindRay®) empleado en la determinación de los niveles de ácido úrico en plasma (imagen propia de la autora).

#### 4.4. Análisis estadístico de los resultados

El análisis estadístico de los resultados se realizó con el software MedCalc® versión 19.1.6. (MedCalc Software Ltd. Ostend, Bélgica). Los datos fueron testaron para distribución normal mediante el test D'Agostino-Pearson. Se empleó el método no paramétrico de Mann-Whitney para comparar niveles de ácido úrico entre distintos grupos (CONT, ALDU, ALQ8, RADU) así como los niveles de ácido úrico a cada tiempo de muestreo entre los distintos grupos. Por otra parte, se utilizó el método de Kruskal-Wallis para comparar los niveles de ácido úrico en distintos tiempos de muestreo dentro de cada uno de los grupos (CONT, ALDU, ALQ8, RADU). Para evaluar si existen tendencias en las variaciones de ácido úrico y diferencias estadísticas en área bajo la curva generada, valores mínimos y máximos, el tiempo para alcanzar dichos valores, valores iniciales y finales se ha utilizado el análisis de muestras seriadas del software arriba mencionado. El mismo método se utilizó para comparar el porcentaje del tiempo total del ensayo en el que las concentraciones de ácido úrico se mantuvieron por debajo de 2 mg/dl (la media más baja obtenida en todos los ensayos). En todos los casos, el nivel de significancia estadística se definió como  $p < 0,05$ .

Para la representación gráfica de los resultados obtenidos en cada ensayo se han utilizado diagramas de líneas, diagramas de barras y diagramas de caja y bigotes con muesca. Los diagramas de línea se han elaborado mediante el software Excel 2019 versión 16.0.6742.2048 (Microsoft Corp., Redmond, Washington, EEUU) y para los diagramas de barras y de caja y bigotes con muesca se ha utilizado el programa MedCalc® versión 19.1.6. (MedCalc Software Ltd. Ostend, Bélgica).

En los diagramas de barras, estas se extienden hasta el valor de la mediana y las líneas verdes indican el 95 % del intervalo de confianza para la mediana. En los diagramas de caja y bigotes con muesca, la caja central representa los valores del cuartil inferior al superior (percentil 25 a 75), el círculo y la línea media horizontal representa la mediana, los intervalos de confianza para las medianas se proporcionan mediante muescas que rodean las medianas. Si las muescas de dos cajas no se superponen, las medianas son significativamente diferentes a un nivel de confianza de  $\pm 95$  %. Una línea vertical verde se extiende desde el valor mínimo al máximo, excluyendo los valores atípicos (leves y extremos) que se representan con signos en rojo. Para la detección de valores atípicos se ha utilizado el método de Tukey, que define como un valor atípico aquel que se encuentra a más de 1,5 veces el rango intercuartílico de distancia de uno de esos cuartiles (atípico leve) o a 3 veces esa distancia (atípico extremo).

## 5. RESULTADOS Y DISCUSIÓN

A continuación, se describen y discuten los resultados obtenidos a partir de las medidas de las concentraciones plasmáticas de ácido úrico posprandiales en loros grises africanos obtenidos tanto en el ensayo control como con los distintos tratamientos planteados en este trabajo.

### 5.1. Estudio de las concentraciones plasmáticas de ácido úrico posprandiales en loros grises africanos

La figura 5.1 muestra las concentraciones plasmáticas de ácido úrico posprandiales en un periodo de 40 horas medidas cada 8 horas en los diez loros grises africanos que se incluyen en este estudio en condiciones control (grupo CONT), es decir, sin tratamiento. La estadística descriptiva para estos datos se resume en las tablas 5.1 y 5.5 y se representa en la figura 5.2.

Se observaron fluctuaciones en las concentraciones de ácido úrico posprandiales individuales a lo largo del periodo de muestreo con un pico en las muestras obtenidas a las 8 horas en la mayoría de los animales, aunque con variaciones entre ellos, tanto en su cinética como en la amplitud de los cambios. Así, se constató una diferencia estadísticamente significativa ( $p=0,01$ ) a las 8 horas frente a los otros tiempos de muestreo, pero no para el resto de los puntos de muestreo para los distintos animales (Figura 5.2).

Las concentraciones de ácido úrico fluctúan a lo largo del día siendo las elevaciones posprandiales la explicación más plausible para esto. En concreto, a las 8 horas (tras el periodo de ayuno) las concentraciones de ácido úrico fueron significativamente mayores frente al resto de horas de muestreo. Esto puede deberse a que los loros consumieron más comida al haber tenido más apetito por haber estado en ayunas 12 horas. A las 32 horas también se observa una elevación, aunque menos marcada y sólo en algunos animales. Los yacos no comen durante la noche, pero sí que consumen comida a última hora de la tarde, antes de dormir, por lo que su ayuno nocturno fisiológico (frente al impuesto del primer día) fue más corto de 12 horas, lo que hizo que consumieran una cantidad de comida menor durante la mañana del siguiente día. Por otra parte, dos de los diez individuos de este estudio (yacos 9 y 10) presentaron niveles de ácido úrico superiores al resto. Esto podría ser debido a que padezcan una incipiente enfermedad renal sin otros signos clínicos aparentes. Uno de ellos (yaco 9) es un loro de edad avanzada (mayor de 40 años), lo que puede explicar un cierto grado de insuficiencia renal.

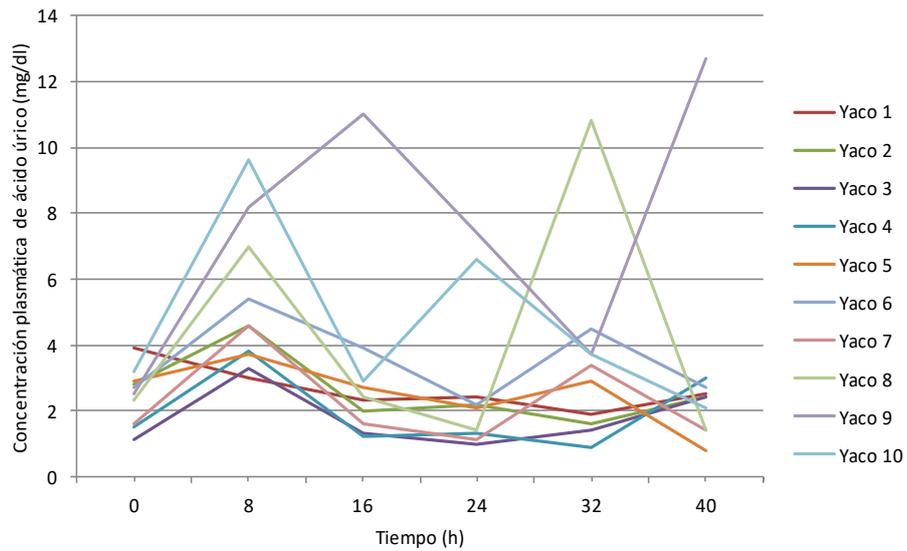


Figura 5.1. Concentraciones plasmáticas de ácido úrico (mg/dl) posprandiales en función del tiempo de extracción obtenidas en cada individuo (loros grises o yacos) del grupo CONT (control) sin tratamiento (n=10).

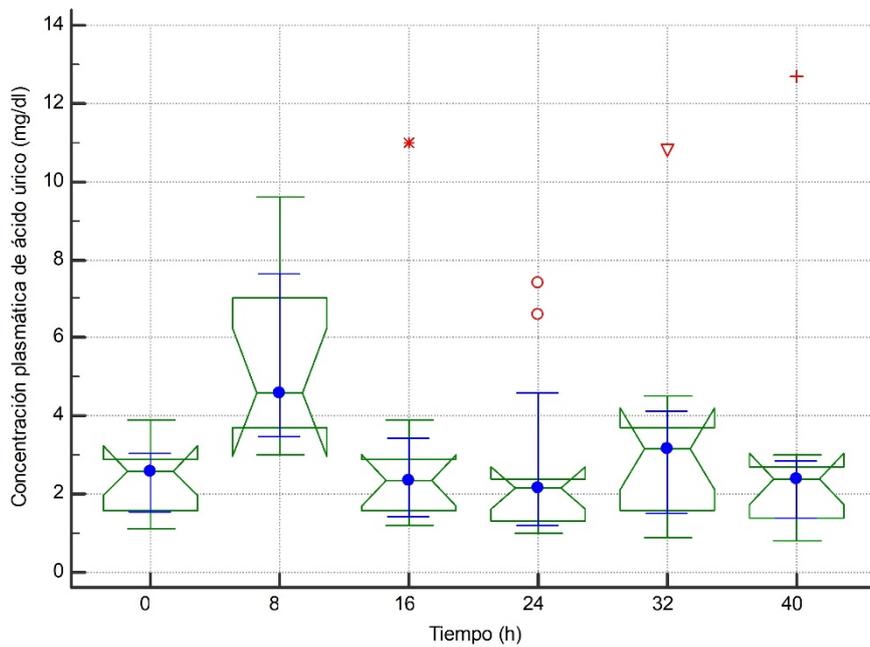


Figura 5.2. Mediana de las concentraciones plasmáticas de ácido úrico (mg/dl) posprandiales en función del tiempo de extracción de los individuos (loros grises o yacos) del grupo control (CONT) sin tratamiento (n=10).

Tabla 5.1. Estadística descriptiva de los resultados de la concentración de ácido úrico (mg/dl) posprandiales obtenidos en distintas horas de muestreo en el ensayo control.

Tiempo	Concentración de ácido úrico (mg/dl)					
	0	8	16	24	32	40
N <sup>1</sup>	10	10	10	10	10	10
Mínimo	1,1	3	1,2	1	0,9	0,8
Máximo	3,9	9,6	11	7,4	10,8	12,7
Media	2,5	5,3	3,1	2,7	3,5	3,1
95% IC <sup>2</sup> para la media	1,8-3,1	3,7-6,9	1,1-5,2	1,1-4,4	1,5-5,5	0,7-5,6
Mediana	2,6	4,6	2,35	2,15	3,15	2,4
95% IC <sup>2</sup> para la mediana	1,5-3,1	3,5-7,6	1,4-3,4	1,2-4,6	1,5-4,1	1,4-2,9
DE <sup>3</sup>	0,85	2,23	2,88	2,29	2,83	3,43
2,5-97,5 P <sup>4</sup>	1,1-3,9	3-9,6	1,2-11,0	1,0-7,4	0,9-10,8	0,8-12,7
Distribución Normal <sup>5</sup>	0,9828	0,3598	<0,0001	0,0456	0,0003	<0,0001

<sup>1</sup> N = número de datos obtenidos en el estudio

<sup>2</sup> IC = intervalo de confianza

<sup>3</sup> DE = desviación estándar

<sup>4</sup> P = intervalo entre percentiles 2,5 y 97,5

<sup>5</sup> Se proporciona el valor de P para el test D'Agostino-Pearson.

## 5.2. Efecto sobre las concentraciones plasmáticas de ácido úrico posprandiales de los tratamientos con alopurinol

En este estudio el tratamiento con alopurinol (25 mg/kg; Alopurinol Normon 100 mg EFG) fue administrado por vía oral, bien en una dosis única (grupo ALDU) o en dosis múltiples administradas cada 8 horas (grupo ALQ8).

### 5.2.1. Tratamiento con alopurinol en una dosis única

La figura 5.3 muestra las concentraciones plasmáticas de ácido úrico posprandiales en un periodo de 40 horas medidas cada 8 horas en los diez loros grises africanos a los que se les administró una única dosis inicial de alopurinol de 25 mg/kg por vía oral (grupo ALDU). La estadística descriptiva para estos datos se resume en las tablas 5.2 y 5.5 y se representa en la figura 5.4. Se observaron fluctuaciones en las concentraciones plasmáticas de ácido úrico en distintos tiempos de muestreo, siendo las diferencias significativas entre algunas de ellas ( $p=0,006$ ). Se constató diferencia significativa a 0 horas frente a 8 y 32 horas; a 8 horas frente

a 0, 16, 24 y 40 horas y a 24 horas frente a 8 y 32 horas (Figura 5.4). No se observaron diferencias significativas entre las concentraciones de ácido úrico en el total de muestras obtenidas en el grupo ALDU frente a las obtenidas en el grupo CONT ( $p=0,0869$ ) (Figura 5.9) y tampoco a ninguno de los tiempos de muestreo entre los grupos ALDU y CONT ( $p>0,05$ ) (Figura 5.10).

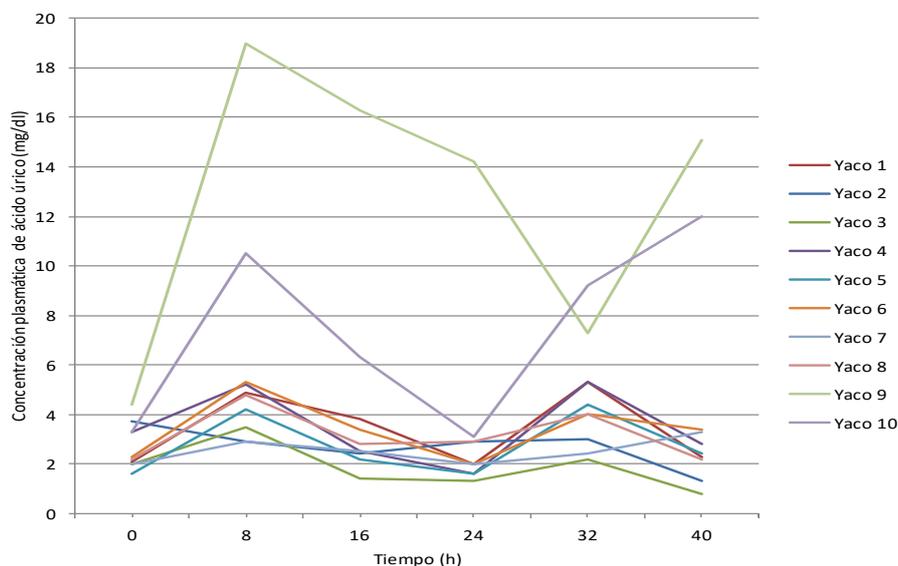


Figura 5.3. Concentraciones plasmáticas de ácido úrico (mg/dl) posprandiales en función del tiempo de extracción obtenidas en cada individuo (loros grises o yacos) del grupo ALDU tratados con alopurinol a dosis única (25 mg/kg) por vía oral (n=10).

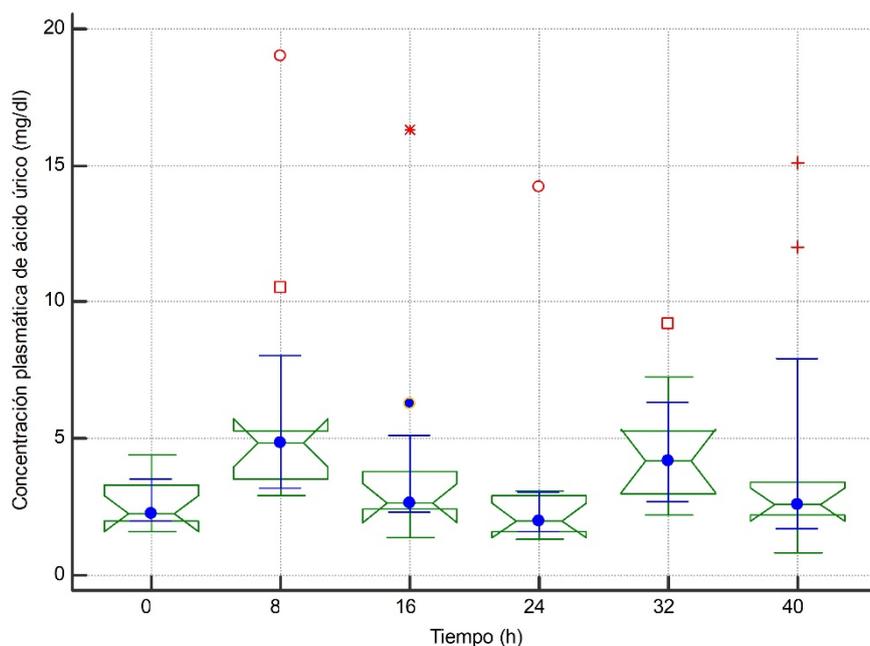


Figura 5.4. Concentraciones plasmáticas de ácido úrico (mg/dl) posprandiales en función del tiempo de extracción obtenidas en cada individuo (loros grises o yacos) del grupo ALDU tratados con una única dosis de alopurinol (25 mg/kg) por vía oral (n=10).

Tabla 5.2. Estadística descriptiva de los resultados de la concentración de ácido úrico (mg/dl) posprandiales obtenidos en distintas horas de muestreo en el ensayo de alopurinol a dosis única.

Tiempo	Concentración de ácido úrico (mg/dl)					
	0	8	16	24	32	40
N <sup>1</sup>	10	10	10	10	10	10
Mínimo	1,6	2,9	1,4	1,3	2,2	0,8
Máximo	4,4	19	16,3	14,2	9,2	15,1
Media	2,7	6,3	4,4	3,4	4,7	4,6
95% IC <sup>2</sup> para la media	2,0 - 3,3	2,8 - 9,9	1,2 - 7,5	0,6 - 6,1	3,1 - 6,3	1,1 - 8,0
Mediana	2,3	4,9	2,7	2,0	4,2	2,6
95% IC <sup>2</sup> para la mediana	2,0 - 3,5	3,2 - 8,0	2,3 - 5,1	1,6 - 3,0	2,7 - 6,4	1,7 - 7,9
DE <sup>3</sup>	0,92	4,95	4,40	3,86	2,19	4,86
2,5-97,5 P <sup>4</sup>	1,6 - 4,4	2,9 - 19,0	1,4 - 16,3	1,3 - 14,2	2,2 - 9,2	0,8 - 15,1
Distribución Normal <sup>5</sup>	0,5007	0,0003	<0,0001	<0,0001	0,2792	0,0192

<sup>1</sup> N = número de datos obtenidos en el estudio

<sup>2</sup> IC = intervalo de confianza

<sup>3</sup> DE = desviación estándar

<sup>4</sup> P = intervalo entre percentiles 2,5 y 97,5

<sup>5</sup> Se proporciona el valor de P para el test D'Agostino-Pearson.

A la vista de estos resultados, las concentraciones de ácido úrico fluctúan de manera similar a lo observado en el grupo CONT, no existiendo diferencias significativas entre ambos ensayos.

### 5.2.2. Tratamiento con alopurinol cada 8 horas

La figura 5.5 muestra las concentraciones plasmáticas de ácido úrico posprandiales en un periodo de 40 horas medidas cada 8 horas en los diez loros grises africanos a los que se les han administrado dosis de alopurinol 25 mg/kg cada 8 horas por vía oral (grupo ALQ8). La estadística descriptiva se resume en las tablas 5.3 y 5.5 y se representa en la figura 5.6.

Se observaron fluctuaciones en los niveles de ácido úrico en los distintos tiempos de muestreo siendo las diferencias significativas entre algunas de ellas. Se constató diferencia significativa a 0 horas frente a 8 y 32 horas; a 8 horas frente a 0, 16, 24 y 40 horas; a 24 horas frente a 8 y 32 horas; y a 32 horas frente a 0, 24 y 40 horas (p=0,002) (Figura 5.6).

Las concentraciones de ácido úrico en el total de muestras extraídas en el grupo ALQ8 fueron significativamente superiores a los del grupo CONT ( $p=0,0057$ ) (Figura 5.9). No se observaron diferencias significativas a tiempo 0, 8, 16, 24 y 40 horas ( $p>0,05$ ) pero a 32 horas las concentraciones de ácido úrico fueron mayores en el grupo ALQ8 frente al grupo CONT ( $p=0,0032$ ) (Figura 5.10).

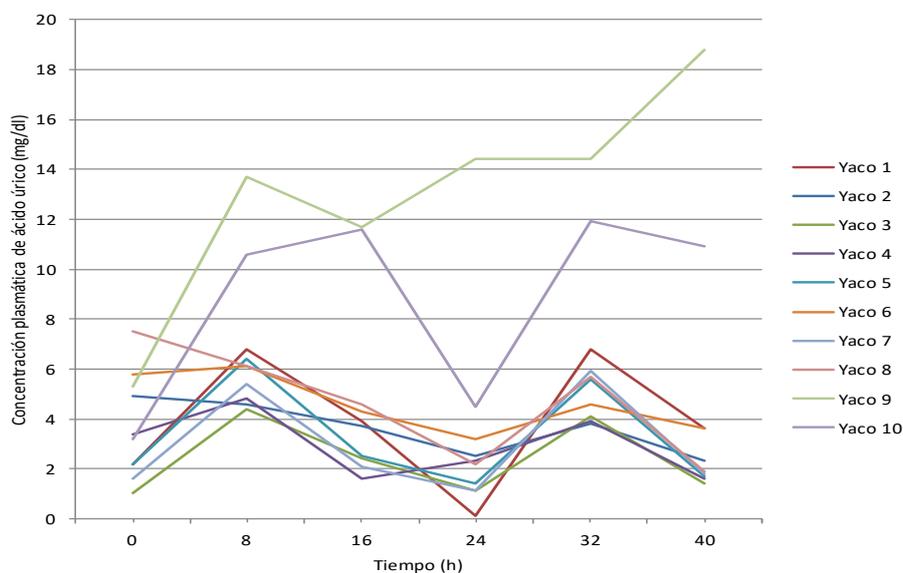


Figura 5.5. Concentraciones plasmáticas de ácido úrico (mg/dl) posprandiales en función del tiempo de extracción obtenidas en cada individuo (loros grises o yacos) del grupo ALQ8 tratados con dosis de alopurinol (25 mg/kg) cada 8 horas por vía oral ( $n=10$ ).

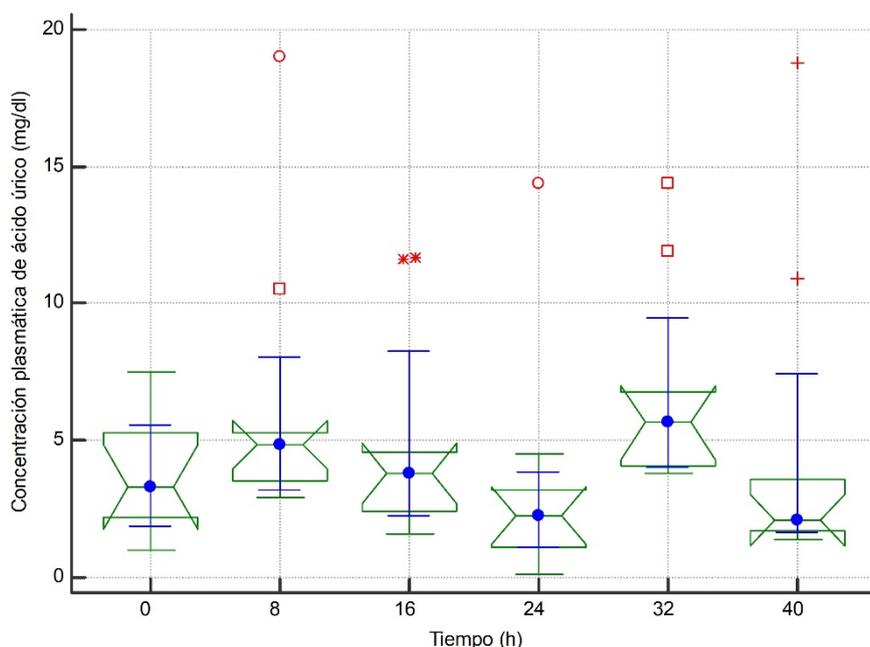


Figura 5.6. Mediana de las concentraciones plasmáticas de ácido úrico (mg/dl) posprandiales en función del tiempo de extracción en los individuos (loros grises o yacos) del grupo ALQ8 tratados con una dosis de alopurinol (25 mg/kg) cada 8 horas por vía oral ( $n=10$ ).

Tabla 5.3. Estadística descriptiva de los resultados de la concentración de ácido úrico (mg/dl) posprandiales obtenidos en distintas horas de muestreo en el ensayo de alopurinol a dosis múltiple.

Tiempo	Concentración de ácido úrico (mg/dl)					
	0	8	16	24	32	40
N <sup>1</sup>	10	10	10	10	10	10
Mínimo	1,0	4,4	1,6	0,1	3,8	1,4
Máximo	7,5	13,7	11,7	14,4	14,4	18,8
Media	3,7	6,9	4,8	3,3	6,7	4,8
95% IC <sup>2</sup> para la media	2,2 - 5,2	4,8 - 9,0	2,2 - 7,5	0,3 - 6,2	4,1 - 9,2	0,7 - 8,8
Mediana	3,3	6,1	3,8	2,3	5,7	2,1
95% IC <sup>2</sup> para la mediana	1,9 - 5,6	4,7 - 8,8	2,2 - 8,3	1,1 - 3,9	4,0 - 9,5	1,6 - 7,4
DE <sup>3</sup>	2,09	2,98	3,72	4,10	3,60	5,69
2,5-97,5 P <sup>4</sup>	1,0 - 7,5	4,4 - 13,7	1,6 - 11,7	0,1 - 14,4	3,8 - 14,4	1,4 - 18,8
Distribución Normal <sup>5</sup>	0,6845	0,0143	0,0797	<0,0001	0,0393	0,0011

<sup>1</sup> N = número de datos obtenidos en el estudio

<sup>2</sup> IC = intervalo de confianza

<sup>3</sup> DE = desviación estándar

<sup>4</sup> P = intervalo entre percentiles 2,5 y 97,5

<sup>5</sup> Se proporciona el valor de P para el test D'Agostino-Pearson.

El nivel de ácido úrico en los loros a los que se administró alopurinol cada 8 horas fue mayor que en los loros sin ninguna medicación. Resultados similares se observaron en un estudio previo en halcones de cola roja a dosis superiores de alopurinol (50 y 100 mg/dl por vía oral cada 12 horas) (20).

El alopurinol, por tanto, parece tener menor eficacia hipouricemiente en halcones de cola roja y loros grises africanos que en humanos. Los motivos para este hecho son desconocidos y pueden ser varios. La elevación de niveles plasmáticos de precursores de ácido úrico como la xantina y la hipoxantina o la acumulación de metabolitos derivados del alopurinol (oxipurinol) podrían ser responsables de la disminución de la función renal y de la disminución de la fracción excretada de uratos. Este efecto tóxico sobre los riñones podría contrarrestar la disminución del ácido úrico debida al efecto del alopurinol.

A diferencia de los humanos, las aves carecen de la forma xantina oxidasa dependiente de oxígeno y únicamente poseen la forma xantina deshidrogenasa dependiente de NAD<sup>+</sup> (30).

Además, las aves carecen de la enzima urato oxidasa, que es la responsable de la degradación de ácido úrico en alantoína (14). Por último, un aumento de la reabsorción tubular de uratos por un mecanismo aún no entendido podría ser responsable de la elevación de concentraciones plasmáticas de ácido úrico. Otras posibles causas a considerar serían las dosis empleadas, así como otras pautas y vías de administración (31).

En un estudio en pollos (*Gallus gallus domesticus*) de 12 días el alopurinol, administrado por vía intramuscular a 50 mg/kg cada 12 horas durante 2 semanas, mostró eficacia para disminuir las concentraciones de ácido úrico (31). El hecho de que existan distintos resultados en estudios en diferentes especies podría ser también indicativo de que existen variaciones interespecíficas que afectan el metabolismo del ácido úrico y a los efectos del alopurinol.

### **5.3. Efecto sobre las concentraciones plasmáticas de ácido úrico posprandiales de los tratamientos con rasburicasa**

La figura 5.7 muestra las concentraciones plasmáticas de ácido úrico posprandiales en un periodo de 40 horas medidas cada 8 horas en los diez loros grises africanos a los que se les administró una dosis única de rasburicasa 0,5 mg/kg por vía intramuscular (grupo RADU). La estadística descriptiva para estos datos se resume en las tablas 5.4 y 5.5 y se representa en la figura 5.8.

Se observaron fluctuaciones de niveles de ácido úrico en distintos tiempos de muestreo siendo las diferencias significativas entre algunas de ellas. Se constató diferencia significativa a 0 horas frente a 16, 24 y 40 horas; a 8 horas frente a 16, 24 y 40 horas; a 16 horas frente a 0, 8, 32 y 40 horas; a 24 horas frente a 0, 8, 32 y 40 horas; y a 32 horas frente a 16, 24 y 40 horas y a 40 horas frente a 0, 8, 16, 24 y 32 horas ( $p < 0,000001$ ). (Figura 5.8).

Las concentraciones de ácido úrico en el total de muestras extraídas en el grupo RADU fueron significativamente menores respecto al grupo control ( $p = 0,0039$ ) (Figura 5.9). Además, las diferencias no fueron significativas en los tiempos de muestreo de 0, 8, 32 y 40 horas, pero sí fueron significativamente menores en los tiempos de muestreo de 16 y de 24 horas ( $p = 0,0001$  y  $p = 0,0005$ , respectivamente) entre los grupos RADU y CONT.

Por tanto, podemos inferir que el comienzo del efecto de administración de rasburicasa a una dosis única de 0,5 mg/kg se sitúa entre las 8 y las 16 horas postadministración y su cese entre

24 y 32 horas tras la administración, lo que deberá ser tenido en cuenta a la hora de decidir la pauta posológica adecuada. La administración de rasburicasa da lugar a niveles plasmáticos de ácido úrico significativamente inferiores a 16 y 24 horas respecto al grupo control llegando a niveles no medibles. Sin embargo, la duración total del efecto hipouricemiante de la rasburicasa en el loro gris africano no supera las 24 horas.

El estudio realizado en loros barranqueros (*Cyanoliseus patagonus*) y ninfas (*Nymphicus hollandicus*) con la misma dosis y vía de administración arrojó resultados similares, observándose un marcado descenso de concentraciones plasmáticas de ácido úrico a las 24 horas tras la administración y regresando estas a valores previos a las 48 horas (26).

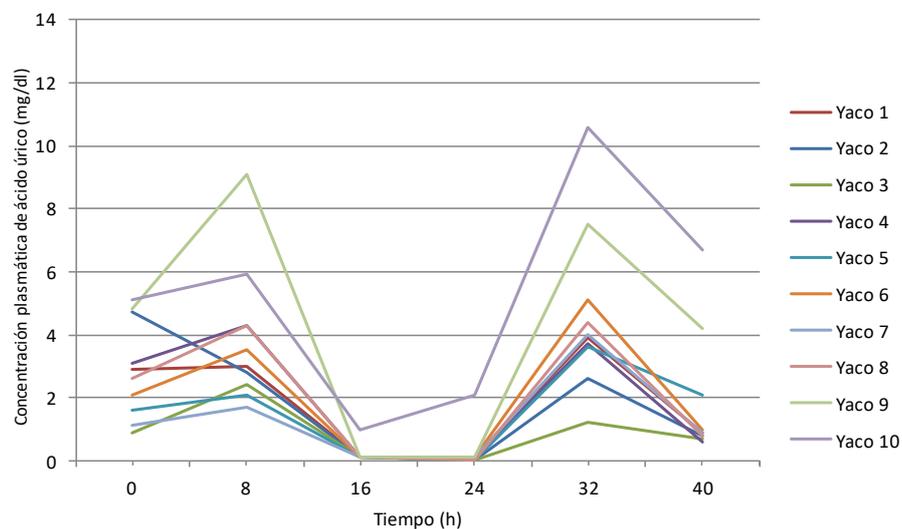


Figura 5.7. Concentraciones plasmáticas de ácido úrico (mg/dl) posprandiales en función del tiempo de extracción obtenidas en cada individuo (loros grises o yacos) del grupo RADU tratados con una dosis única de rasburicasa (0,5 mg/kg) por vía intramuscular (n=10).

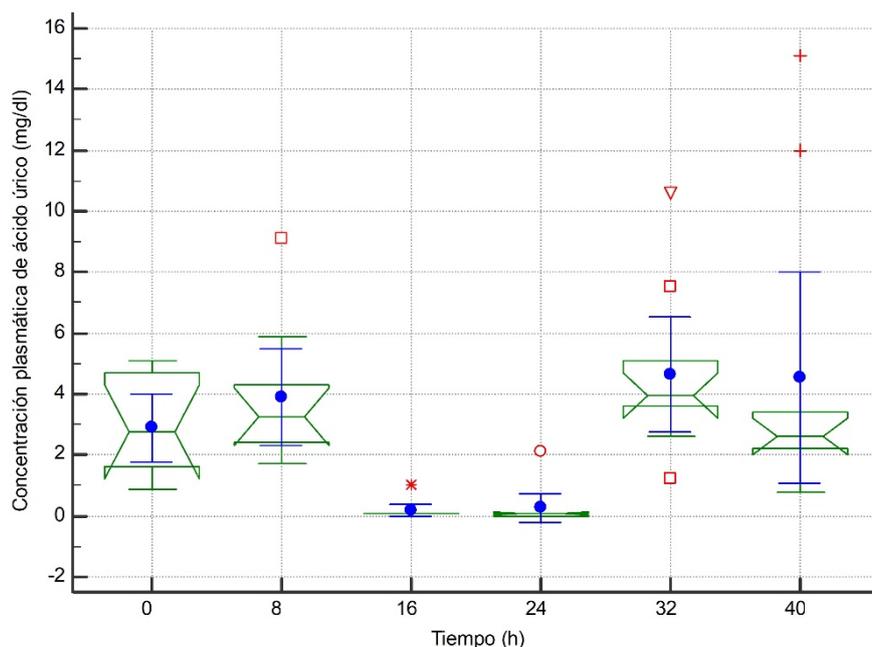


Figura 5.8. Mediana de las concentraciones plasmáticas de ácido úrico (mg/dl) posprandiales en función del tiempo de extracción en los individuos (loros grises o yacos) del grupo RADU tratados con una dosis única de rasburicasa (0,5 mg/kg) por vía intramuscular (n=10).

Tabla 5.4. Estadística descriptiva de los resultados de concentración de ácido úrico (mg/dl) posprandiales obtenidos en distintas horas de muestreo en el ensayo rasburicasa a dosis única.

Tiempo	Concentración de ácido úrico (mg/dl)					
	0	8	16	24	32	40
N <sup>1</sup>	10	10	10	10	10	10
Mínimo	0,9	1,7	0,1	0,0	1,2	0,6
Máximo	5,1	9,1	1,0	2,1	10,6	6,7
Media	2,9	3,9	0,2	0,3	4,7	1,9
95% IC <sup>2</sup> para la media	1,8 - 4,0	2,3 - 5,5	0,0 - 0,4	-0,2 - 0,7	2,8 - 6,6	0,4 - 3,3
Mediana	2,8	3,3	0,1	0,1	4,0	0,9
95% IC <sup>2</sup> para la mediana	1,3 - 4,8	2,2 - 5,1	0,1 - 0,1	0,0 - 0,1	3,1 - 6,4	0,7 - 3,2
DE <sup>3</sup>	1,54	2,21	0,28	0,65	2,64	2,02
2,5-97,5 P <sup>4</sup>	0,9 - 5,1	1,7 - 9,1	0,1 - 1,0	0,0 - 2,1	1,2 - 10,6	0,6 - 6,7
Distribución Normal <sup>5</sup>	0,4453	0,0142	<0,0001	<0,0001	0,0456	0,0035

<sup>1</sup> N = número de datos obtenidos en el estudio

<sup>2</sup> IC = intervalo de confianza

<sup>3</sup> DE = desviación estándar

<sup>4</sup> P = intervalo entre percentiles 2,5 y 97,5

<sup>5</sup> Se proporciona el valor de P para el test D'Agostino-Pearson.

#### **5.4. Comparación de la eficacia de ambos tratamientos (alopurinol y rasburicasa) sobre las concentraciones de ácido úrico posprandiales en loros grises africanos (*Psittacus erithacus*)**

La figura 5.10 muestra las concentraciones plasmáticas de ácido úrico posprandiales en los distintos grupos respecto a los tiempos de muestreo. El análisis de muestras seriadas mostró diferencias significativas en los resultados obtenidos en los ensayos con alopurinol y rasburicasa para cada loro, dependiendo del ensayo y dependiendo de la hora de muestreo ( $p=0,0131$ ) para el área bajo la curva, el valor mínimo de ácido úrico alcanzado y el porcentaje del tiempo que el ácido úrico se ha mantenido por debajo de 2 mg/dl. El área bajo la curva y el mínimo alcanzado fueron significativamente menores en el grupo rasburicasa y el tiempo que el ácido úrico se ha mantenido por debajo de 2 mg/dl era mayor en este grupo.

No se observaron diferencias significativas ( $p>0,05$ ) para el valor máximo de ácido úrico alcanzado, ni para el valor inicial (tiempo 0 horas) ni final (tiempo 40 horas).

No se observaron diferencias significativas a tiempos 0, 8, 32 y 40 horas entre los grupos ALDU, ALQ8 y rasburicasa ( $p>0,05$ ). A tiempos 16 y 24 horas las concentraciones de ácido úrico fueron significativamente menores en el grupo rasburicasa ( $p<0,001$ ). (Figuras 5.9 y 5.10).

Por tanto, podemos afirmar a la vista de estos resultados que la rasburicasa fue más eficaz para reducir las concentraciones plasmáticas posprandiales de ácido úrico en comparación con el efecto del alopurinol. Además, estos niveles se mantuvieron bajos durante más tiempo que con el alopurinol. Estas diferencias fueron especialmente marcadas a tiempos de 16 y de 24 horas. Estos resultados son similares a los observados en otras psitácidas, ninfas (*Nymphicus hollandicus*) y barranqueros (*Cyanoliseus patagonus*) sanos, tratados con una dosis única inicial de 0,5 mg/kg de rasburicasa por vía intramuscular, donde la concentración de ácido úrico disminuyó en las primeras 24 horas pero este efecto no se prolongaba más allá de 48 horas (26).

Mientras que la vía de administración del alopurinol es de uso bastante fácil y económico, la vía intramuscular como modo de administración de la rasburicasa dificultaría la administración de este fármaco por los propietarios de aves enfermas lo que, junto con su elevado precio, supone una posible limitación para su uso terapéutico de forma regular y continuada a largo plazo.

La rasburicasa puede ser de utilidad para el tratamiento inicial de aves con hiperuricemia y debe ser combinado con otras medidas terapéuticas para reducir la síntesis de ácido úrico y fomentar su eliminación renal. Dado que estudios previos parecen indicar que el riesgo de hiperuricemia y la aparición de gota es multifactorial y no depende únicamente del valor de los niveles plasmáticos de ácido úrico, sería interesante realizar estudios en loros grises africanos con hiperuricemia y/o gota debidas a enfermedad renal para poder valorar la potencialidad terapéutica de ambos medicamentos en un contexto clínico.

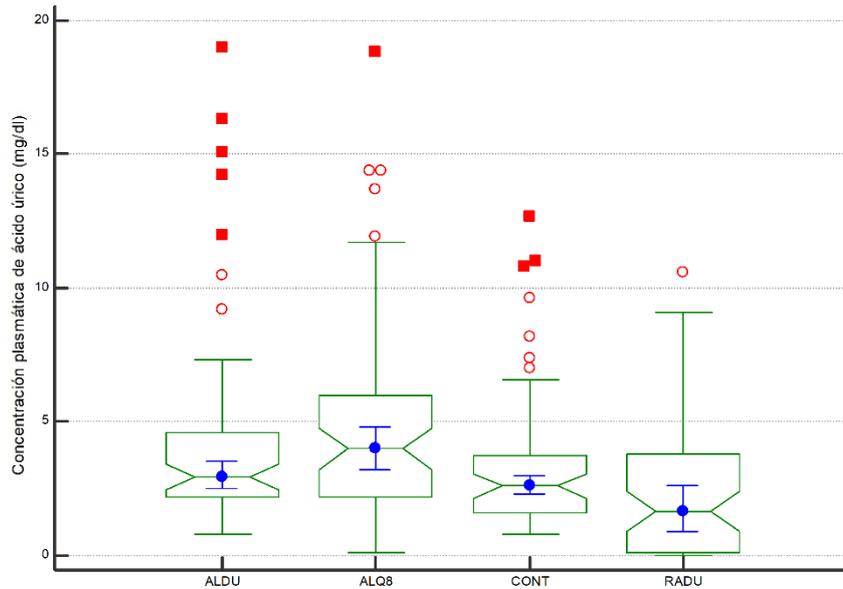


Figura 5.9. Medianas de las concentraciones plasmáticas de ácido úrico (mg/dl) posprandiales correspondientes a los distintos ensayos (CONT, ALDU, ALQ8, RASB; ver descripción en el texto).

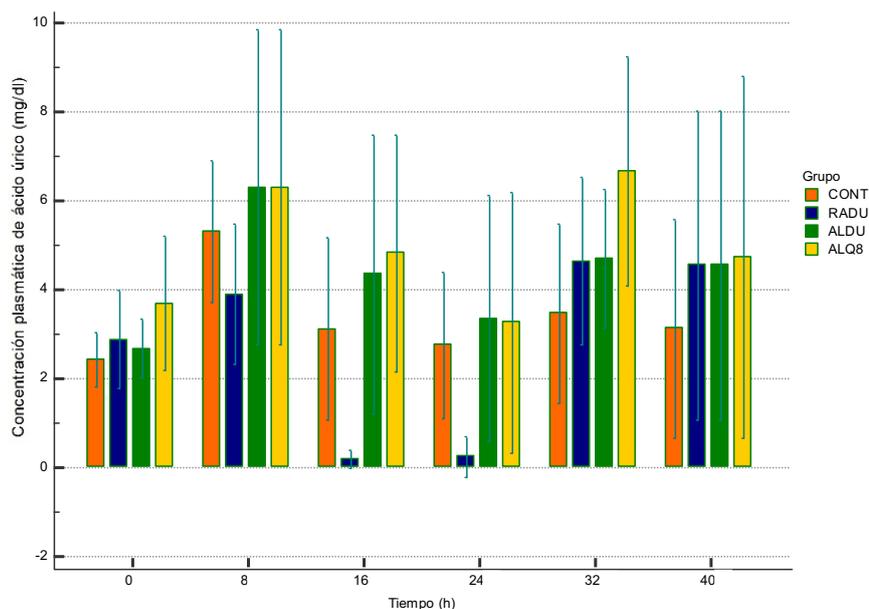


Figura 5.10. Comparativa de las concentraciones de ácido úrico (mg/dl) posprandiales obtenidas en los cuatro ensayos (CONT, ALDU, ALQ8, RASB; ver descripción en el texto) a distintos tiempos de muestreo.

Tabla 5.5. Estadística descriptiva de los datos de concentración de ácido úrico (mg/dl) posprandiales obtenidos a partir de los cuatro ensayos.

Grupo	Concentración de ácido úrico (mg/dl)			
	CONT	ALDU	ALQ8	RADU
N <sup>1</sup>	60	60	60	60
Mínimo	0,8	0,8	0,1	0
Máximo	12,7	19	18,8	10,6
Media	3,4	4,3	5	2,3
95% IC <sup>2</sup> para la media	2,7-4,1	3,3-5,3	4,0-6,0	1,7-2,9
Mediana	2,6	3	4	1,6
95% IC <sup>2</sup> para la mediana	2,3-3,0	2,5-3,5	3,2-4,8	0,9-2,6
DE <sup>3</sup>	2,61	3,84	3,93	2,41
2,5-97,5 P <sup>4</sup>	0,9-11,0	1,3-16,3	1,0-14,4	0,0-9,1
Distribución Normal <sup>5</sup>	<0,0001	<0,0001	<0,0001	0,0001

<sup>1</sup> N = número de datos obtenidos en el estudio

<sup>2</sup> IC = intervalo de confianza

<sup>3</sup> DE = desviación estándar

<sup>4</sup> P = intervalo entre percentiles 2,5 y 97,5

<sup>5</sup> Se proporciona el valor de P para el test D'Agostino-Pearson.

## 6. CONCLUSIONES

Las conclusiones a los objetivos planteados en este trabajo han sido las siguientes:

1. El alopurinol administrado por vía oral a 25 mg/kg a dosis única no es eficaz para reducir los niveles plasmáticos de ácido úrico posprandiales en loros grises africanos sanos.
2. El alopurinol administrado por vía oral a 25 mg/kg cada 8 horas no es eficaz para reducir los niveles plasmáticos de ácido úrico posprandiales e, incluso, puede llegar a aumentarlos en loros grises africanos sanos.
3. La rasburicasa administrada por vía intramuscular a 0,5 mg/kg a dosis única es eficaz para reducir los niveles plasmáticos de ácido úrico posprandiales en loros grises africanos sanos. Sin embargo, la duración de este efecto no supera las 24 horas.

Los resultados de este estudio sugieren que sería interesante continuar investigando para evaluar la eficacia y la seguridad terapéutica de la rasburicasa en loros grises africanos con hiperuricemia debida a insuficiencia renal y en los afectados por gota.

## CONCLUSIONS

The conclusions of the proposed objectives in this work have been the next:

1. Allopurinol administered to healthy African grey parrots at 25 mg/kg orally as a single dose failed to reduce postprandial plasma uric acid levels significantly.
2. Allopurinol administered to healthy African grey parrots at 25 mg/kg orally every 8 hours failed to reduce postprandial plasma uric acid levels and might even increase them
3. Rasburicase administered intramuscularly at 0.5 mg/kg at a single dose is efficient in lowering postprandial plasma uric acid levels in healthy African grey parrots. However, this effect is sustained no longer than 24 hours.

The results of this study suggest that more research is necessary to evaluate the efficacy and therapeutic safety of rasburicase in African grey parrots with hyperuricemia due to renal failure and those affected by gout.

## 7. BIBLIOGRAFÍA

1. Schott M. Evaluating and treating the kidneys. En: Harrison GJ, Lightfoot T, editors. Clinical Avian Medicine. Palm Beach: Spix Publishing Inc.; 1994. p. 451–491.
2. Skinner KA et al. Uric Acid Metabolism. En: Encyclopedia of Life Sciences [Internet] 2006 ene 27 [citado el 12 feb 2020]. Disponible en: <https://doi.org/10.1038/npg.els.0003910>.
3. Pollock C. Diagnosis and treatment of avian renal disease. Vet Clin North Am - Exot Anim Pract. 2006;9(1):107–28.
4. Lumeij JT, Remple JD. Plasma urea, creatinine and uric acid concentrations in relation to feeding in peregrine falcons (*Falco peregrinus*). Avian Pathol. 1991;20(1):79–83.
5. Lumeij JT. Plasma urea, creatinine and uric acid concentrations in response to dehydration in racing pigeons (*Columba livia domestica*). Avian Pathol. 1987;16(3):377–82.
6. Cray C et al. Postprandial biochemistry changes in penguins (*Spheniscus demersus*) including hyperuricemia. J Zoo Wildl Med. 2010; 41(2):325–6.
7. Montesinos A et al. Plasma levels of symmetric dimethylarginine in African grey parrots (*Psittacus erithacus*) with and without renal disease. En: Proceedings 3<sup>rd</sup> International Conference on Avian Herpetological and Exotic mammal medicine ICARE. Venice, 2017.
8. Montesinos A et al. Effects of meloxicam on hematologic and plasma biochemical analyte values and results of histologic examination of kidney biopsy specimens of African grey parrots (*Psittacus erithacus*). J Avian Med Surg. 2015; 29(1):1–8.
9. Schmidt RE. Types of renal disease in avian species. Vet Clin North Am - Exot Anim Pract. 2006;9(1):97–106.
10. Cojean O et al. Clinical Management of Avian Renal Disease. Vet Clin North Am - Exot Anim Pract. 2020;23(1):75–101.
11. Koutsos EA et al. Adult cockatiels (*Nymphicus hollandicus*) metabolically adapt to high

- protein diets. *J Nutr.* 2001; 131(7):2014–20.
12. Ferrando B et al. Alopurinol y su papel en el tratamiento de la sarcopenia. *Rev Esp Geriatr Gerontol.* 2014;49(6):292–8.
  13. Coussette UM et al. Xantina oxidorreductasa, propiedades, funciones y regulación de su expresión genética. *Revista Cubana de Investigaciones Biomédicas.* 2005. 24(2):1–11.
  14. Carro MD, Settle T, Klandorf H. The Role of Uric Acid in the Avian Species. In: *Uric Acid: Biology, Functions and Diseases.* Nova Science Publishers; 2012. p. 1–30.
  15. Zhang C et al. Extracorporeal delivery of a therapeutic enzyme. *Sci Rep.* 2016;6(1):30888.
  16. Ueng S. Rasburicase (Elitek): a novel agent for tumor lysis syndrome. *Baylor Univ Med Cent Proc.* 2005;18(3):275–9.
  17. Cammalleri L, Malaguarnera M. Rasburicase represents a new tool for hyperuricemia in tumor lysis syndrome and in gout. *Int J Med Sci.* 2007;4(2):83–93.
  18. Pavo García MR et al. Metahemoglobinemia inducida por rasburicasa en un paciente con recidiva de leucemia. *An Pediatr.* [Internet] 2014 mar 14 [citado el 12 feb 2020];81(6):e38–9. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.anpedi.2014.01.007>.
  19. Poffers J et al. Further studies on the use of allopurinol to reduce plasma uric acid concentrations in the Red-tailed Hawk (*Buteo jamaicensis*) hyperuricaemic model. *Avian Pathol.* 2002;31(6):567–72.
  20. Lumeij JT et al. Further studies on allopurinol-induced hyperuricaemia and visceral gout in red-tailed hawks (*Buteo jamaicensis*). *Avian Pathol.* 1998;27(4):390–3.
  21. Settle T et al. The effect of allopurinol administration on mitochondrial respiration and gene expression of xanthine oxidoreductase, inducible nitric oxide synthase, and inflammatory cytokines in selected tissues of broiler chickens. *Poult Sci.* 2015;94(10):2555–65.
  22. Klandorf H et al. Accelerated tissue aging and increased oxidative stress in broiler chickens fed allopurinol. *Comp Biochem Physiol - C Toxicol Pharmacol.*

- 2001;129(2):93–104.
23. Carro MD et al. Effects of allopurinol on uric acid concentrations, xanthine oxidoreductase activity and oxidative stress in broiler chickens. *Comp Biochem Physiol - C Toxicol Pharmacol.* 2010;151(1):12–7.
  24. Hernandez-Divers SJ et al. Effects of allopurinol on plasma uric acid levels in normouricaemic and hyperuricaemic green iguanas (*Iguana iguana*). *Vet Rec.* 2008;162(24):112–15.
  25. Poffers J et al. Investigations into the uricolytic properties of urate oxidase in a granivorous (*Columba livia domestica*) and in a carnivorous (*Buteo jamaicensis*) avian species. *Avian Pathol.* 2002;31(6):573–9.
  26. Barbero S et al. Efecto hipouricemiante de la rasburicasa en ninfas (*Nymphicus hollandicus*) y loros barranqueros (*Cyanoliseus patagonus*). En: Ponencias y Comunicaciones del 33º Congreso Anual de AMVAC. Madrid: AXON Comunicación; 2016. p. 398.
  27. Moreno P et al. Valoración del uso de rasburicasa en la reducción de los niveles plasmáticos de ácido úrico en tortugas sanas (*Trachemys spp.*). [Internet] En: IX Jornadas Complutenses, Madrid, 2014. Disponible en: <https://www.ucm.es/data/cont/docs/675-2014-05-29-LIBRO%20FINAL.pdf>
  28. Settle T et al. The effects of allopurinol, uric acid, and inosine administration on xanthine oxidoreductase activity and uric acid concentrations in broilers. *Poult Sci.* 2012;91(11):2895–903.
  29. Ardiaca M et al. Point-of-care blood gas and electrolyte analysis in rabbits. *Vet Clin North Am - Exot Anim Pract.* 2013;16(1):175–95.
  30. Richert DA, Westerfeld W. Xanthine Oxidases in Different Species. *Exp Biol Med* 1951 76(2):252–4.
  31. Krakoff I, Meyer R. Inhibition of uric acid biosynthesis in the chick embryo and chicken by a xanthine oxidase inhibitor, 4-hydroxypyrazolo (3,4d) pyrimidine. *J Pharmacol Exp Ther.* 1965;149(3):417–22.