



Las diferencias entre las especies del genero *Equus* desde el aporte de la farmacogenética

Laura Andrea Caicedo Gutiérrez de Piñeres
Médica Veterinaria
Estudiante de Maestría en Ciencias Biomédicas
Universidad de Caldas
Colombia

Foto: Daviles. Tomada de Freepik.com

Abstract

Current medicine proposes the possibility of incorporating algorithms according to the genetic profiles and critical information of each patient to predict the response to a drug or combination. The field of medicine devoted to this is pharmacogenetics, a new concept in veterinary medicine, although pharmacogenetics is already applied in humans. Nowadays it is possible to talk.

Keywords:

- Drug Therapy, biotransformation, pharmacogenetics, Equidae.

about studies in veterinary pharmacogenetics, thanks to the recent sequencing of the genome of several species of domestic animals of direct importance for economic development such as horses; and although studies are still limited in Equus species, the need to access therapies adapted to the individual characteristics of the patient implies establishing the biotransformation of drugs from the genetic component.

Resumen

La medicina actual propone la posibilidad de incorporar algoritmos de acuerdo con los perfiles genéticos y la información crítica de cada paciente para predecir la respuesta a un fármaco o combinación. El campo de la medicina que se dedica a esto es la farmacogenética, un concepto nuevo en medicina veterinaria, aunque la farmacogenética ya se aplica en humanos. Hoy es posible hablar de estudios en farmacogenética veterinaria, gracias la reciente

secuenciación del genoma de varias especies de animales domésticos de importancia directa para el desarrollo económico tales como el caballo; y a pesar de que aun los estudios son escasos en las especies del genero *Equus*, la necesidad de acceder a terapias adaptadas a las características individuales del paciente implica establecer desde el componente genético los responsables de la biotransformación de fármacos.

Palabras Clave:

- Terapia con Fármacos, biotransformación, farmacogenética, Equidae.





Fotos: Laura Caicedo G.

La domesticación de los animales ha sido esencial para el desarrollo de la civilización. Los equinos, domesticados desde hace aproximadamente 5.000 años, han servido como fuente de alimentos y trabajo (Blousson, 1976).

El género *Equus* está compuesto por varias especies adaptadas a la vida en las más diversas condiciones climáticas y geográficas, formando de esta manera un mosaico de diferencias fenotípicas y genéticas que, en conjunto, han favorecido su supervivencia en el planeta y que les han permitido diversificarse. Los equinos pertenecen al orden de los perisodáctilos y provienen de la familia de los équidos (Martínez, 2015 y Torres & Aranguren, 2011). En la búsqueda de la mejor funcionalidad de los individuos, de acuerdo con la labor a la que se vayan a destinar, surgieron los híbridos interespecies (Torres & Aranguren, 2011). El término mula proviene del latín *mulus* y originalmente era usado para referirse a cualquier descendiente de dos especies diferentes. La mula es producto de la

cruza de *E. caballus* X *E. y asinus*; el primero presenta 64XX cromosomas (hembra) o 64XY cromosomas (macho), el segundo 62XX o 62XY. El híbrido de la cruce burro y yegua será mula o mulo con 63XX o 63XY respectivamente, mientras que la cría de caballo y burra, se le llama burdégano. En cualquiera de los casos el producto se considera estéril (Lozano, Von Chong & Mesa, 2011).

Existe similitud entre las especies de equinos, pero no se les puede considerar iguales. Sus diferencias tienen trascendencia en el plan de manejo y la atención en caso de alteración física o enfermedad. A su vez, los propietarios de los animales, cada día, exigen tratamientos más efectivos; sin embargo, el médico veterinario dedicado a las especies de equinos no puede acceder a terapias farmacológicas específicas para la especie asnal o mular, debido a que no hay información científica suficiente y relevante al respecto (Burnham, 2002 & Herman, 2009).

Existe un vacío terapéutico, sin compuestos aprobados para la especie concreta. Cada fármaco debería ser investigado especie por especie, incluso raza por raza, para garantizar la eficacia y seguridad en su uso (Larrea & Larrea, 2016).

Existen diferencias anatomo-fisiológicas entre las especies del género *equus*. Para acercarse a la caracterización de las especies es necesario definir que *E. caballus* evolucionó en los bosques húmedos del Eoceno, mientras que *E. asinus* evolucionó en un ambiente desértico (Grosenbaugh, Reinemeyer & Figueiredo, 2011). Muchas de las diferencias entre burros y caballos pueden estar relacionadas con el hecho de que el burro puede ser capaz de conservar el volumen sanguíneo y mantener el gasto cardíaco hasta con un 20% de deshidratación; además hay referencias de variaciones en las gonadotropinas hipofisarias, tipos de fibras musculares esqueléticas, fenotipos de la hemoglobina, valores de hormona adrenocorticotropa ACTH, triglicéridos e insulina y composición de la leche (Burden y Thiemann, 2015).

En cuanto a la etología, el burro se caracteriza porque no suele demostrar el dolor como el caballo; siendo el primero mucho más estoico (Matthews, Taylor & Hartsfield, 1997). Otras diferencias como la respuesta a intervenciones farmacológicas se han investigado poco, como se evidencia en la literatura mundial (Burden & Thiemann, 2015; Grosenbaugh, Reinemeyer & Figueiredo, 2011). Estos parámetros podrían variar aún más si se considerasen de



Foto: Laura Caicedo G.

acuerdo con las razas (Matthews, 2013). Así, aparentemente las mulas combinan características tanto de burro como de caballo, dando lugar a un gran número de tipos. Fisiológicamente, parecen asemejarse a los caballos más que a los burros (Matthews, Taylor y Hartsfield, 1997), pero al buscar información científica sobre mulas no hay nada específico, pues se considera que, en las características anatomo-fisiológicas, las mulas están en un punto intermedio entre las de los caballos y los burros; por esta razón se piensa que se les podría aplicar el mismo manejo.

Las extrapolaciones que se basan en que los animales entre sí sirven como modelos de procesos biológicos, deben considerar variables determinantes de distintos parámetros fisiológicos como peso, superficie, tasa metabólica, porcentaje de líquido corporal y composición genética, pero no siempre ocurre (Ballesteros, 2004). La evidencia

es que cuando de formular tratamiento farmacológico se trata es frecuente que haya fallas en la respuesta esperada frente a dicho tratamiento (Mosher & Court, 2010; Matthews, 2004). El uso seguro y eficaz de medicamentos en los animales, con frecuencia, no se puede lograr mediante una simple transposición del conocimiento del mecanismo de acción del fármaco. El impacto de la variabilidad anatómica, fisiológica o patológica que se extiende por el reino animal, a menudo, puede alterar profundamente la respuesta al fármaco (Larrea y Larrea, 2016). La incidencia de diferencias en el metabolismo de los fármacos entre especies es, probablemente, la mayor complicación a la hora de emplear especies animales como predictores de la cinética de un fármaco en otra especie animal (Paxton, 1995). Las variaciones en la fisiología entre las especies, por cercanas que estas sean, conducen a diferencias en el metabolismo y la distribución de los fármacos (Burden & Thiemann, 2015). Existen investigaciones que indican que los burros metabolizan los

antiinflamatorios no esteroideos de manera diferente de los caballos; estos fármacos deben ser administrados en intervalos diferentes que en el caballo. La fenilbutazona y el flunixin son metabolizados más rápidamente y necesitan ser administrados dos veces al día en burros estándar y tres veces al día en burros miniatura, mientras que el carprofeno parece ser metabolizado más lentamente en burros que en caballos (Matthews, 2004). Aunque no hay datos disponibles de la farmacocinética para otros medicamentos, parece razonable esperar que la administración en burros se base en la evaluación clínica del paciente más que en los datos de farmacocinética o el intervalo de las dosis obtenido en caballos (Matthews, 2013). Pero eso no es sencillo, pues los burros no muestran evidencias de dolor de forma clara y muy pocos medicamentos tienen indicaciones específicas para la especie. Así, los tratamientos se basan en dosis e intervalos recomendados para caballos (Mosher & Court, 2010). Exactamente lo mismo ocurre con las mulas, se asume que se les deben aplicar tratamientos iguales a los caballos.



Foto: Laura Caicedo G.

Entre las diferencias comparadas de burros y caballos en cuanto a la distribución, metabolismo y eliminación de medicamentos, se han documentado para los compuestos: flunixin meglumine, fenilbutazona, carprofeno, xilacina, ketamina y guaifenesina (Mosher & Court, 2010) y se ha encontrado que la distribución y metabolismo de los medicamentos puede variar. El burro posee una mayor capacidad metabólica para ciertos medicamentos, que altera los



Foto: Laura Caicedo G.

intervalos de dosificación. Esto puede estar relacionado con diferencias en las isoenzimas citocromo P450 (Matthews, 2004), una familia de hemoproteínas presentes en numerosas especies, desde

bacterias a mamíferos y el principal responsable del metabolismo oxidativo de los xenobióticos incluidas las reacciones de eliminación de gran número de fármacos.

Los estudios demuestran que la variabilidad en la respuesta a fármacos podría ser explicada desde la farmacogenética (Mosher & Court, 2010). La investigación farmacogenética en especies no humanas es escasa comparada con la investigación humana. Sin embargo, la reciente secuenciación del genoma de varias especies de animales domésticos de importancia directa para medicina clínica veterinaria y para la investigación comparativa de animales proporciona la base para la investigación farmacogenética. Las variaciones de la secuencia en muchos de estos nuevos genomas están siendo catalogadas para generar mapas de polimorfismos.

El principal objetivo, a largo plazo, de la farmacogenética para todas las especies es acceder a terapias adaptadas a las características individuales del paciente. Con la incorporación de algoritmos predictivos de acuerdo con los perfiles genéticos y la información crítica del paciente se podría predecir qué animales responderán al fármaco, qué animales no responderán y los que pueden ser propensos a efectos secundarios adversos (Mosher & Court, 2010).

Gracias a la finalización de la secuenciación del genoma del caballo se sabe que en el hígado predominan las isoformas 97 y 89 del CYP3A, mientras que en el intestino la principal

forma es 96 (Tydén, Löfgren, Pegolo & Capolongo, Tjälve & Larsson, 2012). Pero la expresión no es constante durante la vida de los animales; investigaciones *in vitro* desarrolladas por Nebbia y cols, con microsomas de hígado obtenidos de 50 yeguas que eran categorizadas por edad, encontraron que el contenido total de CYP450 en las yeguas jóvenes fue inferior a la de otras especies de herbívoros. Con la edad, estos niveles aumentaron pero no alcanzaron los rangos de otras especies (Nebbia, Dacasto & Carletti, 2004).

Actualmente la investigación en torno a la farmacogenética ha avanzado más en humanos. Se ha comparado y caracterizado el CYP3A humano con el CYP3A del caballo, el más reciente análisis comparativo de la región del cromosoma humano que contiene el grupo de genes CYP3A y la correspondiente región equina fue hecho en 2010 y muestra que el genoma de los caballos contiene seis genes CYP3A muy similares y dos posibles pseudogenes, en contraste con el genoma humano, que tiene sólo cuatro genes CYP3A funcionales y dos pseudogenes. En este estudio, la secuencia de nucleótidos del CYP3A89 de equinos fue homóloga en un 86,4% con el CYP3A4 humano y comparten el 81,3% de la secuencia de aminoácidos; respecto al CYP3A96 de equinos, fue homólogo en el 84,3% de los nucleótidos y en el 79,1% de los aminoácidos con el CYP3A4 humano (Schmitz, Demmel, Peters, Leeb, Mevissen & Haase, 2010). Investigadores han demostrado la capacidad del caballo para metabolizar sustratos del CYP3A4 expresados en el hígado y el intestino (Löfgren, 2010).



Foto: Laura Caicedo G.

Así, se puede establecer que es de gran importancia promover las investigaciones que aborden la caracterización de los genes CYP3A89/3A96 que codifican para citocromos, los cuales son responsables del metabolismo de una proporción importante de fármacos en caballos y simultáneamente establecer si ocurre de la misma forma en burros y mulas para, posteriormente, especificar la relación entre la configuración genotípica y la respuesta clínica a la administración de medicamentos.

Referencias

- Ballesteros Vicente, C. (2004). *Farmacoterapia comparada de la fenilbutazona en diferentes especies animales: estudio alométrico*. Madrid: Universidad Complutense, Servicio de Publicaciones. Recuperado de <http://eprints.ucm.es/5329/>
- Blousson, E.S. (1976). *El caballo de carrera en el mundo: evolución, características y actividades vinculadas desde su origen hasta nuestros días*. (2ª ed.) Talleres Gráficos de Impr. Cursach
- Burden, F. & Thiemann, A. (2015). Donkeys are different. *J. Equine Vet. Sci.* 35(5), 376-382.



Burnham, S. L. (2002). Anatomy differences of the donkey and mule. En Proceedings of the Annual Convention of the AAEP. *American Mule Association*. Recuperado de <https://www.americanmuleassociation.org/anatomy-differences/>

Grosenbaugh, D.A., Reinemeyer, C.R. & Figueiredo, M.D. (2011). Pharmacology and therapeutics in donkeys. *Equine Veterinary Education*, 23(10), 523-530.

Herman, C. L. (2009). *The anatomical differences between the donkey and the horse*. En Matthews N.S. & Taylor T.S. (Eds.). Veterinary care of donkeys. Ithaca, N.Y.: International Veterinary Information Service. Recuperado de <https://pdfs.semanticscholar.org/8f3c/4aafd43100d3e2009842d15aa221adc7f106.pdf>

Larrea, M.D.S.A. & Larrea M.I. (2016). Todos los animales son iguales, pero algunos son más iguales que otros. *Panor Actual Medicam*, 40(394), 607-615.

Löfgren, M. (2010). *Cytochrome P450 3A isoenzymes in equine liver and intestine*. Biology Education Centre, Uppsala University. Recuperado de http://webcache.googleusercontent.com/search?q=cache:Mvtmwwr4oqYJ:www.ibg.uu.se/digitalAssets/176/c_176295-L_3-k_lofgren-maria-report.pdf+&cd=1&hl=es&ct=clnk&gl=co

Lozano Carbajal, B., Von Chong, E. A. & Mesa López, C. (2011). Mosaicismo linfocitario de equus mulus fértil y estudio cromosómico de su cría. *Abanico Vet.*, 1(2), 27-33. Recuperado de http://www.imbiomed.com.mx/1/1/articulos.php?method=print&id_revista=276&id_seccion=4338&id_ejemplar=7912&id_articulo=79965

Martínez Sosa, A. (2015). Fisiología de la gestación en équidos domésticos y sus cruas interespecíficas. *Remevet Equinos Revista Electrónica*, (26), 20-31. Recuperado de <http://online.fliphtml5.com/nxmz/laow/#p=1>

Matthews, N.S. (2004). Anestesia y analgesia en asnos. En *Veterinary Small Animal Medicine and Surgery*. Texas: College of Veterinary Medicine. Recuperado de http://www.ivis.org/advances/Matthews/matthews_es/chapter.asp?LA=2

Matthews, N.S., Taylor, T.S. & Hartsfield, S.M. (1997). Anaesthesia of donkeys and mules. *Equine Veterinary Education*, 9(4), 198-202.

Matthews, N. & Van Loon, J.P.A.M. (2013). Anaesthesia and analgesia of the donkey and the mule. *Equine Veterinary Education*, 25(1), 47-51.

Mosher, C.M. & Court, M. H. (2010). Comparative and veterinary pharmacogenomics. En Cunningham F, Elliott J, Lees P, eds. Handbook of experimental pharmacology (pp. 50-70). Berlin, Heidelberg. Recuperado de http://link.springer.com/chapter/10.1007/978-3-642-10324-7_3

Nebbia, C., Dacasto, M. & Carletti, M. (2004). Postnatal development of hepatic oxidative, hydrolytic and conjugative drug-metabolizing enzymes in female horses. *Life Sci.*, 74(13), 1605-1619.

Paxton, J.W. (1995). The allometric approach for interspecies scaling of pharmacokinetics and toxicity of anti-cancer drugs. *Clin Exp Pharmacol Physiol.*, 22(11), 851-854.

Schmitz, A., Demmel, S., Peters, L.M., Leeb, T., Mevissen, M. & Haase, B. (2010). Comparative human-horse sequence analysis of the CYP3A subfamily gene cluster. *Anim Genet.*, 41 Suppl. 2, 727-729.

Torres Rodríguez, P. & Aranguren M., J.A. (2011). Manejo Reproductivo para obtener híbridos equinos. En *Reproducción equina* (pp. 131-136). Maracaibo, Venezuela: Astro Data. Recuperado de https://www.researchgate.net/publication/235989045_Manejo_Reproductivo_para_Obtener_Hibridos_Equinos

Tydén, E., Löfgren, M., Pegolo, S., Capolongo, F., Tjälve, H. & Larsson, P. (2012). Differential gene expression of CYP3A isoforms in equine liver and intestines. *J. Vet. Pharmacol. Ther.*, 35(6), 588-595.