

# Farmacología veterinaria. Algunas particularidades

Sonia Rubio Langre, Manuel Ignacio San Andrés Larrea.

Depto. Farmacología y Toxicología (Sección departamental Farmacología y Toxicología, Facultad de Veterinaria). Universidad Complutense de Madrid.

La Farmacología y, más concretamente, la Farmacología Veterinaria es una ciencia relativamente reciente, si bien su predecesora, la antigua Materia Médica y la Terapéutica (del griego ιεραπευτικη) se remontan al principio de nuestra Era.

Para intentar comprender mejor la singularidad de la farmacología veterinaria, mencionaremos algunos de los hitos temporales que marcan dicha disciplina y su desarrollo en las Facultades o, las por entonces, **Escuelas** de Veterinaria que surgieron en Lyon (1762), Alfort (1765), Viena (1768), Turín (1769) y Copenhague (1773). En España, concretamente en Madrid, surge la primera Escuela en 1792 impariéndose enseñanzas de Materia Médica aplicadas a la curación de animales. También aparecen las primeras **Farmacopeas** Veterinarias: Florman (1809), Vines (1831) y Delafond y Lassigne (1841), así como las primeras **publicaciones** periódicas sobre agentes y remedios en Patología Animal: "Recueil de Médecine Vétérinaire" (París, 1824), "The Veterinarian" (Londres, 1828) y "Arch. für Tierheilkunde" (Berlín, 1848).

Sólo unos años después, se recogen en textos muchos procedimientos terapéuticos veterinarios como el "Handbook of Veterinary Pharmacology", W. Hoare, Londres (1890), la "Thérapeutique et Matière Medicale Vétérinaire", M. Kaufman, París (1892) y la "Pharmacologie für Tierärzte", G. Muller, Dresden (1894).

En nuestro país, las asignaturas que abarcaban la Farmacología y Terapéutica se aproximan conceptualmente al contenido actual a partir del Plan de Estudios de 1912 y de los realizados después de 1939.

La Cátedra de Farmacología, Toxicología, Terapéutica, Medicina Legal, Veterinaria Legal y Derecho de Contratación de Animales, dentro

del Plan de Estudios de 1944, de la Facultad de Veterinaria de Madrid – la transformación de las antiguas Escuelas en Facultades tuvo lugar en 1943– fue ocupada en 1946 por el profesor D. Félix Sanz Sánchez. La figura del Prof. Félix Sanz tiene una gran importancia para la materia, puesto que es el nexo con la Farmacología Humana y el impulsor de la disciplina acorde a los tiempos actuales. Fue discípulo del profesor D. Benigno Lorenzo Velázquez que a su vez fue el continuador de las enseñanzas en la Cátedra de la Facultad de Medicina de Madrid del profesor D. Teófilo Hernando (1881-1976), quien se formó con el profesor Oswald Schmiedeberg, discípulo directo del prof. Rudolf Buchheim.

El cambio de concepción en el *Curriculum* o formación del Veterinario fue, en gran parte, responsabilidad de L.M. Jones, que en 1954 publicó un tratado de Farmacología y Terapéutica con una clara orientación de libro de texto.

Veamos a continuación algunas de las particularidades que constituyen la esencia de la farmacología veterinaria. Si bien como hemos visto tiene las mismas raíces que la farmacología humana, algunos de sus objetivos serán los que marquen las diferencias.

Se puede considerar que hay tres enfoques específicos de la Farmacología Veterinaria con relación a la consecución de sus fines particulares.

- Farmacología con orientación clínica o Farmacología Clínica.
- Farmacología con orientación zootécnica o de las producciones ganaderas
- Farmacología con orientación a Salud Pública

## FARMACOLOGÍA CLÍNICA

El objetivo o aspecto **clínico** tiene a su vez varias proyecciones y hace referencia a la Farmacología cuyo fin último es la terapéutica farmacológica.

Algo que es evidente en este primer punto, es la variedad de géneros y especies que son objeto de atención por parte de la Farmacología Veterinaria.

La Lista de Vigilancia Mundial para la Diversidad de los Animales Domésticos [WWL-DAD: 3; (FAO 2000)] emitida por la FAO, ofrece inventarios de las especies y razas de los animales utilizados para la producción de alimentos. Hay más de 40 especies de ganado doméstico y, aproximadamente, se han identificado 6000 razas domésticas, de las cuales al menos 400 tienen relevancia económica por la producción de carne, leche, huevos, miel, etc.; o bien por ser animales de compañía (si bien este concepto no está bien definido y puede dar lugar a confusión).

Entre los denominados animales de compañía, se debe diferenciar dos grandes grupos: los que se podrían clasificar como animales domésticos desde un punto de vista clásico (perro, gato, caballos...) y los denominados animales exóticos o pseudourbanos, que se han incorporado recientemente (aves, reptiles, roedores, pequeños mamíferos...). Además, se incluyen aquellos destinados a la realización de deportes o entretenimiento, con fines no comerciales.

Mas adelante veremos las diferencias farmacocinéticas y farmacodinámicas que existen entre ellos y, por ende, la imposibilidad de aplicarles a todos el mismo procedimiento terapéutico o regímenes posológicos.

Si bien se podría pensar que este aspecto es el más parecido con la farmacología humana, existen otra serie de cuestiones que se deben tener en cuenta. La relación tutor-mascota en la actualidad presenta similitudes con las relaciones afectivas humanas, pero a diferencia de éstas, aquí además intervienen cuestiones de tipo legal y económico, que debe aceptar el tutor de la mascota y que no siempre se pueden satisfacer, lo que determina que la relación veterinario-tutor comporte un equilibrio delicado; el veterinario debe satisfacer las necesidades del paciente y las demandas del tutor, dentro de un marco legal que condiciona ciertas actuaciones. Esta situación plantea, a veces, conflictos (algo parecido a lo que puede suceder

con personas dependientes, como niños, ancianos o individuos no capacitados para tomar decisiones con respecto a sí mismos) que no siempre son fáciles de resolver, ya que la ley o su interpretación establece claramente cuál debe ser la decisión más adecuada.

El grupo de animales exóticos o salvajes experimenta actualmente una demanda creciente y presenta además circunstancias que los diferencian. En este grupo se integrarían tanto las "mascotas" como la atención a animales de Centros de recuperación de especies exóticas, animales de zoológicos, reservas, etc. En algunas ocasiones puede tratarse de animales en peligro de extinción o estar sometidos a una serie de controles sobre captura, tráfico y normas muy estrictas en cuanto a su tenencia (Convención sobre el Comercio Internacional de Especies Amenazadas de Fauna y Flora Silvestres - CITES). En estos casos, la actuación del veterinario requiere, desde un punto de vista terapéutico, ajustarse a una serie de premisas o condiciones que vienen impuestas por la legislación (p.ej., no se pueden tratar ciertas enfermedades infecto-contagiosas que puedan producir riesgo de antropozoonosis o que supongan la transmisión de enfermedades a otras especies o entre sí, como tuberculosis, psitacosis...).

Si en el grupo de las mascotas clásicas se deben conocer las características anatomo-fisiológicas y patológicas de cada género o especie, aquí se eleva a la enésima potencia la problemática desde un punto de vista terapéutico racional.

## FARMACOLOGÍA CON ORIENTACIÓN ZOOTÉCNICA

El segundo enfoque sería el relativo a las **Producciones Animales**. En este caso, la Farmacología tiene como principal objetivo optimizar las producciones ganaderas de cualquier tipo, (piscicultura, apicultura, producciones de piel, carne, leche, huevos...) para poder satisfacer las demandas de mercado del consumo de productos de origen animal asegurando que sean saludables, así como unos estándares de bienestar animal.

Para ello se pueden utilizar una serie de fármacos que permitan optimizar su potencial reproductor (inducción de celos, sincronización de celo, superovulación...) reforzar su sistema inmunológico y metabólico y evitar o disminuir

aquellas enfermedades clínicas o subclínicas que merman la producción y alteren el bienestar animal (patologías médicas, infecciosas, estrés, deficiencias hormonales...).

En este enfoque se deben tener muy presentes las limitaciones o prohibiciones que impone la legislación, como el hecho de no poder usar antibióticos de forma preventiva (profilaxis) o tratar ciertas enfermedades como describíamos en el apartado anterior, o no poder utilizar ciertos fármacos como cloranfenicol, metronidazol o nitrofurano, descritos en el Reglamento UE 37/2010. Por otro lado, es un hecho relevante la **Terapéutica de grupos**. En las explotaciones ganaderas es muy frecuente que se trate a colectividades y no a individuos de forma aislada. Para ello se van a requerir conocimientos no sólo de Farmacología, sino también de etología, nutrición y zootecnia. Por ejemplo, cuando se administra un medicamento a través del agua de bebida o alimento a un grupo de cerdos para tratar un proceso morboso, se debe tener en cuenta la jerarquización del grupo, los hábitos de consumo de agua o alimento, el consumo medio de pienso, grado de dureza del agua y otros factores que pueden influir de manera notable en la dosis que cada individuo reciba.

En este enfoque se deben tener en consideración los acontecimientos adversos derivados del uso de fármacos en las producciones animales, como los riesgos para manipuladores o consumidores, la presencia de posibles residuos de fármacos en los alimentos de origen animal y el impacto medioambiental.

Este último objetivo está íntimamente unido al tercer aspecto que es la salud pública.

## FARMACOLOGÍA CON ORIENTACIÓN SALUD PÚBLICA

La utilización de fármacos en los animales productores de alimentos conlleva el riesgo de la presencia del fármaco o sus metabolitos en los productos de origen animal. Estos posibles residuos pueden alterar los procesos industriales de elaboración de alimentos (p.ej., antibióticos que inhiben procesos de fermentación) o bien quedar en los futuros alimentos (carne, leche, huevos, miel...)

En este sentido es muy importante el establecimiento, mediante estudios farmacológicos lo más precisos posible, de los límites máximos de residuos (LMR) basados

en la IDA (Ingesta diaria admisible), factores de seguridad y la "cesta de la compra", así como la relación de los grupos de fármacos cuya presencia está prohibida en los alimentos, por su peligrosidad.

Igualmente, mediante estudios fármaco/toxicocinéticos se estudian los tiempos de permanencia y/o degradación de los residuos farmacológicos en purines o en el medioambiente y se establecen medidas que mitiguen su posible impacto. Es por todos conocidos el efecto que ejercen ciertos antiparasitarios como las ivermectinas sobre escarabajos y otros insectos, los disruptores endocrinos, el problema de la emergencia de resistencias antimicrobianas vehiculadas por alimentos, aguas de riego o de consumo, etc.

En este apartado de salud pública o más concretamente "Una Salud", está la necesidad de establecer qué fármacos se deben utilizar o evitar en medicina en veterinaria, según la necesidad de preservarlos por su importancia o trascendencia en salud humana, haciendo especial referencia a los antimicrobianos. Por recomendaciones de organismos internacionales (OMS, FAO, OMSA, EMA ...) y con el fin de hacer un uso racional y prudente de los mismos a fin de evitar la emergencia de resistencias se han clasificado los antibióticos para su uso en medicina veterinaria, basándose en los criterios de importancia crítica, muy importantes e importantes que estableció la OMS, en cuatro grupos o categorías: Categoría A (Evitar), Categoría B (Restringir), Categoría C (Usar con cautela) y Categoría D (Usar con prudencia).

## DIFERENCIAS FARMACOCINÉTICAS Y FARMACODINÁMICAS

En este apartado vamos a intentar poner de manifiesto que, desde el punto de vista de la farmacología, concretamente desde la farmacocinética y la farmacodinamia, existen diferencias importantes entre las especies y razas animales con consecuencias terapéuticas, que son objeto de atención por parte de la medicina veterinaria.

A simple vista es fácil comprender que se van a producir diferencias en la farmacocinética según la especie animal, no tanto así en cuestiones farmacodinámicas cuando en muchas ocasiones, son estas particularidades las que marcan la diferencia.

Además, dado que el vínculo humano-animal

ha ido evolucionando a lo largo de los años y se han incorporado nuevas especies y nuevos enfoques, es necesario conocer y adaptarse a estos cambios y ofrecer soluciones a los nuevos retos que se plantean en la farmacología veterinaria

Desde hace más de 35.000 años el perro ha jugado el papel de compañero fiel, luego gatos (10.000 años), vacas (7.000), caballos (5.500 años) ... que se han ido incorporado a esa relación humano-animal, hasta que hace unos 50 años se añadieron especies de muy diversa índole muy distanciadas en la clasificación filogenética: reptiles, aves, roedores, peces, insectos, etc. Por tanto, en la medicina veterinaria son numerosas las especies que se deben tratar. 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. Por ello, cuando nos planteamos establecer un tratamiento determinado con un régimen terapéutico concreto, o tenemos en consideración estas diferencias o estaremos abocados al fracaso. Como expresó el botánico sueco Carolus Linnaeus (s. XVIII), “*los medicamentos de uso humano son utilizados para los animales sin saber si funcionan, lo cual es una barbarie devastadora*”.

## FARMACOCINÉTICA

Como decíamos, debido a la variedad de géneros y especies que son objeto de tratamiento en medicina veterinaria, es lógico pensar que las particularidades anatómicas y fisiológicas van a influir en los procesos farmacocinéticos que tienen lugar en ellos. Además, se debe tener en cuenta otros factores que influyen en la respuesta terapéutica y que se consideran intrínsecos al paciente ya sean fisiológicos (edad, estado nutricional, sexo, gestación, lactación...), patológicos (nefropatías, hepatopatías, cardiopatías, procesos gastro-entéricos, pulmonares, endocrinos...) o individuales (ritmos circadianos, dieta, tipo de explotación...). En este caso no nos vamos a referir a ellos puesto que afectarían de igual manera a la terapéutica humana.

A continuación, pondremos de manifiesto las características anatómicas con repercusión en los procesos cinéticos, de aquellas especies denominadas “clásicas” (vacuno, ovino, caprino, equinos, cerdos, perros y gatos) y los pequeños mamíferos de reciente aparición como

mascotas, sin apenas mencionar las diferencias que poseen las aves, peces o reptiles, puesto que al ser tan amplias sobrepasarían el objetivo de este artículo.

Comenzamos analizando los diferentes factores que influyen en la absorción, distribución y eliminación (metabolismo y excreción).

La primera particularidad se refiera a la biodisponibilidad, que depende, entre otros factores, de la vía de administración. Y como ejemplo, una vía que no es de uso frecuente en medicina humana, no así en veterinaria: los sistemas *pour on* o *spot on* son administraciones tópicas sobre la piel de los animales en las que su absorción transdérmica las convierte de hecho en una administración sistémica ampliamente utilizada en tratamientos antiparasitarios con endectocidas (ivermectina, doramectina, eprinomectina, moxidectina).

Sedebe tener en cuenta que tras la administración del medicamento los animales pueden lamerse a sí mismos o a otros. Esto va a modificar la cantidad y velocidad de absorción al pasar una parte más o menos importante al sistema digestivo dando lugar a una biodisponibilidad errática. Por otro lado, puede ser causa de un tratamiento “cruzado” para aquellos animales que no habían sido inicialmente tratados y que al recibir una dosis inadecuada puede incrementar la generación de resistencias o residuos en alimentos.

La influencia de este proceso se puede comprobar en el siguiente ejemplo. En las cabras, que son una especie que no se lame, la biodisponibilidad de la ivermectina *pour on* es baja (4-8%); la biodisponibilidad de la selamectina (tratamiento para las pulgas y las garrapatas) puede ser de un 4.4% en perros y, sin embargo, de un 74% en gatos, debido a que los gatos durante el aseo se lamen y absorben vía oral el antiparasitario.

## Absorción

Los fenómenos de absorción presentan sus mayores diferencias en la administración oral. Comenzando con el esófago, podemos observar que su estructura condiciona el paso de medicamentos. Los peces presentan musculatura estriada, en las aves es lisa y en los mamíferos varía según especies. En el perro, gato, oveja y vaca, es lisa (el gato es también propenso a retener cuerpos extraños, incluidas tabletas o pastillas). En los caballos la

musculatura es estriada en la porción cervical y torácica, y lisa en su porción abdominal, por lo que son propensos a ahogarse.

Los mamíferos se pueden clasificar según su modelo digestivo en omnívoros (cerdo), carnívoros (perro y gato) y herbívoros monocavitarios (équidos) y policavitarios (rumiantes).

Los omnívoros apenas presentan diferencias con el digestivo humano, con estómago e intestino grueso grandes y estómago no secretor.

Los carnívoros tienen un intestino corto, tránsito rápido, pH gástrico muy bajo (1-3) y fermentación escasa. La absorción se ve influida por la gran diferencia de pH con el plasma. Los efectos de primer paso suelen ser importantes.

Los herbívoros monocavitarios se caracterizan por tener un gran desarrollo de la última porción intestinal (ciego y colon), con procesos de fermentación importantes y población microbiana muy especializada, frente a los policavitarios que tienen más desarrollada la porción inicial (complejo rumino-reticular y omaso). La lentitud del tránsito y variabilidad del pH gástrico y microbiota en el ciego (con capacidad metabólica) implica grandes alteraciones en los procesos de absorción. En los caballos, un porcentaje de la dosis oral se puede adsorber a la celulosa, que la transporta hasta el intestino grueso donde se liberara el fármaco (como sucede con algunos AINEs) pudiendo originar úlceras u otro tipo de alteraciones, en lugar de hacerlo en el estómago como ocurre en otras especies de monogástricos.

Tanto el caballo como el conejo son fermentadores de intestino grueso, lo que les hace especialmente sensibles a enterocolitis inducidas por antimicrobianos, que pueden tener consecuencias fatales.

En los rumiantes (herbívoros policavitarios), el abomaso sería el equivalente al estómago de los monocavitarios, con un pH de 3, pero previamente se encuentra el complejo retículo-rumen (CRR), que tiene una profunda influencia en el destino de todos los fármacos debido a su gran capacidad ( $\approx 225$  litros en bovinos adultos); además, su microbiota puede metabolizar o inactivar los fármacos y éstos a su vez alterar el equilibrio de ésta. A esta cavidad pueden llegar hasta 180 litros de saliva al día (pH, 8,4) y se pueden producir fenómenos de atrapamiento

iónico y establecer circuitos sangre-saliva que aumentan la permanencia del fármaco en el organismo.

En este espacio, los fármacos pueden adsorberse a la celulosa, lo que va a requerir la degradación de ésta para que el fármaco pueda quedar libre y poder seguir el proceso cinético.

En los rumiantes, además, nos encontramos con una estructura denominada gotera reticular (GR) que está formada por pliegues musculares, capaces de formar un canal cerrado que se extiende desde el cardias al abomaso. El cierre de la GR se produce por reflejo en animales pre-rumiantes en respuesta a diferentes estímulos incluyendo la succión, lo que permite que la ingesta (leche o fármacos en solución) accedan directamente al abomaso y evite el CRR. En los adultos, el reflejo de cierre de la GR, no es tan intenso, pero puede ser facilitado por algunas prácticas como el denominado *yarding* o ayuno en pequeños rumiantes. Con un ayuno de 12-24 h (con acceso a agua) si la administración del fármaco se hace con pistola oral se ha demostrado que estimula la derivación retículo ruminal en, aproximadamente, el 35%. Esta técnica se ha propuesto para mejorar la eficacia de los antihelminticos.

Además de estas peculiaridades, debemos añadir el comportamiento coprófago de determinadas especies como caballos, cerdos y perros, ocasionalmente o de forma continua como los conejos. La coprofagia puede dar lugar a la transferencia de fármacos (o sus metabolitos) entre los animales (allocoprofagia) o el reciclaje de medicamentos cuando el animal ingiere sus propias heces (autocoprofagia). Esto es causa de problemas en caballos que ingieren heces u orina que contengan antimicrobianos o ser causa también de falsos positivos en doping.

Entre los pequeños mamíferos, algunos presentan mecanismos renales de conservación de agua, otros tienen periodos de hibernación o de estivación y otras especies, como los hámsteres, tienen **abazones**, o dilataciones de la cavidad bucal donde almacenan restos de alimentos. Estas dilataciones, que no están presentes en todos ellos, son origen de problemas si se les dan comprimidos recubiertos o cápsulas, ya que los depositan en ellos y no los ingieren o lo hacen en momentos inadecuados o varios a la vez.

**Distribución: agua/grasa, unión a proteínas**

## y barreras especiales

Las distintas especies presentan una composición corporal variable que puede repercutir en la distribución de los fármacos. Hay otra variación importante que influye en la distribución de fármacos y es la relativa a los transportadores enzimáticos tipo P-glucoproteína (P-gp) o, en general, de mecanismos de expulsión celular por ABC (**ATP-bindind cassette**). Por ejemplo, la P-gp es un transportador de eflujo situado en el intestino, hígado, riñón y cerebro, cuya pérdida de función conduce a un aumento de la penetración en el cerebro de ciertos fármacos. Ciertas razas de perros como Collie son deficitarios en estos transportadores y sufren importantes acontecimientos adversos ante numerosos fármacos, por lo que requieren ajustar la dosis o simplemente no se pueden utilizar en ellos.

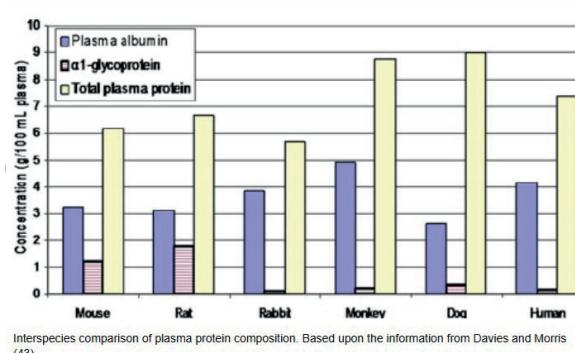
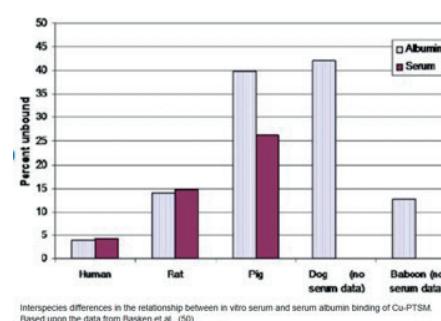
Desde el punto de vista anatómico, como acabamos de ver el aparato digestivo de los rumiantes supone un gran volumen (15% del peso corporal vs 4% en el hombre), con posibilidad de atrapar iones. El porcentaje de grasa/agua de algunas especies se ve notablemente modificado según la condición productiva que tengan: cerdos, terneros o corderos de cebo tienen un porcentaje de grasa superior al de otros individuos y el tejido adiposo puede suponer un compartimento de acumulación para los fármacos de carácter altamente liposoluble.

Existen notables diferencias interespecíficas en los porcentajes de unión a proteínas plasmáticas

de diferentes grupos de fármacos por la diferente concentración y conformación espacial de estas proteínas (principalmente en la albúmina).

Ya hemos mencionado anteriormente las diferencias por la presencia de ciclos sangre-saliva, rumen o comportamientos cecotróficos, y añadimos ahora los diferentes ciclos enterohepáticos, modificaciones en el paso de fármacos a través de barreras especiales como la hematoencefálica, la mamaria o la placentaria, como consecuencia de las diferencias anatómicas de las diferentes especies. Concretamente, la estructura de las placenta es muy diversa.

En la placentación *epitelio-coriónica* (la más simple o rudimentaria), el corion fetal está en contacto con el epitelio de la mucosa uterina, por lo cual el intercambio de sustancias se realiza con dificultad. Presentan este tipo de placenta, la yegua y la cerda. En la *sindesmo-coriónica* no existe epitelio uterino, quedando en contacto el epitelio coriónico con el tejido conjuntivo fetal. Este tipo de placenta puede ser atravesado por mayor número de sustancias y es característica de rumiantes (oveja, cabra y vaca). En la *endotelio-coriónica* entran en contacto el corion fetal con el endotelio vascular materno facilitando el intercambio de diferentes moléculas, incluso de anticuerpos (perro y gata). En la *hemo-coriónica*, el corion fetal se pone en contacto directamente con la sangre materna, siendo atravesada por una gran cantidad de sustancias (primates, roedores y seres humanos). Existe un quinto tipo, *hemo-endotelial*, que aparece específicamente en algunas zonas de la



**Figura 1. Diferencias interespecies en la relación entre la unión a de Cu-PTSM al suero y la albumina sérica *in vitro* y las diferencias concentraciones de albumina plasmática,  $\alpha$ -1 glucoproteína y proteína plasmática total.**

Extraído de The AAPS Journal · December 2011 DOI: 10.1208/s12248-011-9303-8 · pyruvaldehyde bis (N4 – methylthiosemicarbazone) copper (II) (Cu-PTSM)

placenta de los roedores y que pone en contacto el endotelio fetal con la sangre materna.

### Tipos de placetas

Espezie	Tipo de implantación	Morfología	Histología
Pero y gato	Central	Zonal	Endoteliocorial
Primates	Intersticial	Discoidal	Hemocorial
Equinos	Central	Difusa	Epiteliocorial
Bovinos	Central	Cotiledonaria	Sinepiteliocorial
Roedores	Excéntrica	Discoidal	Hemocorial
Cerdos	Central	Difusa	Epiteliocorial

### **Eliminación**

Este proceso es determinante en la farmacocinética y puesto que son muchos los procesos implicados, la variación entre especies es también muy elevada. Llama la atención que incluso entre especies de proximidad filogenética como caballos y asnos, o vacas, ovejas y cabras se van a presentar variaciones notables.

Por ejemplo, el aclaramiento plasmático de la fenilbutazona (PBZ), es aproximadamente 10 veces mayor en los asnos que en los caballos. Esta diferencia de aclaramiento se produce también para varios antibióticos, como la bencilpenicilina, ampicilina, amoxicilina y oxitetraciclina, pero no para los aminoglucósidos (amikacina, gentamicina). Por otra parte, las cabras suelen tener un metabolismo más activo que ovejas o vacas.

### **Metabolismo**

Están descritas diferencias cuantitativas en la Fase I y diferencias cualitativas en el metabolismo de la Fase II, que se conocen desde hace décadas.

El grupo de enzimas del citocromo P450 (CYP450) se considera más importantes para el metabolismo de fármacos, y tiene la particularidad de ser específico de cada especie. Por ejemplo, el CYP3A4 se encuentra solamente en los seres humanos, mientras que el ortólogo en el perro es CYP3A12. Incluso si los miembros de una familia de CYP presentan una elevada homología de secuencia, pueden existir diferencias considerables en términos de especificidad de sustrato y regulación del enzima (inducción, inhibición). Así, es posible

identificar dos enzimas CYP ortólogas en dos especies domésticas diferentes que tengan muy diferentes especificidades de sustrato. A la inversa, un fármaco (sustrato) puede ser metabolizado *in vivo* por dos o más enzimas CYP no relacionados (familias diferentes), lo que da lugar a múltiples combinaciones de sustrato/enzima. Esto hace muy difícil la extrapolación entre especies de la especificidad CYP450.

Una complicación adicional es que algunos CYP están sujetos a una considerable variabilidad intraespecífica como resultado de factores ambientales y genéticos. El polimorfismo es un desafío para la definición de directrices generales para una especie determinada. Un cambio de un único aminoácido resultante de un solo cambio de nucleótido puede modificar notablemente las propiedades funcionales de la enzima (expresión y especificidad de sustrato). Aunque se conoce que pueden existir estos tipos de polimorfismos en todas las especies animales, todavía no se han investigado en detalle. Se citan diferencias en ciertas razas de perros. En beagles se ha demostrado que tienen una actividad propofol hidroxilasa, significativamente mayor que los galgos, debido a una alta actividad CYP2B11. Los galgos también tienen un metabolismo mucho más lento para la antipirina que los beagles, resultando una semivida significativamente más larga (1,09 h en el galgo, y 0,55 h en el beagle). Incluso dentro de una raza, como el beagle, existen diferentes subpoblaciones. Por ejemplo, para el celecoxib, aproximadamente el 45% de los animales son metabolizadores normales, mientras que el 55% restante lo metaboliza muy lentamente y de forma incompleta. Estas diferencias pueden estar relacionadas con los polimorfismos en el CYP2D15, pero no se conoce a ciencia cierta.

En el metabolismo de Fase II las principales diferencias entre especies son cualitativas, explicándose por factores genéticos. La glucuronidación representa una de las reacciones primordiales de la Fase II en el metabolismo de fármacos. Los conejos, cerdos y caballos muestran la máxima capacidad de glucuronidación de sustratos fenólicos, mientras que los pollos de engorde y vacuno manifiestan una tasa relativamente baja de conjugación. Los gatos (y otros felinos) son muy sensibles a los compuestos fenólicos, así como a fármacos como el paracetamol, por su deficiente glucuronidación. Esto es debido a una mutación en la UDPT (uridina-difosfato-glucuronosil

transferasa) del gen 1A6, dando como resultado la expresión de un pseudoenzima, es decir, una proteína no funcional.

También existen diferencias en la capacidad de acetilación. Se describen dos familias de N-acetil-transferasas (NAT): NAT1 y NAT2. Los conejos y cerdos tienen una alta capacidad de acetilación, mientras que los pollos y los caballos son acetiladores pobres. Los perros y otros cánidos no expresan funcionalmente ni NAT1 ni NAT2 (que son esenciales para la excreción de sulfonamidas), mientras que en los gatos sólo se expresa NAT1 y en el hombre y el conejo la actividad NAT se somete a polimorfismo genético con fenotipos acetiladores “bajos o pobres” y “altos”.

### **Excreción renal**

La función renal no presenta grandes diferencias anatómicas ni fisiológicas entre las especies de mamíferos excepto en la capacidad de concentración de orina, que está relacionada con el desarrollo de la médula renal. El porcentaje de nefronas que tienen asas de Henle largas (nefronas yuxtamedulares) varía de una especie animal a otra entre el 3% del cerdo y el 100% del gato. Cabe señalar que las nefronas yuxtaglomerulares tienen mayor participación en el mantenimiento del gradiente osmótico en las diferentes zonas de la médula. Por ello, la capacidad de concentración es baja en los cerdos (relación orina:plasma de 3:1) y relativamente alta en los gatos (relación orina:plasma de 10:1), lo que conlleva que el gato sea una especie propensa a formar cálculos urinarios de oxalato cálcico. No se sabe si la capacidad de concentración tiene consecuencias sobre la eficacia de los antibióticos en el tratamiento de la cistitis.

Las diferencias de pH urinario son evidentes entre las especies. El pH de la orina se determina principalmente por la composición de la dieta, con orina alcalina generalmente, en especies herbívoras y orina ácida en los carnívoros. En los caballos, la variabilidad entre animales puede ser muy grande (pH 5-9) con distribución bimodal en la población. Esta diferencia cobra especial relevancia en la excreción de fármacos a través de filtración y reabsorción tubular, por ser pH-dependiente. Es el caso de las sulfamidas y particularmente de las fluoroquinolonas, que presentan semividas de eliminación muy variables (marbofloxacino: 2 h en ovejas; 5 h en

vacas; 5-7 h en caballos; 7 h en cabras; 8,2 h en cerdos; 8,9 h en burros; 10 h en gatos y 10-12 h en perros).

La mayoría de los AINE tiene alta unión a proteínas y bajos volúmenes de distribución, pero las diferencias más importantes entre las especies se encuentran en el aclaramiento y la semivida de eliminación. Por ejemplo, la feniilbutazona tiene una semivida de eliminación de 96 h en el hombre, 60 h en vacuno, 18 h en ovejas, 16 h en cabras, 13 h en camellos, 5 h en caballos y perros, 3 h en ratas y 2 h en burros. El AAS (ácido acetil salicílico) en todas las especies es desacetilado rápidamente a salicilato (9 minutos en el caballo), pero su semivida de eliminación oscila entre 22-45 horas en el gato, 8,6 h en el perro, 5,9 h en el cerdo, 3,0 h en el hombre, 1,0 h en el caballo y 0,5 h en la vaca. El gato en el que la eliminación del salicilato es de orden cero, la semivida aumenta con la dosis como consecuencia de la saturación de la eliminación.

### **Excreción biliar**

El hígado, además de ser un órgano fundamental en el metabolismo, es una importante vía de excreción de fármacos, que se ve favorecida por la doble irrigación venosa y arterial. Aproximadamente, un 5% de la dosis de la gran mayoría de los fármacos se excreta por bilis, bien mediante un proceso de difusión pasiva o mediante procesos activos. En todas las especies domésticas, es la principal vía de excreción de los metabolitos glucuroconjungados y de los fármacos de elevado peso molecular. Existen diferencias interespecies, ya que hay excretadores biliares pobres (conejos, cobayas y hombre), buenos excretadores biliares (ratas, pollos y perros) y especies intermedias (gatos, ovejas y caballos). La clasificación como excretadores biliares pobres o buenos no está relacionada con el flujo de la bilis, que es muy alto en conejos (90 ml/min/kg) aunque sean considerados como pobres excretores, y mucho menor en los perros (4-10 ml/min/kg) que son considerados buenos excretores.

### **Excreción mamaria**

Es especialmente importante en las especies productoras de leche como la vaca, la oveja o la cabra. El paso de fármacos de la sangre a la leche se admite que funciona como un mecanismo de difusión pasiva, influido por varios

factores: formulación del fármaco (ingrediente activo y vehículo), tratamiento (dosis, duración del tratamiento, vía de administración) y especie animal. Además, están las bombas de eflujo que dependen en gran medida del tipo de sustrato que deben atravesar esa barrera.

La excreción de fármacos por la glándula mamaria tiene una doble importancia, ya que permite el acceso de fármacos administrados por vías extramamarias a la glándula cuando existen problemas de mastitis y por el acúmulo de fármacos en la leche que puede dedicarse al consumo de las crías o comercializarse para consumo humano.

## FARMACODINAMIA

Cada individuo posee una dotación genética determinada que depende no solo del *filum*, género o especie a la que pertenece, sino que incluso la raza va a tener trascendencia en su proteómica relacionada con la capacidad de responder a la presencia de un fármaco en su organismo. Cada individuo tendrá una dotación específica, que le hará distinto a los demás y que desde un punto de vista farmacodinámico y farmacocinético le proporcionará un comportamiento único.

Si bien las dianas farmacológicas de los fármacos utilizados en medicina veterinaria suelen ser las mismas y por tanto los mecanismos de acción son similares, en la mayoría de las especies hay diferencias en el número y localización de los receptores (o dianas farmacológicas en general) y en la afinidad del fármaco por ese receptor, por lo que la respuesta farmacológica presentará variaciones y por tanto el efecto terapéutico puede diferir del esperado.

A continuación, expondremos algunos ejemplos de estas diferencias farmacodinámicas, como muestra de la dificultad de "predecir" una respuesta, sin datos específicos sobre la interacción fármaco-diana.

Comenzaremos con los AINE y sus diferencias entre especies. Cuando se generalizó el uso de los fármacos preferentes/selectivos de la isoforma COX2, los COXibs, en perros, gatos y caballos, se observaron una serie de acontecimientos adversos en los sistemas gastrointestinales y renales, diferentes de los de tipo cardiovascular agudo en seres humanos debidos a la distinta importancia de la COX-2 en el endotelio y a la variabilidad en la selectividad

de los fármacos en las distintas especies. Por ejemplo, el carprofeno, ha demostrado una mayor afinidad por la COX2 en perro y gato, es COX no selectivo en el caballo y COX1 selectivo en el hombre.

Otros fármacos, muy utilizados en veterinaria, son los agonistas alfa2-adrenérgicos, por sus efectos analgésicos y tranquilizantes. Se ha observado que hay 4 tipos de receptores a2-adrenérgicos (a2A, a2B, a2C y a2D). Los seres humanos expresan solo los subtipos A-C, mientras que algunos animales domésticos, como los bovinos, expresan también el subtipo D. La presencia y el porcentaje de subtipos varía según la especie, lo que probablemente explique los diferentes efectos farmacológicos entre las diferentes especies. En general, el subtipo a2A se asocia con el nivel conciencia y excitación y el subtipo a2B se asocia con la vasoconstricción. El ganado bovino tiene un mayor porcentaje de subtipos a2D, que también parecen asociados con la excitación. Estas diferencias cualitativas y cuantitativas explicarían que los rumiantes necesiten dosis 10 veces menores de estos fármacos, que otras especies.

Aunque se ha demostrado que la activación de subtipos particulares (a2A, a2B, a2C y a2D) da lugar a diferentes respuestas fisiológicas (por ejemplo, analgesia o vasoconstricción), ninguno de los fármacos actuales es específico de un subtipo, por tanto, al utilizarse fármacos agonistas a2 se provocaran las diferentes repuestas fisiológicas, con mayor o menor intensidad.

Un caso similar es el de los receptores opioides y su efecto en las diferentes especies animales por la diferente distribución y numero de receptores  $\mu$  ( $\mu$ ),  $\kappa$  ( $\kappa$ ) y  $\delta$  ( $\delta$ ), e incluso diferente afinidad de estos receptores por su agonista. En el córtex cerebral de perro, cobaya y hombre los receptores  $\kappa$  y  $\delta$  son predominantes, con una pequeña población de receptores  $\mu$ . En cambio, los receptores  $\mu$  predominan en rata y ratón con pequeñas poblaciones de  $\kappa$  y  $\delta$ . Estudios de autorradiografía demuestran una alta densidad de receptores  $\mu$  en córtex frontal, córtex somatosensorial, cerebro medio y cerebelo en el caballo, en comparación con perros, (córtex frontal) en los que predominarían los receptores  $\kappa$ . Por otra parte, existe una alta homología entre los receptores  $\mu$  del caballo, el gato y cerdo (94%) y la vaca (93%), y menor homología con los del ratón (88%) y la rata (86%). Estas y otras

razones podrían explicar por qué los opioides provocan sedación en perro, mono, cobaya y hombre, mientras que, en el gato, rata, ratón, vaca y caballo, producen excitación e incremento de actividad locomotora.

La eficacia de la analgesia con fentanilo o morfina en caballos es muy controvertida, en cambio el uso de agonistas/antagonista opioides como butorfanol o buprenorfina son de uso frecuente en la clínica equina.

En las especies donde provocan sedación, esta se debe a una inhibición directa de las neuronas noradrenérgicas del *locus coeruleus* y se observa una alta densidad de receptores en amígdala y corteza frontal. En las especies que provocan excitación existe menor densidad de receptores en estas regiones y una posible activación de vías dopaminérgicas y noradrenérgicas.

Se podrían seguir poniendo ejemplos sobre la distinta eficacia que presentan, según especies, fármacos que actúan sobre receptores histaminérgicos H<sub>1</sub> (tratamiento de cinetosis) u otro tipo de receptores, pero consideramos que con esta muestra queda reflejada la complejidad del tema.

## CONCLUSIONES

Las diferencias farmacocinéticas y farmacodinámicas pueden tener una enorme repercusión en la eficacia terapéutica de un medicamento y en el tiempo de permanencia en el organismo. Al tener en cuenta todas estas variables y evitar en lo posible la extrapolación entre especies, por muy próximas que sean o por muy semejantes que parezcan, la farmacología clínica veterinaria tiene una enorme importancia para una correcta prescripción de medicamentos.

No solo los efectos terapéuticos y las reacciones adversas en el animal tratado son relevantes, sino que conocer las variaciones farmacocinéticas entre especies es fundamental para poder establecer los tiempos de espera en las especies productoras de alimentos para evitar la presencia de residuos en los alimentos procedentes de esos animales, con importantes repercusiones para la salud pública. Cada fármaco (o medicamento) debería ser investigado especie por especie, incluso raza por raza, para garantizar la eficacia y seguridad de los medicamentos, pero como esto es prácticamente imposible, la mejor manera de asegurar el bienestar animal y salvaguardar el

medioambiente y los alimentos procedentes de animales tratados, es conocer, hasta donde sea posible, las características de cada "individuo" o "paciente".

Por tanto, parafraseando a G. Orwell de su novela *Animal Farm: All animals are equal, but some animals are more equal than others*, debemos potenciar y aumentar nuestro conocimiento en farmacología veterinaria, para poder llevar a cabo un uso racional de los fármacos, basado en conocimientos científicos y no hacer uso del empirismo ni la extrapolación entre especies.

## Referencias

1. Ju C, Wei L, Man KKC, Wang Z, Ma TT, Allen, D.G., Dowling, P.M., Smith, D.A., Pasloske, K., Woods, P (2004). Handbook of Veterinary Drugs. 3rd ed. Wiley-Blackwell.
2. Baggot, J.D. (2001). *The Physiological Basis of Veterinary Clinical Pharmacology*. Blackwell Science. Oxford.
3. Botana, L.M. (2022). Farmacología Veterinaria. Fundamentos y aplicaciones terapéuticas. Editorial Médica Panamericana.
4. Brown, M.J., Sharma, P., Mir, F.A., Bennet, P.N. (2018). Clinical Pharmacology. 12<sup>a</sup> Ed. Elsevier. Barcelona.
5. Carpenter, J.W. (2018) Exotic Animal Formulary. 5th ed. Elsevier.
6. Court MH, Hay-Kraus BL, Hill DW, Kind AJ, Greenblatt DJ (1999) Propofol hydroxylation by dog liver microsomes: assay development and dog breed differences. *Drug Metab Dispos* 27:1293–1299.
7. Cunningham, F. Elliot, J. Lees P. Comparative and Veterinary Pharmacology. DOI 10.1007/978-3-642-10324-7 Springer-Verlag Berlin Heidelberg 2010
8. Keven Flammer K. (2013) Antimicrobial Drug Use in Companion Birds en: Antimicrobial Therapy in Veterinary Medicine 5th ed Giguère S., Prescott J.F., Dowling P. M. Jonh Willey and Sons Inc.
9. FAO (2000) World watch list for domestic animal diversity, 3rd edn. UNEP FAO, Rome, Italy.
10. Fink-Gremmels J (2008) Implications of hepatic cytochrome P450-related biotransformation processes in veterinary sciences. *Eur J Pharmacol* 585:502–509.
11. Fleischer S, Sharkey M, Mealey K, Ostrander EA, Martinez M (2008) Pharmacogenetic and metabolic differences between dog breeds: their impact on canine medicine and the use of the dog as a preclinical animal model. *AAPS J* 10:110–119.
12. Frazier, D.L.; Jones, M. Y Orosz, S.E. (1995) Pharmacokinetic considerations of the renal system in birds. Part II. Review of drugs excreted by renal pathways. *Journal of Avian Medicine and Surgery*, 9: 104-121
13. Gayrard V, Alvinerie M, Toutain PL (1999) Comparison of pharmacokinetic profiles of doramectin and ivermectin pour-on formulations in cattle. *Vet Parasitol* 81:47–55.
14. KuKanich B, Coetzee JF, Gehring R, Hubin M (2007) Comparative disposition of pharmacologic markers for cytochrome P-450 mediated metabolism, glomerular filtration rate, and extracellular and total body fluid volume of Greyhound and Beagle dogs. *J Vet Pharmacol Ther* 30:314–319.
15. Lees P, Landoni MF, Giraudel J, Toutain P-L (2004) Pharmacodynamics and pharmacokinetics of nonsteroidal anti-inflammatory drugs in species of veterinary interest. *J Vet Pharmacol Ther* 27:479–490.
16. Mealey, K.L. 2019 (Ed.) *Pharmacotherapeutics for Veterinary Dispensing*. Wiley Blackwell.
17. Merck Veterinary Manual. (2016). 11th ed. Merck Publishing Group,.
18. Nebbia C, Ceppa L, Dacasto M, Nachtmann C, Carletti M (2001) Oxidative monensin metabolism and cytochrome P450 3A content and functions in liver microsomes from horses, pigs, broiler chicks, cattle and rats. *J Vet Pharmacol Ther* 24:399–403.
19. Paulson SK, Engel L, Reitz B, Bolten S, Burton EG, Maziasz TJ, Yan B, Schoenhard GL (1999) Evidence for polymorphism in the canine metabolism of the cyclooxygenase 2 inhibitor, celecoxib. *Drug Metab Dispos* 27:1133–1142.
20. Plumb, D.C. (2018). *Plumb's Veterinary Drug Handbook*. 9<sup>th</sup> Ed. Wiley-Blackwell. EE.UU.
21. Riviere, J.E. (2011). *Comparative Pharmacokinetics: Principles, Techniques and Applications*. 2<sup>nd</sup> Ed. Wiley-Blackwell. EE.UU.
22. Riviere, J.E., Papich, M.G. (2018). *Veterinary Pharmacology and Therapeutics*. 10th ed. Wiley- Blackwell.
23. Soave O, Brand CD (1991) Coprophagy in animals: a review. *Cornell Vet* 81:357–364.
24. Williams, R.T. (1991). Species variations in drug biotransformations. En: *Fundamentals of drug metabolism and drug disposition*. Ed. LaDu B.N., Mandel, H.G., Way, E.L. Williams &Wilkins