

El mdr1 ¿un asesino silencioso?

Esta frase no es mía, sino que la he sacado de la web de la criadora inglesa de Rough Collie del afijo Wicani, y tampoco la he usado como título de este post con la intención de asustar a la gente sino al contrario, para concienciar a todo el que tenga relación con los perros que puedan estar afectados por la mutación mdr1 de que hay que tener muchísimo cuidado con todo fármaco que se les pueda administrar, no solo con los que producen toxicidad neurológica a las pocas horas de su administración.

Angela Harvey, la criadora del afijo Wicani, dice en su web en relación con este tema que tiene datos privados desde hace años de collies que han muerto por problemas hepáticos o renales; dice que habiendo tenido ella misma esos problemas en el pasado, quería saber si a otra gente también le había ocurrido lo mismo y que con los años su base de datos sobre este tema ha ido en aumento, y que eso le resultaba bastante confuso hasta que se descubrió la mutación mdr1 y la gente empezó a analizar el genotipo de sus collies. Entonces ella empezó a observar un patrón: las líneas en las que se encontraban generalmente un mayor número de collies de genotipo -/- eran casi siempre las mismas que figuraban en su base de datos. Más recientemente también han fallecido debido a este tipo de problemas algunos perros después de haber sido analizados para mdr1 y la gran mayoría eran -/-. Comenta también que cuando descubrió una línea libre de problemas hepáticos y la incluyó en su programa de cría, sus perros dejaron de tener esos problemas y que cuando los analizó para mdr1 descubrió que eran +/+ ¿coincidencia?

Desde hace unos años yo también he estado al tanto de collies que han muerto jóvenes por problemas renales, y me llamaba la atención que no estaban emparentados para nada y que la única relación que podría haber entre ellos era que hubiesen estado sometidos a tratamientos con medicamentos relacionados con el mdr1. Yo conocía que la displasia renal juvenil (o nefropatía juvenil) tiene en determinadas razas una predisposición genética, pero el Rough Collie no figura entre las razas afectadas por ese problema genético y además los collies de los que yo tenía datos no estaban emparentados y en lo que coincidían era en haber sido tratados con algunos fármacos y en que probablemente tendrían la mutación mdr1.



Lúa: Noviembre 2009-Enero 2012, con genotipo -/- para mdr1
Fallecida de IRC probablemente a causa de tratamientos con milbemicina oxima como antiparasitario preventivo.

Si al carecer de glicoproteína P o estar esta inhibida los xenobióticos y los fármacos relacionados con ella tardan más tiempo en ser eliminados del organismo ¿podrían estos compuestos tóxicos permanecer mas tiempo del normal y/o acumularse en órganos como el hígado y los riñones? Esto podría explicar los problemas observados en los collies que hemos mencionado.

Volviendo al artículo de Angela Harvey, publicado en la revista del British Collie en 2009, esta criadora inglesa hace referencia a estudios realizados en la Universidad de Giessen (Alemania) según los cuales esteroides como el cortisol también son transportados por la gp-P por lo que los perros -/- para *mdr1* presentan un nivel mas bajo de cortisol en el cuerpo lo que les predispone a tener mas problemas en condiciones de estrés: sufren mas estrés y enfermedades relacionadas con el estrés.

También la placenta se comporta de manera diferente si la hembra es -/- y los virus, toxinas y sustancias químicas como los fármacos pueden pasar la barrera y llegar a los fetos, algunos de los cuales o todos podrían ser también -/-. ¿Puede la mutación *mdr1* ser la causa de fallecimiento perinatal o de camadas muy pequeñas?

Y otra cuestión que plantea es sobre el peligro de los antibióticos: Algunos antibióticos pueden destruir el hígado o los riñones de un perro -/- para *mdr1* en muy poco tiempo, por lo que si se necesitase medicarle con antibióticos es muy aconsejable hacer análisis de sangre a intervalos regulares durante el tratamiento para asegurar que no le está produciendo un daño irreversible. Ni los antibióticos ni los esteroides se deben dar durante mas de una semana y de ser necesarios tratamientos mas largos deberían hacerse análisis de sangre.



Rú: Junio 2009 - Mayo 2012, con genotipo +/- para *mdr1*.
Fallecido de IRA muy poco tiempo después del tratamiento con clindamicina por una pioderma.

Hay criadores que por sistema dan antibióticos a las hembras cuando las cruzan pero ¿es esto inteligente en el caso de las razas afectadas por la mutación *mdr1*? ¿Podría ser esta la razón de que algunas hembras mueran por fallo hepático poco tiempo después del parto y del pequeño número de cachorros que tienen? Porque esta política en la cría

podría traer como consecuencia envenenar no solo a la hembra, sino también a los cachorros.

Y otro problema se da cuando a un perro -/- se le da un cóctel de anestesia y antibióticos juntos, lo que puede destruir totalmente el hígado. Muchas hembras son esterilizadas en algún momento, esto es un procedimiento normal y rutinario que no tendría que dar problemas, pero muchas hembras de collie han muerto o han sido diagnosticadas de fallo hepático al poco tiempo de haber sido esterilizadas. Hasta hace poco tiempo no se conocía nada de acerca del gen *mdr1* y la *gp-P* pero ahora sí se sabe y el genotipo para *mdr1* puede ser analizado fácilmente.

Por otro lado, la Dra. Sharon Vanderlip, veterinaria norteamericana, criadora de collies y autora de varios libros, escribe un artículo en respuesta a este de Angela Harvey, que se publicó en una revista del British Collie Club; dice que no está de acuerdo con la sugerencia de que la mutación *mdr1* pueda ser responsable de problemas tales como daños hepáticos o renales, muerte de cachorros, camadas pequeñas.... pero se basa fundamentalmente en el estudio con ratones -/- que sirvió como base al descubrimiento de la mutación *mdr1* en el collie; tiene razón al decir que en este estudio los parámetros fisiológicos y reproductivos de los 2 grupos de ratones (normales y mutantes) eran los mismos, de hecho esa es la conclusión que se había sacado del experimento que trataba de hacer un estudio comparativo entre ellos; pero esto fue así solo hasta que la habitación fue fumigada con ivermectina debido a la invasión de ácaros; entonces todos los ratones mutantes murieron mientras que los normales siguieron como si nada.

La verdad es que los perros -/- para *mdr1* deben ser tan sanos y fuertes como los +/+ y no debería haber diferencias entre ellos si no se les tratase nunca en su vida con medicamentos, a veces como preventivos (caso de los antiparasitarios) y a veces como terapéuticos (caso de los antibióticos, esteroides y demás). Pero la realidad es que sí se les trata, incluso a los perros sanos, y está claro que esto puede marcar la diferencia entre los de uno y otro genotipo.

Por supuesto que hay que investigar más ya que las causas que pueden dar problemas hepáticos o renales, reproductivos y perinatales, pueden ser múltiples y variadas, a veces de naturaleza hereditaria; y muchas veces no se ha llegado a conocer la verdadera causa de los problemas porque no se han realizado todas las pruebas necesarias para el diagnóstico, o no se dispone de todos los datos (cuando por ejemplo se ha cambiado de veterinario), o sobre todo en los casos de muerte muchas veces no se realizan las necropsias.

Referencias:

<http://www.wicani.co.uk/mdr1.htm>

http://www.collienet.com/health%20topics/Response_mdr1Article.pdf

Dra. M^a Isabel Peláez de Lucas
Profesora Titular de Genética de la Universidad de León