

**La sensibilidad a fármacos
en Collies
y otras razas caninas
es debida a una mutación
en el gen *mdr1*.**



Dra. M^a Isabel Peláez de Lucas
Profesora Titular de Genética de la Universidad de León
Criadora de Rough Collie (afijo n° 6168 de la RSCE y 392/95 de la FCI)

La mutación *mdr1* es la causa de la toxicidad producida por distintos medicamentos en los collies y otras razas de perros

Desde los años 80 se sabía que los collies eran muy sensibles a la ivermectina, un antiparasitario de uso corriente en otras razas de perros, pero que a los collies podía ocasionarles incluso la muerte en muchas ocasiones, así como a algunos otros fármacos y sobre todo a distintos anestésicos. En el año 2001 se descubrió la causa de esta sensibilidad de los collies: una mutación genética en el gen *mdr1* que hace que los collies con la mutación sean deficitarios en una proteína, la glicoproteína P, cuyo papel es transportar muchos fármacos (y otras moléculas) por el organismo, impidiendo su entrada en determinados órganos (ej. cerebro, placenta....) donde podrían resultar tóxicos y facilitando su eliminación por las vías normales (ej. orina, bilis....). Al no disponer de esta proteína (los perros de genotipo mutante/mutante o -/-) o tenerla solo en una cantidad menor de la normal (los de genotipo normal/mutante o +/-) esos fármacos pueden penetrar en órganos donde nunca deberían entrar y además pueden permanecer durante mas tiempo en el cuerpo al no ser eliminados con prontitud, de ahí el efecto tóxico que pueden tener. Y desde que se descubrió la mutación *mdr1*, la lista de medicamentos que pueden hacerles daño a los perros afectados ha ido en aumento y en ella se incluyen fármacos de todo tipo.

Otra cosa que se descubrió es que no es solo el collie la única raza afectada, hay más, aunque en el Rough Collie la frecuencia de afectados es mayor que en otras. También los cruces a partir de todas estas razas pueden tener problemas con los medicamentos por lo que es importante saber cuales son.

Razas afectadas por la mutación *mdr1* y frecuencias:

Razas de Patores	Frecuencia
Collie (Rough & Smooth)	85 %
Pastor Australiano	60%
Pastor Australiano, Mini	50%
Shetland Sheepdog	45 %
McNab	40 %
Waller	35 %
Pastor Blanco Suizo	20 %
Pastor Inglés	15 %
Pastor Alemán	10 %
Bobtail	10 %
Border Collie	< 10 %
Cruces de estas razas	< 10 %
Razas de Lebreles	Frecuencia
Whippet de Pelo Largo	65 %
Silken Windhound	40 %

En esta tabla se dan las frecuencias de perros con la mutación (genotipo -/- ó +/-); se han sacado comparando las tablas de la Universidad de Washington y las de la web francesa del collie (collie online) ya que son algo diferentes en los dos continentes.

Es importante tener en cuenta que aunque esta mutación en el gen *mdr1* es un defecto hereditario, no es ninguna enfermedad, no afecta para nada a la salud y a la calidad de vida de los perros afectados; quiero decir con esto que los perros con la mutación, incluso los de genotipo mutante/mutante, son perros sanos, que pueden tener una vida totalmente normal a no ser que se les trate con un medicamento inadecuado para ellos. Y por eso conviene saber cuales son los medicamentos más peligrosos para estas razas afectadas por la mutación:



MDR1 = PELIGRO POR MEDICAMENTOS EN COLLIES Y RAZAS RELACIONADAS

Son muy peligrosos, no usarlos nunca:

Antiparasitarios: Ivermectina, Doramectina y Abamectina; Emodepside (*Profender, Procox*)

Antidiarreicos: Loperamida (*Fortasec, Salvacolina, Imodium*)

También conviene evitar:

Antiparasitarios: Milbemicina (*Milbemax, Interceptor, Program Plus*); Moxidectina (*Cydectin, Guardian, Moxidex, Advocate*); Selamectina (*Stronghold, Revolution*); Metronidazol (*Flagyl, Stomorgyl, Rhodogil, Spyraphar*); Spinosad (*Comfortis*)

Antiparasitario e inmunomodulador: Levamisol (no usarlo nunca como antiparasitario)

Antieméticos: Metoclopramida (*Primperán, Emeprid*); Domperidona (*Leisguard, Motilium*)

Antibióticos: Eritromicina, Enrofloxacina (*Baytril, Enrovet*), Espiramicina (*Rovamycine, Stomorgyl, Rhodogil, Spyraphar*)

Se recomienda estrecha vigilancia, usar dosis reducidas y tener mucho cuidado con interacciones:

Tranquilizantes, anestésicos, analgésicos, antitumorales, antiepilépticos, antihistamínicos, cardiotónicos, inmunosupresores, hormonas, antibióticos (tanto antibacterianos como antifúngicos), antivirales.....

Se conocen mas de 160 fármacos potencialmente peligrosos en relación con la mutación *mdr1*



En esta imagen están recogidos los fármacos más peligrosos así como los nombres comerciales más corrientes (entre paréntesis) por lo que conviene imprimirla y llevarla siempre en la cartilla sanitaria o pasaporte canino.

Y es que el mayor problema hasta hace muy poco tiempo ha sido el desconocimiento de este tema tanto por los propietarios de collies u otras razas afectadas, como por los veterinarios, porque la mayoría de los medicamentos peligrosos son fácilmente evitables y casi siempre se dispone de otras alternativas más seguras en el mercado.

Si de un fármaco concreto no sabemos si puede hacerles daño o no, es importante tener mucho cuidado de no pasarse con la dosis, sino mas bien al contrario, administrar la dosis mínima según el peso del perro o incluso reducirla un poco y vigilar que el perro tolere bien el medicamento. Y si una vez le hemos administrado alguno de los medicamentos que se sabe pueden dar problemas y lo ha tolerado bien, no debemos asumir que siempre será así, porque se han dado casos de toxicidad no solo al repetir el tratamiento por 2ª o 3ª vez sino incluso después de varias administraciones sin haber dado problemas; es muy posible que al menos en algunos casos el efecto de las dosis sea acumulativo, y por otro lado hay muchos tipos de interacciones entre fármacos que pueden hacer que algunos potencien o disminuyan los efectos de otros, y de ahí las diferencias observadas entre una administración y otra del mismo medicamento al mismo perro (o a otro con el mismo genotipo para *mdr1*).

El gen *mdr1* y su mutación en el collie y otras razas caninas desde el punto de vista genético y evolutivo

mdr1 es el nombre que se le ha dado al gen que codifica para la glicoproteína P (gp-P). Este gen está presente en muchísimos organismos; desde parásitos unicelulares como *Plasmodium* o *Leishmania* hasta la especie humana, pasando por nematodos, insectos, anfibios, reptiles, aves y por supuesto mamíferos, entre ellos el perro.

En el perro este gen está localizado en el cromosoma 14 y la mutación *mdr1* localizada en el collie y otras razas consiste en una pérdida de 4 pares de nucleótidos del ADN en una región codificante del gen, lo que hace que se produzca un cambio en el cuadro de lectura del ARN mensajero y que aparezca una señal de fin muy prematura, con lo que no se sintetiza la gp-P sino una proteína mucho mas corta y no funcional.

En la actualidad son varios los laboratorios en los que se realizan análisis genéticos, a partir de una muestra de sangre o de un frotis bucal, para determinar el genotipo de los perros para esta mutación concreta del gen *mdr1*, usando la técnica de PCR (reacción en cadena de la polimerasa)



Individuos mutantes para el gen *mdr1* pueden aparecer en todos los tipos de organismos que poseen este gen, y en el caso de los perros en cualquier individuo de cualquier raza, y estas mutaciones (que pueden surgir de forma espontánea o debido a mutágenos ambientales con bajísima frecuencia y al azar) podrían producirse en cualquier región del gen y sus consecuencias podrían ser muy variadas ya que podrían afectar a la función de la glicoproteína P o a su nivel de expresión y en este caso tanto podrían reducir o eliminar su producción como incrementarla (en este caso los organismos mutantes en vez de ser mas sensibles a compuestos xenobióticos o a fármacos, serían mas resistentes a ellos, y por ejemplo algunos medicamentos no serían eficaces en estos organismos mutantes a las dosis terapéuticas normales, que es lo que ocurre en las células de cánceres humanos o en algunas cepas de *Leishmania*).

Sin embargo, la mutación presente en el collie y las otras razas emparentadas con él, es la que hemos comentado antes, y sus efectos consisten en una mayor sensibilidad a los compuestos xenobióticos y a los fármacos que son sustratos de dicha gp-P, que son muchos y de distintos tipos, aunque no todos vayan a resultar tóxicos en las dosis terapéuticas normales que se utilizan en los perros.

Si una mutación genética es un suceso raro, que se produce con una frecuencia bajísima ¿como es que en el collie y algunas otras razas la frecuencia de esta mutación *mdr1* es tan elevada? La respuesta está en como se han originado las distintas razas caninas, a partir de un nº bajísimo de perros, cruzándolos entre ellos, y por lo tanto con una consanguinidad muy elevada.

Se ha demostrado que la misma mutación, idéntica por descendencia, está presente en varias razas de perros pastores que estarán emparentados con los collies, pero también en algunas razas de lebreles. Esto indica que la mutación original se produjo en un perro cuyos descendientes portando la mutación dieron origen por una parte a los collies y las otras razas de pastores y por otra a estas razas de lebreles; y es de suponer que varios de los ejemplares con las características morfológicas deseadas, a partir de los que se originó la raza Collie (aquí me estoy refiriendo al conjunto de Rough y Smooth Collie, ya que el Bearded y el Border tuvieron un origen distinto y el Shetland Sheepdog se originó a partir del Rough pero algo mas tarde) eran portadores de la mutación; si además eran los que tenían una morfología mas idónea y fueron muy utilizados como reproductores no es de extrañar que la mutación se fijara con una frecuencia muy alta en esta raza, desde sus inicios.

Y en los inicios de la raza Collie, en la 2ª mitad del siglo XIX, tampoco pudo ponerse de manifiesto la sensibilidad de los collies a las medicinas ya que por entonces la medicina veterinaria, lo mismo que la humana, estaba a años luz de lo que es hoy. Y dado que entre los compuestos más peligrosos están los antiparasitarios (cuyo uso como preventivos es relativamente reciente), la loperamida, los anticancerígenos y las anestésicos, no es de extrañar que hasta los años 80/90 no se pusiese de manifiesto esa mayor sensibilidad a los fármacos, cuya causa no fue descubierta hasta el año 2001.

Qué es y como funciona el producto del gen *mdr1*: la glicoproteína P

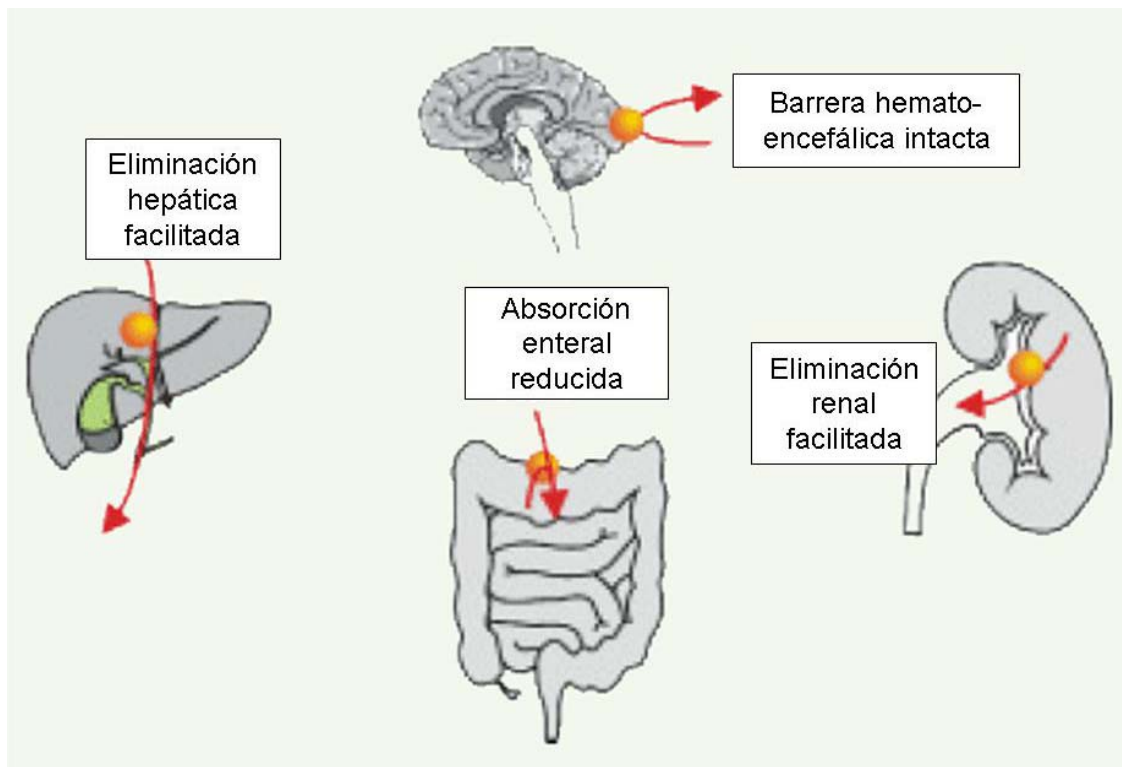
La glicoproteína P (gp-P) pertenece a una superfamilia de proteínas especializadas en el transporte celular que actúa como una bomba de transporte transmembrana, dependiente de ATP, que por un mecanismo de expulsión activa es capaz de reducir la retención intracelular de diferentes sustratos, entre ellos muchos fármacos.

Esta proteína transportadora puede ser utilizada con diferentes finalidades en distintos tejidos y órganos. Se ha relacionado con procesos de detoxificación celular a través de la expulsión de sustancias tóxicas o potencialmente tóxicas, incluyendo fármacos. También tiene un importante papel en el transporte hormonal intracelular, en especial en el caso de los esteroides. Se ha descrito su papel en la preservación de las barreras hematoencefálica, placentaria y testicular (protección del cerebro, feto y testículos frente a sustancias tóxicas). También debe tener un papel en el sistema inmunitario, y puede que también en la piel.

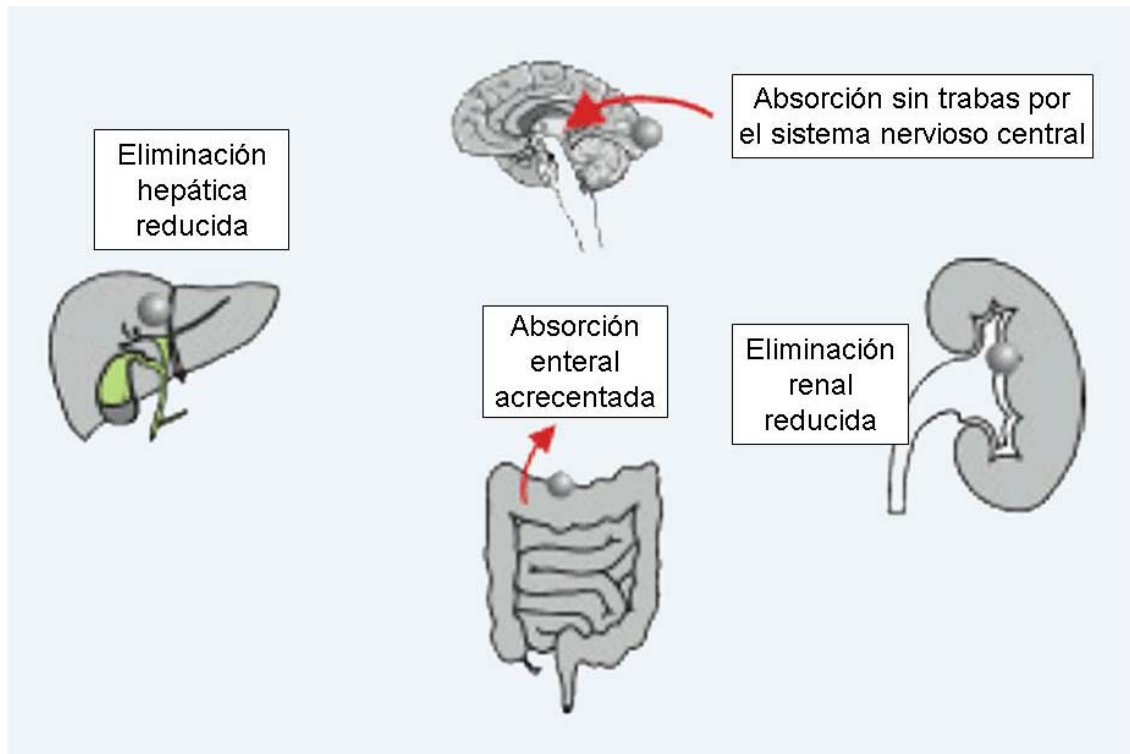
Resumiendo, la gp-P se expresa en:

- Glándula adrenal (con función de transporte de esteroides); la ausencia o inactivación de la gp-P causa una reducción en el transporte hormonal.
- Tracto gastro-intestinal (en mucosas, colon e intestino delgado); su ausencia o inactivación produce un aumento en la absorción enteral de tóxicos.
- Tejido hematopoyético (NK, LT, LB, monocitos y células pluripotentes de médula ósea) ¿la ausencia o la inactivación de la gp-P podrían alterar, o incluso suprimir la respuesta inmunológica?
- Riñón (túbulos proximales, con función en la excreción de sustancias tóxicas en la orina); su ausencia o inactivación reducen la eliminación de tóxicos vía renal.
- Hígado (hepatocitos y conductos biliares, con función en la excreción de sustancias tóxicas en la bilis); su ausencia o inactivación reducen la eliminación de tóxicos vía biliar.
- Sistema reproductor (placenta, testículos, útero, con función de barrera a sustancias tóxicas) ¿su ausencia o inactivación podría ser causa de problemas en los fetos? ¿y de problemas de fertilidad?
- Cerebro (barrera hematoencefálica, con función de barrera a sustancias tóxicas); su ausencia o inactivación causa náuseas y vómitos y neurotoxicidad.

En diversas publicaciones se pueden encontrar esquemas como este que resumen el papel conocido de la gp-P en distintos órganos (cerebro, hígado, riñones e intestino):



En este esquema se resume su papel cuando la glicoproteína P está presente y activa.



En este esquema se resume su papel cuando la glicoproteína P está ausente o inhibida.

Como resumen cabe resaltar la importancia de la función de la gp-P en la absorción, el transporte y la distribución a los distintos órganos del cuerpo, y la eliminación de las moléculas que son sus sustratos, entre ellas muchos fármacos. La capacidad de la glicoproteína P para interactuar con un amplio rango de sustratos (fármacos y compuestos xenobióticos) juega un papel muy importante en el comportamiento farmacológico y toxicológico de los mismos. Además hay moléculas que inducen la expresión de esta proteína mientras que otras la inhiben lo que hace posible que se den interacciones de distintos tipos cuando varios fármacos son administrados a la vez (o cercanos en el tiempo) o cuando se administran junto con determinados productos naturales.

La inactivación de la gp-P, de manera ocasional debido a la absorción de moléculas con propiedades inhibitoras, o su ausencia permanente a causa de la mutación *mdr1*, puede aumentar considerablemente la biodisponibilidad de los fármacos que son sus sustratos (ya se conocen alrededor de 160 y la lista no está completa) y puede afectar también a su eliminación renal o biliar, lo que dará como resultado una persistencia mas prolongada en el organismo, lo mismo que ocurriría en una situación de sobredosis. Así por ejemplo, la interacción con un fármaco inhibidor puede hacer aumentar la sensibilidad a otros sustratos de la gp-P, que pueden llegar a producir un efecto tóxico, que a lo mejor por sí solos no tendrían.

Hasta hace poco tiempo solo se contemplaba una función de detoxificación y protección en zonas “frontera” del organismo, pero en la actualidad se están planteando también otras cuestiones: No se conocen las consecuencias a largo plazo de la absorción de sustancias que interaccionan con la gp-P ¿se acumularán en el organismo en determinados órganos en los perros de genotipo -/-? ¿cual podría ser su consecuencia? ¿y en los de genotipo +/-? ¿cómo se comportará en ellos la gp-P que se expresa en los

distintos órganos? ¿está alterado el sistema inmunitario en los perros con la mutación *mdr1*? ¿en qué forma? Estas y otras preguntas hasta el momento no tienen respuesta pero está claro que la investigación está abierta.

Sustratos conocidos de la Gp-P:

Aunque la lista se va alargando cada vez más, a medida que se van teniendo más conocimientos, puede que aún no esté completa, y no solo va en aumento el número de principios activos que están en ella por ser sustratos conocidos de la gp-P, sino que también aumentan los que se consideran peligrosos.

Sustratos de la glicoproteína P más usados en veterinaria

Abamectina (Antiparasitario sistémico)

Acepromacina (Sedante, Preanestesia): Calmoneosan, Calmosedan, Calmivet

Actinomicina D (Antibiótico, Antitumoral)

Amiodarona (Cardiología, antiarrítmico): Trangorex

Amitriptilina (Antipsicótico, trastornos comportamiento): Tryptizol

Amoxicilina (Antibiótico): Clamoxyl, Synulox

Azitromicina (Antibiótico): Zitromax

Buprenorfina (Preanestesia y Analgesia, opioide): Buprecare, Buprtex

Butorfanol (Preanestesia y Analgesia, opioide): Butomidol, Torphasol

Carbamazepina (Antiepiléptico, agresividad por dominancia)

Ciclosporina (Inmunosupresor)

Cimetidina (Antiulceroso)

Ciprofloxacina (Antibiótico): Baycip

Clorpromazina (Neuroléptico)

Colchicina (Antimitótico)

Cortisol (Hormona)

Dexametasona (Antiinflamatorio): Fortecortín, Cortexona

Digoxina (Cardiología, digitálico)

Diltiazem (Cardiología, bloqueante canales Ca)

Domperidona (Antiemético, Tratamiento leishmaniosis): Motilium, Leisguard

Dopamina (Cardiología, estimulante cardíaco)

Doramectina (Antiparasitario sistémico)

Doxiciclina (Antibiótico): Ronaxán, Vibravet

Doxorubicina (Antitumoral, citostático)

Emodepside (Antiparasitario sistémico): Profender, Procox

Enrofloxacin* (Antibiótico): Baytril, Alsir

Eritromicina (Antibiótico): Pantomicina, Eritrogobens

Esparfloxacino (Antibiótico)

Espinosad (Insecticida, Antiparasitario): Comfortis

Espiramicina (Antibiótico): Rovamycine, Rhodogil, Stonorgyl

Fenobarbital (Antiepiléptico, Barbitúrico): Gardenol, Luminal

Fentanilo (Analgésico opioide): Fentanest

Fexofenadina (Antihistamínico)

Gramicidina (Antibiótico)

Hidroocortisona (Hormona): Actocortina

Itraconazol (Antifúngico): Canadiol, Itrafungol

Ivermectina (Antiparasitario sistémico): Ivomec, Cardotek

Ketoconazol (Antifúngico): Ketoisdín, Panfungol
Lansoprazol (Gastroenterohepatología, Antiulceroso)
Levamisol* (Antiparasitario, Inmunomodulador)
Lidocaína (Anestésico local, Antiarrítmico)
Loperamida (Antidiarreico, opioide): Fortasec, Salvacolina, Imodium
Metadona (Preanestesia y Analgesia, opioide): Metasedin
Metilprednisolona (Antiinflamatorio, Corticoide): Urbason, Moderin
Metoclopramida (Antiemético): Primperán, Emeprid
Metotrexato (Antitumoral, citostático)
Metronidazol (Antiparasitario giardiasis): Flagyl, Rhodogil, Stomorgyl
Milbemicina (Antiparasitario sistémico): Milbemax, Interceptor, Program Plus
Mitoxantrona (Antitumoral, citostático)
Morfina (Preanestesia y analgesia, opioide)
Moxidectina (Antiparasitario sistémico): Cydectin, Gauardian, Advocate)
Ondansetron (Antiemético)
Paroxetina (Antidepresivo)
Pentazocina (Analgésico opioide): Sosegon
Prednisolona (Antiinflamatorio, Corticoide): Estilsona
Propafenona (Cardiología, antiarrítmico)
Propranolol (Cardiología, antihipertensivo)
Quinidina (Cardiología, antiarrítmico)
Ranitidina (Antiulceroso, antihistaminíco H2): Ardoral, Zantac
Rifampicina (Antibiótico): Rifaldín
Risperidona (Antipsicótico, agresividad por dominancia)
Selamectina (Antiparasitario sistémico): Stronghold
Sertralina (Antidepresivo, Neuroléptico)
Tacrolimus (Inmunosupresor): Protopic
Tetraciclina (Antibiótico)
Timolol (Antihipertensivo ocular, antiglaucoma)
Triamcinolona (Antiinflamatorio, corticoide): Retardoesteroide
Vecuronio (Relajante muscular, Anestesia)
Verapamilo (Cardiología, bloqueante canales Ca)
Vinblastina (Antitumoral, citostático)
Vincristina (Antitumoral, citostático)
Zidovudina (Antiretroviral): Retrovir

Están en rojo los fármacos más peligrosos; la ivermectina y otras avermectinas, el emodepside y la loperamida; estos no deberían usarse nunca en los perros con la mutación (+/- y -/-).

Están en naranja otros fármacos que también pueden resultar peligrosos, por lo que también sería conveniente evitarlos (al menos en los perros -/-, pero incluso en los +/-) y de usarlos sería recomendable una estrecha vigilancia. De algunos de ellos se sabe que han sido la causa o al menos han estado implicados en la muerte de algunos collies.

* La enrofloxacin y el levamisol no figuran en las listas de sustratos conocidos de la gp-P, pero yo los he añadido a este listado por haber estado implicados en la muerte de algunos collies con la mutación.

Están en marrón los fármacos en los que, aparte de una estrecha vigilancia se ha recomendado reducir la dosis un 25% en perros +/- y hasta un 50% en perros -/-)

Están en verde los fármacos que parecen ser seguros en los perros con la mutación, aunque yo aconsejaría tener también mucha prudencia con ellos y no sobrepasar nunca las dosis recomendadas (usar las mínimas).

Del resto no hay información suficiente, por lo que no se sabe bien el peligro que puedan tener, pero dado que son sustratos de la gp-P se debería tener cuidado con ellos y con las dosis (usar las mínimas recomendadas o incluso algo menores).

Que un medicamento esté relacionado aquí no significa que tenga que ser peligroso, solo que existe esa posibilidad. Por ej. nunca he sabido de ningún caso de toxicidad por amoxicilina, aunque por precaución (y sin saber que era sustrato de la gp-P) yo siempre la he usado cuidando la dosis y usando la mínima recomendada.

Y por lo que he leído en algún artículo de medicina humana también parece ser sustrato de la gp-P el praziquantel, aunque tampoco conozco ningún caso en que haya habido problemas en perros con la mutación *mdr1* por el uso de este antiparasitario.

Sin embargo, por mi propia experiencia con mis collies o por comunicaciones de otras personas, creo que además del levamisol y la enrofloxacin, ya incluidos en la etiqueta de fármacos peligrosos y en el listado anterior, el levamisol por haber sido la causa de la muerte de varios collies (algunos en el pasado y 3 de una misma familia hace solo unas semanas) y la enrofloxacin por haber estado involucrada junto con algún otro fármaco en el fallecimiento de dos perros (un collie y un pastor australiano) portadores de la mutación, es posible que estén también relacionados con la gp-P y la mutación *mdr1* la miltefosina (antiprotozoario contra leishmaniosis), el imidocarb (antiprotozoario contra babesiosis) y el nitroscanato (antiparasitario). Yo recomiendo mucha precaución con todos estos fármacos, y en el caso concreto del levamisol que no se utilice nunca como antiparasitario.

Otra cosa importante a tener en cuenta es que un mismo medicamento peligroso puede que no tenga los mismos efectos en todos los perros, aún teniendo el mismo genotipo para el gen *mdr1*. El diferente comportamiento de un fármaco sustrato de la gp-P en individuos distintos aunque con un mismo genotipo para *mdr1* puede ser debido a otras diferencias genéticas entre ellos, ya que la gp-P no es el único producto génico que tiene que ver con el transporte, el metabolismo y la eliminación de los fármacos en el organismo, sino que hay otras proteínas con funciones similares; pero también pueden influir factores no genéticos como pueden ser las diferencias debidas a la edad, el estado de salud, otros tratamientos, etc.

Incluso para un mismo individuo estos factores no genéticos pueden ser diferentes en momentos distintos, pero también pueden influir las interacciones entre distintos medicamentos, y no solo cuando se administran a la vez como parte de un mismo tratamiento; en los perros portadores de la mutación los fármacos relacionados con la gp-P pueden permanecer en el organismo durante más tiempo, por lo que también es posible que en algunos casos se produzcan interacciones con medicamentos anteriores o efectos de acumulación de dosis.

Interacciones entre fármacos, inhibidores e inductores de la gp-P

Una de las causas por las que un medicamento puede tener efectos distintos en un mismo perro o en otros con el mismo genotipo son las posibles interacciones entre medicamentos distintos. Se dan cuando habiendo 2 o más fármacos distintos presentes a la vez en el organismo, alguno de ellos aumenta o disminuye la acción de otro/s, Hay fármacos que son agonistas, lo que significa que actúan de manera sinérgica, cada uno potenciando los efectos del otro, mientras que otros son antagonistas, cada uno contrarrestando los efectos del otro. Es muy importante tener esto en cuenta porque puede que dos medicamentos, no resultando tóxicos cada uno por separado debido a la mutación, si lo sean si se administran conjuntamente.

Las interacciones entre medicamentos pueden ser debidas a diferentes causas y en relación con la mutación *mdr1* hay algunos fármacos que son capaces de inhibir la expresión de la gp-P mientras que otros lo que hacen es inducir dicha expresión. A veces las interacciones entre medicamentos en perros portadores de la mutación *mdr1* pueden ser debidas a estos efectos inhibidores o inductores de la gp-P.

Lo primero a considerar en estos casos es el genotipo de los perros, ya que si un perro es -/- no va a producir nada de gp-P, da lo mismo que hubiese podido darse inhibición o inducción, porque en ningún caso va a expresar la proteína, lo que no implica que si ambos productos son sustratos de la gp-P pueda ser mas peligroso administrarle los dos juntos que uno solo, de hecho esto será lo más probable. Pero si el perro es +/- ahí sí puede haber una gran diferencia en cuanto a los efectos del tratamiento dependiendo de si alguno de los fármacos es inhibidor o inductor de la expresión de la gp-P (en el caso del genotipo -/- daría lo mismo que alguno de ellos, o ambos, fuese inhibidor o inductor).

Inhibidores conocidos de la gp-P:-

Hay fármacos que pueden interaccionar con los sustratos de la gp-P, potenciándolos y haciendo que permanezcan durante más tiempo en el organismo. Además hay que tener en cuenta que hay medicamentos que actúan como sustratos e inhibidores a la vez. Este es el caso de la ivermectina y la loperamida (entre otros), lo que explica su elevada toxicidad incluso en los collies heterocigotos para la mutación. Y además hay que tener en cuenta que la lista también incluye algunos productos naturales, con los que habrá que tener el mismo cuidado que con los fármacos que son inhibidores de la gp-P.

Inhibidores de la glicoproteína P más usados en veterinaria

[Amiodarona \(Cardiología\)](#)
[Amitriptilina \(Antidepresivo\)](#)
[Atovacuna \(Antibiótico, Antiprotozoario\)](#)
[Azitromicina \(Antibiótico\)](#)
[Carbamazepina \(Antiepiléptico, Neurología\)](#)
[Carvedilol \(Cardiología\)](#)
[Ciclosporina \(Inmunosupresor\)](#)
[Ciproheptadina \(Antihistamínico\)](#)
[Clorpromazina \(Neuroléptico\)](#)
[Diltiazem \(Cardiología\)](#)
[Doxorubicina \(Cancerología\)](#)
[Dronedarona \(Cardiología\)](#)
[Emetina \(Emético, Amebicida\)](#)
[Eritromicina \(Antibiótico\)](#)
[Espinosa \(Insecticida, Antiparasitario\)](#)
[Espironolactona \(Diurético, Antihipertensivo\)](#)
[Fentanilo \(Analgésico, Opioide\)](#)
[Fexofenadina \(Antihistamínico\)](#)
[Fluoxetina \(Antidepresivo\)](#)
[Gramicidina \(Antibiótico\)](#)
[Haloperidol \(Neuroléptico, Antipsicótico\)](#)

Hidrocortisona (Corticoide, Dermatología)
Imipramina (Antidepresivo)
Itraconazol (Antifúngico)
Ivermectina (Antiparasitario sistémico)
Ketoconazol (Antifúngico)
Lansoprazole (Antiulceroso)
Levotiroxina (Hormona tiroidea sintética)
Lidocaína (Anestesia local)
Loperamida (Antidiarreico)
Metadona (Preanestesia y Analgesia, opioide)
Midazolam (Preanestesia, sedante, ansiolítico)
Omeprazol (Antiulceroso, Reflujo gastroesofágico)
Paroxetina (Antidepresivo)
Propafanona (Cardiología)
Propranolol (Cardiología)
Quinidina (Cardiología)
Sertralina (Antidepresivo)
Testosterona (Hormona)
Verapamilo (Cardiología, Antidepresivo)
Vinblastina (Cancerología)
Vincristine (Cancerología)

También son inhibidores de la glicoproteína-P algunas sustancias naturales como:

Jugo de naranja
Jugo de pomelo
Jugo de uva
Piperina (Alcaloide que se encuentra en la pimienta)
Quercetina (Flavonoide que se encuentra en la manzana, uvas, cebolla, té, vino tinto...)
Quinina (Alcaloide con propiedades analgésicas y antipiréticas)
Reserpina (Alcaloide antipsicótico y antihipertensivo)

En rojo están los fármacos que son a la vez inhibidores y sustratos de la gp-P y están descritos entre los más peligrosos (la ivermectina y la loperamida) lo que explica su elevada toxicidad, no solo en los individuos +/- sino también en los +/- . NO USARLOS NUNCA EN LOS PERROS CON LA MUTACIÓN MDRI.

En naranja están los fármacos que son a la vez inhibidores y sustratos de la gp-P y están entre los que deberían ser evitados o al menos ser usados con muchísima precaución, bajo estrecha vigilancia veterinaria y cuidando mucho la dosis; al ser inhibidores además de sustratos pueden ser peligrosos tanto para los +/- como para los +/-

En marrón están aquellos fármacos que son a la vez inhibidores y sustratos de la gp-P y que aparte de recomendarse una estrecha vigilancia si se usan, se recomienda reducir la dosis tanto en los perros +/- (reducir hasta un 50%) como en los +/- (reducir un 25%)

En azul están los fármacos que, siendo a la vez inhibidores y sustratos de la gp-P, no están descritos hasta la fecha entre los peligrosos, sino que muchas veces no se dispone de información suficiente sobre ellos. Aún así habría que tener cuidado con ellos tanto en los individuos con genotipo +/- como en los +/- (en estos últimos debido a su efecto inhibidor hay que tener en cuenta también sus posibles interacciones con otros sustratos de la gp-P).

Y en negro están aquellos fármacos inhibidores de la gp-P, pero que no se encuentran entre los sustratos conocidos de dicha proteína; en este caso la precaución viene por sus posibles interacciones con otros fármacos que sí sean sustratos de la proteína, por lo que hay que tener esto en cuenta en los perros de genotipo +/-.

Hay que tener mucho cuidado con todos los inhibidores cuando se administren a la vez (o incluso antes del tratamiento actual pero relativamente cerca en el tiempo) que cualquier otro fármaco que sea sustrato de la gp-P en los individuos +/-.

Inductores conocidos de la gp-P.-

Se trata de moléculas que refuerzan la acción de la gp-P en los individuos que la producen. En presencia de un inductor la eliminación de los sustratos es más rápida, los medicamentos permanecen menos tiempo en el organismo con lo que su eficacia terapéutica disminuye.

Inductores de la glicoproteína P más usados en veterinaria

Dexametasona (Antiinflamatorio)

Efavirenz (Antirretroviral)

Rifampicina (Antibiótico)

Y entre las sustancias naturales está la Hierba de San Juan (*Hypericum*) con propiedades medicinales: antidepresivo, tranquilizante, cicatrización de heridas y quemaduras....

En verde están señalados los fármacos que son a la vez sustratos e inductores de la gp-P. Estos hay que tenerlos muy en cuenta en el caso de los heterocigotos para *mdr1*, pero el efecto inductor no les servirá de nada a los homocigotos para la mutación..

Hay que tener en cuenta que los individuos de genotipo +/-, aunque producen niveles de gp-P mas bajos que los normales, pueden ser mas tolerantes a estos fármacos que los de genotipo -/- (que no producen nada de gp-P) y por otro lado en estos individuos la eficacia terapéutica se verá menos afectada que en los individuos sin la mutación, por lo que pueden requerir dosis más bajas que estos.

Además algunos de estos fármacos, concretamente la dexametasona y la rifampicina (que son de los fármacos cuyo tratamiento hay que vigilar estrechamente) actúan como sustratos e inductores a la vez. Esto es muy importante tenerlo en cuenta ya que estos podrían resultar no tóxicos o menos tóxicos en los individuos heterocigotos +/- debido a que son capaces de inducir una mayor expresión de la gp-P, pero pueden resultar más tóxicos en los homocigotos -/-, que al no ser capaces de expresar la gp-P, no les afecta para nada su efecto inductor.

¿Como es el modo de herencia de la mutación *mdr1*?

La herencia de la mutación *mdr1* sigue el modelo mendeliano más sencillo: Se trata de un único gen con 2 alelos: el normal (+) y el mutante (-). El alelo normal hace que se exprese la gp-P en las células y tejidos donde debe expresarse y el alelo mutante hace que no se exprese, ya que lo que codifica es un polipéptido no funcional.

Se trata por tanto de una herencia monogénica recesiva con dominancia del alelo normal sobre el mutante. Pero hay que tener en cuenta que la dominancia no va a ser completa, ya que los heterocigotos (genotipo +/-) al tener solo una copia del gen funcional expresarán menos gp-P de la normal, y en algunos casos esto no va a ser suficiente para la función normal de dicha proteína.

El que la gp-P sintetizada por los individuos +/- sea suficiente o no para la función normal del gen va a depender de varios factores: del tipo de célula o tejido de que se trate, de los sustratos con los que tenga que interactuar y de la concentración en la que dichos sustratos se encuentren en esas células o tejidos, de la presencia de inhibidores o inductores de la expresión de la gp-P, etc.

Esto hace que los efectos de los fármacos relacionados con la mutación *mdr1* (los que son sustratos de la gp-P) sean más difíciles de predecir en los individuos heterocigotos, que también van a resultar sensibles a muchos medicamentos, aunque menos que los homocigotos para la mutación. Por eso se dice que hay dominancia del alelo normal sobre el mutante, pero que la dominancia no es completa (si fuese completa, los heterocigotos se comportarían exactamente igual que los homocigotos normales, pero se ha comprobado que esto no es así).

Y es muy importante tener esto en cuenta ya que hay algunos laboratorios de los que hacen el análisis genético para *mdr1* (y también algunos criaderos que se basan en lo que dicen estos laboratorios) que simplemente consideran que hay dominancia y que los heterocigotos se comportan como los homocigotos normales, no son sensibles a ivermectina y los demás fármacos, y solo hay que tenerlos en cuenta porque pueden transmitir la mutación a la descendencia. Quien dice esto está muy equivocado y no solo a causa de la ivermectina, también de otras moléculas, han muerto perros tanto homocigotos como heterocigotos para la mutación *mdr1*.

En cuanto a la herencia de la mutación *mdr1*, los homocigotos normales transmitirán únicamente el gen normal a todos sus descendientes, los heterocigotos transmitirán el gen normal a la mitad de sus descendientes y el gen mutante a la otra mitad, y los homocigotos para la mutación transmitirán el gen mutante a todos.

Según como sean los padres, la descendencia esperada será la siguiente:

Cruce	Descendencia
+/+ x +/+	Toda la descendencia será +/+ (no afectada)
-/- x -/-	Toda la descendencia será -/- (muy afectada)
+/+ x -/-	Toda la descendencia será +/- (afectada pero menos)
+/- x +/+	1/2 +/+, 1/2 +/-
+/- x -/-	1/2 +/- , 1/2 -/-
+/- x +/-	1/4 +/+, 1/2 +/-, 1/4 -/-

Frecuencias de los distintos genotipos para el gen *mdr1* en la raza Rough Collie en España

En Octubre de 2010 comencé a registrar resultados de análisis genéticos de *mdr1* para tener una base de datos, en la que en la actualidad tengo registrados genotipos (a veces no completos) de unos 200 ejemplares, sin contar aquellos que también tengo anotados pero que proceden de camadas diseñadas para que no aparezcan ejemplares homocigotos para la mutación, o aquellos que por descender de ambos padres con genotipo -/- deben tenerlo también.

A fecha 1 de Septiembre de 2013, las frecuencias obtenidas de 85 ejemplares que han sido analizados al azar, es decir sin conocer previamente el genotipo que podían tener, son las siguientes:

Genotipo normal/normal (+/+)	16 de 85 = 18,82%
Genotipo normal/mutante (+/-)	30 de 85 = 35,29%
Genotipo mutante/mutante (-/-)	39 de 85 = 45,88%

Además, teniendo en cuenta como es la herencia de este carácter tengo registrados también 9 ejemplares que al menos tienen un alelo normal (+), serían +/- ó +/+ (no lo sabemos) porque descienden de un ejemplar +/+ ó han tenido algún hijo con este mismo genotipo +/+; y 109 ejemplares que tienen al menos un alelo mutante (-), serían +/- ó -/- (tampoco lo sabemos) porque descienden de un ejemplar -/- o han tenido algún hijo con este genotipo -/-; y 15 ejemplares que tienen que ser -/- ya que proceden de cruces en los que ambos padres tienen ese mismo genotipo -/-; estos no los he incluido en la estadística, como tampoco los +/+ ó +/- que provienen de cruces diseñados para no obtener -/- para que los datos de las frecuencias sean lo más representativos posible.

Por supuesto el número de ejemplares analizados al azar (al menos de aquellos de los que yo poseo datos) hasta el momento no es muy elevado, pero ya desde las primeras estadísticas que saqué hace tiempo, con datos de alrededor de veinte ejemplares, las frecuencias han sido siempre bastante similares a las actuales, con 85 ejemplares analizados en total (desde el principio los -/- han estado rondando el 50%). Y también quiero destacar la gran diferencia en los resultados entre los ejemplares con o sin pedigree: de los 16 ejemplares +/+ solo 6 tenían pedigree, mientras que de los +/- y -/- solo tengo registrados 2 ejemplares sin pedigree, uno en cada grupo de genotipos.

Referencias:

He preferido poner los links (para que sea más fácil la consulta) que citar en algunos casos los artículos, tesis o demás:

Generales:

<http://www.vetmed.wsu.edu/depts-vcpl/>

<http://www.collie-online.com/colley/mdr1/>

<http://www.collienet.com/health%20topics/MDR1%20Gene%20defect.htm>

Sobre el gen mdr1:

[http://www.genecards.org/cgi-](http://www.genecards.org/cgi-bin/carddisp.pl?gene=ABCB1&ortholog=all&rf=%2Fhome%2Fgenecards%2Fcurrent%2Fwebsite%2Fcarddisp.pl#orthologs)

[bin/carddisp.pl?gene=ABCB1&ortholog=all&rf=%2Fhome%2Fgenecards%2Fcurrent%2Fwebsite%2Fcarddisp.pl#orthologs](http://www.genecards.org/cgi-bin/carddisp.pl?gene=ABCB1&ortholog=all&rf=%2Fhome%2Fgenecards%2Fcurrent%2Fwebsite%2Fcarddisp.pl#orthologs)

<http://psych.ucsf.edu/k9BehavioralGenetics/pdf/Literature%20PDF/Geyer%202005%20JVetPharmTher%20canine%20MDR1.pdf>

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC511012/pdf/10111725.pdf>

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC364480/pdf/molcellb00028-0411.pdf>

Sobre la glicoproteína P:

http://old.fcv.unlp.edu.ar/analecta/volumenes/contenido/106_ballent_sistemas_transportadores.pdf

<http://www.tesisenred.net/handle/10803/8272>