

# La sensibilidad de los Collies

## a los medicamentos

### y el gen MDR1



**Autora:**

Dra. M<sup>a</sup> Isabel Peláez de Lucas

Profesora Titular de Genética de la Universidad de León

Criadora de Rough collies con el Afijo De la Dama Negra

**Este trabajo está dedicado a la memoria de dos collies muy queridos:**



Spanish Prince of the Night (Prince): 02-05-2001 / 26-11-2002



Life Black de Frank Rouge (Archie): 30-12-2002 / 08-06-2004

**Ambos fallecieron muy jóvenes, con apenas 18 meses, porque por en aquel tiempo no teníamos idea de que algunas medicinas en vez de curarlos podían matarlos.**

**Ojalá que este trabajo pueda ayudar para que no les ocurra lo mismo a otros collies nunca más.**

# La sensibilidad de los Collies a los medicamentos y el gen MDR1

La sensibilidad de los collies, y algunas otras razas con antecesores comunes, a ciertos medicamentos es debida a un desorden genético. Una mutación en el gen MDR1 (gen de resistencia a multidrogas) que codifica para la glicoproteína P hace que no se produzca esta proteína, necesaria para el transporte de muchos medicamentos a través de la sangre hacia distintos órganos del cuerpo.

**Como muchas veces ocurre con los descubrimientos científicos, esto se descubrió casi por casualidad. Voy a tratar de hacer un breve resumen de toda la historia:**

En 1983 comienza a utilizarse la ivermectina como agente antiparasitario y en 1985 se publica el primer caso de un perro de raza collie que muere justo después del tratamiento con dicha droga, en los años siguientes se publican más casos como este y queda perfectamente demostrada la sensibilidad de los collies a la ivermectina.

En los años 90 se hacían estudios con ratones portadores de una mutación genética (*mdr*) que les hacía resistentes a muchos medicamentos. El gen normal codifica para una glicoproteína-P. Comparados con ratones silvestres, los mutantes *mdr* mostraban alteraciones en la permeabilidad al sistema nervioso central, una absorción oral aumentada, y una excreción (tanto urinaria como biliar) modificada para ciertos medicamentos, sustratos de la gp-P. Los investigadores pensaban que estas alteraciones causarían problemas a los ratones mutantes pero descubrieron que no era así, su salud y su fertilidad eran buenas y la duración de su vida normal, no se encontraron anomalías ni desde el punto de vista anatómico ni en los parámetros fisiológicos. Los investigadores concluyeron que en las condiciones normales de laboratorio, la gp-P no era esencial para las funciones básicas.

Los ratones quedaron olvidados en el laboratorio hasta que un día la habitación en que estaban fue infectada por ácaros; ante esta situación el protocolo del laboratorio incluía una vaporización tópica de ivermectina. Al día siguiente todos los ratones mutantes aparecieron muertos mientras que los silvestres seguían en plena forma. Realizados los análisis pertinentes se observó que los ratones mutantes contenían concentraciones de ivermectina en el cerebro más de 100 veces superiores que los ratones silvestres. Este descubrimiento accidental condujo a la gran cantidad de estudios que se han realizado después sobre el papel de la glicoproteína-P como transportadora de medicamentos.

Como en aquel momento ya se conocía que los collies (y otras razas de perros, sobre todo perros pastores) eran sensibles a la ivermectina de forma similar a los ratones mutantes en el gen *mdr*, esto llevó a la Dra. Mealey de la Universidad de Washington a demostrar que una mutación en el gen MDR1 estaba presente en los collies sensibles a la ivermectina. Esta mutación, que consiste en una delección de 4 pares de nucleótidos en el gen MDR1, da como resultado un cambio del cuadro de lectura que genera un codón de parada prematura de la traducción, lo que resulta en una glicoproteína-P severamente truncada y no funcional.

### **Frecuencia de los distintos genotipos en el Rough Collie (la raza más afectada):**

Aproximadamente un 35% de los collies son homocigotos para la mutación; esto hace que puedan sufrir unos efectos tóxicos agudos y muchas veces fatales cuando se les administran algunos medicamentos en dosis altas o incluso muchas veces en dosis menores a las que se usan normalmente sin problemas en los perros de otras razas. Además, otro 45% de los collies son heterocigotos para la mutación; estos perros pueden también ser susceptibles a los efectos tóxicos de ciertos medicamentos, sobre todo cuando son administrados en altas dosis. Y solo un 20% de los collies, como promedio, son homocigotos para el gen MDR1 normal por lo que pueden tolerar estos medicamentos en las dosis terapéuticas normales, lo mismo que los perros de las razas no afectadas por este problema.

La pérdida de la función normal de la glicoproteína P en los perros afectados por la mutación en el gen MDR1 hace que éstos puedan sufrir una reacción potencialmente fatal a más de 20 fármacos comúnmente utilizados en medicina veterinaria. Además, varios de estos medicamentos se sabe que causan reacciones tóxicas incluso en los collies heterocigotos para la mutación.

### **Función de la Glicoproteína-P**

La glicoproteína-P es una proteína grande que funciona como una bomba de flujo transmembrana que transporta moléculas del interior de la célula hacia el exterior. Normalmente se encuentra en el borde apical de células epiteliales del intestino, en células endoteliales de los capilares sanguíneos del cerebro, en células de los canalículos biliares, y en células epiteliales de los túbulos renales proximales, de la placenta y de los testículos. La hidrólisis de ATP proporciona la energía para el transporte activo de los fármacos incluso contra fuertes gradientes de concentración.

Esto se refiere al comportamiento normal de la gp-P, cuando el gen MDR1 no está mutado. En los perros con la mutación en homocigosis no se sintetiza la gp-P, la pérdida de su función es completa, y los fármacos sustrato de dicha proteína, al no poder ser regulada su distribución, llegan a órganos en los que no deberían penetrar, ocasionando el efecto tóxico. En los perros con la mutación en heterocigosis sí hay síntesis de la gp-P pero sin que se alcance su nivel normal, por lo que ésta no funcionará correctamente; por una parte, porque la regulación de su distribución en el organismo puede verse alterada al estar presente en una concentración significativamente menor de la normal, y por otra parte, porque en este caso serán particularmente importantes los efectos de las moléculas inhibidoras de la gp-P.

**En resumen, el resultado de la acción de la gp-P es la protección de zonas de frontera en el organismo:**

Justo en la frontera entre los vasos sanguíneos y el tejido nervioso del cerebro, la función codificada por MDR1 representa una barrera funcional de protección para el cerebro; esta barrera está representada por las células endoteliales que tapizan las paredes de los capilares sanguíneos; la gp-P se expresa activamente en estas células, bloqueando o limitando la entrada de sus sustratos en el sistema nervioso central. En los mutantes para el gen MDR1, la ausencia de la gp-P produce un aumento en la absorción

de los medicamentos por el SNC, lo que produce los mismos efectos indeseables de una sobredosis: midriasis, trastornos nerviosos y digestivos, coma, y a veces la muerte.

La expresión de la gp-P en otros puntos estratégicos como el intestino, los riñones, el hígado y el páncreas, contribuye a reducir la absorción de sus sustratos a partir del tracto gastrointestinal, favoreciendo así la eliminación de sustancias tóxicas, endógenas o exógenas, por la orina y la bilis. La inhibición de la gp-P, de manera ocasional debido a la absorción de moléculas con propiedades inhibitorias, o de manera permanente a causa de la mutación MDR1, puede aumentar considerablemente la biodisponibilidad de los medicamentos y puede afectar también a su eliminación renal o biliar, lo que dará como resultado una persistencia mas larga en el organismo, lo mismo que ocurriría en una situación de sobredosis.

Y la expresión de la gp-P en la placenta, protegería a los fetos de los efectos tóxicos de medicamentos administrados a la madre embarazada; en hembras con la mutación, los medicamentos podrían llegar a los fetos y esto podría ser la causa de esterilidad, abortos o cachorros nacidos muertos, o vivos pero presentando trastornos congénitos.

La gp-P es capaz de transportar una amplia variedad de moléculas presentando distintas estructuras químicas (agentes antiparasitarios, quimioterápicos, inmunosupresores, anestésicos, antibióticos, corticosteroides...). Se ignora como esta proteína puede reconocer y transportar tal diversidad de productos distintos. Solo por la estructura química de una sustancia no puede decirse si será o no sustrato de la gp-P pero como muchos de los sustratos de dicha proteína son compuestos naturales o derivados sintéticos de ellos se podría pensar que se trata de una ventaja evolutiva, un mecanismo de protección que ha surgido en el transcurso de la evolución, para reducir la exposición de los organismos animales a compuestos xenobióticos tóxicos.

La capacidad de la glicoproteína P para interactuar con un amplio rango de sustratos juega un papel importante en el comportamiento farmacológico y toxicológico de los mismos. Hay fármacos que inducen la expresión de esta proteína mientras que otros la inhiben lo que hace posible que ocurran interacciones entre distintos medicamentos cuando son administrados a la vez. Por ejemplo, después de un tratamiento prolongado con un fármaco inductor pueden darse interacciones en el sentido de que el organismo se hace insensible (resistente) a otras drogas sustrato de la gp-P (de ahí el nombre del gen MDR1, de resistencia a multidrogas), por el contrario la interacción con un fármaco inhibidor puede hacer aumentar la sensibilidad a otras drogas que pueden llegar a producir un efecto tóxico.

### **¿Qué fármacos se sabe que son sustratos de la glicoproteína-P?**

Las moléculas que pueden ser transportadas por la gp-P tienen en común el ser hidrófobas, neutras o cargadas positivamente, y de peso molecular pequeño (entre 200 y 1800 daltons). Algunas moléculas, que han sido identificadas como sustratos de la gp-P, se dan en la siguiente lista:

**Agentes antiparasitarios** ya sean avermectinas como ivermectina, doramectina, abamectina, moxidectina, milbemicina, y selamectina, u otros agentes antiparasitarios como el emodepside, y posiblemente también el levamisol.

**Agentes anticancerosos o de quimioterapia** como vincristina, vinblastina, vindesina, vinorelvina, doxorubicina, mitoxantrona, docetaxel, paclitaxel, etopósido, teniposido, amsacrina, colchicina, imatinib, irinotecan y topotecan.

**Agentes inmunosupresores** como ciclosporina, tacrolimus y sirolimus.

**Agentes cardiovasculares** como digoxina, digitoxina, verapamil, diltiazem, lovastatina, atorvastatina, losartan, mibedrafil, fenitína, quinidina, talinolol, acebutolol y celiprolol.

**Agentes opioides** como la loperamida (antidiarreico), la morfina o la metadona.

**Agentes antivirales** como amprenavir, indinavir, lopinavir, nelfinavir, ritonavir, saquinavir y zidovudina.

**Antibióticos antimicrobianos** como actinomicina, dactinomicina, daunorubicina, azitromicina, doxiciclina, tetraciclina, eritromicina, ciprofloxacina, gerpafloxacina, esparfloxacina, levofloxacina, epirubicina, mitomicina, y rifampicina.

**Antibióticos antifúngicos** como itraconazol, ketoconazol y rifampina.

**Antieméticos** como metoclopramida, domperidona y ondansetrón.

**Hormonas** como aldosterona, cortisol, estradiol, dexametasona, hidrocortisona y prednisolona.

**Otros medicamentos** como cimetidina, acepromazina, butorfanol, amitriptilina, fenobarbital, terfenadina, fexofenadina, mefloquina, ranitidina y vecuronium.

Con respecto a estos medicamentos cabe señalar que su inclusión aquí no significa que tengan que resultar necesariamente tóxicos para los perros con la mutación en el gen MDR1, de algunos se sabe que sí son tóxicos, de otros parece haber algún indicio de que no lo son aunque deberían ser usados con mucha precaución en las razas afectadas, y por último hay algunos para los que no se dispone aún de ninguna información en ninguno de los dos sentidos. Por otro lado esta relación puede estar incompleta, de hecho se han ido añadiendo compuestos a medida que se ha ido conociendo su interacción con la gp-P, por lo que algún compuesto no incluido en esta lista también podría resultar peligroso.

**A continuación voy a hacer un resumen de los fármacos de los que se ha publicado algo, elevada toxicidad, peligro, inexistencia de datos concretos....**

### **1.- Moléculas totalmente prohibidas por ser altamente tóxicas:**

**Ivermectina** (agente antiparasitario): Se ha descrito toxicidad neurológica con una única dosis de 100 microgramos por Kg de peso corporal en los collies homocigotos para la mutación y con dosis de 300 microgramos por Kg de peso corporal aplicadas a diario (tratamiento de la sarna demodécica) en los collies heterocigotos. En los collies normales (sin la mutación) no se produce toxicidad ni con una única dosis de 2000 microgramos por Kg de peso corporal ni con dosis de 300 microgramos por Kg de peso corporal aplicadas a diario durante meses. Cuando se usa para prevenir la filariosis (en dosis de 6 microgramos por Kg de peso corporal) se ha publicado que es segura en los perros con la mutación, pero en dosis más elevadas, tales como las que se usan para el tratamiento (300-600 microgramos por Kg) causa toxicidad neurológica tanto en los perros homocigotos para la mutación como en los perros heterocigotos.

**Doramectina y abamectina** (agentes antiparasitarios): Lo mismo que lo descrito para la ivermectina.

**Emodepside** (Profender comprimidos para perros) es uno de los agentes antiparasitarios presentes en este nuevo producto que parece ser el primer y único tratamiento en una sola dosis que actúa contra las formas adultas y los estadios larvarios. El emodepside parece ser tóxico para los collies pues se ha comprobado que a una dosis del doble de la

recomendada resulta tóxico y este efecto tóxico es mayor (la incidencia es más elevada y los síntomas más intensos) si el perro no estaba en ayunas o si toma algún alimento antes de las 4 horas siguientes a su administración. En base a todo esto, en la web francesa del collie advierten que no debe darse nunca este compuesto a ningún collie portador de la mutación en el gen *mdr1*, ni a los homocigotos (-/-) ni a los heterocigotos (+/-); esta recomendación se basa en los problemas que han observado los criadores de pastor australiano después de su utilización. En dicha página web ponen esta molécula como prohibida (al igual que la ivermectina).

**Loperamida** (Fortasec, Imodium, Salvacolina...) Es un agente antidiarreico que a la dosis utilizada para tratar las diarreas produce toxicidad neurológica en los perros con la mutación. La loperamida debe ser evitada en todos los perros portadores de la mutación, ya que se han dado casos de muerte por su administración.

**Metoclopramida** (Primperán, Emeprid...) Este antiemético y regulador de la motilidad intestinal, también muy utilizado para tratar náuseas y vómitos, es altamente tóxico, sobre todo cuando se administra la solución inyectable. Recientemente se ha aprobado en España el Emeprid, una especialidad de uso veterinario que ya estaba comercializada en la UE, y que se va a comercializar en forma de solución oral y de solución inyectable; en Francia ya ha muerto algún collie por una única inyección de este medicamento para tratar una gastritis.

## **2.- Moléculas que conviene evitar por su potencial riesgo:**

**Milbemicina, moxidectina y selamectina** (agentes antiparasitarios): De modo similar a las otras avermectinas, estas drogas pueden causar toxicidad neurológica en perros con la mutación. En el prospecto de Milbemax dice que es una molécula segura para los collies si se utiliza escrupulosamente en las dosis prescritas; pero si es un producto que debe ser utilizado en los collies con la mayor precaución, la lógica nos indica que lo mejor es utilizar otro producto del mercado que no conlleve ningún riesgo. Además, teniendo en cuenta que tanto la milbemicina como la moxidectina son avermectinas, y que estas tienen la particularidad de persistir largo tiempo en el organismo, hay que pensar que pueden tener riesgo a largo plazo si se las estamos suministrando regularmente a los perros (que es como se administran los antiparasitarios, normalmente de forma preventiva cada 3 meses, y en el caso del Milbemax, si queremos prevenir también la filariosis, la periodicidad de uso es mensual en vez de trimestral). Por eso el consejo es no utilizar nunca estas moléculas en los collies portadores de la mutación, ya sean -/- ó +/- . En cuanto a la aplicación tópica de la selamectina para la prevención de la filariosis, que se suele asegurar que no tiene riesgos, se ha publicado el caso de la muerte de un pastor australiano a causa de dicho tratamiento, y aunque este hecho se publicó como anecdótico hay que tener en cuenta que esta raza es otra de las que portan la mutación en el gen *MDR1*.

## **3.- Moléculas con las que hay que tener muchísima precaución y en todo caso usar en dosis mínimas (en algunos casos se recomienda disminuir muchísimo la dosis tanto en los collies -/- como en los +/-):**

**Acepromacina** (tranquilizante y agente de preanestesia): En los perros con la mutación tiende a producir una sedación más profunda y prolongada. Se recomienda reducir las dosis un 25% en los perros heterocigotos para la mutación y un 30-50% en los perros homocigotos para la mutación.

**Butorfanol** (analgésico y agente de preanestesia): De forma similar a la acepromacina, el butorfanol produce una sedación mas profunda y prolongada por lo que se recomienda reducir la dosis igual que en el caso anterior (en los mismos porcentajes)

**Vincristina, vinblastina y doxorubicina** (agentes de quimioterapia): Con respecto a estos medicamentos y basándose en algunos datos publicados, parece que los perros con la mutación son más sensibles, sobre todo en lo que respecta a su probabilidad de sufrir reacciones adversas a estas drogas. En los perros portadores de la mutación se ha descrito un descenso acusado de las células sanguíneas, sobre todo neutrófilos, y otros signos de toxicidad como anorexia, vómitos y diarreas a las dosis normales de tratamiento. Para reducir la probabilidad de estas reacciones adversas y reducir los efectos tóxicos de estas drogas se recomienda reducir la dosis un 25 a 30% (tanto en los collies homocigotos como en los heterocigotos para la mutación) y vigilar muy estrechamente a los perros en tratamiento.

#### **4.- Moléculas que hasta el momento parecen no tener efectos perjudiciales en los collies, pero que como se sabe que son sustrato de la glicoproteína P se recomienda tener mucha precaución con ellas:**

**Ciclosporina** (agente inmunosupresor) y **digoxina** (droga cardiaca): No se ha descrito una mayor sensibilidad a estas drogas en los perros portadores de la mutación en el gen MDR1. Sin embargo, y aunque no se recomienda reducir la dosis, si se recomienda supervisar muy cuidadosamente a los perros afectados por la mutación durante el tratamiento con estas drogas.

**Doxiciclina** (droga antimicrobiana): No se ha documentado ningún incremento en la sensibilidad a este antibiótico en los perros con la mutación por lo que no se ha recomendado alterar la dosis en dichos perros.

**Morfina, buprenorfina y fentanil** (analgésicos opioides o medicamentos contra el dolor): Se sospecha que estas drogas son transportadas por la Gp-P en los perros porque se ha comprobado que lo son en la especie humana, pero no se han descrito casos de toxicidad causada por estas drogas en los perros con la mutación. No se han hecho recomendaciones específicas para dichos perros.

#### **5.- Otras moléculas sospechosas pero de las que hasta el momento no se dispone de información suficiente aunque se sabe que son sustrato de la glicoproteína P y por lo tanto potencialmente tóxicas también:**

Agentes de quimioterapia: **mitoxantrona, dactinomicina, docetaxel, paclitaxel y etopósido**; antibióticos: **eritromicina, geparfloxacina, esparfloxacina y rifampicina**; drogas cardiacas: **digoxina, digitoxina, quinidina, diltiazem, losartan y verapamil**; esteroides: **dexametasona**, glucocorticoide sintético que actúa como antiinflamatorio y como inmunosupresor, y **estradiol**, agente usado en ginecología y obstetricia; medicamentos usados en gastroenterología: **cimetidina, ranitidina, domperidona y ondansetrón**; y antiepilépticos: **fenitoína**.

Aparte de estas moléculas, que se sabe que son transportadas por la Gp-P codificada por el gen MDR1, existen otras (ver lista de sustratos de la gp-P) de las que tampoco se tienen datos acerca de sus efectos en los perros portadores de la mutación en dicho gen.

Como puede verse la lista de medicamentos es larga pero, **Y ESTO ES MUY IMPORTANTE**, si un medicamento no está en esta lista, eso no significa que sea seguro. Esta lista se ha ido ampliando a medida que se conocen más medicamentos que resultan tóxicos para los collies con la mutación; de hecho hasta hace poco no estaban incluidos ni el emodepside ni la metoclopramida que son precisamente dos de los medicamentos más peligrosos, que deben evitarse siempre.

Otra cuestión igualmente importante es que si un medicamento no resulta tóxico la primera vez que es administrado, eso no significa que pueda ser tóxico tras varias administraciones ya que se trata de medicamentos que se pueden acumular en el organismo durante mucho tiempo y además pueden interactuar con otros cuando se administran conjuntamente e incluso después de un tiempo.

**Aparte de estos medicamentos de los que está publicada su toxicidad, yo tengo información personal de otros que también han resultado tóxicos a un collie -/-** hasta el punto de poner en grave riesgo su vida, concretamente la **ranitidina** (que aquí figura como que no hay suficiente información) y el **levamisol** (antiguo agente antiparasitario pero que actualmente se usa como potenciador de la inmunidad, ej. en casos de cáncer o leishmaniosis).

Del levamisol yo he visto un par de referencias bastante antiguas de algún collie que había muerto justo después de haberle administrado esta molécula como antiparasitario preventivo; ponía que al hacer la necropsia de los collies fallecidos se había encontrado una concentración elevada de esta molécula en órganos en los que en teoría no debería haber penetrado, por ej. en el cerebro. Y comentándolo recientemente con una amiga estudiante de veterinaria en León, ella me contó que en sus apuntes de farmacología, la profesora ponía al lado de esta sustancia "ojo en los collies" como si alguna vez hubiese sabido de algún problema en esta raza (no era como con la ivermectina que en los apuntes tenían "no usar en los collies" pero sí como una advertencia de posible peligro) Y también he tenido noticia que muy posiblemente la **miltefosina** (Milteforán) que es un medicamento que se usa para combatir la leishmaniosis como alternativa al glucantime, también resulte tóxico para los collies con la mutación.

#### **Algunos medicamentos de los que yo personalmente tengo sospechas:**

Uno de los medicamentos de los que sospecho es el **nitroscanato** (/Lopatul), no creo que ahora se use mucho pero por si acaso a alguien se le ocurre darlo a su collie que sepa que yo lo usé una vez y mi perra casi se me muere.

Otro es el **metronidazol** (Flagyl), una vez me encontré con un foro donde alguien advertía que no había que usarlo en collies, en ese foro hablaban de un tratamiento con Flagyl y Septrim (para eliminar giardias y coccidios); yo me inclino a pensar que el tóxico sea el Flagyl pues se han publicado casos de toxicidad similar a la relacionada con la mutación *mdr1*, y advertencias sobre su uso en collies, sobre todo cuando se utiliza contra las diarreas (en cualquier caso no descarto la posibilidad de que el Septrim o otro antibiótico con el mismo principio activo puedan ser tóxicos también).

#### **¿Qué sustancias se sabe que actúan como inhibidores de la glicoproteína P?**

Se trata de moléculas que tienen el poder de reducir la acción de la gp-P con lo que la eliminación de las moléculas que interactúan con ella (sus sustratos) es ralentizada provocando un aumento de la tasa plasmática de dichas moléculas.

Se sabe que son inhibidores de la gpP: **Agentes antiparasitarios** como ivermectina. **Agentes anticancerosos o de quimioterapia** como vincristina, vinblastina, etopósido y tamoxifeno. **Agentes inmunosupresores** como ciclosporina y tacrolimus. **Agentes cardiovasculares** como verapamil, lovastatina, atorvastatina, mibedrafil, quinina, quinidina, talinolol, acebutolol, celiprolol, amiodarona, dipiridamol, felodipina, nicardipina, nifedipina, y simvastatina. **Agentes opioides** como la loperamida y la metadona. **Agentes antivirales** como indinavir, nelfinavir, ritonavir y saquinavir.

**Antibióticos antimicrobianos** como azitromicina, claritromicina, daunorubicina, doxorubicina y eritromicina. **Antibióticos antifúngicos** como itraconazol y ketoconazol. **Antidepresivos** como fluoxetina, paroxetina y sertralina. Y **otros medicamentos** como terfenadina, fexofenadina, mefloquina, bromocriptina, progesterona y espironolactona.

Además de los medicamentos indicados (cuya lista puede estar incompleta) algunos productos naturales también contienen moléculas inhibitoras de la gp-P; entre estos están el jugo de naranja, el de pomelo y el de uva.

### **¿Cuales pueden ser esas moléculas inhibitoras presentes en productos naturales?**

Yo he pensado en la quercetina ya que se ha descrito una interacción entre este bioflavonoide y la digoxina (que es un sustrato de la gp-P), pero podría haber más moléculas que actuasen de modo similar, ya sean otros bioflavonoides u otro tipo de moléculas de origen natural. La quercetina está presente en muchas frutas y verduras y entre ellas están las uvas, la mandarina, el pomelo... no se si la naranja ya que en esta fruta y en el pomelo los bioflavonoides mayoritarios son otros.

Además se ha descrito que la quercetina aumenta el tiempo que muchos medicamentos permanecen en el cuerpo. En algunos casos esto puede tener efectos positivos pero puede aumentar el riesgo de efectos secundarios de estos medicamentos. Por esta razón no se recomienda consumir suplementos de quercetina conjuntamente con algunos medicamentos como ciclosporina o nifedipina ni se debe combinar con antibióticos pertenecientes a la clase de las quinolonas como ciprofloxacina, levofloxacina, norfloxacina, ofloxacina y trovafloxacina ya que puede interferir con la acción de estos. Y también se han descrito interacciones negativas de la quercetina con el estradiol y la felodipina. Señalar que varios de estos medicamentos están en la lista de sustratos de la glicoproteína P y la quercetina influye en su farmacocinética.

### **¿Qué sustancias se sabe que actúan como inductores de la glicoproteína P?**

Se trata de moléculas que refuerzan la acción de la gp-P con lo que la eliminación de las moléculas con las que interactúa (sus sustratos) es acelerada en presencia de dichas moléculas inductoras, y si se trata de medicamentos que son transportados por la gp-P, su eficacia va a quedar disminuída, a veces incluso anulada.

Se sabe que son inductores de la gp-P la dexametasona, el efavirenz, la reserpina y la rifampicina entre los medicamentos y la Hierba de San Juan (una planta herbácea, perteneciente al género *Hypericum*, con propiedades antidepresivas) entre los productos naturales.

### **Interacciones entre distintos medicamentos relacionados con la glicoproteína P cuando se administran conjuntamente:**

La capacidad de la glicoproteína P para interactuar con un amplio rango de fármacos distintos juega un papel muy importante en la toxicidad de los mismos. Casi todas las interacciones que he recogido aquí se han descrito en la especie humana, solo hay una referencia a la loperamida en colliers y otra de un experimento en cerdos, en que se pone de manifiesto el peligro de administrar conjuntamente digoxina y quercetina (el cerdo se

utiliza frecuentemente como animal de experimentación ya que su corazón es el más semejante al nuestro)

Se han descrito interacciones potenciando el efecto de distintos fármacos cuando son administrados conjuntamente, por ejemplo en la administración conjunta de ivermectina y verapamil, o moxidectina y loperamida.

También se han descrito interacciones importantes por la administración conjunta de digoxina y claritromicina, digoxina y verapamil, y digoxina e itraconazol. En estos casos se detectó una disminución en la eliminación y un aumento en el nivel plasmático y en la vida media del digotálico.

En los cerdos, la co-administración de digoxina junto con quercetina, un flavonoide de origen vegetal con numerosas propiedades beneficiosas para la salud, resultó en un cuadro de toxicidad y muerte debido al notorio aumento de las concentraciones plasmáticas de digoxina.

Y en cuanto a los antibióticos, las tetraciclinas, los macrólidos y las quinolonas también han mostrado interacciones con otros fármacos transportados por la Gp-P. Por ejemplo la rifampicina puede alterar los efectos de otros sustratos de la proteína que sean administrados tras el uso prolongado de esta droga; y los antifúngicos ketoconazol e itraconazol también pueden alterar los efectos de otras drogas como la digoxina, o pueden ver modificado su propio comportamiento cuando son administrados con otros sustratos como la rifampicina.

Y drogas inmunosupresoras (como la ciclosporina) y esteroides (como la dexametasona y la progesterona) también producen complejas interacciones cuando son administrados con otros sustratos de la Gp-P

En collies, los cuadros de toxicidad producidos por la loperamida aumentan sus efectos colaterales cuando el antidiarreico se administra conjuntamente con quinidina.

## **En resumen:**

**Hay que tener muchísimo cuidado con todos estos medicamentos que son sustrato de la Gp-P en los collies**, a no ser que sepamos que no son portadores de la mutación en el gen MDR1, cosa hoy por hoy complicada pues en nuestro país aun no se están haciendo los correspondientes análisis de ADN para poder ponerla de manifiesto.

**Que un medicamento no haya resultado tóxico para un collie no quiere decir que no vaya a resultar tóxico para otro.** Por una parte porque no conocemos el genotipo del primero, no sabemos si es portador o no de la mutación, y por otra parte porque aunque ambos tuviesen el mismo genotipo para el gen MDR1, el efecto del medicamento podría ser diferente debido a las interacciones entre medicamentos descritas antes, que pueden ser distintas para ambos perros.

**Y que un medicamento no haya resultado tóxico para un collie una vez, no significa que no vaya a resultar tóxico para ese mismo perro cuando vuelva a ser administrado otra vez.** Por una parte porque las interacciones con otros medicamentos

pueden ser distintas en ambos casos y por otra parte porque es posible que el efecto de la dosis sea acumulativo ya que al no disponer de la Gp-P, responsable del transporte y la eliminación de los medicamentos, estos pueden permanecer por largo tiempo en el organismo.

## Otras razas afectadas por la mutación

Además del Rough Collie en que la frecuencia del gen MDR1 mutante es del 54,6%, otras razas afectadas son: Whippet de pelo largo (41,6%), Pastor australiano miniatura (25,9%), Pastor australiano Standard (16,6%), Silken Windhound (17,9%), McNab (17,1%), Shetland Sheepdog (8,4%), Pastor inglés (7,1%), Bobtail (3,6%) y otras razas, sobre todo de perros pastores (como el pastor alemán, el pastor blanco...) y de lebreles, en porcentajes menores. Además de toda una variedad de perros mestizos de estas razas.

Estas frecuencias del gen mutante en las distintas razas son las reflejadas en el artículo original de Neff et al. (2004) y se refieren a los perros analizados en USA. Pero al menos en lo que a los collies se refiere, frecuencias muy similares se han encontrado en los collies analizados en Reino Unido, Francia, Alemania y Australia, por lo que es probable que frecuencias del gen mutante del 54-56% sean las que nos encontremos para los collies analizados en cualquier parte del mundo.

También hay que tener en cuenta que las frecuencias del gen mutante siempre son más bajas que las frecuencias de los perros portadores de la mutación. Ej. en el collie la frecuencia de perros homocigotos para la mutación está en torno al 30 a 35%, la de heterocigotos al 44 a 48% y la de homocigotos normales al 18 a 22 %. La frecuencia del gen mutante se calcula sumando los homocigotos para la mutación y la mitad de los heterocigotos (porque solo llevan la mutación en una copia del gen pero no en la otra) lo que daría el 54,6%, pero la frecuencia de los perros afectados por la mutación es de aproximadamente un 80% ya que solo los perros homocigotos normales (20%) no tendrán problemas con los medicamentos.

La siguiente tabla contiene los datos más actualizados (es la publicada en la web de la Universidad de Washington, y los datos del collie son para el conjunto de las dos razas Rough Collie y Smooth Collie, en la que el gen parece tener una frecuencia algo menor):

**Razas afectadas por la mutación MDR1 (frecuencia %)**

Raza	Frecuencia aproximada
Pastor Australiano	50%
Pastor Australiano Mini	50%
Border Collie	< 5%
Collie	70 %
Pastor Inglés	15 %
Pastor Alemán	10 %
Cruces de razas de Pastor	10 %
Whippet de pelo largo	65 %
McNab	30 %
Mestizos	5 %
Bobtail	5 %
Shetland Sheepdog	15 %
Silken Windhound	30 %

Por supuesto no se han analizado la mayoría de las razas de perros existentes (solo las que se consideraban mas emparentadas con el collie) por lo que se piensa que a medida que se vayan ampliando los análisis a más razas caninas la lista de las razas afectadas irá en aumento.

### **Bibliografía:**

Ballent, M., Lifschitz, A., Virkel, G., Lanusse, C. (2005). Physio-Pharmacological implications of P-glycoprotein in domestic animals. *Analecta Veterinaria* 25 (2) : 36-47.

Dowling, P. (2006). Pharmacogenetics: It's not just about ivermectin in collies. *Can. Vet. J.* 47: 1165-1168.

Fromm, M.F. (2002). Genetically determined differences in P-glycoprotein function: implications for disease risk. *Toxicology* 181-182: 299-303.

Geyer, J., Döring, B., Godoy, J.R., Leidolf, R., Moritz, A., Petzinger, E. (2005). Frequency of the nt230 (del4) MDR1 mutation in Collies and related dog breeds in Germany. *J. Vet. Pharmacol. Therap.* 28: 545-551.

Mealy, K.L., Bentjen, S.A., Gay, J.M., Cantor, G.H. (2001). Ivermectin sensitivity in collies es associated with a deletion mutation of the *mdr1* gene. *Pharmacogenetics* 11: 727-733.

Mealey, K.L., Bentjen, S.A., Waiting, D.K. (2002). Frequency of the mutant MDR1 allele associated with ivermectin sensitivity in a sample population of collies from the northwestern United States. *Am. J. Vet. Res.* 63 (4): 479-481.

Mealy, K.L., Munyard, K.A., Bentjen, S.A. (2005). Frequency of the mutant MDR1 allele associated with multidrug sensitivity in a sample of herding breed dogs living in Australia. *Vet. Parasitol.* 131: 193-196.

Neff, M.W., Robertson, K.R., Wong, A., Safra, N., Broman, K.W., Slatkin, M., Mealey, K.L., Pedersen, N.C. (2004) Breed distribution and history of *mdr1-1D*, a pharmacogenetic mutation that marks the emergence of formal breeds from the collie lineage. *Proc. Nat. Acad. Sci. USA* 101: 11725-11730.

Roulet, A., Puel, O., Gesta, S., Lepage, J.F., Drag, M., Soll, M., Alvinerie, M., Pineau, T. (2003). MDR1-deficient genotype in Collie dogs hypersensitive to the P-glycoprotein substrate ivermectin. *Eur. J. Pharmacol.* 460: 85-91.

Schinkel, A.H., Smith, J.J., Van Tellingen, O. (1994). Disruption of the mouse *mdr1a* P-glycoprotein gene leads to a deficiency in the blood-brain barrier and increased sensitivity to drugs. *Cell* 77: 491-502.

### **Enlaces de Internet:**

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

<http://www.collie-online.com/colley/mdr1/index.htm> (está página se actualiza a menudo, cuando se tiene conocimiento de nuevos datos)

[http://www.collienet.com/breed%20club%20pageheadings/EACA/Multi-drug%20Resistance%20in%20Rough%20Collies%20\(MDR1\).htm](http://www.collienet.com/breed%20club%20pageheadings/EACA/Multi-drug%20Resistance%20in%20Rough%20Collies%20(MDR1).htm)

<http://www.awca.net/drug.htm>

<http://www.mdr1-defekt.de/>