

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



Autora:

Dra. M^a 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 mutación *mdr1* y la toxicidad por medicamentos en el Rough Collie y otras razas caninas

La raza más afectada es el Rough Collie pero la mutación también puede estar presente en otras razas.

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* hace que el organismo no produzca una proteína encargada del transporte de distintos medicamentos a través de la sangre hacia los órganos corporales. La pérdida de la función normal de dicha proteína, la glicoproteína P, en los perros afectados por la mutación, hace que éstos puedan sufrir una reacción potencialmente fatal a más de 20 medicamentos distintos que son comúnmente utilizados en medicina veterinaria.

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 de ser desparasitado con dicha droga. En los años siguientes se publican más casos como éste y queda perfectamente demostrada la sensibilidad de los collies a la ivermectina. Unos años más tarde, gracias a unos experimentos que se estaban realizando con ratones portadores de la mutación *mdr1*, que murieron al fumigar con ivermectina el lugar donde se encontraban, puede establecerse la relación entre la ya conocida sensibilidad de los collies a dicha droga y la mutación presente en los ratones, lo que lleva a la Dra. Mealey de la Universidad de Washington a investigar y demostrar que los collies sensibles a la ivermectina son portadores de una mutación del gen *mdr1*.

¿Qué probabilidades hay de que nuestro collie tenga esta mutación?

Aproximadamente un 35% de los collies son “puros” para la mutación, es decir que llevan la mutación en las 2 copias del gen (heredadas del padre y de la madre), lo que hace que puedan sufrir unos efectos tóxicos agudos y a menudo fatales cuando se les administran algunos medicamentos en dosis elevadas y muchas veces en dosis incluso menores a las que se usan normalmente sin problemas en los perros de otras razas. Otro 45% de los collies son “portadores” de la mutación, es decir que tienen una copia del gen mutante y la otra del gen normal; estos perros también pueden ser susceptibles a los efectos tóxicos de ciertos medicamentos, sobre todo cuando son administrados en dosis elevadas. Y solo un 20% de los collies, como promedio, son “puros” para el gen 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.

¿Por qué los medicamentos resultan tóxicos?

La glicoproteína P es una proteína involucrada en la absorción, el transporte y eliminación de muchos medicamentos. Esta proteína impide que dichos medicamentos puedan penetrar en órganos como el cerebro, el corazón... (y en las perras gestantes en el útero y la placenta) donde resultarían altamente tóxicos (en las perras gestantes resultarían tóxicos para los fetos en desarrollo), en otros órganos como el hígado o los riñones la proteína hace que se excreten por la bilis o la orina en el momento adecuado.

En los perros “puros” para la mutación, la pérdida de la función de la proteína es completa, por lo que los medicamentos cuya distribución en el organismo dependen de ella pueden llegar a órganos en los que no deberían penetrar, ocasionando el efecto tóxico. En los perros con la mutación presente sólo en una copia del gen *mdr1* sí habrá proteína pero no en la cantidad necesaria para su normal funcionamiento, además recientemente se ha sabido que hay moléculas (los mismos u otros medicamentos o incluso sustancias de origen natural) que pueden disminuir o aumentar la actividad de la proteína, lo que influye sobre todo en los perros con este genotipo.

¿Qué medicamentos no se le deben administrar a un collie?

1.- Moléculas totalmente prohibidas por ser altamente tóxicas:

En primer lugar los agentes antiparasitarios del grupo de las avermectinas de los que se conoce su enorme toxicidad desde hace años: la **ivermectina**, la **doramectina** y la **abamectina**, pueden producir toxicidad neurológica (llevando al coma y muchas veces a la muerte) con una única dosis en los collies “puros” para la mutación y con dosis diarias (tratamiento contra la sarna demodécica) en los collies portadores.

Otro agente antiparasitario, el **emodepside** (uno de los principios activos del Profender, un nuevo antiparasitario que ha comercializado Bayer recientemente) también parece ser tóxico para los collies; se sabe que el emodepside es sustrato de la glicoproteína P, y se ha comprobado que a una dosis del doble de la recomendada ya 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) por lo que se recomienda no utilizar nunca en los collies portadores de la mutación..

Otro producto muy peligroso es la **loperamida** (un agente antidiarreico, sus nombres comerciales en España: Fortasec, Imodium, Salvacolina...): A la dosis utilizada para tratar las diarreas, esta droga produce toxicidad neurológica en los perros con la mutación por lo que debe ser totalmente evitada.

Y también es muy peligrosa la **metoclopramida** (un agente antiemético, que se usa para combatir las náuseas y vómitos, su nombre más conocido en España es el Primperán, pero recientemente se ha aprobado también una especialidad para uso veterinario con el nombre de Emeprid. La peligrosidad de la metoclopramida se ha descrito muy recientemente, a mediados del mes de agosto y también se ha publicado hace tan solo unos días la muerte de una collie a las pocas horas de administrarle una inyección de este medicamento, cuando la perrita solo tenía una gastritis.

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

Otras avermectinas como la **milbemicina** (Milbemax, Program...), la **moxidectina** (es uno de los componentes del Advocate) y la **selamectina** (Stronghold)

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 o la selamectina son avermectinas y que estas moléculas 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). Por eso el consejo es no utilizar nunca estas moléculas en los collies portadores de la mutación, ya sean -/- ó +/-.

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 +/-):

Otros medicamentos de riesgo son algunos tranquilizantes, analgésicos o agentes de preanestesia como la **acepromacina** o el **butorfanol**: En los perros con la mutación tienden a producir una sedación más profunda y prolongada por lo que se recomienda reducir las dosis un 30-50% en los perros puros para la mutación y un 25% en los portadores.

También son peligrosos algunos agentes antitumorales y de quimioterapia como la **vincristina**, la **vinblastina** y la **doxorubicina**: 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 25-30% (tanto en los collies puros como en los portadores de la mutación) y vigilar muy estrechamente a los perros en tratamiento.

4.- Medicamentos de los que no se dispone de suficiente información pero se recomienda una gran precaución y vigilancia cuando sean administrados a los perros portadores de la mutación en el gen *mdr1*:

Antibióticos antibacterianos como **eritromicina**, **gerpafloxacina**, **esparfloxacina** y **rifampicina** o antifúngicos: **Ketoconazol** o **itraconazol**.

Agentes anticancerosos como **paclitaxel**, **dactinomicina**, **mitoxantrona** y **etopóxido**.

Drogas cardíacas como **digoxina**, **digitoxina**, **quinedina**, **ditiazem** y **verapamil**.

Medicamentos utilizados en gastroenterología como **cimetidina**, **ranitidina**, **domperidona** y **ondansetron**.

La **dexametasona**, un glucocorticoide sintético que actúa como antiinflamatorio y como inmunosupresor.

La **fenitoína**, un agente antiepiléptico, el **estradiol**, un agente usado en ginecología y obstetricia

5.- Medicamentos que en principio parecen no tener efectos perjudiciales para los perros portadores de la mutación en el gen *mdr1* pero que se sabe que son sustratos de la gp-P por lo que se recomienda precaución y ajustar muy bien las dosis:

Este grupo incluye medicamentos transportados por la glicoproteína P pero que, según los datos que se tienen de ellos, parece que no son peligrosos. De todas formas deberían usarse con precaución en los perros portadores de la mutación.

En este grupo está la **ciclosporina** (agente inmunosupresor) para la que no se ha descrito una mayor sensibilidad en los perros portadores de la mutación pero, aunque no se recomienda reducir la dosis, sí se recomienda supervisar muy cuidadosamente a los perros afectados por la mutación durante el tratamiento con esta droga.

También se incluye la **doxiciclina** (antibiótico) para la que tampoco se ha documentado ningún incremento en la sensibilidad en los perros con la mutación y no se recomienda alterar la dosis en dichos perros.

Y También se incluyen en este grupo algunos analgésicos opioides o medicamentos contra el dolor como la **morfina**, la **buprenorfina** y el **fentanil**.

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 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 (si no hay gp-P o no actúa correctamente sus sustratos tardan mas en ser eliminados) y además pueden interaccionar con otros medicamentos cuando se administran conjuntamente e incluso después de un tiempo. Esto es debido a que además de los sustratos de la gp-P, también pueden interactuar con ella otras moléculas, unas actúan como inhibidoras y otras como inductoras de dicha proteína.

Inhibidores de la gp-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 mucho más lenta. Por supuesto un collie -/- no tiene gp-P (es como si estuviese inhibida permanentemente) pero un collie +/- sí tiene gp-P (en cantidad menor que uno +/+) por lo que un inhibidor podría anular totalmente o casi su actividad.

Se conocen varios inhibidores de la gp-P, pero lo mismo que ocurre con sus sustratos la lista no está completa. Pero quiero resaltar que entre los inhibidores figuran la ivermectina y la loperamida, de ahí su gran toxicidad en los collies +/- (similar a la que muestran los collies -/-), aparte de estos dos hay otros inhibidores que también son sustratos de la gp-P y otros que al menos hasta el momento no están en la lista de los sustratos (los medicamentos que son transportados por la gp-P)

Y también quiero resaltar que algunos productos naturales también contienen moléculas inhibidoras de la gp-P; entre estos están el jugo de naranja, el de pomelo y el de uva.

Estas frutas contienen quercetina (o al menos compuestos muy similares), pues se ha descrito que la quercetina aumenta el tiempo que muchos medicamentos permanecen en el cuerpo. En algunos casos esto puede tener efectos positivos (el medicamento podría ser más eficaz al persistir por más tiempo) pero en muchos casos es todo lo contrario pues puede aumentar el riesgo de toxicidad o los efectos secundarios de estos medicamentos.

Inductores de la gp-P: Se trata de moléculas que refuerzan la acción de la proteína con lo que la eliminación de los sustratos con las que interactúa es acelerada, y si se trata de medicamentos su eficacia va a quedar disminuída, a veces incluso anulada.

Aparte de los 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** he encontrado 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.

Otros medicamentos de los que yo personalmente tengo sospechas:

Uno de los medicamentos de los que sospecho es el **nitroscanato** (/Lopatol), 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).

En resumen:

Hay que tener muchísimo cuidado con todos los medicamentos que son transportados por la glicoproteína-P, a no ser que sepamos que nuestros perros no son portadores de la mutación en el gen *mdr1*. En nuestro país aun no se están haciendo análisis de ADN para poder ponerla de manifiesto, pero existen laboratorios en otros países (por ejemplo en Alemania) donde sí se hacen dichos análisis.

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 si 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 mutante para el gen *mdr1*, el efecto del medicamento podría ser diferente debido a interacciones con otros medicamentos.

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 fallar el mecanismo de eliminación de los medicamentos, éstos puedan permanecer durante más tiempo en el organismo.

Razas afectadas por la mutación en el gen *mdr1*

Aunque el Rough Collie es la raza más afectada por la mutación (la frecuencia de perros afectados en esta raza es mayor) hay otras razas afectadas, sobre todo de perros pastores y de lebreles, y se supone que cuanto más se investigue en el tema, la lista de razas afectadas también puede ampliarse. En la tabla mostrada a continuación, el Collie se refiere al conjunto de Rough (más afectados) y Smooth (algo menos afectados) collies, y las frecuencias que se dan son las observadas en Estados Unidos.

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 %

¿Puede eliminarse el gen mutante o por lo menos disminuir su frecuencia?

La mutación *mdr1* en el mundo canino debe remontarse a los orígenes del collie, ya que también está presente (aunque con una frecuencia menor) en las razas evolutivamente más relacionadas con el collie. Y el azar hizo que estuviese presente en algunos de los ejemplares más importantes en esos comienzos de la raza, probablemente en los mejores desde el punto de vista morfológico. Y como esta mutación no tiene como consecuencia una enfermedad u otro defecto que pudiese ponerse de manifiesto fácilmente, en cuyo caso los criadores de la raza habrían trabajado para tratar de eliminarla, es por lo que ha llegado a nuestros días con una frecuencia tan elevada.

La frecuencia actual del gen mutante varía un poco según las publicaciones pero está más o menos alrededor del 55 a 58%. Esta frecuencia se calcula sumando el nº de ejemplares *-/-* y la mitad de los *+/-* y dividiendo el resultado por el total de perros analizados (la suma de *-/-*, *+/-* y *+/+*).

Vamos a suponer que los *-/-* son el 35%, los *+/-* el 45% y los *+/+* el 20 % (que son los datos que comentaba al principio del artículo), esto da una frecuencia del gen mutante del 57,5% (voy a suponer 58% para seguir con los cálculos)

Si todo el mundo hiciese los análisis de ADN a sus perros, aunque solo fuese aquí en España, los criadores reconocidos, y se comprometiera a apartar de la cría a los de genotipo *-/-* (el 35% del total) en una sola generación la frecuencia del gen mutante se reduciría de ese 58% a un 37% (y los ejemplares *-/-* pasarían del 35 al 14%).

Y si volviesen a hacerlo en la siguiente generación, al cabo de 2 generaciones la frecuencia del gen mutante bajaría a un 27% y la frecuencia del genotipo *-/-* al 7,3%.

La primera generación de lo que se conoce como selección contra recesivos es la más eficaz, a partir de ahí cada generación va reduciendo las frecuencias pero menos, y por ejemplo al cabo de 10 generaciones de hacer lo mismo, la frecuencia del gen mutante sería del 8,5% y la del genotipo *-/-* sería del 0,7% (7 de cada 1000 collies)

O sea que la solución no es tan difícil y no hace falta quedarse solo con los *+/+*, que representan solo un 20% del total. Si apartásemos de la cría a todos los portadores de la mutación, que duda cabe que acabaríamos con el gen en una sola generación, pero probablemente introduciríamos otros problemas pues empobreceríamos muchísimo el pool de genes de la raza, y seguramente habría problemas debido a la consanguinidad. La selección contra recesivos es sin ninguna duda la mejor opción.

Autora:

Dra. M^a Isabel Peláez de Lucas

Profesora Titular de Genética de la Universidad de León desde 1977

Criadora de Rough Collies con el Afijo De la Dama Negra desde 1995