

## Artículo de Revisión

# Farmacogenética, polifarmacia e interacciones medicamentosas. El panorama de la medicina individualizada en perros

## Pharmacogenetics, polypharmacy and drug interactions. The landscape of individualized medicine in dogs

Ramsés Alfaro-Mora<sup>1,2\*</sup>

### RESUMEN

Las interacciones medicamentosas, la farmacogenética y la polifarmacia son tres áreas de estudio altamente relacionadas que intervienen en la individualización de la terapia de diversas especies. Variaciones en la respuesta a fármacos como los opioides, la presencia de receptores y transportadores asociados a genes polimórficos, así como los cambios farmacocinéticos producto de diferencias en el metabolismo de fase I y de fase II, llevan a que exista una multiplicidad de factores que pueden afectar la respuesta a los fármacos. Además, la administración conjunta de diferentes principios activos (polifarmacia) se relaciona con una mayor cantidad de interacciones medicamentosas, que asociadas a las condiciones farmacogenéticas de las diferentes razas de perros hacen que la medicina personalizada sea un campo muy amplio en el cual la medicina veterinaria aún está dando sus primeros pasos. El presente trabajo busca analizar el estado actual del conocimiento sobre la variación de la respuesta a los fármacos en la

<sup>1</sup> Facultad de Ciencias de la Salud, Universidad Latina de Costa Rica, San José, Costa Rica

<sup>2</sup> Vicerrectoría de Docencia, Investigación y Extensión, Universidad Latina de Costa Rica, San José, Costa Rica

\* E-mail: [ramses.alfaro@ulatina.net](mailto:ramses.alfaro@ulatina.net)

Recibido: 31 de enero de 2022

Aceptado para publicación: 8 de marzo de 2023

Publicado: 28 de abril de 2023

©Los autores. Este artículo es publicado por la Rev Inv Vet Perú de la Facultad de Medicina Veterinaria, Universidad Nacional Mayor de San Marcos. Este es un artículo de acceso abierto, distribuido bajo los términos de la licencia Creative Commons Atribución 4.0 Internacional (CC BY 4.0) [<https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/deed.es>] que permite el uso, distribución y reproducción en cualquier medio, siempre que la obra original sea debidamente citada de su fuente original

especie canina, tomando en cuenta las interacciones medicamentosas, producto de la polifarmacia, y el cómo la farmacogenética asume un papel de importancia para comprender estos fenómenos en las diferentes razas.

**Palabras clave:** farmacogenética, medicina de precisión, biotransformación, hígado, farmacovigilancia

## ABSTRACT

Drug interactions, pharmacogenetics, and polypharmacy are three highly related areas of study that are involved in individualizing therapy across species. Variations in the response to drugs such as opioids, the presence of receptors and transporters associated with polymorphic genes, as well as pharmacokinetic changes resulting from differences in phase I and phase II metabolism, lead to the existence of a multiplicity of factors that can affect response to drugs. In addition, the joint administration of different active ingredients (polypharmacy) is related to a greater number of drug interactions, which, associated with the pharmacogenetic conditions of the different breeds of dogs, make personalized medicine a very broad field in which veterinary medicine is still taking its first steps. The present work seeks to analyse the current state of knowledge about the variation of the response to drugs in the canine species, considering drug interactions as a consequence of polypharmacy, and how pharmacogenetics assumes an important role to understand these phenomena. in the different breeds.

**Key words:** pharmacogenetics, precision medicine, biotransformation, liver, pharmacovigilance

## INTRODUCCIÓN

Las interacciones medicamentosas son el resultado de la administración conjunta de dos o más medicamentos. La forma en que estas se presentan puede llevar a alteración en la farmacodinamia y/o la farmacocinética de los fármacos. El resultado de este fenómeno genera cambios en la biodisponibilidad de los agentes terapéuticos, aumentándola o disminuyéndola. También se puede observar efectos que potencien o antagonicen los mecanismos de acción de los diferentes principios activos (Kennedy *et al.*, 2016).

Un campo poco explorado y que acompaña el fenómeno de las interacciones es la farmacogenética; ciencia que busca describir las bases genéticas que causan la variación de la respuesta a los fármacos por parte

de los individuos (Pirmohamed, 2016). La repercusión de la variabilidad genética entre sujetos viene a modificar tanto la farmacodinamia como la farmacocinética de los principios activos. Los sistemas enzimáticos CYP450, los sistemas de conjugación y algunos transportadores, como la glicoproteína P, son de los elementos más estudiados y representan uno de los mejores acercamientos a esta área.

En la actualidad, una práctica que se vuelve cada vez más común por parte de prescriptores es la polifarmacia, que es el uso simultáneo o excesivo de varios medicamentos (Castro-Rodríguez *et al.*, 2016). Esta práctica puede variar según los patrones de prescripción asociados a una región, y puede ser influenciada por determinantes sociales, culturales, económicos y/o promocionales. Existe un rezago en el conocimiento de la

farmacogenética de especies caninas y es necesario indagar más e integrar la información que se posee sobre las interacciones medicamentosas, la farmacogenética y la polifarmacia, debido a que solo así se podrá avanzar correctamente hacia una práctica donde se permita individualizar las terapias farmacológicas en las diferentes razas, así como de cada paciente tratado.

El objetivo de esta revisión es analizar el estado actual del conocimiento sobre la variación de la respuesta a los fármacos en la especie canina, tomando en cuenta las interacciones medicamentosas, producto de la polifarmacia, y el cómo la farmacogenética asume un papel de importancia para comprender estos fenómenos en las diferentes razas.

### **Farmacogenética**

Este es un campo de estudio que busca relacionar las variaciones en el genoma y sus implicaciones en las respuestas farmacológicas que un sujeto puede tener a un fármaco. El término fue acuñado en la década de 1950, al observar anemias hemolíticas en algunos sujetos que tomaban tratamiento antimalárico (Ferraldeschi y Newman, 2011). Con el crecimiento del arsenal terapéutico y el uso simultáneo de diferentes drogas para uso en un paciente, se pone en evidencia la necesidad de una mayor atención a esta área científica debido a las variaciones en la biodisponibilidad y las posibles reacciones adversas que pueden acontecer. Entendiéndose como reacción adversa cualquier situación en la que se exacerbe o disminuya el efecto de una droga, así como también la aparición de nuevas respuestas no descritas en la media poblacional y ajenas a su efecto principal aprobado para una condición específica, y donde se experimente una respuesta nociva y no intencionada (Coleman y Pontrefract, 2016; Montané y Santesmases, 2020).

En general las variaciones genéticas de importancia suelen ser características de razas específicas, entendiendo por raza el conjunto de organismos que poseen ancestros en común y una serie de características distinguibles que se han transmitido por herencia genética (Freishcher *et al.*, 2008). Dentro de las variaciones heredables se suele dar importancia desde el abordaje farmacogenético, a todas aquellas que aparezcan en más del 1% en una población; y estas comúnmente suelen atribuirse a polimorfismos simples de un solo nucleótido (SNP, por sus siglas en inglés *single nucleotide polymorphism*) (Kongara, 2017). Al presentarse un cambio polimórfico en un gen las características del producto pueden variar en función del sitio o los sitios donde ocurran, pudiendo presentarse expresiones a nivel de proteína en donde su función no cambia; algunas son hiperreactivas o hipoactivas, así como también podrían manifestar secuencias de parada prematuras o tardías, que expresan proteínas afuncionales (Ramírez-Bello *et al.*, 2013). A pesar de que ya se han descrito varios tipos de mutaciones polimórficas en medicina veterinaria, este sigue siendo un campo incipiente y de poco desarrollo en esta ciencia.

### **Generalidades de Respuesta a Opioides en Perros**

Los cambios a nivel farmacocinético más notables son los que sufren los opioides, cuyo mecanismo de acción está principalmente asociado a su acción sobre receptores nociceptivos. Un ejemplo de esto sucede con el sulfato de morfina, que presenta una disminución en su biodisponibilidad al ser administrada por vía oral en perros de raza Beagle (Kongara, 2017). Las variaciones polimórficas de los sistemas enzimáticos encargados del metabolismo de opioides no se han estudiado a profundidad (Court, 2013). Existen reportes de polimorfismos a nivel del gen que codifica para el receptor opioide  $\mu$  en perros, mientras que los datos para los re-

ceptores  $\kappa$  y  $\gamma$  son limitados (Kongara, 2017). Las mutaciones son el resultado de dos SNPs (C-15A y C207T) dentro del exón 1 para el gen OPRM1 (Hawley y Wetmore, 2010). El polimorfismo C-15A se encuentra principalmente presente en el Malamute de Alaska, Husky Siberiano y Labrador Retriever (Kongara, 2017). Las mutaciones de este tipo se asocian a problemas de unión entre droga-receptor. Para el caso ya mencionado, en la clínica se ha visto problemas de disforia en las razas ya comentadas (Hawley y Wetmore, 2010; Kongara, 2017). En el Cuadro 1 se presenta un resumen de reportes sobre el uso de opioides en perros, siendo estos considerados como la primera línea en el manejo de dolor agudo.

Existen reportes de mutación en el receptor 1 de melanocortina (MC1R, por sus siglas en inglés) en humanos y ratones, donde se ha mostrado un aumento de la nocicepción en aquellos sujetos que la expresan (Liem *et al.*, 2004; Kongara, 2017), y se asocia este fenómeno a la baja unión entre la hormona estimulante de melanocitos  $\alpha$  (MSH- $\alpha$ , por sus siglas en inglés) y el receptor (Kongara, 2017). Esta condición aumenta los niveles MSH- $\alpha$ , lo que a la larga genera un retrocontrol negativo sobre su producción, y al estar está ligada al péptido opioide endógeno, a través de su precursor proopiomelanocortina; no se da la producción ni de uno ni del otro (Getting, 2006). La mutación de este receptor también se relaciona con diferencias en la coloración del pelaje de los sujetos que la presentan, dado que la variación de este receptor genera una pigmentación del cabello más clara en quienes la expresan (Kongara, 2017). La mutación del MC1R ha sido identificada en varias especies, incluyendo los perros, pero en estos últimos no se dispone de estudios sobre sensibilidad al dolor (Kerns *et al.*, 2004).

### Mutación del Gen MDR1

La primera descripción registrada de la glicoproteína P (P-gp, por sus siglas en inglés) como producto del gen MDR1 (por su

nombre en inglés, multi-drug resistance), también conocido como ABCB1, fue realizada por Juliano y Ling (1976), y su presencia se evidenció en el ovario del hámster chino (*Cricetulus griseus*), mostrándose la resistencia que existía a la colchicina (Juliano y Ling, 1976; Correa y Castaño, 2014). El cambio de nombre de MDR1 a ABCB1 fue propuesto para que este gen se mantuviese acorde a la nomenclatura sistémica de la familia de transportadores ABC (ATP-binding cassette, por sus siglas en inglés) (Dean, 2005; Klintzsch *et al.*, 2010). Por otro lado, la superfamilia de transportadores ABC son un grupo de transportadores que se caracterizan por ser dependientes de ATP (Mealey, 2013).

El principal interés que se tiene sobre este transportador gira en torno a distintos efectos terapéuticos que se observan en los sujetos que presentan mutación en el gen ABCB1 y por consiguiente los cambios manifiestos en la expresión de la G-gp (Mealey, 2008). La G-gp se expresa en células epiteliales del tracto intestinal, los túbulos contorneados proximales del riñón y hepatocitos, así como también a nivel de la barrera hematoencefálica en los capilares cerebrales (Mealey, 2013); lo que lleva a que la variación de este transportador provoque como resultado cambios en la biodisponibilidad de las drogas en los primeros casos mencionados y efectos acentuados a nivel del sistema nervioso central para el último (Fromm, 2000; Klintzsch *et al.*, 2010).

La mutación nt230 [del4] del gen ABCB1 canino es la que se asocia al fenómeno que ocurre en la G-gp, y fue relacionada en un inicio a los fenotipos sensibles a ivermectina que se observaron en perros de raza Collie (Klintzsch *et al.*, 2010), y que posteriormente se reportaron en otras razas en una frecuencia menor (Cuadro 2) (Monobe *et al.*, 2015). La primera intoxicación por ivermectina en perros de raza Collie fue descrita en 1983 (Hugnet *et al.*, 2004) y, posteriormente en 1987 se observó que no todos los Collie sufrían los síntomas de neurotoxi-

Cuadro 1. Aspectos generales sobre las diferencias asociadas a distintos tipos de opioides de uso veterinario

Opiode	Familia	Potencia	Comentarios	Referencia
Morfina, Oximorfona, Hidromorfona	Fenantrenos	Alta	No poseen metabolismo por CYP450. Su metabolismo se da a través de la enzima UGT. La isoforma UGT2B7 de la morfina cataliza la formación de metabolitos M6G y M3G, similar a los humanos. Los metabolitos de oximorfona no han mostrado actividad ni toxicidad en humanos. La hidromorfona produce el metabolito H3G, que se relaciona con efectos neuroexcitadores en humanos, y no analgésicos. Solo se ha reportado en ratas y cerdos de guinea la formación de metabolitos de hidromorfona.	King <i>et al.</i> (2000); Holmquist (2009); Kongara (2017)
Metadona	Fenilheptilamina	Alta	En humanos se metaboliza principalmente por la isoforma hepática CYP3A4, existiendo reportes de que contribuyen CYP2C8, CYP2C19, CYP2B6 y CYP2D6. Existen investigaciones que proponen como principal isoforma encargada del metabolismo en perros al CYP2B11, misma que es ortóloga del CYP2B6 en humanos. Múltiples estudios reportan gran variación interindividual a nivel farmacocinético tanto en humanos como en animales. Se atribuye esta variabilidad a la presencia de polimorfismos en el CYP3A4. No se conoce si mutaciones en CYP2B11 produce anomalías en el metabolismo de metadona.	Kukanich <i>et al.</i> (2005); Kukanich y Borum (2008); Waugh <i>et al.</i> (2014); Kongara (2017)
Fentanilo	Fenilpiperidina	Alta	En perros posee la misma eficacia que la morfina. Posee baja biodisponibilidad oral, la ruta parenteral es preferida. No se ha identificado la enzima encargada de su metabolismo en perros. En humanos el CYP3A4 es el principal encargado de su biotransformación, pero también CYP2C9 y CYP2C19. En perros el CYP3A12 es análogo del CYP3A4 en humanos; pero la inhibición de esta en perros no afecta la farmacocinética del fentanilo, lo que muestra que no es la principal enzima involucrada en el metabolismo de este fármaco.	Wegner <i>et al.</i> (2008); Kongara (2017)
Codeína	Fenantreno	Moderada	La enzima UGT favorece la formación de C6G y morfina, como principales metabolitos de codeína en humano. En animales el metabolismo de codeína esta poco estudiado. En perros la administración oral se caracteriza por baja absorción y carencia de eficacia, mientras que su administración a nivel subcutáneo muestra mejores niveles de eficacia.	Martins <i>et al.</i> (2010); Kongara (2017)
Tramadol	Misceláneo	Moderada	Es extensamente metabolizado en humanos por el CYP2D6 (ortóloga de CYP2D15 en perros) produciendo el metabolito M1. Estudios en perros han mostrado que existen otros metabolitos en plasma como M2 y M5, que se encuentran en mayor proporción que M1. La baja concentración en plasma de M1 se atribuye a su rápida eliminación urinaria. No existen estudios que identifiquen la enzima encargada del metabolismo de tramadol en perros, pero está demostrado que las CYP3A no están involucradas en este.	Janicki (2013); Kongara (2017)

UGT: UDP-glucuroniltransferasa  
Elaboración propia

cidad que se relacionan a esta droga (Correa-Salgado y Castaño, 2014). Los perros que expresan la mutación nt230 [del4] de forma homocigota presentan una mayor predisposición a las intoxicaciones por sustratos de la P-gp, mientras que aquellos que la presentan de tipo heterocigoto tienen menos predis-

posición y los que son homocigotos no mutantes (nativos) no presentan una susceptibilidad relevante (Monobe *et al.*, 2015; Deshpande *et al.*, 2016). A consecuencia de esto se han desarrollado una diversidad de técnicas moleculares, como la PCR, para identificar la presencia del gen mutante en los animales, ya que no en todos los casos se

Cuadro 2. Frecuencia aproximada de mutación del gen ABCB1 en razas caninas según mutación homocigota o heterocigota

Raza	Frecuencia homocigota (%)	Frecuencia heterocigota (%)	Frecuencia global (%)
Collie	33.1	44.4	77.5
Whippet de pelo largo	15.7	54.8	70.5
Pastor australiano	8.8	37.2	46
Pastor australiano miniatura	3.3	39.3	42.6
McNab	2.8	28.6	31.4
Silken Windhound	1.2	32.1	33.3
Pastor inglés	0	14.3	14.3
Pastor de Shetland	1	11	12
Cruces de perros pastores	1	10	11
Razas mixtas	3	8	11
Pastor Alemán	2	8	10
Bobtail	0	4.9	4.9
Border Collie	1.6	3	4.6

Elaboración propia, basado en datos de: Neff *et al.*, 2004; Mealey y Meurs, 2008; Dekel *et al.*, 2017

requiere evitar o reducir la dosis de los fármacos que son sustratos de este transportador (Klitzsch *et al.*, 2010; Monobe *et al.*, 2015).

El uso de fármacos inhibidores de G-gp, como el antifúngico ketoconazol o el insecticida spinosad, se ha relacionado con un aumento de la toxicidad de los sustratos de este transportador, tal como ocurre con la ivermectina (Coelho *et al.*, 2009; Schrickx, 2014). Debido a fenómenos como este se puede evidenciar el efecto de la polifarmacia en conjunto a las variantes farmacogenéticas. En el Cuadro 3 se presentan los fármacos que son sustrato de la G-gp y que deben ser evitados o se les debe reducir la dosis en caso de existir presencia de mutación del gen ABCB1.

### Mutación del Gen Codificante para el Receptor Adrenérgico $\beta_1$

Aunque se dispone de escasos estudios, se ha logrado observar que existen dos sitios polimórficos a nivel de la cola del receptor adrenérgico  $\beta_1$  (Maran *et al.*, 2013). Este polimorfismo fue identificado al estudiar razas caninas (Cavalier King Charles Spaniel, Terranova, Boxer, Gran Danés y Doberman Pincher) de alta incidencia de enfermedades cardiacas (Mealey *et al.*, 2019). Los perros que presentan una doble delección en el gen llegan a tener una menor respuesta a los fármacos como el atenolol (Meurs *et al.*, 2015).

Cuadro 3. Fármacos que son sustrato del transportador G-gp, según su categoría farmacológica

Categoría farmacológica	Fármacos
Antiparasitarios	Doramectina
	Eprinomectina
	Ivermectina
	Milbemicina
	Moxidectina
	Selamectina
	Abamectina
	Emodepside
Quimioterapéuticos	Actinomicina D
	Doxorubicina
	Vinblastina
	Vincristina
	Vinorelbina
	Docetaxel
	Paclitaxel
Reguladores gastrointestinales	Loperamida
	Ondansetron
Analgésicos y sedantes	Acepromazina
	Butorfanol
Antibacterianos	Eritromicina

Fuente: Mealey y Fidel, 2015

### Variaciones en el Metabolismo de Drogas

Las reacciones metabólicas, tanto en los caninos como en el humano se agrupan en una fase I, que comúnmente es de origen microsomal y donde participan los sistemas enzimáticos del CYP450, y una fase II, también conocida como fase de conjugación, donde diversos sistemas enzimáticos ayudan a modificar de los xenobióticos a través de la agregación de conjugados que permiten incrementar de manera más efectiva la polaridad y el tamaño de las moléculas, y así favorecer la excreción renal o biliar de aquellas donde la fase I no logró ese objetivo (Trepanier, 2006; Lemke *et al.*, 2013). Es importante

mencionar que estos procesos no tienen que ocurrir en todas las drogas. Asimismo, una fase es independiente de la otra, pudiendo ocurrir una de las dos o ambas si así fuera necesario (Figura 1).

Los sistemas CYP se agrupan en familias (número), subfamilias (letra) y se identifican por la ubicación del gen (número). Por eso, al referirse al CYP1A2, se entiende que es la isoforma de la familia 1 y subfamilia A que se codifica en el segundo gen (Court, 2013; Lemke *et al.*, 2013). A pesar de que la mayor parte de la información que se tiene sobre los sistemas metabólicos se encuentran en la literatura humana, el entendimiento de los sistemas de biotransformación en perros ha crecido y hoy se sabe que existen diferencias de importancia entre humanos y perros a este nivel. Como se puede observar en el Cuadro 4, existe una múltiple cantidad de isoformas de CYP identificadas en perros, algunas de las cuales presentan SNPs, pero de las que se tiene poco conocimiento de sus implicaciones en la clínica.

En el caso del CYP2B11 se han dado reportes de variación en la actividad hasta 14 veces en perros de raza mixta (Mealey, 2006; Freishcher *et al.*, 2008). La actividad del CYP2B11 en el Galgo es baja y esto permite que la concentración plasmática de propofol se mantenga constante por más tiempo en comparación a perros de raza mixta (Mealey, 2006). En los Beagle se han reportado posibles condiciones polimórficas, existiendo variaciones en el metabolismo de celecoxib, viéndose variaciones desde 1.5 a 5 h en el aclaramiento del fármaco, aunque esta variación no ha podido ser atribuida a ningún CYP específico (Mealey, 2006).

El NADPH CYP450 oxidoreductasa (POR, por sus siglas en inglés), es un sistema de donación de electrones de todos los sistemas microsomales CYP, y del cual se han reportado dos variantes del gen no-sinónimas, que podrían influenciar una disminución en la actividad oxidasa del CYP2B11. Se reporta 36% de frecuencia de estas va-

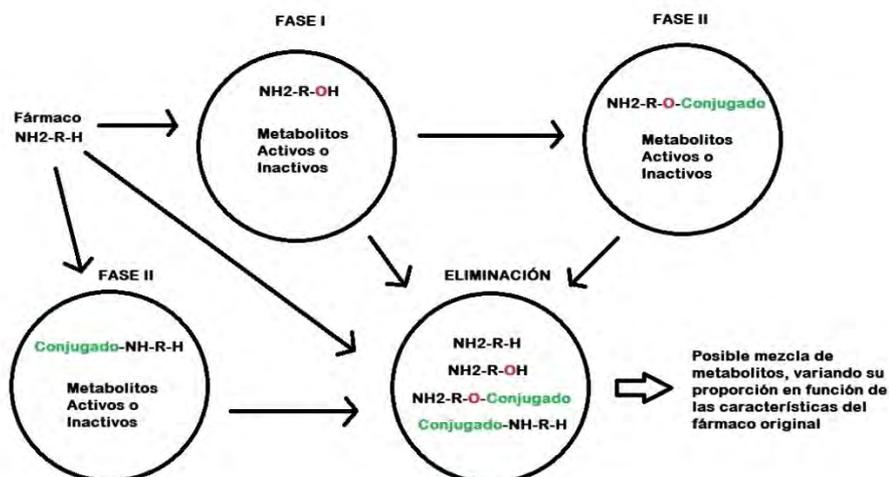


Figura 1. Posibles rutas del metabolismo de un fármaco según sus características químicas originales. Elaboración propia

riantes en perros Lebel Escocés y de 35% en el Galgo, en comparación a otras razas, y esto podría explicar la sensibilidad a anestésicos presente en la raza de perros Galgos (Mealey *et al.*, 2019).

En referencia a las reacciones de fase II, se ha visto ausencia de genes codificantes para N-acetiltransferasas, en todas las razas de perros, lo que puede incrementar las reacciones de hipersensibilidad y efectos adversos asociados a sulfonamidas, procainamida, hidralazina y otros fármacos (Ruiz, 2001; Mealey, 2006). La enzima tiopurina metiltransferasa (TPMT, por sus siglas en inglés) que es responsable del metabolismo de fase II de drogas como la azatioprina presenta variaciones de actividad de hasta nueve veces, siendo los Schnauzer gigantes los que presentan la más baja actividad (Kidd *et al.*, 2004). Una disminución en la actividad de la TPMT incrementa la susceptibilidad a la supresión de la médula ósea por azatioprina (Kidd *et al.*, 2004; Mealey, 2006).

## Polifarmacia e Interacciones Medicamentosas

El uso simultáneo de múltiples fármacos, la indicación de medicamentos de forma innecesaria, así como el uso de un fármaco para contrarrestar los efectos secundarios de otro, son parte de las consideraciones que se han acuñado alrededor del término polifarmacia en veterinaria (Homero, 2012; Hunter e Isaza, 2017). Al mezclar diferentes medicamentos es necesario que tanto el prescriptor como el farmacéutico conozcan los efectos esperados de cada fármaco, así como aquellos que podrían esperarse de la combinación de estos (Hunter e Isaza, 2017). En medicina veterinaria se carece de investigaciones referentes a esta temática; y existen pocos reportes sobre el uso simultáneo de fármacos en la práctica clínica de caninos. Según Hunter e Isaza (2017), la práctica de polifarmacia en medicina veterinaria es más común en pacientes crónicos, animales geriátricos con múltiples problemas y en protocolos

Cuadro 4. Isoformas de CYP caninos: ubicación, sustratos comunes y polimorfismos identificados

CYP	Ubicación	Sustratos	Variación genética	Implicaciones clínicas
CYP1A2	Hígado	Cafeína Fenacetina Teofilina	SNP que causa señal de parada prematura en el aminoácido de la posición 373 (R373X)	Disminución del 50% del aclaramiento renal de fenacetina, cuando se administra vía oral. No existe diferencia por vía intravenosa
CYP2A13	Hígado	Fenacetina		-----
CYP2B11	Hígado, intestino delgado	Atipamezol Diclofenaco Ketamina Medetomidina Midazolam Propofol Temazepam		Desconocida
CYP2C21/ CYP2C41	Hígado	Diclofenaco	CYP2C41 presenta delección parcial o completa	Desconocida
CYP2D15	Hígado	Celecoxib Debrisoquina Desipramina Dextrometorfano Imipramina	S186G, I250F, I307V (WT2), S186G, I250F, I307V, I338V, K407E (V1), S186G (CYP2D15*2), I250F, I307V (CYP2D15*3)	Desconocida
CYP2E1	Hígado	Clorzoxazona	Y485D	Desconocida
CYP3A12	Hígado, intestino delgado	Diazepam Diclofenaco Eplerenona Imatinib Midazolam	T309S, R421K, K422E, N423K, M452T	Desconocida

Elaboración propia, basado en datos de: Court, 2013; Martínez *et al.*, 2020

anestésicos. En medicina humana se estima que cerca del 25% de los pacientes geriátricos se les prescribe fármacos de manera inapropiada (Zimmermann *et al.*, 2013; Payne, 2016; Hunter e Isaza, 2017). La documentación de reacciones adversas a fármacos en veterinaria es más común que ocurra durante la fase de farmacovigilancia, debido a la carencia de estudios de gran escala, previo a la aprobación de un fármaco, como si ocurre en medicina humana (Hunter e Isaza, 2017). Según Alfaro-Mora (2018), 19.4% de los animales de compañía que va a consulta con médicos veterinarios en Costa Rica son

polimedicaos y, de estos, 21.6% presenta una potencial interacción medicamentosa.

Dentro de los fármacos que más destacan por su potencial inductor enzimático está el fenobarbital. Su administración oral o intravenosa puede alterar la farmacocinética de la fenitoína y la teofilina en perros Beagle, incrementándose su aclaramiento 2 y 3 veces, respectivamente (Sasaki y Shimoda, 2015). El fenobarbital también es capaz de inducir la enzima de fase II UDP-glucuroniltransferasa (UGT), en perros, y su administración conjunta con morfina

incrementa hasta tres veces su glucuronidación hepática (Oguri *et al.*, 1996). De la misma manera, antiinflamatorios no esteroideos (AINEs) como el carprofeno ven afectado su metabolismo, teniendo un aumento en su aclaramiento corporal (Sasaki y Shimoda, 2015). El omeprazol en perros es capaz de inducir los sistemas enzimáticos del CYP1A, mientras que la rifampicina lo hace sobre los CYP3A (Nishibe y Hirata, 1993; Sasaki y Shimoda, 2015).

Dentro de los medicamentos mejor caracterizados por su potencial inhibidor de los sistemas enzimáticos en perros está el ketoconazol y las fluoroquinolonas (Regmi *et al.*, 2005; Aidasani *et al.*, 2008). El CYP1A2 se ve inhibido por ciprofloxacino, orbifloxacino, enrofloxacino, ketoconazol, miconazol, fluvoxamina y ondansetron, el CYP2C21 es inhibido por vincristina, fluoxetina y clormipramina, el CYP2D15 es inhibido por la loperamida, vincristina, fluoxetina, ketoconazol y miconazol, y finalmente el CYP3A12 es inhibido por ketoconazol, miconazol, loperamida y ciclosporina (Regmi *et al.*, 2005; Aidasani *et al.*, 2008; Sasaki y Shimoda, 2015). Asimismo, se conoce que la dexametasona puede estar involucrada en un fenómeno de regulación descendente (*down regulation*), que puede causar interacciones droga-droga en sustratos metabolizados por el CYP2D y el CYP3A, y esto puede afectar los niveles plasmáticos de fármacos como la quinidina y el midazolam (Zhang *et al.*, 2006a,b).

### Panorama de la Medicina Individualizada

El primer test comercial de ADN para determinar la farmacogenética en perros estuvo disponible en 2004, y marcó lo que sería el inicio de la medicina individualizada en esta especie (Mealey *et al.*, 2019). Sin embargo, la farmacogenética animal sigue rezagada con respecto a su contraparte humana. La falta de inversión en investigación y una disponibilidad relativamente reciente del genoma canino denotan este lento progreso en la comprensión real de las implicaciones de la farmacogenética en perros (Lindblad-Toh *et al.*, 2005).

En medicina humana se habla de medicina de precisión, cuando se ha logrado caracterizar variaciones específicas en el genoma que afectan la respuesta a fármacos y a gracias a esto se establecen terapias específicas para el tratamiento de condiciones en las que es posible escoger una terapia determinada y que se sabe será efectiva frente a la variación genotípica de ese paciente (Kent *et al.*, 2016). Un ejemplo de esto son las terapias contra algunos tipos de cáncer, donde la Administración de Drogas y Alimentos (FDA, por sus siglas en inglés) han aprobado drogas específicas para determinadas neoplasias (Tsimberidou *et al.*, 2020). Un acercamiento a la medicina de precisión en perros puede referirse al uso de toceranib (inhibidor del receptor de tirosina quinasa), el cual está aprobado por la FDA para el tratamiento del tumor cutáneo de mastocitos en grado II y III, neoplasia común en perros. El toceranib funciona de una manera más eficiente en aquellos perros que presenten una mutación en el gen c-kit, reportándose una respuesta al tratamiento del 60% vs el 31% de aquellos que no la tienen (London, 2009, Klopfleisch, 2015).

A pesar de que el concepto de medicina personalizada no es algo novedoso, en la medicina veterinaria se requiere un mayor estudio, ya que aún es un campo incipiente y presenta muchos vacíos de conocimiento en la práctica y únicamente a través de un mayor esfuerzo investigativo sobre las variables genómicas que afectan el comportamiento de los fármacos en las diferentes razas caninas se puede lograr una aplicación real está en la práctica clínica.

### LITERATURA CITADA

1. **Aidasani D, Zaya MJ, Malpas PB, Locuson CW. 2008.** *In vitro* drug-drug interaction screens for canine veterinary medicines: evaluation of cytochrome P450 reversible inhibition. *Drug Metab Dispos* 36: 1512-1518. doi: 10.1124/dmd.108.021196

2. **Alfaro-Mora R, Loria-Granados M, Camacho-Bogantes D. 2018.** Polifarmacia en especies menores de clínicas veterinarias de la provincia de Heredia, en Costa Rica. *Rev Colomb Cienc Quím Farm* 47: 5-13. doi: 10.15446/rcci-quifa.v47n1.70652
3. **Castro-Rodriguez JA, Orozco-Hernán-dez JP, Marín-Medina D. 2016.** Polifarmacia y prescripción de medicamentos potencialmente no apropiados en ancianos. *Rev Méd Risaralda* 22: 52-57. doi: 10.22517/25395203.12451
4. **Coelho JC, Tucker R, Mattoon J, Roberts G, Waiting DK, Mealey KL. 2009.** Biliary excretion of technetium-99m-sestamibi in wild-type dogs and in dogs with intrinsic (ABCB1-1Δ mutation) and extrinsic (ketoconazole treated) P-glycoprotein deficiency. *J Vet Pharmacol Ther* 32: 417-421. doi: 10.1111/j.1365-2885.2009.01068.x
5. **Coleman J, Pontrefract S. 2016.** Adverse drug reactions. *Clin Med* 16: 481-485. doi: 10.7861/clinmedicine.16-5-481
6. **Court MH. 2013.** Canine cytochrome P-450 pharmacogenetics. *Vet Clin N Am-Small* 43: 1027-1038. doi: 10.1016/j.cvsm.2013.05.001
7. **Correa-Salgado R, Castaño E. 2014.** Evaluación de la mutación ABCB1-1Δ en perros y sus implicaciones terapéuticas y toxicológicas. *Rev Biosalud* 13: 65-75.
8. **Dean M. 2005.** The genetics of ATP-binding cassette transporters. *Methods Enzymol* 400: 409-429. doi: 10.1016/S0076-6879(05)00024-8
9. **Dekel Y, Machlul Y, Stoler A, Aderet A, Bumel D, Kellerman E, Plotsky Y, et al. 2017.** Frequency of canine nt230(del4) MDR1 mutation in prone pure breeds, their crosses and mongrels in Israel-insights from a worldwide comparative perspective. *BMC Vet Res* 13: 333. doi: 10.1186/s12917-017-1251-9
10. **Deshpande D, Hill K, Mealey KL, Chambers JP, Giese MA. 2016.** The effect of the canine ABCB1-1D mutation on sedation after intravenous administration of acepromazine. *J Vet Intern Med* 30: 636-641. doi: 10.1111/jvim.13827
11. **Ferraldeschi R, Newman WG. 2011.** Pharmacogenetics and pharmacogenomics: a clinical reality. *Ann Clin Biochem* 48: 410-417. doi: 10.1258/acb.2011.011084
12. **Freishcher S, Sharkey M, Mealey K, Ostrander EA, Martinez M. 2008.** Pharmacogenetic and metabolic differences between dog breeds: their impact on canine medicine and the use of the dog as a preclinical animal model. *AAPS J* 10: 110-119. doi: 10.1208/s12248-008-9011-1
13. **Fromm MF. 2000.** P-glycoprotein: a defense mechanism limiting oral bioavailability and CNS accumulation of drugs. *Int J Clin Pharm Th* 38: 69-74. doi: 10.5414/cpp38069
14. **Getting SJ. 2006.** Targeting melanocortin receptors as potential novel therapeutics. *Pharmacol Ther* 111: 1-15. doi: 10.1016/j.pharmthera.2005.06.022
15. **Hawley AT, Wetmore LA. 2010.** Identification of single nucleotide polymorphisms within exon 1 of the canine mu-opioid receptor gene. *Vet Anaesth Analg* 37: 79-82. doi: 10.1111/j.1467-2995.2009.00506.x
16. **Homero G. 2012.** Polifarmacia y morbilidad en adultos mayores. *Rev Med Clín Condes* 23: 31-35. doi: 10.1016/S0716-8640(12)70270-5
17. **Holmquist GL. 2009.** Opioid metabolism and effects of cytochrome P450. *Pain Med* 10: S20-S29. doi: 10.1111/j.1526-4637.2009.00596.x
18. **Hugnet C, Bentjen SA, Mealey KL. 2004.** Frequency of the mutant MDR1 allele associated multidrug sensitivity in a sample of collies from France. *J Vet Pharmacol Ther* 27: 227-229. doi: 10.1111/j.1365-2885.2004.00585.x
19. **Hunter R, Isaza R. 2017.** Polypharmacy in zoological medicine. *Pharmaceutics* 9: 1-8. doi: 10.3390/pharmaceutics9010010

20. **Janicki PK. 2013.** Pharmacogenomics of pain management. In: Deer TR, Leong MS, Buvanendran A, Gordin V, *et al.* (eds). *Comprehensive treatment of chronic pain by medical, interventional, and integrative approaches* New York: Springer. p 23-33.
21. **Juliano RL, Ling V. 1976.** A surface glycoprotein modulating drug permeability in Chinese hamster ovary cell mutants. *Biochim Biophys Acta* 455: 152-162. doi: 10.1016/0005-2736(76)90160-7
22. **Kennedy C, Brewer L, Williams D. 2016.** Drug interactions. *Medicine* 44: 422-426. doi: 10.1016/j.mpmed.2016.04.015
23. **Kent K, Khanna C, Hendricks W, Trent J, Kotlikoff M. 2016.** Precision medicine: an opportunity for paradigm shift in veterinary medicine. *Am Vet Med Assoc* 248: 45-48. doi: 10.2460/javma.248.1.45
24. **Kerns JA, Newton J, Berryere TG, Rubin EM., Cheng JF, Schmutz SM, Barsh GS. 2004.** Characterization of the dog Agouti gene and a nonagouti mutation in German Shepherd dogs. *Mamm Genome* 15: 798-808. doi: 10.1007/s00335-004-2377-1
25. **Kidd LB, Salavaggione OE, Szumlanski CL, Miller J, Weinshilboum R, Trepanier L. 2004.** Thiopurine methyltransferase activity in red blood cells of dogs. *J Vet Intern Med* 18: 214-218. doi: 10.1892/0891-6640-(2004)18<214:tmairb>2.0.co;2
26. **King CD, Rios GR, Green MD, Tephly TR. 2000.** UDP-glucuronosyl-transferases. *Curr Drug Metab* 1: 143-161. doi: 10.2174/1389200003339171
27. **Klitzsch S, Meerkamp K, Döring B, Geyer J. 2010.** Detection of the nt230-[del4] MDR1 mutation in dogs by a fluorogenic 5' nuclease TaqMan allelic discrimination method. *Vet J* 185: 272-277. doi: 10.1016/j.tvjl.2009.07.018
28. **Klopfleisch R. 2015.** Personalised medicine in veterinary oncology: one to cure just one. *Vet J* 205: 128-135. doi: 10.1016/j.tvjl.2015.01.004
29. **Kongara K. 2017.** Pharmacogenetics of opioid analgesics in dogs. *J Vet Pharm Th* 41: 195-204. doi: 10.1111/jvp.12452
30. **Kukanich B, Lascelles BDX, Aman AM, Mealey KL, Papich MG. 2005.** The effects of inhibiting cytochrome P450 3A, p-glycoprotein, and gastric acid secretion on the oral bioavailability of methadone in dogs. *J Vet Pharm Th* 28: 461-466. doi: 10.1111/j.1365-2885.2005.00681.x
31. **Kukanich B, Borum S. 2008.** The disposition and behavioral effects. *Vet Anaesth Analg* 35: 242-248. doi: 10.1111/j.1467-2995.2007.00369.x
32. **Lemke T, Williams D, Roche V, Zito S. 2013.** Foye's principles of medicinal chemistry. 7<sup>th</sup> ed. USA. Lippincott Williams and Wilkins. p 106-190.
33. **Liem E, Lin C, Suleman M, Doufas A, Gregg R, Veauthier J, Loyd G, *et al.* 2004.** Anesthetic requirement is increased in redheads. *Anesthesiology* 101: 279-283. doi: 10.1097/00000542-200408000-00006
34. **Lindblad-Toh K, Wade CM, Mikkelson TS, *et al.* 2005.** Genome sequence, comparative analysis and haplotype structure of the domestic dog. *Nature* 438: 803-819. doi: 10.1038/nature04338
35. **London C. 2009.** Tyrosine kinase inhibitors in veterinary medicine. *Top Companion Anim M* 24: 106-112. doi: 10.1053/j.tcam.2009.02.002
36. **Maran B, Mealey KL, Lahmers S, Nelson OL, Meurs KM. 2013.** Identification of DNA variants in the canine beta-1 adrenergic receptor gene. *Res Vet Sci* 95: 238-240. doi: 10.1016/j.rvsc.2013.02.021
37. **Martinez S, Andresen M, Zhu Z, Papageorgiou I, Court M. 2020.** Pharmacogenomics of poor drug metabolism in Greyhounds: Cytochrome P450 (CYP) 2B11 genetic variation, breed, distribution, and functional characterization. *Sci Rep* 10: 69. doi: 10.1038/s41598-019-56660-z

38. **Martins TL, Kahvegian MA, Noel-Morgan J, Leon-Román MA, Otsuki DA, Fantoni DT. 2010.** Comparison of the effects of tramadol, codeine, and ketoprofen alone or in combination on postoperative pain and on concentrations of blood glucose, serum cortisol, and serum interleukin-6 in dogs undergoing maxillectomy or mandibulectomy. *Am J Vet Res* 71: 1019-1026. doi: 10.2460/ajvr.71.9.1019
39. **Mealey K. 2006.** Pharmacogenetics. *Vet Clin N Am-Small* 36: 961-973. doi: 10.1016/j.cvsm.2006.05.006
40. **Mealey, K. 2008.** Canine ABCB1 and macrocyclic lactones: Heartworm prevention and pharmacogenetics. *Vet Parasitol* 158: 215-222. doi: 10.1016/j.vetpar.2008.09.009
41. **Mealey KL. 2013.** Adverse drug reactions in veterinary patients associated with drug transporters. *Vet Clin Small Anim* 43: 1067-1078. doi: 10.1016/j.cvsm.2013.04.004
42. **Mealey KL, Meurs KM. 2008.** Breed distribution of the ABCB1-1D (multidrug sensitivity) polymorphism among dogs undergoing ABCB1 genotyping. *J Am Vet Med Assoc* 233: 921-924. doi: 10.2460/javma.233.6.921
43. **Mealey K, Fidel J. 2015.** P-Glycoprotein mediated drug interaction in animals and humans with cancer. *J Vet intern Med* 29: 1-6. doi: 10.1111/jvim.12525
44. **Mealey K, Martinez S, Villarino N, Court M. 2019.** Personalized medicine: going to the dogs? *Hum Genet* 138: 467-481 doi: 10.1007/s00439-019-02020-w
45. **Meurs K, Stern J, Reina-Doreste Y, Maran B, Chdid L, Lahmers S, Keene B, Mealey K. 2015.** Impact of the canine double-deletion  $\beta$ 1 adrenoreceptor polymorphisms on protein structure and heart rate response to atenolol, a  $\beta$ 1-selective  $\beta$ -blocker. *Pharmacogenet Genom* 25: 427-431. doi: 10.1097/FPC.0000000000000152
46. **Monobe M, Araujo J, Lunsford K, Silva R, Bulla C. 2015.** Frequency of the MDR1 mutant allele associated with multidrug sensitivity in dogs from Brazil. *Vet Med* 6: 111-117. doi: 10.2147/VMRR.S72373
47. **Montané E, Santesmases J. 2020.** Reacciones adversas a medicamentos. *Med Clin* 154: 178-184. doi: 10.1016/j.medcli.2019.08.007
48. **Neff MW, Robertson KR, Wong AK, Safra N, Broman KW, Slatkin M, Mealey KL, et al. 2004.** Breed distribution and history of canine MDR1-1Ä, a pharmacogenetic mutation that marks the emergence of breeds from the collie lineage. *P Natl Acad Sci Usa* 101: 11725-11730. doi: 10.1073/pnas.040237-4101
49. **Nishibe Y, Hirata M. 1993.** Effect of phenobarbital and other model inducers on cytochrome P450 isoenzymes in primary culture of dog hepatocytes. *Xenobiotica* 23: 681-692. doi: 10.3109/00498259309059405
50. **Oguri K, Kurogi A, Yamabe K, Tanaka M, Yoshisue K, Ishii Y, Yoshimura H. 1996.** Purification of a phenobarbital-inducible UDPglucuronosyltransferase isoform from dog liver which catalyzes morphine and testosterone glucuronidation. *Arch Biochem Biophys* 325: 159-166. doi: 10.1006/abbi.1996.0020
51. **Payne RA. 2016.** La epidemiología de la polifarmacia. *Clin Med J* 16: 465-469. doi: 10.7861/clinmedicine.16-5-465
52. **Pirmohamed M. 2016.** Pharmacogenetics for the prescribers. *Medicine* 44: 412-415. doi: 10.1016/j.mpmed.2016.-04.010
53. **Ramírez-Bello J, Varga-Alarcón G, Tovilla-Zárate C, Fragoso J. 2013.** Polimorfismo de un solo nucleótido (SNP): implicaciones funcionales de los SNP reguladores (rSNP) y los SNP-ARN estructurales (srSNP) en enfermedades complejas. *Gac Med Mex* 149: 220-228.

54. **Regmi NL, Abd El-Aty AM, Kuroha M, Nakamura M, Shimoda M. 2005.** Inhibitory effect of several fluoroquinolones on hepatic microsomal cytochrome P-450 1A activities in dogs. *J Vet Pharm Th* 28: 553-557. doi: 10.1111/j.1365-2885.2005.00698.x
55. **Ruiz J. 2001.** Factores fisiológicos que modifican la acción de los fármacos en medicina veterinaria. *Rev Colomb Cienc Pec* 14: 36-48.
56. **Sasaki K, Shimoda M. 2015.** Possible drug-drug interaction in dogs and cats resulted from alteration in drug metabolism: a mini review. *J Adv Res* 6: 383-392. doi: 10.1016/j.jare.2015.02.003
57. **Schrickx JA. 2014.** Spinosad is a potent inhibitor of canine P-glycoprotein. *Vet J* 200: 195-196. doi: 10.1016/j.tvjl.2014.01.012
58. **Tsimberidou A, Fountzilas E, Nikanjam M, Kurzrock R. 2020.** Review of precision cancer medicine: evolution of the treatment paradigm. *Cancer Treat Rev* 86: 102019. doi: 10.1016/j.ctrv.2020.102019
59. **Trepanier L. 2006.** Cytochrome P450 and its role in veterinary drug interactions. *Vet Clin N Am-Small* 36: 975-985. doi: 10.1016/j.cvsm.2006.05.003
60. **Waugh RL, Primerano PA, Dementieva Y, Kraner JC, Rankin GO. 2014.** Fatal methadone toxicity: potential role of CYP3A4 genetic polymorphism. *J Anal Toxicol* 38: 541-547. doi: 10.1093/jat/bku091
61. **Wegner K, Horais KA, Tozier NA, Rathbun LM, Shtaerman Y, Tony LY. 2008.** Development of a canine nociceptive thermal escape model. *J Neurosci Meth* 168: 88-97. doi: 10.1016/j.jneumeth.2007.09.019
62. **Zhang K, Kohno S, Kuroha M, Kokue E, Shimoda M. 2006a.** Clinical oral doses of dexamethasone decreases intrinsic clearance of quinidine, a cytochrome P450 3A substrate in dogs. *J Vet Med Sci* 68: 903-907. doi: 10.1292/jvms.68.903
63. **Zhang K, Kuroha M, Shibata Y, Kokue E, Shimoda M. 2006b.** Effect of oral administration of clinically relevant doses of dexamethasone on regulation of cytochrome P450 subfamilies in hepatic microsomes from dogs and rats. *Am J Vet Res* 67: 329-334. doi: 10.2460/ajvr.67.2.329
64. **Zimmermann T, Kaduszkiewicz H, van den Bussche H, Schön G, Brettschneider C, König HH, Wiese B, et al. 2013.** Potenziell inadäquate Medikamente bei älteren hausärztlich versorgten Patientinnen und Patienten: Eine retrospektive Längsschnittanalyse. *Bundesgesundheitsblatt Gesundheitsforschung Gesundheitsschutz* 56: 941-949. doi: 10.1007/s00103-013-1767-5