

La Cabergolina, una alternativa en síndrome de cushing canino.

PALABRAS CLAVE: > perro > hiperadrenocortisismo > tratamiento > cabergolina

MV Antonella Tomassini Abaurrea
Consultoría Científica en Holliday-Scott
atomassini@holliday.com.ar

El hiperadrenocortisismo, también conocido como síndrome de Cushing (SC), causado por una sobreproducción crónica y patológica de cortisol (Carotenuto *et al.*, 2019). Este trastorno hormonal puede ser iatrogénico, causado por la administración de glucocorticoides, u ocurrir naturalmente, causado por una producción endógena excesiva de cortisol (Sanders *et al.*, 2018), debido a un tumor en hipófisis secretor de hormona adrenocorticotrópica (ACTH), un tumor suprarrenal secretor de glucocorticoides u otras etiologías menos frecuentes. Varios estudios epidemiológicos han proporcionado evidencia de asociaciones de varios factores de riesgo con el síndrome de Cushing, como la edad avanzada, razas específicas (como el Caniche miniatura, el Bóxer y el Dachshund) y sexo. Los glucocorticoides circulantes excesivos, más comúnmente el cortisol, dan como resultado los signos clínicos típicamente reconocidos y los perros suelen mostrar varias combinaciones de poliuria, polidipsia, polifagia, abdomen abalonado, debilidad muscular, alopecia bilateral, jadeo y letargo, además, están asociados con un mayor riesgo de varias otras enfermedades, como diabetes mellitus, hipertensión y urolitiasis (Carotenuto *et al.*, 2019; Schofield *et al.*, 2021; Schofield *et al.*, 2022).

En hiperadrenocortisismo se ha reportado una incidencia de 1 a 2 casos por 1000 perros por año. En el 80-85 % de los casos, la afección es causada por un adenoma hipofisario secretor de hormona adrenocorticotrófica (ACTH), es decir, hiperadrenocortisismo dependiente de la hipófisis (PDH). En el 15-20 % restante, la causa más frecuente es un tumor adrenocortical secretor de cortisol (ACT), que en la mayoría de los casos se clasifica como carcinoma adrenocortical. Las causas raras de hiperadrenocortisismo en perros incluyen el síndrome de ACTH ectópica y el hiperadrenocortisismo dependiente de alimentos (Sanders *et al.*, 2018). Además de los efectos inducidos por el hiperadrenocortisismo ya mencionados, el adenoma hipofisario puede inducir efectos de ocupación de espacio, lo que puede dar lugar a signos neurológicos como alteración del comportamiento, postura y marcha anormales y déficits de los nervios craneales (Sanders *et al.*, 2021).

La primera y más importante prueba de detección en el proceso de diagnóstico de HC es la recopilación de signos, antecedentes y hallazgos del examen físico. Debe seguir un hemograma completo, panel bioquímico y un análisis de orina con cultivo de orina, y sus resultados pueden aumentar o disminuir el índice de sospecha (Gilor y Graves 2011). La prueba de supresión de hormonas (LDDST) se usa comúnmente para aumentar la confianza en el diagnóstico. Sin embargo, no existe una sola prueba altamente precisa, lo que dificulta un diagnóstico seguro. Otras pruebas utilizadas son: la estimulación con ACTH, proporción de cortisol-creatinina en orina (Schofield *et al.*, 2020).

El eje hipotálamo-hipófisis-glándula suprarrenal

Fisiopatología

En la salud, la secreción de ACTH es pulsátil y está controlada positivamente por la hormona liberadora de corticotrofina (CRH) y la arginina vasopresina (u hormona antidiurética) y controlada negativamente por el cortisol.

El estrés psicológico y fisiológico, así como las citocinas inflamatorias, estimulan al hipotálamo para que secrete CRH y arginina vasopresina. El efecto acumulativo de la ACTH sobre la corteza suprarrenal a lo largo del tiempo determina el tamaño de esta última y la capacidad global para sintetizar y secretar cortisol (Gilor y Graves 2011).

Los adenomas corticotropos pueden secretar ACTH en exceso, lo que da como resultado enfermedad de Cushing (Sanders *et al.*, 2021).

La PDH (hiperadrenocortisismo pituitario-dependiente) se caracteriza por una disminución de la capacidad de respuesta a los efectos inhibidores del cortisol y la sobreproducción de ACTH. El aumento crónico de las concentraciones de ACTH provoca hiperplasia corticosuprarrenal simétrica y conduce a un aumento general de la capacidad de las glándulas suprarrenales para responder a la ACTH y secretar cortisol. Por otra parte, la secreción de cortisol de los tumores suprarrenales es espontánea e independiente de la estimulación con ACTH, aunque persiste cierta respuesta residual a la ACTH en grado variable, las concentraciones aumentadas de cortisol suprimen la secreción de CRH y ACTH (Gilor y Graves, 2011).

Existen muchas similitudes entre el hiperadrenocortisismo en perros y humanos, incluidos los signos clínicos, el diagnóstico y la atención médica. En consecuencia, los nuevos conocimientos sobre el hiperadrenocortisismo humano pueden avanzar en la comprensión y el tratamiento del hiperadrenocortisismo canino, y viceversa (Sanders *et al.*, 2018). El adenoma corticotropo funcional que causa la enfermedad de Cushing pituitario-dependiente (PDH) ha sido y está actualmente en estudio como meta terapéutica de diferentes fármacos tanto en perros como en humanos. Aunque el control del cortisol se logra con los fármacos que actúan sobre la suprarrenal, el tumor que produce ACTH continúa sintetizando la hormona, lo que resulta en un aumento de la secreción de ACTH y el riesgo de crecimiento del tumor (Castillo *et al.*, 2008).

Las opciones de tratamiento dirigidas a la hipófisis incluyen la extirpación quirúrgica (hipofisectomía transesfenoidal) o la radioterapia. Sin embargo, debido a que la hipofisectomía y la radioterapia no están ampliamente disponibles e incluyen riesgos, los perros a menudo reciben tratamiento médico (Sanders *et al.*, 2021).

Tratamiento Médico Cabergolina

La dopamina es una catecolamina que actúa como neurotransmisor central o como hormona periférica, regulando varios procesos fisiológicos, a través de la unión a DR (receptores acoplados a proteína G).

En el sistema hipotálamo-hipófisis, la dopamina regula la producción de hormonas hipofisarias, ya sea en condiciones fisiológicas o patológicas. Se ha descrito que los tumores responsables del SC, incluidos los tumores hipofisarios corticotropos, los tumores neuroendocrinos



Léalo en web

extrahipofisarios y los tumores suprarrenales productores de cortisol, expresan DR, principalmente receptores D2 (Pivonello *et al.*, 2022).

La cabergolina (Cbg) es un agonista del receptor de dopamina D2 con una alta afinidad y una larga vida media (Figura 1). En humanos se ha demostrado su eficacia y tolerancia en el tratamiento de prolactinomas y adenomas secretores de hormona de crecimiento. Al inhibir la síntesis de ACTH y del adenoma productor de esta hormona, el resultado de la administración de Cbg será una regulación fisiológica de la esteroidogénesis suprarrenal. Cuando la cabergolina se administró en 40 perros a dosis de 0.07 mg/kg por semana, dividiendo la dosis en 3 y dando una cada 48 horas, 24 (60%) perros respondieron después del primer mes y 16 (40%) no respondieron a los 2 meses de haber iniciado el estudio. De los perros que respondieron al tratamiento, 7/24 (29%) mostraron una respuesta inicial favorable (mejoría de los signos clínicos) que duró entre 4 y 6 meses dependiendo del perro, para luego volverse no respondedores. Por tanto, los perros con respuesta completa al tratamiento con Cbg (CbgRT) resultaron ser 17/40 (42,5%) (Castillo *et al.*, 2008).

La elección del tratamiento para un perro con hiperadrenocortisismo dependerá de varios factores, que incluyen la causa, la gravedad de la enfermedad, la presencia de malignidad, las opciones de tratamiento disponibles y las preferencias del médico y del cliente (Peterson, 2001).

El trilostano ha sido el tratamiento médico de elección para el hipercortisolismo dependiente de las glándulas suprarrenales (ADH) y de la hipófisis en los últimos 20 años. Este fármaco es un inhibidor competitivo del sistema 3 β -hidroxiesteroide deshidrogenasa/isomerasa necesaria para sintetizar cortisol, aldosterona y androstenediona (Golinelli *et al.*, 2021). Existe una marcada variación en la dosis óptima de trilostano, los perros más grandes generalmente necesitan una dosis más baja por kg de peso corporal que los perros más pequeños, se aconseja iniciar el tratamiento de la PDH con una dosis inicial de 0.5 a 1 mg/kg dos veces al día. Si el tratamiento dos veces al día no es deseable por razones económicas o prácticas, la dosis inicial debe ser de 1 a 2 mg/kg una vez al día. En perros con PDH, el trilostano controla eficazmente los signos clínicos del exceso de glucocorticoides, pero no afecta directamente el crecimiento del tumor hipofisario y el tumor pituitario podría crecer con el tiempo (Sanders *et al.*, 2018). ▶

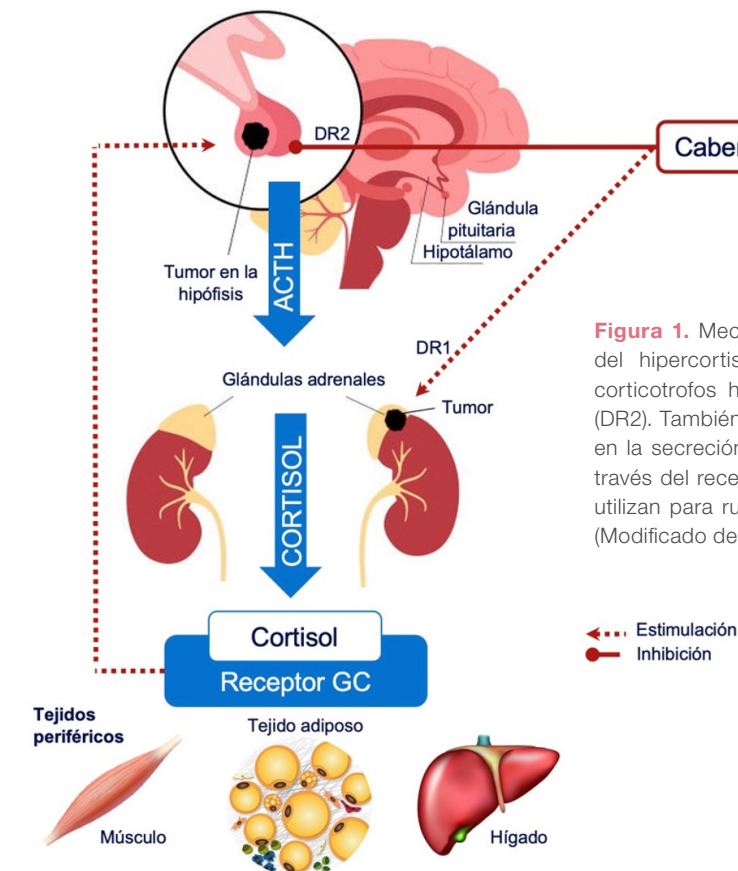


Figura 1. Mecanismo subyacente a los efectos de la terapia médica del hipercortisolismo con cabergolina. La cabergolina inhibe los corticotrofos hipofisarios a través del receptor de dopamina tipo 2 (DR2). También se cree que la cabergolina ejerce un papel estimulante en la secreción de cortisol en las células de la corteza suprarrenal a través del receptor de dopamina tipo 2 DR1. Las líneas punteadas se utilizan para rutas no claramente demostradas. GC: glucocorticoides (Modificado de Favero *et al.*, 2021).

← Estimulación
— Inhibición

PSEUDOPREÑEZ:
MÁXIMA EFICACIA
EN SÓLO 6 DÍAS

Holliday



RELAY C
PARA PERRAS Y GATAS

Antiprolactínico no hormonal

- ✓ No produce alteraciones hormonales ni en el aparato reproductor
- ✓ Índice terapéutico alto

Una alternativa eficaz para el tratamiento del Síndrome de Cushing

Mínimos efectos secundarios | Fácil administración cada 48 hs



Conozca más ingresando en www.holliday.mx
Síguenos en @ f | Encuéntranos como @HollidayMexico



El mitotano (o,p'-DDD) es un agente adrenocorticolítico que produce necrosis y atrofia corticosuprarrenal progresivas. Contribuye a la inhibición de la síntesis de cortisol y conduce a un aumento del aclaramiento metabólico de los glucocorticoides. El uso de mitotano para el tratamiento de la PDH canina ha sido reemplazado en gran medida por el de trilostano principalmente porque el trilostano es igual de efectivo, es más seguro de manejar y se ha asociado con menos efectos adversos que el mitotano. Los efectos adversos del mitotano incluyen anorexia, letargo, debilidad y diarrea. Debido a la citotoxicidad del mitotano, no debe usarse cuando hay niños pequeños o mujeres embarazadas en el hogar. El ketoconazol inhibe múltiples enzimas, lo que da como resultado la inhibición de la producción de cortisol. Este medicamento se ha utilizado para el tratamiento del hipercortisolismo en perros, pero el porcentaje de no respondedores ha sido relativamente grande (aproximadamente el 25 %) y causó más efectos adversos que el trilostano (Sanders *et al.*, 2018). ■

Referencias

- Carotenuto, G., Malerba, E., Dolfini, C., Brugnoli, F., Giannuzzi, P., Semprini, G., Tosolini, P., Fracassi, F. (2019) Cushing's syndrome—an epidemiological study based on a canine population of 21,281 dogs. *Open Veterinary Journal*, 9(1): 27–32.
- Castillo, V. A., Gómez, N. V., Lalia, J. C., Cabrera Blatter, M. F., García, J. D. (2008) Cushing's disease in dogs: Cabergoline treatment. *Research in Veterinary Science*, 85(1), 26–34.
- Gilor, C., Graves, T.K. (2011) Interpretation of Laboratory Tests for Canine Cushing's Syndrome. *Topics in Companion Animal Medicine*, 26(2): 98-108.
- Peterson, M.E., Medical treatment of Canine pituitary-dependent Hyperadrenocorticism (cushing's disease). *Veterinary Clinics Of North America: Small Animal Practice*, 31(5): 1005-1014.
- Pivonello, R., Pivonello, C., Simeoli, C., De Martino, M.C., Colao, A. (2022) The dopaminergic control of Cushing's syndrome. *Journal of Endocrinological Investigation*, 45:1297–1315.
- Sanders, K., Kooistra, H. S., Galac, S. (2018) Treating canine Cushing's syndrome: Current options and future prospects. *The Veterinary Journal*, 241, 42-51.
- Sanders, K., Galac, S., Meij, B.P. (2021) Pituitary tumour types in dogs and cats. *Veterinary Journal*, 270, 105623.
- Schofield, I., Brodbelt, D.C., Niessen, S.J.M., Church, D.B., Geddes, R.F., Kennedy, N., O'Neill, D.G. (2020) Development and internal validation of a prediction tool to aid the diagnosis of Cushing's syndrome in dogs attending primary-care practice. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, 34(6): 2306-2318.
- Schofield, I., Brodbelt, D.C., Kennedy, N., Niessen, S.J.M., Church, D.B., Geddes, R.F., O'Neill, D.G. (2021) Machine-learning based prediction of Cushing's syndrome in dogs attending UK primary-care veterinary practice. *Scientific Reports*, 11(1): 9035.
- Schofield, I., Brodbelt, D.C., Niessen, S.J.M., Church, D.B., Geddes, R.F., O'Neill, D.G. (2022) Frequency and risk factors for naturally occurring Cushing's syndrome in dogs attending UK primary-care practices. *Journal of Small Animal Practice*, 63, 265–274.