



**UNIVERSIDAD DE CHILE
FACULTAD DE CIENCIAS VETERINARIAS Y PECUARIAS
ESCUELA DE CIENCIAS VETERINARIAS**

MONOGRAFÍA

**TERAPIAS MÉDICAS ACTUALES PARA EL TRATAMIENTO DE
HIPERADRENOCORTICISMO DE ORIGEN HIPOFISIARIO EN PERROS**

Jocelyn Carolina Saldaña Torres

Memoria para optar al Título
Profesional de Médico Veterinario
Departamento de Ciencias Clínicas

PROFESOR GUÍA: DRA. SONIA ANTICEVIC CÁCERES
Facultad de Ciencias Veterinaria y Pecuarias
Universidad de Chile

**SANTIAGO, CHILE
AÑO 2019**



UNIVERSIDAD DE CHILE
FACULTAD DE CIENCIAS VETERINARIAS Y PECUARIAS
ESCUELA DE CIENCIAS VETERINARIAS

MONOGRAFÍA

**TERAPIAS MÉDICAS ACTUALES PARA EL TRATAMIENTO DE
HIPERADRENOCORTICISMO DE ORIGEN HIPOFISIARIO EN PERROS**

Jocelyn Carolina Saldaña Torres

Memoria para optar al Título
Profesional de Médico Veterinario
Departamento de Ciencias Clínicas

Nota Final:

FIRMA

Profesor Guía: Dra. Sonia Anticevic C.

Profesor Corrector: Dra. Daniela Iragüen C.

Profesor Corrector: Federico Cifuentes R.

SANTIAGO, CHILE
AÑO 2019

AGRADECIMIENTOS

Agradezco a todos quienes han aportado con opiniones y tiempo a este trabajo. Han sido de gran ayuda puliendo y forjando un mejor resultado. Agradezco a la Dra. Sonia Anticevic por tantas veces confiar en mis decisiones y tantas otras encaminarme en mejores elecciones. Así mismo, agradezco a los correctores de este trabajo, por ser todo lo acertado y constructivos que anhelaba y necesitaba en esta última etapa.

Finalmente, agradezco a todas esas personas con quienes comparto mi vida, les agradezco por compartir la de ellos conmigo y por acompañarme en estos largos, extenuantes y reveladores años. Sin duda, todas las experiencias han ayudado a definir quién soy y me han regalado la incansable intención de mejorar cada día. De eso, estaré siempre agradecida.

Gracias por todo lo vivido...

ÍNDICE DE CAPÍTULOS

RESUMEN EJECUTIVO	iii
SUMMARY	iv
INTRODUCCIÓN	1
OBJETIVO GENERAL	2
OBJETIVOS ESPECÍFICOS	2
MATERIALES Y MÉTODOS	3
REVISIÓN BIBLIOGRÁFICA	4
I. Fisiología del eje Hipotálamo-Hipófisis-Adrenal (HHA)	4
II. Fisiopatología del hiperadrenocorticismo dependiente de hipófisis	5
III. Tratamiento médico del hiperadrenocorticismo dependiente de hipófisis	8
i. Fármacos usados para el tratamiento de HDP	9
1. Fármacos de acción adrenal	9
1.1. Mitotano	9
1.2. Ketoconazol	15
1.3. Trilostano	18
2. Fármacos de acción hipofisiaria	23
2.1. Ácido retinoico	23
2.2. Cabergolina	25
2.3. Pasireotida (SOM230)	28
ii. Síntesis de fármacos descritos	30
iii. Protocolo de tratamiento	34
DISCUSIÓN	37
CONCLUSIONES	41
BIBLIOGRAFIA	42

ÍNDICE DE TABLAS

Tabla Nro. 1: Síntesis de la efectividad del tratamiento farmacológico de la Enfermedad de Cushing, expresada en el porcentaje de mejoría clínica, disminución de la concentración de cortisol y disminución del tamaño del tumor; esperanza de vida promedio expresada en días y porcentaje de recidiva**31**

Tabla Nro. 2: Efectos adversos reportados en perros y humanos, porcentaje de presentación en perros y contraindicaciones e interacciones medicamentos de fármacos usados en la terapia médica de la Enfermedad de Cushing.....**32**

ÍNDICE DE FIGURAS

Figura Nro. 1: Algoritmo para el tratamiento médico de la Enfermedad de Cushing en caninos, considerando la presencia de enfermedades concomitantes al momento del diagnóstico y aquellas ante las cuales esté contraindicado el uso determinados fármacos**36**

RESUMEN EJECUTIVO

El hiperadrenocorticismo dependiente de hipófisis o Enfermedad de Cushing en caninos, es una enfermedad endocrina que afecta a perros de mediana a avanzada edad y que es consecuencia de la cronicidad de niveles excesivos de cortisol producidos por la corteza adrenal. Se produce por una hiperestimulación de la glándula, comandada por una hipersecreción de ACTH a nivel hipofisiario. Estos pacientes habitualmente padecen comorbilidades debido a patologías de mayor frecuencia en canes seniles y/o a las complicaciones del hipercortisolismo. El tratamiento más ampliamente aceptado es el farmacológico, que tradicionalmente buscó disminuir los niveles de cortisol producidos en la glándula adrenal sin controlar el tamaño del tumor, con los riesgos de daño cerebral que ello implica. En esta línea, la farmacoterapia aún vigente es el mitotano, trilostano y ketoconazol, siendo el trilostano el que presenta un mayor uso debido a que proporciona una esperanza de vida, al menos igual al mitotano, y una menor prevalencia de efectos adversos. Adicional a esta opción terapéutica, en los últimos 10 años la investigación científica ha buscado fármacos que actúen a nivel central y que controlen tanto el tamaño del tumor como los niveles de cortisol. De este modo se intenta mejorar el pronóstico aumentando la sobrevida, disminuyendo la presentación de efectos adversos y la probabilidad de presentar signos neurológicos. Es así como actualmente existen estudios que proponen el uso de ácido retinoico, cabergolina y pasireotida, la cual además ha sido estudiada conjuntamente al uso de fármacos de acción adrenal. Estas drogas si bien requerirán de mayores estudios en el área, debido a la baja presentación de efectos adversos en perros y los prometedores resultados obtenidos, se vuelven una opción terapéutica a considerar. Finalmente, de acuerdo con la información recopilada en este trabajo sobre cada droga, respecto a sus pros y contras, se propone un algoritmo de tratamiento para la Enfermedad de Cushing, que involucre la presencia de comorbilidades y que sirva de orientación a la hora de decidir un tratamiento médico. Éste debe incluir la instrucción del propietario respecto a riesgos de la terapia y debe considerar que, ante la inexperiencia y conocimiento limitado de cada droga, el tratamiento debe ser prudente en términos de dosis y monitoreo de un paciente crónico.

Palabras clave: hiperadrenocorticismo dependiente de hipófisis, Enfermedad de Cushing, canino, tratamiento médico, comorbilidades.

SUMMARY

Canine pituitary dependent hyperadrenocorticism or Cushing's disease is an endocrine disorder of the middle-aged or older dogs. It is consequence of the excessive levels of cortisol produced chronically by adrenal cortex. It is produced because of the gland hyperstimulation, commanded by an hypersecretion of ACTH by pituitary gland. These patients frequently suffer comorbidities due to other pathologies, presented mostly in older dogs or by complications of hypercortisolism. The most widely accepted treatment for Cushing's disease is the pharmacological, which traditionally sought to reduce the levels of cortisol produced in the adrenal gland without controlling the size of the tumor, with the risks of brain damage involved. In this line, pharmacotherapy still in use is mitotane, trilostane and ketoconazole, being trilostane the one that presents a greater use because it provides a life expectancy, at least equal to mitotane, and a lower prevalence of adverse effects. In addition to this therapeutic option, in the last 10 years, scientific researching sought to medications which acts at pituitary level and that are able to control both, tumor size and cortisol levels. In this way, researchers are trying to improve the prognosis, increase the survival, reduce the presentation of adverse effects and the probability of presenting neurological signs. This is how there are currently studies that propose the use of retinoic acid, cabergoline and pasireotide. In the case of pasireotide it has also been studied concomitantly with the use of adrenal action drugs. This line of treatment although it will require more studies in the area, due to the low occurrence of adverse effects in dogs and the promising results obtained, they become a therapeutic option to consider. Finally, according to the information collected in this work about each drug, a treatment algorithm for Cushing's disease is proposed, which involves the presence of comorbidities and serves as a guide when deciding on a medical treatment. This should include the instruction of the owner regarding risks of the therapy and should consider the inexperience and limited knowledge of each drug, for which treatment should be prudent in terms of dose and monitoring of a chronic patient.

Keywords: pituitary dependent hyperadrenocorticism, Cushing's disease, canine, medical treatment, comorbidities.

INTRODUCCIÓN

El hiperadrenocorticismismo (HAC) es un trastorno endocrino en el cual existe una elevación patológica y crónica de cortisol plasmático secretado por la corteza adrenal. Esta alteración puede o no ser dependiente de una secreción inapropiada de corticotropina (ACTH), estimándose que el 80-85% de los casos de HAC espontáneo es secundario a una liberación hipofisiaria excesiva de ésta, denominándose Enfermedad de Cushing (Behrend, 2015). Se presenta habitualmente en perros de mediana a avanzada edad, y el síndrome que genera se basa en los cambios clínicos y bioquímicos productos de la exposición crónica a niveles excesivos de glucocorticoides, que derivan en un efecto deletéreo en la salud y calidad de vida. A la fecha, se han descrito como opciones terapéuticas: cirugía, radioterapia y el tratamiento médico, siendo este último el más frecuentemente utilizado y la única opción disponible a nivel nacional.

Esta endocrinopatía es una de las más comunes y la prevalencia descrita en estudios extranjeros varía entre 0,1 a 0,3% aproximadamente (O'Neill *et al.*, 2016). En Chile, no existen mayores datos estadísticos, sin embargo, se cuenta con dos estudios de casos realizados en el Hospital Clínico Veterinario de la Universidad de Chile, sede Bilbao, donde en primera instancia se encuentra un 0,18% de prevalencia de la enfermedad y en una segunda publicación, se ubica a esta patología como la segunda endocrinopatía con mayor incidencia (Cavieres, 2015; González y Serrano, 2017). Se puede deducir que estas cifras podrían ir en aumento al considerar crecientes herramientas diagnósticas sumadas al papel actual del perro en la dinámica familiar, donde progresivamente es provisto de mayores cuidados veterinarios (Fortney, 2004).

En consecuencia, es cada vez más habitual el diagnóstico de enfermedades endocrinas, disminuye la brecha de casos subdiagnosticados y se torna indispensable el conocimiento actualizado que ofrezca una mejor calidad de vida a los pacientes. En la búsqueda de dicho propósito, la presente monografía realiza una revisión de las terapias médicas descritas actualmente para el hiperadrenocorticismismo dependiente de pituitaria (HDP), que permita proponer un protocolo de tratamiento actualizado, pudiendo servir de guía a la hora de enfrentar esta patología y ofreciendo así una mejor preparación a Médicos Veterinarios clínicos para responder a los requerimientos actuales y futuros.

OBJETIVO GENERAL

El objetivo general del presente trabajo es describir las opciones médicas actuales para el tratamiento de hiperadrenocorticismismo de origen hipofisiario en perros, que sea útil en la actualización del conocimiento y su uso práctico en la clínica diaria a nivel nacional.

OBJETIVOS ESPECÍFICOS

1. Revisar los aspectos generales del Síndrome de Cushing en perros y los tratamientos médicos descritos a la fecha.
2. Comparar los diferentes fármacos descritos en función de sus beneficios y desventajas.
3. Elaborar un protocolo de tratamiento para el hiperadrenocorticismismo dependiente de hipófisis en perros.

MATERIALES Y MÉTODOS

1. Materiales

Para realizar el presente trabajo se consideró como información apropiada aquella proveniente de revistas científicas relacionadas a las Ciencias de la Salud, publicadas desde el año 2007 en adelante. En el caso de libros, no se consideró un límite de tiempo al incluir antecedentes históricos, que aún son considerados como base en los ensayos científicos actuales.

2. Métodos

2.1. Desarrollo de la revisión bibliográfica.

- **Recopilación de la información:** las fuentes físicas se obtuvieron de los libros disponibles en la biblioteca de la Facultad de Ciencias Veterinarias y Pecuarias de la Universidad de Chile u otras. En el caso de los recursos electrónicos, se recopilaron a través de los siguientes motores de búsqueda: PubMed, ScienceDirect, Google Académico, Wiley Online Library y Revistas Electrónica de la A a la Z. Se consideraron los primeros 100 resultados de cada búsqueda en orden de relevancia. En el caso de Revistas Electrónicas de la A a la Z, se revisaron y consideraron aquellas relacionadas a las Ciencias de la Salud.
- **Organización de la información:** se separó la información en los tres siguientes puntos: Fisiología del eje hipotálamo-hipófisis adrenal, Fisiopatología del hiperadrenocorticismo dependiente de hipófisis y Tratamiento médico del hiperadrenocorticismo dependiente de hipófisis.

2.2. Síntesis de la información: En base a la información recopilada, se generaron tablas comparativas con los fármacos descritos en términos de efectividad, esperanza de vida, recidiva, efectos adversos, contraindicaciones e interacciones medicamentosas.

2.3. Elaboración de un protocolo: se analizaron las recomendaciones de diversos autores estudiados en la revisión y se propuso un protocolo de tratamiento médico que consideró la presencia de comorbilidades.

REVISIÓN BIBLIOGRÁFICA

I. Fisiología del eje Hipotálamo-Hipófisis-Adrenal (HHA)

Los sistemas nervioso y endocrino coordinan el funcionamiento de diversos órganos vitales, encontrándose ambos funcionalmente integrados. Uno de los grandes centros que genera el puente de conexión entre ellos es el hipotálamo, donde por medio de hormonas que utilizan el sistema venoso porta hipotálamo-hipofisario o directamente a través de vías nerviosas, se estimula la hipófisis. Las hormonas hipotalámicas que regulan la secreción hormonal de la hipófisis se denominan hipofisiotrópicas (Eiler, 2004). Aquella que participa en el eje HHA es la hormona liberadora de corticotropina (CRH), la cual tiene como células blanco los corticotropos hipofisarios, estimulados por la CRH para secretar ACTH, la que a su vez, por vía sanguínea llega a la corteza adrenal donde cumple su función primaria de estimular la producción de glucocorticoides (Eiler, 2004; Greco y Stabenfeldt, 2014).

La adenohipófisis es la zona de la glándula pituitaria secretora de ACTH, se encuentra formada por la *pars distalis*, *pars intermedia* y *pars tuberalis*. La *pars distalis* constituye dos tercios de la adenohipófisis y es dónde se encuentran las células corticotropas secretoras de corticotropina y péptidos relacionados. Por su parte, la *pars intermedia* es menos del 5% de la adenohipófisis y sus células secretan la hormona estimulante de melanocitos y pequeñas cantidades de ACTH (Eiler, 2004; Rijnberk, 2012; Reusch, 2015). La CRH estimula tanto a la *pars distalis* como a la *pars intermedia*, sin embargo, en el caso de esta última también existe regulación tónica positiva a través de serotonina y un efecto tónico negativo ejercido por la dopamina (Behrend, 2015).

La secreción de corticotropina es episódica y pulsátil, tanto en animales sanos como con HAC, modificándose además por el estrés. El cual resulta de estímulos físicos o psicológicos que representen una amenaza para el individuo. Sus efectos hormonales son mediados por el Sistema Nervioso Central y modifican las concentraciones de glucocorticoides plasmáticos de manera proporcional a la intensidad del estímulo. El cortisol, denominada hormona del estrés, busca mantener la homeostasis a través de diversos mecanismos: tiene poder inmunosupresor, antiinflamatorio, interfiere en el metabolismo de los carbohidratos, lípidos y proteínas, e induce modificaciones en las concentraciones de minerales (Eiler, 2004; Greco y Stabenfeldt, 2014; Behrend, 2015).

El eje se regula a través de la retroalimentación negativa producida por los glucocorticoides a nivel hipotalámico e hipofisiario, inhibiendo la secreción de CRH y ACTH, respectivamente. A este mecanismo se le denomina retroalimentación de ciclo largo, existiendo además aquella de ciclo corto basada en la inhibición ejercida por la corticotropina a nivel hipotalámico. Cabe mencionar, que si bien la glándula adrenal secreta variadas hormonas, los glucocorticoides son los únicos controlados directamente por la secreción de ACTH, por ende, una alteración en la secreción de esta hormona va a incidir directamente en los niveles plasmáticos de glucocorticoides (Eiler, 2004; Greco y Stabenfeldt, 2014).

II. Fisiopatología del hiperadrenocorticismismo dependiente de hipófisis

El hiperadrenocorticismismo dependiente de hipófisis se describió por primera vez en 1939, siete años después de ser descrito en humanos. Esta patología comúnmente es el resultado de una excesiva liberación de ACTH, consecuencia principalmente de tumores pituitarios y producto de lo cual se pierde la retroalimentación negativa del cortisol, tanto a nivel de hipófisis como de hipotálamo (Spearman y Little, 1978; Behrend, 2015). La naturaleza de dichos tumores corticotropos es, en la gran mayoría de los casos, un adenoma, siendo rara la presentación de carcinomas, que si bien se han descrito, son endocrinológicamente inactivos y no cursarían con la Enfermedad de Cushing (Puente, 2003; Capen, 2007; Gestier *et al.*, 2012; Behrend, 2015).

Respecto a la ubicación y clasificación del tumor, se estima que aproximadamente un 71% se localiza en la *pars distalis* y los restantes en la *pars intermedia* (Peterson *et al.*, 1982). Los adenomas se dividen en micro y macroadenomas dependiendo de su tamaño, clasificando a aquellos menores a 10 mm de diámetro como micro mientras que aquellos mayores a 10 mm son denominados macroadenomas (Theon y Feldman, 1998). Estos últimos son los encontrados con menor frecuencia, alcanzando el 30% aproximadamente de los tumores que generan HDP (Theon y Feldman, 1998; Wood *et al.*, 2007). Cabe mencionar que, en algunos estudios publicados en la última década, se clasifican los tumores hipofisarios utilizando la categoría de intra-selares ($\leq 5,5\text{mm}$) y extra-selares ($\geq 5,5\text{mm}$) (Castillo *et al.*, 2008; Castillo *et al.*, 2009; Gallelli *et al.*, 2010).

Síndrome de Cushing

La elevación crónica y patológica de cortisol produce cambios físicos y bioquímicos que en su conjunto se denominan Síndrome de Cushing. Esta alteración normalmente afecta a pacientes de mediana a avanzada edad, sin predisposición sexual y si bien se presenta en perros de todas las razas y tallas, se ha probado una predisposición genética en Poodles, Bóxers y Dachshunds, y una tendencia del HDP a presentarse en perros menores de 20 kilogramos (Behrend, 2015). Los signos clínicos y alteraciones en exámenes de laboratorio varían notablemente entre individuos, sin embargo, a continuación se mencionarán los descritos frecuentemente en la literatura.

Signos clínicos: usualmente los signos progresan lentamente siendo los más comúnmente reportados por los dueños la poliuria, polidipsia, polifagia, letargia, debilidad, jadeo, distensión abdominal y problemas dermatológicos. En el examen físico los hallazgos más comunes encontrados son distensión abdominal, jadeo, obesidad troncal, alopecia simétrica bilateral, hiperpigmentación, pioderma, comedones, hepatomegalia, debilidad muscular e hipertensión sistémica. Algunas otras alteraciones menos comunes e inusuales descritas son anestro prolongado, testículos disminuidos de tamaño, tromboembolismo, ruptura de ligamento, parálisis del nervio facial, pseudomiotonía, calcificación ectópica, fragilidad capilar, Síndrome de degeneración de retina adquirida súbita, ceguera y signos neurológicos (Herrtage, 2012; Behrend *et al.*, 2013; Behrend, 2015).

Alteraciones en exámenes de laboratorio: en los exámenes sanguíneos bioquímicos las alteraciones más frecuentes son un aumento enzimático de la Fosfatasa Alcalina (FA), Alanino Aminotransferasa (ALT) y Gama Glutamil Transpeptidasa (GGT), hiperlipidemia, moderada hiperglicemia y nitrógeno ureico sanguíneo bajo el rango de referencia, mientras que en el hemograma se puede observar leucograma del estrés, trombocitosis y policitemia. En el caso del urianálisis se puede encontrar hipostenuria, proteinuria e infecciones del tracto urinario (Behrend *et al.*, 2013; Behrend, 2015).

Comorbilidades: los pacientes con hiperadrenocorticismos pueden padecer otras enfermedades concomitantes al momento del diagnóstico o pueden surgir espontáneamente durante el tratamiento de HDP. Sin embargo, estas complicaciones también pueden aparecer predisuestas por el hipercortisolismo y desaparecen una vez compensada la patología o, en

su defecto, no ceden con la terapia de HAC y deben ser tratadas de forma conjunta y crónica. Algunas de las más relevantes se revisarán a continuación:

➤ **Diabetes Mellitus (DM):** los glucocorticoides tienen un efecto antagonista de la insulina, aumentando la gluconeogénesis hepática y disminuyendo la utilización de glucosa periférica (Behrend, 2015). Diversas publicaciones describen la presencia de DM en pacientes con Enfermedad de Cushing. Lien y Huang el año 2008 en un estudio retrospectivo describieron una prevalencia de 23% de DM, cifra superior a la descrita más recientemente por Miceli y colaboradores, donde estudiaron 235 pacientes con HAC, encontrando que un 13,61% presentaban ambas patologías (Miceli *et al.*, 2017). En dicho estudio, se encontró que las hembras no esterilizadas y aquellos pacientes con un ratio cortisol/creatinina $>100 \times 10^{-6}$ presentaban mayor riesgo de desarrollar DM y que la comorbilidad de ambas patologías reducía la esperanza de vida. Sin embargo, este resultado se contrapone a otro estudio donde no se encontró que las comorbilidades redujeran la sobrevida (Fracassi *et al.*, 2014).

➤ **Hipotiroidismo:** se ha documentado que los glucocorticoides afectan el eje hipotálamo-hipófisis-tiroideo, afectando las concentraciones de tiroxina y hormona estimulante de tiroides (TSH). El hipercortisolismo puede afectar la unión de la hormona tiroidea a proteínas plasmáticas, aumentar el metabolismo de la hormona tiroidea, disminuir la deionización periférica de tiroxina a triyodotironina y suprimir la secreción de TSH (Kenefick y Neiger, 2008; Behrend, 2015). Por tanto, es habitual observar pacientes con HAC y hormonas tiroideas disminuidas. En un estudio se reportó que un 7% de los pacientes diagnosticados con HDP padecían hipotiroidismo, condición que no se asociaba a una reducción en la esperanza de vida (Fracassi *et al.*, 2014).

➤ **Hipertensión:** se ha reportado en distintos estudios que el HAC causa hipertensión secundaria. Los mecanismos por los cuales se genera no están bien entendidos, pero se postula que pueden estar involucrados un aumento de la reactividad vascular a la norepinefrina, un aumento en la secreción de aldosterona y la activación del sistema endotelina (Reusch, 2010). La prevalencia de los pacientes con HAC que cursan con hipertensión va de 20 a 80% dependiendo del estudio y puede persistir la alteración aun controlando la enfermedad primaria (Reusch, 2010; Acierno *et al.*, 2018). En relación con

lo anterior, otra complicación habitual encontrada en pacientes con HAC es proteinuria, esta condición en conjunto con la hipertensión son factores que pueden influir en el desarrollo y progreso de una enfermedad renal crónica. La proteinuria es frecuentemente causada por la hipertensión o por infecciones del tracto urinario (ITU), por lo cual ante su hallazgo deben evaluarse estas posibilidades (Reine, 2012). Finalmente, un estudio del año 2007 estimó que el 50% de caninos con HDP padecían daño glomerular al momento del diagnóstico y que éste no lograba remitir con la terapia (Martiarena *et al.*, 2007). En la misma línea, se ha estudiado que la urea y creatinina sérica aumentarían luego de la terapia de HDP, pero se mantendrían dentro del rango normal, mientras que la proteinuria revertiría en la mayoría de los casos (Smets *et al.*, 2012).

III. Tratamiento médico del hiperadrenocorticismos dependiente de hipófisis

Desde los primeros reportes de la Enfermedad de Cushing en caninos a la fecha, se han sugerido diversos tratamientos. En primera instancia, se describió la opción quirúrgica de hipofisectomía transesfenoidal, menos popular en la actualidad ya que presenta un porcentaje de recidiva de un 25-27% y su disponibilidad se encuentra sólo en algunos países del mundo (Björn, 2001; Van Rijn *et al.*, 2016). Posteriormente apareció el uso de farmacoterapia y radioterapia, esta última ha sido recomendada en macroadenomas, donde controla el tamaño del tumor, pero no necesariamente la alteración endocrinológica, por tanto, en muchas ocasiones se da en conjunto con terapia médica (Fornel *et al.*, 2007).

En consecuencia, es la farmacoterapia la más utilizada. Respecto a ella, el mitotano fue una de las primeras drogas propuestas como tratamiento en 1973 por Schechter y colaboradores. Luego de ello y casi treinta años más tarde, Peterson lo refiere como una de las terapias más efectivas y más comúnmente utilizadas en el Síndrome de Cushing (Peterson, 2001). Un año después se describe el uso del trilostano como tratamiento en 78 perros con HAC dependiente de hipófisis, ya existiendo un reporte preliminar en 1998, que sugería su utilización en caninos (Hurley *et al.*, 1998; Neiger *et al.*, 2002). Es así como hasta el año 2006 las opciones médicas se basaban en controlar los niveles de glucocorticoides producidos por la corteza adrenal sin controlar el tamaño del tumor y es cuando aparecen estudios proponiendo el uso de fármacos que actuaban a nivel hipofisiario como es el caso del ácido retinoico. Desde ahí se ha continuado la investigación en esta línea, proponiendo incluso la evaluación de la

eficacia de ciertas drogas usadas en caninos, como modelo para el potencial uso en humanos (De Bruin *et al.*, 2009).

Respecto a la instauración de una terapia, aún no se ha definido con claridad si el tratamiento aumenta la esperanza de vida, pero existe el consenso de que mejora la calidad de ésta. Sin embargo, se sugiere que no todos los pacientes que den positivo a alguna prueba diagnóstica de HAC dependiente de hipófisis, debiesen ser tratados. Las recomendaciones apuntan a evaluar la instauración de una terapia médica a la luz de la calidad de vida del paciente, sus signos clínicos y aspectos relevantes tales como la presencia de proteinuria, enfermedades recurrentes del tracto urinario, diabetes mellitus, hipertensión, pérdida severa de masa muscular, signos neurológicos y/o calcinosis cutis. En dichos casos, se torna imprescindible la instauración de una terapia médica, considerando siempre que esta patología pudiese estar enmascarando otras que eventualmente podrían aparecer con la terapia, tales como atopia o enfermedades articulares degenerativas (Reine, 2012; Behrend, 2015).

i. Fármacos usados para el tratamiento de HDP

Se agruparán los fármacos en aquellos de acción adrenal y aquellos de acción hipofisiaria, describiéndolos en sus respectivos grupos en el orden temporal en que fueron primeramente descritos, iniciando por aquellos previos al año 2007. La frecuencia de administración de los fármacos será denominada de acuerdo con las siguientes abreviaciones del latín usadas en farmacoterapia: una vez al día (SID), dos veces al día (BID) y tres veces al día (TID).

1. Fármacos de acción adrenal

1.1. Mitotano

- a) Farmacodinamia:** el metabolito activo del mitotano se une y destruye a la mitocondria causando un efecto citotóxico sobre la corteza adrenal, provocando necrosis o atrofia de la zona reticular y fascicular, las cuales son más sensible a su efecto (Church, 2008). Sin embargo, también afecta en menor medida a la zona glomerular, productora de aldosterona y por mecanismos que aún no se tienen claros, afecta la biosíntesis de esteroides (Reine, 2012).

- b) Farmacocinética:** es liposoluble y tiene baja biodisponibilidad, por tanto, se recomienda administrarlo con comidas. El peak de concentración plasmática lo alcanza a las 4 horas, con una vida media de eliminación de 1 a 2 horas (Church, 2008). Se distribuye a través de todo el cuerpo y se almacena principalmente en los adipocitos. Es metabolizado por el citocromo P450 en el hígado, eliminándose a través de los ácidos biliares y la orina (Reine, 2012).
- c) Indicaciones y dosis:** se han descrito dos protocolos de administración de mitotano, el primero busca la destrucción selectiva de la corteza adrenal (PS) y consta de dos etapas donde se utilizan distintas dosis de la droga: inducción y de mantenimiento. En la primera etapa es más probable la presentación de efectos adversos y típicamente dura entre 5 a 14 días, aunque se ha registrado una duración hasta de 65 días, con una dosis de 25-50 mg/kg/día, idealmente en una frecuencia BID con comidas. La dosis cambia a la de mantenimiento cuando se aprecia una mejoría clínica y el test de estimulación con ACTH arroja el cortisol pre y post-estimulación en el rango de 0,9/1 a 4,5/5,4 ug/dL o ligeramente sobre éste si la respuesta clínica es buena. La prueba se debe realizar si el paciente presenta vómitos o diarrea, se vuelve apático, la ingesta de agua disminuye a <60 ml/kg/día o entre los 8 a 14 días, dependiendo del autor, ante la ausencia de cualquiera de estos signos. En el caso de encontrar valores de cortisol sobre lo esperado, el paciente debe monitorearse semanalmente hasta lograr el control buscado. De existir un paciente con buena respuesta clínica y cortisol post estimulación con ACTH ligeramente sobre el límite superior, se puede cambiar a la dosis de mantenimiento. Ésta corresponde a la dosis diaria dividida a través de la semana en 3 tomas (Reine, 2012; Behrend, 2015; Papich, 2016; Zini y Berlanda, 2018).

El segundo protocolo es no selectivo (PNS) y busca la destrucción completa de la corteza adrenal, administrando una dosis de mitotano de 50-75 mg/kg/día (hasta 100 mg/kg/día en razas pequeñas), con una

frecuencia BID o TID, por un periodo de 25 días. En este caso es necesaria la suplementación permanente tanto con glucocorticoides como mineralocorticoides desde el tercer día de tratamiento, administrando prednisona 2 mg/kg/día, fludrocortisona 0,0125 mg/kg/día y cloruro de sodio 0,1 mg/kg/día (Church, 2008; Reine, 2012; Behrend, 2015). Al mes de tratamiento se debe ajustar la dosis de prednisona a 0,5-1 mg/kg/día, previa prueba de estimulación con ACTH (Clemente *et al.*, 2007; Church, 2008). Este protocolo se ha recomendado en el caso de pacientes con HAC y diabetes mellitus concomitante, para destruir por completo la corteza adrenal, disminuyendo la posibilidad de recidiva (Reine, 2012).

Finalmente, se recomienda que frente a situaciones estresantes tales como enfermedad, trauma, cirugía u otros se suplemente con prednisona $\geq 0,2$ mg/kg dependiendo de la necesidad (Behrend, 2015).

- d) Efectividad y tiempo de sobrevida:** con el PS se ha descrito una efectividad del 83% en la resolución completa de signos clínicos y niveles de cortisol y un promedio de sobrevida de 708 días. Así mismo se describe una recidiva durante el primer año de tratamiento que llega al 50% (Barker *et al.*, 2005; Reine, 2012). En el caso del PNS se ha descrito una efectividad en el control de los signos clínicos del 89% a los 3 meses de tratamiento con un tiempo medio de sobrevida de 720 días (Clemente *et al.*, 2007). En este caso, la remisión completa del HAC se ha visto en el 10% de los pacientes, con 29-40% de recidiva (Clemente *et al.*, 2007; Church, 2008; Reine, 2012).
- e) Efectos adversos:** en el PS la presentación de efectos adversos durante la fase de inducción y mantenimiento alcanza el 25 y 33%, respectivamente, mientras que en el PNS se registran entre un 24 a 31% (Clemente *et al.*, 2007; Behrend, 2015). Los efectos adversos más comunes son gastrointestinales tales como vómito, diarrea y náusea. Éstos se presentan rápidamente luego de la administración y pueden disminuir luego de una breve interrupción de la terapia y de la división de la dosis diaria, en al

menos dos tomas al día administradas en conjunto con las comidas. Dichos signos clínicos también pueden presentarse como consecuencia de hipoadrenocorticismo, reportado como un efecto adverso permanente o transitorio de la administración de mitotano y cuya génesis no está claro si depende directamente de la dosis del producto (Church, 2008; Çolakoglu *et al.*, 2014). En este caso, también pueden verse signos como anorexia, debilidad y ataxia, entre los más comunes. Cabe mencionar que en un estudio del año 2014 se determinó que el 78% de los pacientes tratados con mitotano (PS) cursaban con hipoaldosteronismo, no encontrándose una relación significativa entre las concentraciones de electrolitos y de aldosterona (Reid *et al.*, 2014). Respecto a la presentación de efectos adversos gastrointestinales, la forma certera de diferenciar su génesis es a través de una prueba de estimulación con ACTH, que de arrojar como resultado hipocortisolismo, requerirá que el paciente sea suplementado con prednisona por el tiempo necesario (Reine, 2012).

Finalmente, también se han descrito cambios de comportamiento, parálisis del nervio facial, presión en la cabeza, ceguera y hepatotoxicidad, mientras que el efecto adverso más grave reportado en el PNS es un 12% de pacientes que han muerto durante la terapia (Church, 2008; Reine, 2012; Behrend, 2015; Papich, 2016). Respecto a la ficha técnica del fármaco de uso humano, los efectos adversos más graves descritos en estudios científicos son crisis adrenal, neurotoxicidad (sedación, letargia, vértigo), quistes ováricos y toxicidad embrio-fetal. Adicionalmente, en algunos individuos se ha reportado anorexia, náusea, vómito, diarrea, depresión, mareo, erupción cutánea, neutropenia, retardo en el crecimiento, hipotiroidismo, confusión, dolor de cabeza, ataxia, deficiencia mental, debilidad, disartria, trastornos oculares (maculopatía, visión borrosa, diplopía, opacidad del lente, retinopatía), hepatitis, ginecomastia, hiperlipidemia, tiempo de sangrado aumentado, trastornos urinarios (cistitis hemorrágica, hematuria, albuminuria), hipertensión, hipotensión ortostática, sofocos, dolor generalizado y fiebre. Cabe

mencionar que en el Sistema de Reporte de Efectos Adversos (FAERS) de la Administración de Alimentos y Medicamentos de Estados Unidos (FDA) un 83% de los casos de efectos adversos registrados se consideró serio, incluida la muerte del paciente (Bristol-Myers Squibb, 2017; FDA, 2018a).

- f) Contraindicaciones e interacciones medicamentosas:** se debe descontinuar en caso de observar signos de enfermedad hepática (Papich, 2016). De acuerdo con la información en humanos, está contraindicado en preñez, lactancia y en hipersensibilidad al principio activo (Bristol-Myers Squibb, 2017). Respecto a las interacciones, cualquier fármaco que active el sistema microsomal acelera el metabolismo del mitotano. Adicionalmente, éste por sí mismo activa dicho sistema y en consecuencia, puede acelerar el metabolismo de drogas tales como barbitúricos y warfarínicos (Church, 2008). Finalmente, se ha reportado que la espirolactona bloquea el efecto del mitotano y que en pacientes diabéticos se disminuyen los requerimientos de insulina (Church, 2008).
- g) Monitoreo de la terapia:** en el PS, durante la fase de inducción se debe informar al propietario del paciente los signos de alerta ante los cuales éste debe ser evaluado (vómitos, diarrea, anorexia, debilidad) para minimizar la posibilidad de presentar hipoadrenocorticismismo (Reine, 2012). Los controles deben realizarse entre los 8 a 14 días de iniciada la medicación y luego, cada 3 a 5 días hasta lograr la meta terapéutica, es decir, niveles de cortisol pre y post estimulación con ACTH en 1 a 5 ug/dL (Reine, 2012; Behrend, 2015).

Una vez instaurada la dosis de mantenimiento, se debe realizar una prueba de estimulación con ACTH al mes. Si el resultado supera el rango de control esperado, se puede realizar una reinducción o subir la dosis semanal en un 25% y reevaluar al siguiente mes. Finalmente, durante toda la vida del paciente, es necesario controlarlo cada 3 a 6 meses realizando pruebas de estimulación con ACTH, perfiles bioquímicos y urianálisis con

urocultivo, prestando especial atención a la FA y la presencia de proteinuria o ITU (Reine, 2012).

Independiente de la etapa del tratamiento, los dueños deben disponer de prednisona/prednisolona (0,3-1 mg/kg/día) en caso de que el paciente empiece con vómitos profusos, diarrea, debilidad, inapetencia o ataxia, hasta que cuente con atención veterinaria y deben ser evaluados a través de una prueba de estimulación con ACTH para medir cortisol, electrolitos e idealmente aldosterona (Reine, 2012; Behrend, 2015). Existe una tendencia donde en conjunto con la administración de la dosis de carga se administra prednisona o prednisolona en dosis de 0,15 – 0,25 mg/kg/día para minimizar la aparición de efectos adversos, sin embargo, esta medida tiene el inconveniente de enmascarar los signos clínicos de efectividad del tratamiento (disminución del apetito, poliuria y polidipsia). En el caso de esta suplementación y en cualquiera en que se administre prednisona/prednisolona, el glucocorticoide debe ser suspendido 12 a 24 horas previo a las pruebas de estimulación con ACTH controles (Behrend, 2015).

En el caso de recidiva, una vez que aparecen los signos clínicos, se debe confirmar el descontrol de la enfermedad a través de exámenes de laboratorio. Si el cortisol post-estimulación con ACTH está ligeramente elevado (5,4-9,1ug/dL), la dosis de mantenimiento se debe incrementar en un 25%, mientras que en el caso del cortisol moderadamente a muy aumentado (>9,1ug/dL), se debe administrar una nueva dosis de inducción y una vez controlado, la dosis de mantención se debe incrementar en un 30 a 50%, realizando el primer control al mes de la nueva dosis de mantención (Reine, 2012; Behrend, 2015).

Si el protocolo que se usa es no selectivo y durante los 25 días el paciente disminuye su apetito de manera significativa, se debe suspender la dosis diaria hasta que retome su apetito normal y entonces, reiniciar la medicación dividiendo la dosis diaria en más tomas, administradas en

conjunto con las comidas (Reine, 2012). Adicionalmente, los dueños deben disponer de glucocorticoides y mineralocorticoides inyectables en caso de que se pierdan dos dosis seguidas de terapia de reemplazo (Church, 2008; Reine, 2012). Los controles se deben realizar al mes, 3 meses y cada 6 meses durante el resto de la vida del paciente (Clemente *et al.*, 2007; Church, 2008).

h) Presencia de comorbilidades:

- **Diabetes Mellitus:** la dosis de inducción de mitotano recomendada en pacientes diabéticos es 25 mg/kg una vez al día. Adicional a lo cual se recomienda el uso de prednisona/prednisolona en dosis de 0,4 mg/kg/día para evitar la hipoglicemia (Behrend, 2015). En caso de que el diagnóstico de ambas patologías sea conjunto, deben usarse dosis bajas de insulina hasta tener compensada la Enfermedad de Cushing, ya que el mitotano baja los requerimientos de ésta. En un estudio de hace unos años, se describió que 8 de 11 pacientes con ambas patologías bajaron sus requerimientos de insulina en un 63% promedio, luego de la terapia con mitotano (Peterson *et al.*, 1981).
- **Hipertensión:** los pacientes hipertensos pueden mostrar mejorías en la presión arterial entre los 3 a 6 meses de empezada la terapia. Sin embargo, no remite en todos ellos y en dichos casos es necesario tratarlos concomitantemente (Behrend, 2015).

1.2. Ketoconazol

- a) **Farmacodinamia:** el ketoconazol es un derivado del imidazol, que inhibe la síntesis de hormonas esteroidales tanto de origen gonadal como adrenal. Esta inhibición en la corteza adrenal la efectúa interfiriendo con la actividad de las enzimas del citocromo P450, disminuyendo de este modo las concentraciones de testosterona y cortisol, sin afectar las de mineralocorticoides (Lien y Huang, 2008; Mayer *et al.*, 2008; Behrend, 2015).

- b) Farmacocinética:** su absorción mejora en ambiente ácido, aunque se recomiende su administración con comidas. La biodisponibilidad oral se ha reportado muy variable, entre un 4 a 89%, mientras que su metabolismo es hepático y su eliminación es a través de heces por vía biliar (Church, 2008).
- c) Indicaciones y dosis:** se han reportado dosis para el tratamiento de HDP que van desde 5 a 25 mg/kg SID o BID durante toda la vida del paciente, con una dosis media de 12,5 mg/kg BID (Lien y Huang, 2008). Se sugiere administrar el fármaco con comidas para disminuir la presentación de efectos adversos gastrointestinales (Mayer *et al.*, 2008).
- d) Efectividad y tiempo de sobrevida:** se considera efectivo en un 50-75% de los casos y de acuerdo con la experiencia de clínicos, su efectividad iría de poco menos de un 25% a un 100% (Church, 2008; Behrend, 2015). Excepcionalmente, en un estudio retrospectivo se reportó una mejoría clínica de 90%, que se evidencia a los dos primeros meses de tratamiento. Los valores de cortisol plasmático posterior a la prueba de estimulación con ACTH entraron en el rango de referencia en el 69% de los pacientes y respecto a los valores de enzimas hepáticas, se observó que llegaron a valores normales en un poco más de la mitad de los individuos que presentaban alteraciones previas al tratamiento (Lien y Huang, 2008).

Se describe que en la medida que los pacientes se mantengan con una dosis estable de ketoconazol por el resto de sus vidas, el 83% se mantiene compensado respecto a signos clínicos, enzimas hepáticas y niveles plasmáticos de cortisol post estimulación con ACTH. Cabe mencionar, que durante el tratamiento se ha visto un aumento en los niveles de ACTH plasmática (Lien y Huang, 2008).

El promedio de sobrevivencia se ha descrito en 1,8 -2,2 años, con rangos que irían entre 2 a 61 meses, sin encontrar evidencia de que el tiempo de sobrevida pudiese asociarse negativamente a la presentación de efectos adversos. Sin embargo, sí se encontró esta relación negativa al relacionarla

con la edad del paciente al momento del diagnóstico (Castillo *et al.*, 2008; Lien y Huang, 2008).

- e) **Efectos adversos:** se describe la presentación de efectos adversos en una frecuencia de 15 a 67%. Entre los más comunes se presenta anorexia, vómito y diarrea. Sin embargo, son pasajeros en la mayoría de los pacientes y se reducen al administrar el medicamento con comidas o al reducir la dosis en un 25% por un par de días (Lien y Huang, 2008; Mayer *et al.*, 2008). Además, se ha descrito hepatotoxicidad, letargia, prurito, eritema, ataxia, poliuria, polidipsia, trombocitopenia y raramente, cambios de color del pelaje y cataratas. Respecto a la presentación de hepatotoxicidad, dependiendo de la fuente, se cree que podría estar o no relacionada con la dosis (Church, 2008; Lien y Huang, 2008; Mayer *et al.*, 2008; Papich, 2016).

En el estudio de Mayer y colaboradores, no se encontró una correlación significativa entre la presentación de efectos adversos y sexo, edad, raza, dosis o duración de la terapia (Mayer *et al.*, 2008).

En humanos se registran diversos efectos adversos, muchos de ellos comunes a caninos. Entre los más serios se encuentra hepatotoxicidad con resultado de muerte, efecto teratogénico, aumento del segmento QT en el electrocardiograma e insuficiencia adrenal. De acuerdo con los datos de FAERS de la FDA, el 67% de los efectos adversos es considerado serio, incluyendo casos de muerte (Janssen Pharmaceuticals, 2013; FDA, 2018b).

- f) **Contraindicaciones e interacciones medicamentosas:** está contraindicado en hipersensibilidad al principio activo y en hembras preñadas por su potencial teratogénico y embriotoxicidad (Janssen Pharmaceuticals, 2013; Papich, 2016). Los fármacos que aumentan el pH gástrico disminuyen su absorción (bloqueadores H₂, inhibidores de la bomba de protones y anticolinérgicos), mientras que su efecto podría verse

potenciado por drogas adrenocorticolíticas o inhibidores de la esteroidogénesis (Mayer *et al.*, 2008; Papich, 2016).

Respecto al metabolismo del ketoconazol puede verse afectado por drogas que inducen las enzimas del citocromo P450, aumentando su metabolismo y eliminación. Por el contrario, este fármaco es un potente inhibidor del citocromo P450 hepático e intestinal y de la glicoproteína P, por tanto, disminuye el metabolismo y aumenta la disponibilidad de fármacos metabolizados por este sistema, tales como la ciclosporina, anticonvulsivantes, warfarínicos y cisaprida (Church, 2008; Papich 2016). Se ha reportado, además, que el uso concurrente con ciclosporina o ivermectina aumenta la probabilidad de sufrir efectos adversos (Mayer *et al.*, 2008; Papich, 2016). Finalmente, no debiese ser administrado en conjuntos con otros agentes hepatotóxicos (Church, 2008).

g) Monitoreo de la terapia: la recomendación general es partir con la dosis más baja en frecuencia BID por una semana y si no se presenta efecto adverso, subirla hasta 10 mg/kg BID por 14 días para evaluar la efectividad del tratamiento a través de pruebas de estimulación con ACTH. Si es necesario, se debe ajustar la dosis y repetir la prueba cada 2 semanas hasta llegar a la meta terapéutica (cortisol 1,1-5,4 ug/dL) (Church, 2008; Behrend, 2015). Es importante monitorear frecuentemente enzimas hepáticas para pesquisar signos de hepatotoxicidad (Papich, 2016).

h) Presencia de comorbilidades:

➤ **Diabetes Mellitus:** se ha observado que, sin realizar modificaciones a las dosis de insulina, el tratamiento con ketoconazol generaría una menor variabilidad entre días de los niveles de glicemia (Lien y Huang, 2008).

1.3. Trilostano

- a) **Farmacodinamia:** el trilostano es un inhibidor competitivo de la 3 β -hidroxiesteroide deshidrogenasa, enzima que no forma parte del citocromo P450 y que participa en la síntesis de aldosterona y cortisol. Se postula que también podría tener un efecto inhibitorio sobre la 11 β -hidroxilasa (Herrtage, 2012; Papich 2016).
- b) **Farmacocinética:** el peak en la concentración se alcanza a la 1,5 hora de administrada la dosis vía oral, cayendo a valores base alrededor de las 18 horas. Su efecto terapéutico no duraría más allá de 9 horas y a la fecha, se desconoce la ruta de excreción en perros (Church, 2008; Vaughan *et al.*, 2008).
- c) **Indicaciones y dosis:** se han descrito diversas dosis dependiendo del estudio que, en promedio, irían entre 2,8-7,3 mg/kg/día, idealmente administrado con comidas (Ramsey, 2010; Papich, 2016). Se ha estudiado el uso de dosis más bajas con protocolo BID buscando disminuir la presentación de efectos adversos, pero los resultados no han sido concluyentes (Ramsey, 2010). Sin embargo, se describe que existiría un control más rápido y un porcentaje mayor de efectividad clínica en pacientes con frecuencia BID (Augusto *et al.*, 2012; Arenas *et al.*, 2013). Cabe mencionar, que la recomendación general es cambiar el tratamiento a BID si el paciente tiene poca respuesta con SID (Reine, 2012).
- d) **Efectividad y tiempo de sobrevida:** se describe una efectividad del 67 al 100% resolviendo los signos clínicos de HDP entre los 3 a 6 meses de tratamiento. Además, se ha observado una disminución de la FA y ALT a través del tiempo (Ramsey, 2010; Augusto *et al.*, 2012; Fracassi *et al.*, 2014). Los niveles de cortisol disminuyen a los 7-10 días de empezado el tratamiento (Papich, 2016). El tiempo de sobrevida varía dependiendo del estudio, describiéndose promedios que van desde los 662 a los 930 días (Ramsey, 2010; Fracassi *et al.*, 2014). En el estudio de Fracassi y colaboradores, un 29% de los pacientes vivió más de 3 años, mientras que un 84% vivió más de 6 meses. Cabe mencionar que en dicho estudio se

encontró que una mayor edad al momento del diagnóstico y niveles elevados de fósforo sérico disminuyen significativamente la esperanza de vida (Fracassi *et al.*, 2014).

- e) **Efectos adversos:** Ramsey en su estudio el año 2010 consideró 6 estudios previos y al combinar la información de dichos ensayos, determinó que un 16% de los pacientes tratados con trilostano presentó efectos adversos. Cabe mencionar que otros estudios han reportado 9%, 11% y 41% de presentación (Vaughan *et al.*, 2008; Augusto *et al.*, 2012; Arenas *et al.*, 2013). Los efectos adversos descritos incluyen letargia, vómitos, anorexia, diarrea y temblores, que desaparecerían entre 24 a 48 horas de retirada la droga. Además, se mencionan hipercalemia, debilidad, diarrea hemorrágica, hiponatremia, deshidratación, hiperbilirrubinemia transitoria, necrosis adrenal aguda y muerte (Clemente *et al.*, 2007; Vaughan *et al.*, 2008; Augusto *et al.*, 2012; Reine, 2012; Dechra, 2015; Papich, 2016). Se ha descrito que un 49% de los pacientes tratados cursan con hipoaldosteronismo y en relación con dicha información, en un estudio reciente se determinó que el 15% presentaba hipoadrenocorticismo en el primer año y esta cifra aumentaba con el tiempo, sin una relación significativa con la dosis administrada. En la mayoría de los casos sería un cuadro temporal, aunque podría ser permanente (Reid *et al.*, 2014; King y Morton, 2017).

Finalmente, se ha sugerido que el uso de fármacos de acción adrenal a través de la reducción en la retroalimentación negativa sobre la corteza adrenal, podrían aumentar secundariamente el tamaño del tumor pituitario. En un estudio realizado en animales sanos se evidenció que el tamaño de la hipófisis y la ACTH plasmática aumentaron luego del uso de trilostano, sugiriendo que podría ocurrir lo mismo en animales con Síndrome de Cushing (Teshima *et al.*, 2009).

- f) **Contraindicaciones e interacciones medicamentosas:** respeto a las recomendaciones del fabricante el uso de trilostano está contraindicado en

casos de hipersensibilidad al principio activo y en casos de enfermedad hepática primaria o insuficiencia renal (Dechra, 2015). No obstante, estas dos últimas contraindicaciones han sido cuestionadas por la falta de literatura que la respalde (Ramsey, 2010). Adicionalmente, está contraindicado en hembras preñadas ya que produce aborto y tiene efecto teratogénico (Dechra, 2015).

Debe ser utilizado con cuidado, en conjunto con inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (ECA) y no debe ser utilizado con antagonistas de la aldosterona, debido al riesgo de hipercalcemia (Dechra, 2015; Papich, 2016).

- g) Monitoreo de la terapia:** los estudios coinciden en reevaluaciones rutinarias, la primera debiese efectuarse a los 7-14 días de haber empezado el tratamiento, luego espaciarlas cada 1 a 4 meses según la evolución del paciente. Sin embargo, hay quienes sugieren la poca utilidad práctica que tendría una evaluación con ACTH antes de completar el mes de tratamiento, considerando que la mayoría de los perros continúan mejorando durante el primer mes, por tanto, no sería recomendable un ajuste de la terapia antes de este plazo, salvo se presentaran efectos adversos (Vaughan *et al.*, 2008; Ramsey, 2010).

Es deseable una disminución de los signos clínicos, normalización de parámetros hematológicos, aumento de la densidad urinaria, disminución del ratio urinario cortisol/creatinina y una disminución del cortisol a $<5,5$ ug/dL y $> 1,5$ ug/dL post estimulación con ACTH. Considerando el bajo tiempo de efecto del trilostano, se recomienda comenzar la prueba de estimulación 2 a 4 horas después de administrada la dosis diaria del fármaco (Vaughan *et al.*, 2008; Ramsey, 2010; Reine, 2012). De acuerdo con otro autor, si el cortisol post estimulación está 1,5 veces sobre el límite superior del rango normal, entonces se debe subir la dosis, en caso de estar bajo esta referencia con buena respuesta clínica, debe mantenerse la dosis y finalmente, en caso de una mala respuesta clínica y cortisol en el valor

esperado, se recomienda administrar la dosis diaria BID (Church, 2008). La prueba de estimulación con ACTH constituiría el examen más recomendado para evaluar la efectividad del tratamiento, mientras que el ratio urinario cortisol/creatinina sería de mayor utilidad para evaluar el tiempo en que el medicamento está siendo efectivo en un paciente, relevante en los casos en que se debe pasar de SID a BID, además de arrojar orientación respecto a riesgo de hipoadrenocorticismos ante resultados bajo el límite de referencia superior (Galac *et al.*, 2009; Ramsey, 2010).

Frente a la presentación de efectos adversos leves, se debe discontinuar la terapia por 3 a 5 días y restituirla con una menor frecuencia hasta volver a la dosis previa a los efectos adversos (Behrend, 2015). En caso de letargia, anorexia o vómito, cuando se sospecha de una excesiva supresión de cortisol, se recomienda administrar prednisona/prednisolona oral y el paciente debiese mejorar dentro de 2 horas (Papich, 2016). Al retomar la administración de trilostano, la dosis debe reducirse entre un 25 - 50% (Vaughan *et al.*, 2008).

h) Presencia de comorbilidades:

- **Diabetes Mellitus:** se espera que el trilostano reduzca los requerimientos de insulina en pacientes diabéticos, pero no se ha logrado determinar que ocurra en todos los casos (McLauchlan *et al.*, 2010; Behrend, 2015). No es recomendado intentar regular la dosis de insulina hasta que el HAC esté compensado. Igualmente, se recomienda administrar el trilostano en la misma frecuencia que la insulina, considerando además el uso de prednisona en una primera etapa para evitar la hipoglicemia (Ramsey, 2010; Behrend, 2015).
- **Hipotiroidismo:** se ha documentado que el tratamiento con trilostano aumenta la concentración de T4 y eleva significativamente los niveles de TSH (Kenefick y Neiger, 2008).

2. Fármacos de acción hipofisiaria

2.1. Ácido retinoico

- a) **Farmacodinamia:** el ácido retinoico 9-cis es un retinoide, derivado de la vitamina A, que inhibe la síntesis de proopiomelanocortina (POMC), inhibiendo por ende la síntesis de ACTH e induciendo apoptosis celular y reducción tumoral (Castillo *et al.*, 2006; Castillo *et al.*, 2009; Castillo y Gallelli, 2010).
- b) **Farmacocinética:** su absorción mejora al administrarlo con lípidos y si bien no hay información publicada en caninos, se conoce que en humanos el metabolismo es mediado por el citocromo P450, siendo su principal vía de eliminación la orina y de forma secundaria, las heces (Stiefel Farma, S.A., 2018).
- c) **Indicaciones y dosis:** los estudios publicados por Castillo y colaboradores sugieren una dosis efectiva de 2 mg/kg día por un periodo de 6 meses (Castillo *et al.*, 2006; Castillo *et al.*, 2009). Se ha sugerido que su uso sería útil tanto en corticotropinomas ubicados en la *pars distalis* como en la intermedia (Castillo *et al.*, 2006).
- d) **Efectividad y tiempo de sobrevida:** Castillo y colaboradores en el año 2006 determinaron una significativa reducción en la ACTH plasmática a los 3 meses de tratamiento, mientras que el ratio urinario cortisol/creatinina registró una disminución significativa a los 4 meses, disminuyendo en todos los pacientes a los 180 días (Castillo *et al.*, 2006; Miceli *et al.*, 2012). El 100% mostró mejoría clínica y a los 180 días se apreció disminución de enzimas hepáticas (ALT y FA), mientras que en el caso de las hembras enteras el 83% volvió al estro entre 3 a 5 meses de empezada la terapia. Además, a los 6 meses el tamaño del tumor disminuyó significativamente y no se presentó recidiva hasta un año de iniciado el tratamiento (Castillo *et al.*, 2006; Ortemberg *et al.*, 2007).

- e) **Efectos adversos:** se ha observado un caso de hiperqueratosis plantar en un paciente tratado con ácido retinoico. No hay evidencia de hepatotoxicidad a 2 mg/kg/día (Castillo *et al.*, 2006; Ortemberg *et al.*, 2007).

El ácido retinoico 9-cis es teratogénico por tanto no debe ser usado en preñez ni tampoco se recomienda en lactancia. En humanos se ha reportado dolores de cabeza, hiperlipidemia, trombocitosis, anemia, leucopenia, disminución de hormonas tiroideas, alteraciones oculares y visuales (conjuntivitis, sequedad e irritación, visión borrosa), acúfenos, mareos, sofocos, hipertensión, alteraciones gastrointestinales (náuseas, vómitos, boca seca, diarrea sanguinolenta, dolor abdominal), dolor muscular y articular, alteraciones en piel y pelo (sequedad e inflamación, erupciones, prurito, sensibilidad a la luz solar, caída del pelo), aumento de enzimas hepáticas, hemorragia nasal, espondilitis anquilosante, vasculitis y edema periférico. Cabe mencionar que se han descrito efectos adversos para otros retinoides y que si bien a la fecha no han sido reportados en la formulación 9-cis, es importante tener en cuenta algunos de ellos: DM, artritis, cambios en la densidad ósea, depresión, violencia y comportamiento inusual (Stiefel Farma, S.A., 2018).

- f) **Contraindicaciones e interacciones medicamentosas:** de acuerdo con lo publicado en humanos no se debe utilizar este fármaco en preñez o lactancia, hipersensibilidad, hepatopatía, enfermedad renal grave, hiperlipidemia, hipotiroidismo no tratado, hipervitaminosis A o si se está utilizando tetraciclinas. Por ende, durante la terapia no se debe administrar vitamina A, otros retinoides, amiodarona o tetraciclinas, porque aumentan el riesgo de sufrir efectos adversos, mientras que es necesario evaluar la dosis del producto cuando se da concomitantemente con antifúngicos (ketoconazol, fluconazol, miconazol), gemfibrozilo y oxandrolona, ya que podría ser necesario reducir la dosis del ácido retinoico. En el caso de la simvastatina podría aumentar la disponibilidad de esta droga, mientras que

podría reducir la de paclitaxel, rosiglitazona y repaglinida (Stiefel Farma, S.A., 2018).

g) Monitoreo de la terapia: en los estudios publicados el monitoreo del ratio cortisol/creatinina se realizó a los 4 y a los 6 meses, mientras que los niveles de ACTH se evaluaron mensualmente y una resonancia magnética se efectuó como control a los 6 meses (Castillo *et al.*, 2006).

h) Presencia de comorbilidades:

➤ **Diabetes mellitus:** se ha propuesto el uso de insulina Detemir en dosis baja (0,1 UI/kg/día) en el primer periodo del tratamiento con ácido retinoico u otras terapias, en pacientes con glicemia ≥ 105 mg/dL y < 168 mg/dL. Esta recomendación se basa en un estudio del año 2012 donde se utilizó dicha dosis de insulina por 4 meses, mientras se normalizaban los niveles de cortisol y ACTH en respuesta al tratamiento con ácido retinoico. Los resultados arrojaron que los pacientes no tratados con insulina tenían 13 veces mayor riesgo de desarrollar DM (Miceli *et al.*, 2012).

2.2. Cabergolina

a) Farmacodinamia: la cabergolina actúa como agonista de receptores dopaminérgicos tipo 2, que de acuerdo con estudios en corticotropinomas humanos, se encontrarían presentes en el 80% de las células corticotropas tumorales, siendo funcionales en el 60% de ellas. De este modo se presume que normalizaría los niveles de ACTH y en consecuencia, los de cortisol (Castillo *et al.*, 2008).

b) Farmacocinética: este fármaco se une a los receptores pituitarios por más de 48 horas, resultando en una larga acción. Sólo un porcentaje cruza la barrera hemato-encefálica, causando en algunos casos un efecto emético (Thomas y Fontbonne, 2008). Según lo estudiado en ratas y humanos, es de metabolismo hepático y se elimina a través de heces y orinas (Ingenus Pharmaceuticals, 2018).

- c) **Indicaciones y dosis:** puede ser utilizada en cualquier caso de HDP, sin embargo, ha mostrado mejor efecto en tumores intra-sellares y en aquellos casos donde la *pars intermedia* se encuentre afectada. La dosis utilizada en el estudio de Castillo y colaboradores, sin mayores efectos adversos, es 0,07 mg/kg semanales, dividido en tres dosis administradas cada 48 horas. Si no se aprecia respuesta en los primeros tres meses de tratamiento, se indica comenzar una terapia alternativa (Castillo *et al.*, 2008).
- d) **Efectividad y tiempo de sobrevida:** en el único estudio publicado al respecto, un 42% de los canes muestra una respuesta prolongada al tratamiento, mayor a un año, entendiéndose ésta por la disminución o remisión de los signos clínicos y la disminución del tamaño del tumor o el aspecto de la *pars intermedia*. Del total de paciente tratados, un 20% tuvo una respuesta inicial que remitió en los primeros 4 a 6 meses. En este mismo estudio se apreció que los tumores de mayor tamaño tuvieron peor respuesta al tratamiento que aquellos intra-sellares, mientras que aquellos ubicados en la *pars intermedia* tuvieron una respuesta completa. Respecto a la esperanza de vida, un 41% de los individuos que respondieron completamente al tratamiento vivieron hasta 4 años de iniciado éste, mientras que el promedio observado fue de 3 años de sobrevida (Castillo *et al.*, 2008).
- e) **Efectos adversos:** Castillo reporta que el 90% de los canes presenta vómitos con la primera dosis, ausentándose completamente este efecto para la tercera toma (Castillo *et al.*, 2008). Se ha descrito que una dosis de 0,05 mg/kg sobre los 15 días seguidos, puede causar cambios reversibles en el color del pelaje debido a la supresión de la hormona estimulante de melanocitos, mientras que el tratamiento sobre el día 40 de preñez, causa aborto (Thomas y Fontbonne, 2008).

En el caso de humanos, de acuerdo al prospecto del producto los efectos adversos reportados son valvulopatía cardíaca, reacciones fibróticas extracardíacas, malestares gastrointestinales (nausea, constipación, dolor

abdominal, dispepsia, vómito, diarrea, boca seca, flatulencia, irritación de la garganta y dolor dental), signos neurológicos (dolor de cabeza, mareo, parestesia y vértigo), astenia, fatiga, síncope, sofoco, edema facial, periorbital y periférico, somnolencia, depresión, anorexia, ansiedad, nerviosismo, dificultad para concentrarse, hipotensión, acné, prurito, artralgia, dolor en senos, dismenorrea, rinitis, visión anormal y aumento de la lívido (Ingenus Pharmaceuticals, 2018). Finalmente, de acuerdo con el FAERS de la FDA el 91% de los casos de efectos adversos reportados es considerado serio, incluyendo la muerte (FDA, 2018c).

f) Contraindicaciones e interacciones medicamentosas: está contraindicado en hembras gestantes y según el prospecto en humanos, no debe usarse en pacientes con hipertensión incontrolada o hipersensibilidad al principio activo (Thomas y Fontbonne, 2008; Ingenus Pharmaceuticals, 2018).

Su efecto se ve disminuido al administrarlo con drogas antagonistas dopaminérgicas tales como fenotiacínicos, butirofenonas, tioxantenos y metoclopramida (Thomas y Fontbonne, 2008; Ingenus Pharmaceuticals, 2018).

g) Monitoreo de la terapia: se considera una respuesta positiva si dentro de los 3 primeros meses de tratamiento se observa una mejoría de los signos clínicos: polidipsia, poliuria, polifagia, hipostenuria, abdomen abultado, obesidad y/o retorno al estro. Si no se aprecia respuesta durante los primeros 3 meses es necesario cambiar a una terapia alternativa. La respuesta del paciente es completa si se normalizan los parámetros bioquímicos, hormonales y disminuye el tamaño del tumor. En el estudio de Castillo y colaboradores, se midió anualmente el ratio cortisol/creatinina en orina, ACTH plasmática y resonancia magnética (Castillo *et al.*, 2008).

h) Presencia de comorbilidades:

- **Diabetes mellitus:** no se ha descrito que la cabergolina represente algún efecto adverso como predisponente para el desarrollo de diabetes en pacientes con Enfermedad de Cushing y ha sido usada en dosis habituales en pacientes con esta patología (Miceli *et al.*, 2017).

2.3. Pasireotida (SOM230)

- a) Farmacodinamia:** es un análogo multiligando de la somatostatina, capaz de unirse con alta afinidad a los receptores de somatostatina subtipo 2,3 y 5 y con menor afinidad al 1. Su uso en la Enfermedad de Cushing deriva del hallazgo de receptores de somatostatina y dopamina en los adenomas corticotropos, siendo mayoritariamente expresados los receptores de somatostatina tipo 2 y en menor medida los tipo 5 (De Bruin *et al.*, 2008).
- b) Farmacocinética:** a la fecha no existen estudios en caninos, pero en humanos el metabolismo es hepático y renal, siendo la vía de eliminación principalmente biliar, con una porción menor eliminada a través de la orina (Novartis Pharmaceuticals Corporation, 2018).
- c) Indicaciones y dosis:** el único estudio que evalúa la efectividad de pasireotida como tratamiento único para HDP, prueba dos distintos protocolos de administración de la droga: 0,03mg/kg subcutáneo BID por 6 meses y 0,03 mg/kg subcutáneo BID en ciclos de 2 meses, intercalados con 2 meses de descanso, hasta completar los 10 meses de tratamiento (Castillo *et al.*, 2011). En el caso del estudio de Lottati y Bruyette, se usa la primera de estas dos modalidades (Lottati y Bruyette, 2018).
- d) Efectividad y tiempo de sobrevida:** en el estudio de Castillo y colaboradores todos los pacientes, luego del tratamiento, disminuyeron significativamente los niveles de ACTH, el ratio urinario cortisol/creatinina y el tamaño del tumor (Castillo *et al.*, 2011). Respecto a enzimas hepáticas, se vio una tendencia a disminuir la FA y una reducción significativa de ALT. Un 60% de las hembras no esterilizadas

retornó al celo, mientras que se evidenció una mejoraría significativa en otros signos clínicos como polidipsia, poliuria, tamaño del abdomen y aspecto de la piel (Castillo *et al.*, 2011). Cabe mencionar, que en el estudio de Lottati y Bruyette, se administró pasireotida a 9 pacientes con macroadenomas corticotropos, los cuales se encontraban en tratamiento compensado con fármacos de acción adrenal. El resultado obtenido fue que 6 de ellos disminuyeron el tamaño del tumor sin disminuir los niveles de ACTH y ninguno desarrolló signos neurológicos durante el periodo (Lottati y Bruyette, 2018). No hay estudios publicados respecto al tiempo de sobrevida.

- e) **Efectos adversos:** no se han reportado efectos adversos en caninos. Cabe mencionar que en el estudio de Castillo y colaboradores, un 15% de los pacientes desarrolló DM durante el tratamiento. Sin embargo, no es posible atribuirlo a la droga, considerando que se ha reportado que hasta un 23% de los pacientes con Síndrome de Cushing pueden desarrollar o presentar esta patología concomitantemente (Lien y Huang, 2008; Castillo *et al.*, 2011).

En humanos se han reportado variados efectos adversos, siendo un 23% de ellos hiperglicemia seguido por DM (FDA, 2018d). Además de ellos y de acuerdo al prospecto, se han reportado los siguientes efectos adversos: insuficiencia adrenal, hiperglicemia y DM, hipoglicemia, alteraciones gastrointestinales (diarrea, náusea, dolor abdominal, constipación, distensión abdominal, flatulencia, vómito), colelitiasis, colestasis, aumento enzimas hepáticas (GGT, ALT, AST), hipo e hipertensión, fatiga, edema periférico, artralgia, dolor de espalda, de cabeza y en extremidades, mialgia, inapetencia, hiperuricemia, hipercolesterolemia, anemia, reacciones locales en el sitio de inyección, tiempo de protrombina aumentado, bradicardia sinusal y aumento del segmento QT en el electrocardiograma (Novartis Pharmaceuticals Corporation, 2018).

- f) Contraindicaciones e interacciones medicamentosas:** de acuerdo al prospecto disponible en la FDA no presenta contraindicaciones, sin embargo, en la ficha técnica del medicamento de uso intramuscular, se señala como contraindicado en casos de hipersensibilidad al principio activo y en enfermedad hepática grave (Novartis Pharmaceuticals Corporation, 2016; Novartis Pharmaceuticals Corporation, 2018). Esta última contraindicación también se encuentra disponible a nivel nacional. Respecto a las interacciones, solo se han advertido en humanos, al utilizar pasireotida en conjunto con medicamentos que aumenten el segmento QT, por el efecto aditivo que podría causarse. Además, disminuye la biodisponibilidad de la ciclosporina y aumenta la de la bromocriptina (Novartis Pharmaceuticals Corporation, 2018).
- g) Monitoreo de la terapia:** en ambos estudios citados previamente, en donde se utilizó el régimen de tratamiento de 6 meses continuos, los controles fueron realizados a los 3 y 6 meses, donde se evaluó clínica y bioquímicamente al paciente. Además de evaluar ACTH plasmática y ratio urinario cortisol/creatinina en dichas oportunidades, se evaluó el tamaño del tumor a través de resonancia magnética en el caso de los 6 meses (Castillo *et al.*, 2011; Lottati y Bruyette, 2018).
- h) Presencia de comorbilidades:**
- **Diabetes mellitus:** No se ha reportado la necesidad de ningún cambio notable en la terapia de HDP o de DM en pacientes que desarrollaron esta última patología durante el tratamiento con pasireotida (Castillo *et al.*, 2011).

ii. Síntesis de fármacos descritos

A continuación, se muestran dos tablas resumen con los aspectos más relevantes de cada fármaco, para la orientación rápida. La primera, es relativa a la efectividad del tratamiento en términos de mejoría clínica, niveles de cortisol y disminución del tamaño del tumor. Además, contiene la esperanza de vida en días y recidiva (Tabla 1). En la segunda tabla se presenta el porcentaje de presentación de efectos adversos y cuáles son estos.

Considerando la reducida información científica al respecto en algunos fármacos, se adicionan además los efectos adversos más serios publicados en humanos y finalmente, se mencionan las contraindicaciones e interacciones medicamentosas (Tabla 2). Cabe mencionar que en los casos en que se encontró escasa información científica referente a caninos, se citó, de manera orientativa, la información disponible en seres humanos.

Tabla Nro. 1: Síntesis de la efectividad del tratamiento farmacológico de la Enfermedad de Cushing, expresada en el porcentaje de mejoría clínica, disminución de la concentración de cortisol y disminución del tamaño del tumor; esperanza de vida promedio expresada en días y porcentaje de recidiva.

FÁRMACO	EFECTIVIDAD			ESPERANZA DE VIDA PROMEDIO (días)	RECIDIVA (%)
	Mejoría clínica (%)	Disminución de la concentración de cortisol (%)	Disminución del tamaño del tumor (%)		
Mitotano	PS: 83% PNS: 89% a los 3 meses	PS: 83%	-	PS:708; PNS: 720	PS: 50% en el primer año; PNS: 29-40%
Ketoconazol	50-90% a los dos meses	69% a los 3 meses	-	657-803	17%
Trilostano	67-100% entre 3-6 meses	79-100% entre 3-6 meses	-	662-930	No conocido
Ácido retinoico	100% en 6 meses	100% a los 6 meses	94% a los 6 meses	50% vivo a los 540 días*	No registrada al año pos tratamiento
Cabergolina	42% a los 4-6 meses	42% al año	42% al año	1095	24% a los 4 meses
Pasireotida	100% a los 6 meses	100% a los 6 meses	66- 85% a los 6 meses	No conocida	No registrado a los 6 meses pos tratamiento

Nota: PS:Protocolo selectivo; PNS: Protocolo no selectivo.

*Único dato publicado respecto a la esperanza de vida del tratamiento con ácido retinoico.

Basado en Barker *et al.*, 2005; Clemente *et al.*, 2007; Castillo *et al.*, 2006; Ortemberg *et al.*, 2007; Castillo *et al.*, 2008; Castillo *et al.*, 2011; Lien y Huang, 2008; Church, 2008; Ramsey, 2010; Augusto *et al.*, 2012; Miceli *et al.*, 2012; Reine, 2012; Fracassi *et al.*, 2014; Behrend, 2015; Lottati y Bruyette, 2018.

Tabla Nro. 2: Efectos adversos reportados en perros y humanos, porcentaje de presentación en perros y contraindicaciones e interacciones medicamentos de fármacos usados en la terapia médica de la Enfermedad de Cushing.

FÁRMACO	EFECTOS ADVERSOS		CONTRAINDICACIONES	INTERACCIONES	
	Reportado en perros	Reportado en humanos*			
Mitotano	Frecuencia (%)				
	PS: 25-33% PNS: 24-31%	Vómitos, diarrea, náuseas, anorexia, debilidad, ataxia, hipoadrenocorticismos, cambios de comportamiento, parálisis del nervio fácil, presión de la cabeza, ceguera, hepatotoxicidad y 12% mortalidad PNS	Crisis adrenal, neurotoxicidad, quistes ováricos, toxicidad embrio-fetal	Enfermedad hepática. Preñez, lactancia e hipersensibilidad**	Fármacos que activen el sistema microsomal, espironolactona e insulina
Ketoconazol	15-67%	Anorexia, vómitos, diarrea, hepatotoxicidad, letargia, prurito, eritema, ataxia, poliuria, polidipsia, trombocitopenia, raramente cambios de color en el pelaje y cataratas	Hepatotoxicidad con resultado de muerte, efecto teratogénico, aumento del segmento QT, insuficiencia adrenal	Preñez y enfermedad hepática. Hipersensibilidad**	Fármacos que aumenten el pH gástrico, adrenocorticolíticos, inhibidores de la esteroidogénesis, inductores, inhibidores o sustratos del citocromo P450, otros agentes hepatotóxicos
Trilostano	9-41%	Letargia, vómitos, anorexia, diarrea, temblores, hipercalcemia, debilidad, diarrea hemorrágica, hiponatremia,	-	Preñez, insuficiencia renal o hepática e hipersensibilidad	Inhibidores de la ECA y antagonistas de la aldosterona

			deshidratación, hiperbilirrubinemia transitoria, necrosis adrenal aguda, muerte, hipoadrenocorticismo		
Ácido retinoico	4%	Hiperqueratosis plantar	Teratogénico, disminución de hormonas tiroideas, alteraciones oculares y visuales, hipertensión, aumento de enzimas hepáticas, hemorragia nasal, espondilitis anquilosante, vasculitis y edema periférico	Preñez, lactancia, hipersensibilidad, hepatopatía, enfermedad renal grave, hiperlipidemia, hipotiroidismo no tratado e hipervitaminosis A y uso concomitante de tetraciclina, vitamina A, otros retinoides y amiodarona**	Antifúngicos, gemfibrozilo y oxandrolona, simvastatina, paclitaxel, rosiglitazona y repaglinida**
Cabergolina	90%	Vómitos antes de la tercera dosis, cambio de color del pelaje, aborto	Valvulopatía cardíaca, reacciones fibróticas extracardíacas, signos neurológicos, hipotensión y edema	Preñez e hipertensión incontrolada**	Antagonistas dopaminérgicos
Pasireotida	--	No conocido	DM, insuficiencia adrenal, hipoglicemia, aumento enzimas hepáticas, hipo e hipertensión, edema periférico, hipercolesterolemia y aumento del segmento QT en el electrocardiograma	Hipersensibilidad y enfermedad hepática grave**	Fármacos que aumenten el segmento QT, ciclosporina y bromocriptina**

Nota: PS: protocolo selectivo; PNS: protocolo no selectivo.; ECA: enzima convertidora de angiotensina.

*Efectos adversos considerados de mayor gravedad, para evaluar la totalidad de información, leer la sección correspondiente más arriba.

**Información reportada en humanos.

Basado en Castillo *et al.*, 2006; Clemente *et al.*, 2007; Castillo *et al.*, 2008; Church, 2008; Lien y Huang, 2008; Mayer *et al.*, 2008; Thomas y Fontbonne, 2008; Vaughan *et al.*, 2008; Castillo *et al.*, 2011; Augusto *et al.*, 2012; Reine, 2012; Arenas *et al.*, 2013; Janssen Pharmaceuticals, 2013; Çolakoğlu *et al.*, 2014; Reid *et al.*, 2014; Behrend, 2015; Dechra, 2015; Papich, 2016; Bristol-Myers Squibb, 2017; King y Morton, 2017; FDA, 2018a; FDA, 2018b; FDA, 2018c; FDA, 2018d; Ingenus Pharmaceuticals, 2018; Lottati y Bruyette, 2018; Novartis Pharmaceuticals Corporation, 2016; Novartis Pharmaceuticals Corporation, 2018 y Stiefel Farma, S.A., 2018.

iii. Protocolo de tratamiento

El protocolo de tratamiento sugerido para HDP se basa en la información recopilada para esta monografía y es una proposición netamente teórica, sujeta a la interpretación y criterio de cada clínico. Está erguida sobre la base de pacientes con diagnóstico confirmado de HDP y se expresa a modo de algoritmo (Figura 1). La elección de cada fármaco dependió, en primera instancia, de la presencia o ausencia de enfermedades concomitantes al momento del diagnóstico y consideró, además, la presencia de patologías ante las cuales el uso de ciertos fármacos está contraindicado.

En el caso de los pacientes que no sufren de enfermedades concomitantes o bien esta patología no se vea agravada por la Enfermedad de Cushing, se propone el uso de pasireotida, dada la baja prevalencia de efectos adversos vistos a la fecha y considerando el antecedente de su uso en humanos para el tratamiento de HDP (Castillo *et al.*, 2011; Lottati y Bruyette, 2018; Novartis Pharmaceuticals Corporation, 2018).

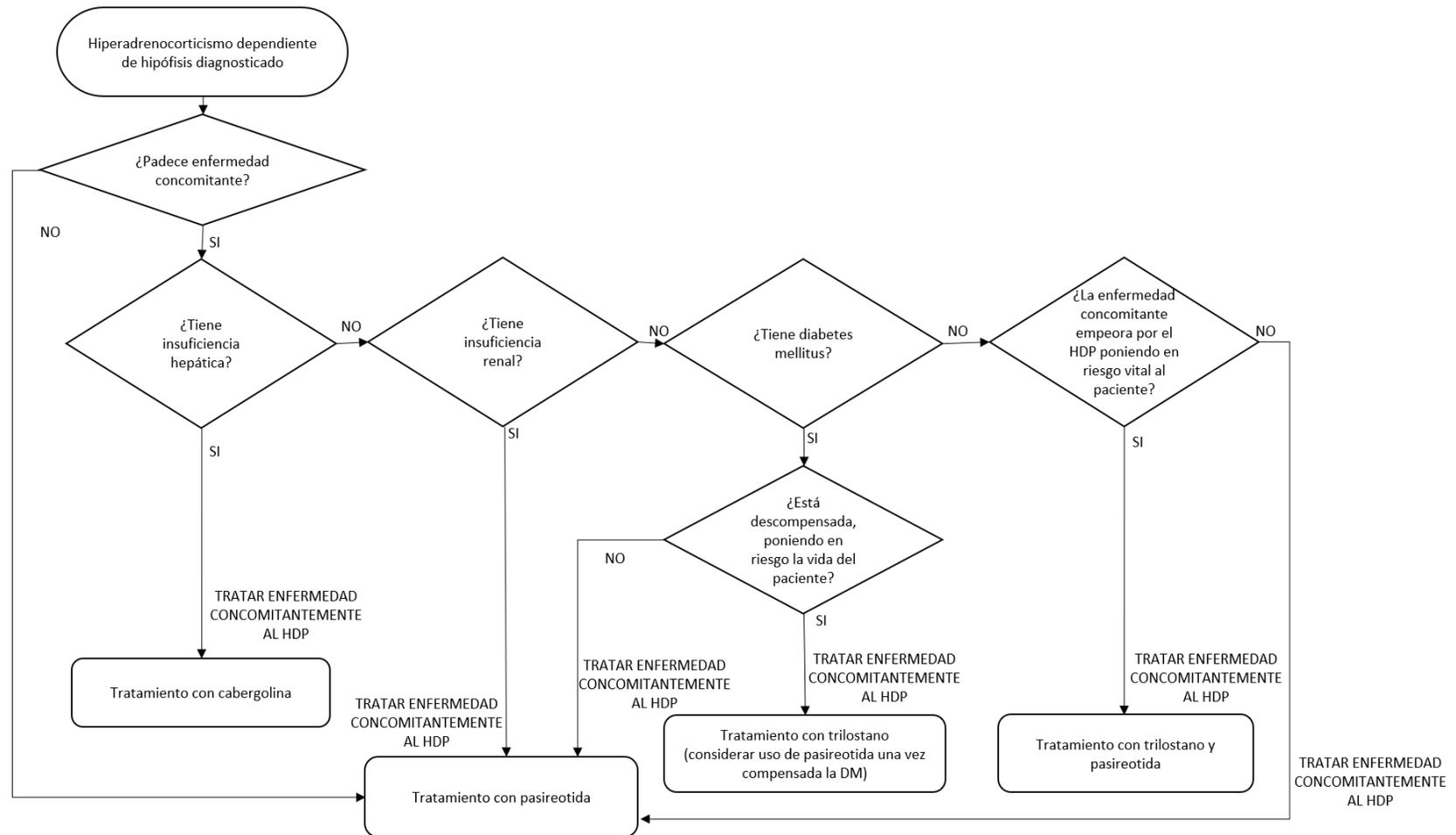
En aquellos casos en donde existe un apremio por compensar la Enfermedad de Cushing, debido al riesgo que implica instaurar una terapia de efecto más lento, se propone el uso de trilostano. Este es el caso de la DM descompensada, donde urge la instauración de una terapia más agresiva que ayude a regular los niveles de glicemia. Ante esta situación, no se recomienda en primera instancia el uso de pasireotida, dada la carencia de mayores estudios en caninos y el riesgo reportado de hiperglicemia en seres humanos (FDA, 2018d; Novartis Pharmaceuticals Corporation, 2018). Respecto al trilostano, se optó por este fármaco frente a otros de acción adrenal, debido a la amplia gama de información científica sobre la cual descansa su uso en caninos, su alto porcentaje de efectividad y la presentación de efectos adversos de menor gravedad respecto al mitotano (Clemente *et al.*, 2007; Kenefick y Neiger, 2008; Vaughan *et al.*, 2008; Galac *et al.*, 2009; McLauchlan *et al.*, 2010; Ramsey, 2010; Augusto *et al.*, 2012; Reine, 2012; Arenas *et al.*, 2013; Fracassi *et al.*, 2014; Reid *et al.*, 2014; King y Morton, 2017). La excepción a esta terapia es el padecimiento de insuficiencia renal o hepática, donde se encuentra contraindicado el uso de trilostano (Dechra, 2015). En esta última patología, la pasireotida tampoco es recomendada, ante lo cual la única droga que no presenta contraindicaciones al respecto es la cabergolina (Ingenus Pharmaceuticals, 2018). No obstante, queda a la evaluación del

clínico si los pros del uso de pasireotida y/o trilostano ante la presencia de insuficiencia hepática y/o renal superan a los riesgos derivados de su administración, considerando que la información disponible no es concluyente al respecto (Ramsey, 2010; Novartis Pharmaceuticals Corporation, 2016; Novartis Pharmaceuticals Corporation, 2018).

Respecto a enfermedades que habitualmente se presentan en conjunto con la Enfermedad de Cushing tales como hipotiroidismo, no fueron explícitamente mencionados en el algoritmo dado que no necesariamente implican un riesgo agudo para la vida del paciente, pero que sin embargo, pueden causar o aumentar alteraciones metabólicas que sí representen una amenaza (ejemplo: hipertrigliceridemia). Dichos casos fueron enmarcados como enfermedades concomitantes que empeoran por HDP, poniendo en riesgo vital al paciente y ante su presentación, se recomienda el uso concomitante de trilostano y pasireotida. Cabe mencionar que se optó por este conjunto de fármacos ya que, además de los beneficios previamente mencionados para estas drogas, la pasireotida es la única que tiene evidencia donde se investiga su eficacia en el uso conjunto con fármacos de acción adrenal (Lottati y Bruyette, 2018).

Finalmente, la presencia de hipertensión tampoco se presenta como un factor determinante en el algoritmo de tratamiento ya que, para los efectos de la terapia propuesta, no es un limitante y en caso de estar descontrolada y representar un riesgo para la vida, aplica el mismo criterio que para el hipotiroidismo y cualquier otra patología que represente una amenaza en el corto plazo. Es importante tener presente que estas complicaciones (hipertensión, hipotiroidismo, DM) u otras pueden o no ceder frente a la terapia de HDP, independiente de cuál sea ésta, y deben ser tratadas concomitantemente de ser necesario.

Figura Nro. 1: Algoritmo para el tratamiento médico de la Enfermedad de Cushing en caninos, considerando la presencia de comorbilidades al momento del diagnóstico y aquellas ante las cuales esté contraindicado el uso determinados fármacos.



Nota: HDP: Hiperadrenocorticism dependiente de pituitaria (Enfermedad de Cushing); DM: Diabetes Mellitus.

DISCUSIÓN

En la búsqueda suscitada por el presente trabajo, se encontraron diversos fármacos que pueden dividirse en aquellos de acción adrenal, utilizados por más de 20 años y aquellos de acción hipofisiaria, cuya investigación para el tratamiento HDP canino es más reciente y tiene su nido en la Universidad de Buenos Aires, Argentina. Recientemente, además, se ha investigado en Estados Unidos el uso conjunto de estas dos clases de fármacos, donde se utilizó pasireotida en conjunto con mitotano o trilostano (Lottati y Bruyette, 2018). Sin embargo, descansando en la mayor investigación de la cual disponen los fármacos de acción adrenal, éstos siguen presentándose como los tratamientos más reconocidos en libros especializados y aún son utilizados en ensayos científicos. Sin duda, el trilostano es el fármaco de acción adrenal con más publicaciones en los últimos 10 años, existiendo algunos trabajos donde se compara con el mitotano, tanto en efectividad como en presentación de efectos adversos (Clemente *et al.*, 2007; Reine, 2012; Reid *et al.*, 2014).

El tratamiento con mitotano es virtualmente efectivo en la totalidad de los casos, ya que todos los pacientes responden variando en términos de tiempo y dosis administrada y aun cuando pueden presentar recidiva, ésta puede volver a manejarse con el mismo fármaco. Sin embargo, de la comparación científica del mitotano con el trilostano, deriva que el tratamiento con este último se asocia a una mayor esperanza de vida y que la presencia de efectos adversos, si bien son comunes en varios puntos, pueden ser de mayor gravedad en el caso del mitotano, debido al porcentaje de muertes descritas. Además, este último presenta una mayor incidencia en la supresión de secreción de aldosterona, cuyo déficit representa una amenaza a la vida del paciente (Clemente *et al.*, 2007; Reine, 2012; Reid *et al.*, 2014).

Los fármacos de acción hipofisiaria gozan de pocos estudios que los respaldan. En el caso de la cabergolina, tiene solo un estudio publicado que prueba la respuesta de caninos frente a su uso como tratamiento de HDP, mientras que el ácido retinoico y la pasireotida no distan mucho de aquella realidad (Castillo *et al.*, 2008). No obstante, no es posible desconocer que los estudios en el área se tornan esperanzadores, dado sus resultados positivos sin la presentación de grandes efectos adversos (Castillo *et al.*, 2006; Castillo *et al.*, 2008; Castillo *et al.*, 2011). Tampoco se puede obviar que algunos de estos fármacos presentan reportes de gravedad en humanos, donde la población estudiada es normalmente más extensa que los

trabajos mencionados en esta monografía y que inclusive, en el caso del ácido retinoico, a la fecha no ha sido aprobado para su uso por la FDA.

Existen estudios que tangencialmente comparan el uso de fármacos de acción adrenal, con aquellos de acción hipofisiaria. Este es el caso del equipo de Castillo, donde en primera instancia contrasta los resultados del uso de ácido retinoico versus ketoconazol, realizando más tarde, el mismo ejercicio con la cabergolina (Castillo *et al.*, 2006; Castillo *et al.*, 2008). En ambos casos la esperanza de vida de aquellos pacientes tratados con fármacos de acción central resultó significativamente más extensa, presentando además una reducción en el tamaño del tumor, con la consecuente disminución en la probabilidad de presentar signos neurológicos. Cabe mencionar que la glándula pituitaria ventralmente está confinada al hueso esfenoides, por tanto, si el tumor se expande lo hace en sentido dorsal pudiendo comprimir hipotálamo y otras estructuras supra-sellares, pudiendo potencialmente afectar al segundo, tercer y cuarto nervio craneal (Capen, 2007). En concordancia, se ha descrito una asociación entre el tamaño del tumor y la severidad de la presentación de signos neurológicos (Theon y Feldman, 1998; Behrend, 2015).

Respecto al uso de ketoconazol como control para comparar el ácido retinoico y la cabergolina, es importante considerar que éste goza de una menor efectividad respecto al mitotano o trilostano y es posible que su uso se amparara en restricciones de comercialización locales. Independiente de ello, es necesario mirar los resultados de los ensayos en fármacos de acción hipofisiaria, a la luz de su singularidad y de la necesidad de evaluarlos en poblaciones más extensas. Entendiendo, por tanto, que dista avanzar en el conocimiento de la efectividad, reacciones adversas, contraindicaciones e interacciones medicamentosas. Sin perjuicio de lo anterior, cuando consideramos el estudio de Lottati y Bruyette, podemos sostener la idea de utilizar terapias conjuntas que mejoren el pronóstico del paciente en términos de calidad y esperanza de vida, sin adicionar mayores efectos adversos (Lottati y Bruyette, 2018). La relevancia de no usar fármacos de acción adrenal como monoterapia se apoya en que, su uso frenaría la retroalimentación negativa que ejerce el cortisol a nivel hipofisiario y produciría, secundariamente, un aumento del tumor pituitario (Teshima *et al.*, 2009).

Independiente de la terapia utilizada, es importante tener presente al momento de evaluar al pronóstico de un individuo en particular, la asociación negativa en la que coinciden algunos estudios y que relacionan una menor supervivencia del paciente a una mayor edad al momento del diagnóstico (Clemente *et al.*, 2007; Fracassi *et al.*, 2014). Esta conexión es esperable cuando consideramos que la Enfermedad de Cushing se da en pacientes de mediana a avanzada edad, los que habitualmente padecen enfermedades concomitantes, cuya epidemiología habla de una mayor prevalencia en pacientes más longevos y que sin duda, complica el pronóstico.

Respecto a las limitaciones del presente trabajo, la principal es que se basa en estudios cuyos métodos de evaluación de la efectividad de los tratamientos no es uniforme. En algunos casos se usa como control endocrino de la enfermedad el ratio urinario cortisol/creatinina, mientras que en otros, se ocupan los niveles de ACTH plasmática o pruebas de estimulación con ACTH. Además, las metas terapéuticas respecto a los niveles de cortisol buscados no son unánimes y en muchos casos no son expresados en las publicaciones. En el caso del monitoreo de las terapias publicadas en diversos ensayos, apuntan a medir parámetros específicos que se focalizan en el objetivo del estudio y no necesariamente se direccionan en la evaluación global de la terapia. En consecuencia, la frecuencia y elección de pruebas de monitoreo que se mencionan a lo largo de este trabajo, deben ser considerados dentro de dicho contexto, por ende, aún ante la carencia de información y homogeneidad de pruebas control y metas, resulta lógico pensar que la interpretación de los resultados y decisiones terapéuticas deben estar íntimamente ligados a la clínica y al estado general del paciente.

Adicionalmente, con respecto a las limitantes de esta monografía, en algunos casos las referencias mencionadas son previas al año 2007, dado que no existen publicaciones pertinentes luego de dicha fecha. Este es el caso del ácido retinoico, donde las publicaciones respecto a su uso en caninos se basan en una publicación del año 2006 (Castillo *et al.*, 2006).

Finalmente, es importante conocer que en nuestro país y de acuerdo con la información dispuesta por el Instituto de Salud Pública, los únicos fármacos que se encuentran vigentes, es decir, sin prohibiciones de la autoridad sanitaria, son el ketoconazol, la cabergolina y la pasireotida. Sin embargo, este trabajo se irguió sobre la búsqueda de información global respecto a las nuevas tendencias y opciones terapéuticas, para una patología que abordamos

cada vez con más frecuencia y descansa en la esperanza de que, eventualmente en el mediano-largo plazo, dispondremos de mayores herramientas farmacológicas.

CONCLUSIONES

La Enfermedad de Cushing es una patología de mediana a avanzada edad, en una etapa donde es habitual que el paciente presente comorbilidades. Si consideramos, además, que el exceso de cortisol genera alteraciones sistémicas, estos pacientes cursan con complicaciones derivadas de la hipercortisolemia crónica. Ambos factores mellan el pronóstico del individuo y deben ser considerados a la hora de evaluar e instaurar una farmacoterapia, debido a las contraindicaciones e interacciones de cada droga.

Es fundamental para el éxito del tratamiento, la comunicación efectiva con el propietario del can. Éste debe ser instruido sobre los signos clínicos a evaluar para definir un avance positivo y además, es necesario que conozca, sin lugar a dudas, los signos de alerta ante los cuales el paciente requiere solicitar asistencia médica.

Actualmente disponemos de opciones terapéuticas que actúan tanto a nivel hipofisiario como adrenal. Sin embargo, debemos tener presente la inexperiencia en el uso de estas drogas debido a que no se encuentran disponibles en el país, están recientemente siendo comercializadas y/o se dispone de poco material científico de respaldo. Además, debemos considerar que la farmacoterapia no siempre está exenta de presentar reacciones adversas graves y en consecuencia, tenemos un escenario donde es imprescindible tener un criterio prudencial a la hora de instaurar una farmacoterapia. Es necesario priorizar el uso de las dosis más bajas descritas y de los periodos de control más frecuentes, que minimicen la probabilidad de recidiva y de presentación de efectos adversos. En consecuencia, este camino apunta a una óptima regulación de la enfermedad y en definitiva una mejor calidad de vida de un paciente con enfermedad crónica.

BIBLIOGRAFIA

- **ACIERNO, M.; BROWN, S.; COLEMAN, A.; JEPSON, R.; PAPICH, M.; STEPIEN, R.; SYME, H.** 2018. ACVIM consensus statement: Guidelines for the identification, evaluation, and management of systemic hypertension in dogs and cats. *J Vet Intern Med.* 32(6):1803-1822.
- **ARENAS, C.; MELIÁN, C.; PÉREZ-ALENZA, M.** 2013. Evaluation of 2 trilostane protocols for the treatment of canine pituitary-dependent hyperadrenocorticism: twice daily versus once daily. *J Vet Intern Med.* 27:1478-1485.
- **AUGUSTO, M.; BURDEN, A.; NEIGER, R.; RAMSEY, I.** 2012. A comparison of once and twice daily administration of trilostane to dogs with hyperadrenocorticism. *Tierarztl Prax.* 40(K):415-424.
- **BARKER, E.; CAMPBELL, A.; TEBB, A.; NEIGER, R.; HERRTAGE, M.; REID, S.; RAMSEY, I.** 2005. A comparison of the survival times of dogs treated with mitotane or trilostane for pituitary-dependent hyperadrenocorticism. *J Vet Intern Med.* 19:810-815.
- **BEHREND, E.; KOOISTRA, H.; NELSON, R.; REUSCH, C.; SCOTT-MONCRIEFF, J.** 2013. Diagnosis of spontaneous hyperadrenocorticism: 2012 ACVIM Consensus Statement (Small Animal). *J Vet Intern Med.* 27:1292-1304.
- **BEHREND, E.** 2015. Canine hyperadrenocorticism. **In:** Canine and feline endocrinology. 4^a ed. Elsevier. San Luis, Misuri. Estados Unidos. pp. 377-451.
- **BJÖRN, P.** 2001. Hypophysectomy as a treatment for canine and feline Cushing's Disease. *Vet Clin North Am Small Anim Pract.* 5:1015-1041.
- **BRISTOL-MYERS SQUIBB.** 2017. Ficha técnica Lysodren[®]. Nueva Jersey, Estados Unidos. 8 p.
- **CAPEN, C.** 2007. Endocrine glands. **In:** Maxie, M. Jubb, Kennedy & Palmer's Pathology of Domestic Animals. 5^aed. Saunders Ltda. Toronto, Canadá. pp. 325-428.
- **CASTILLO, V.; GIACOMINI, M.; PÁEZ-PEREDA, M.; STALLA, J.; LABEUR, M.; THEODOROPOULOU, M.; HOLSBOER, F.; GROSSMAN, A.; STALLA, G.; ARZT, E.** 2006. Retinoic acid as a novel therapy for Cushing's disease in dogs. *Endocrinology.* 147(9):4438-4444.
- **CASTILLO, V.; GÓMEZ, N.; LALIA, J.; CABRERA, M.; GARCÍA, J.** 2008. Cushing's disease in dogs: cabergoline treatment. *Res Vet Sci.* 85:26-34.
- **CASTILLO, V.; CABRERA, M.; GÓMEZ, N.; SINATRA, V.; GALLELLI, M.; GHERSEVICH, M.** 2009. Diurnal ACTH and plasma cortisol variations in healthy

dogs and in those with pituitary-dependent Cushing's syndrome before and after treatment with retinoic acid. *Res Vet Sci.* 86:223-229.

- **CASTILLO, V.; GALLELLI, M.** 2010. Corticotroph adenoma in the dog: Pathogenesis and new therapeutic possibilities. *Res Vet Sci.* 88:26-32.
- **CASTILO, V.; THEODOROPOULOU, M.; STALLA, J.; GALLELLI, M.; CABRERA-BLATTER, M.; HAEDO, M.; LABEUR, M.; SCHMID, H.; STALLA, G.; ARZT, E.** 2011. Effect of SOM230 (Pasireotide) on corticotropic cells: action in dogs with Cushing's disease. *Neuroendocrinology.* 94:124-136.
- **CAVIERES, C.** 2015. Descripción de casos de perros diagnosticados con hiperadrenocorticismo en el Hospital Clínico Veterinario de la Universidad de Chile Sede Bilbao entre los años 2000 y 2010. Memoria Título Profesional Médico Veterinario. Santiago, Chile. Facultad de Ciencias Veterinarias y Pecuarias, Universidad de Chile. 30 p.
- **CHURCH, D.** 2008. Drugs used in the treatment of adrenal dysfunction. **In:** Small animal clinical pharmacology. 2ª ed. Elsevier. Filadelfia, Estados Unidos. pp. 517-527.
- **CLEMENTE, M.; DE ANDRÉS, P.; ARENAS, C.; MELIÁN, C.; MORALES, M.; PÉREZ-ALENZA, M.** 2007. Comparison of non-selective adrenocorticolysis with mitotane or trilostane for the treatment of dogs with pituitary-dependent hyperadrenocorticism. *Vet Rec.* 161:805-809.
- **ÇOLAKOĞLU, E.; HAYDARDEDEOĞLU, A.; ALİHOSSEİNİ, H.; KURTDEDE, A.** 2014. Mitotane-induced hypoadrenocorticism in a dog with hyperadrenocorticism. *Kafkas Univ Vet Fak Derg.* 21(1):1-3.
- **DE BRUIN, C.; HANSON, J.; MEIJ, B.; KOOISTRA, H.; WAAIJERS, A.; UITTERLINDEN, S.; LAMBERTS, S.; HOFLAND, L.** 2008. Expression and functional analysis of dopamine receptor subtype 2 and somatostatin receptor subtypes in canine Cushing's disease. *Endocrinology.* 149(9):4357-4366.
- **DE BRUIN, C.; MEIJ, B.; KOOISTRA, H.; HANSON, J.; LAMBERTS, S.; HOFLAND, L.** 2009. Cushing's disease in dogs and humans. *Horm Res.* 71(1):140-143.
- **DECHRA.** 2015. Ficha técnica Vetoryl®. Overland Parka, Kansas. Estados Unidos. 2 p.
- **EILER, H.** 2004. Endocrine Glands. **In:** Reece, W. (Ed.). *Duke's physiology of domestic animals.* 12ª ed. Cornell University Press. Ithaca, Nueva York. Estados Unidos. pp. 621-669.
- **FOOD AND DRUG ADMINISTRATION.** 2018a. FDA Adverse events reporting system (FAERS) public dashboard - Mitotane. [en línea]. <

<https://fis.fda.gov/sense/app/d10be6bb-494e-4cd2-82e4-0135608ddc13/sheet/45beeb74-30ab-46be-8267-5756582633b4/state/analysis>>
[consulta: 09-12-2018]

- **FOOD AND DRUG ADMINISTRATION.** 2018b. FDA Adverse events reporting system (FAERS) public dashboard - Ketoconazole. [en línea]. <<https://fis.fda.gov/sense/app/d10be6bb-494e-4cd2-82e4-0135608ddc13/sheet/45beeb74-30ab-46be-8267-5756582633b4/state/analysis>>
[consulta: 11-12-2018]
- **FOOD AND DRUG ADMINISTRATION.** 2018c. FDA Adverse events reporting system (FAERS) public dashboard - Cabergoline. [en línea]. <<https://fis.fda.gov/sense/app/d10be6bb-494e-4cd2-82e4-0135608ddc13/sheet/45beeb74-30ab-46be-8267-5756582633b4/state/analysis>>
[consulta: 09-12-2018]
- **FOOD AND DRUG ADMINISTRATION.** 2018d. FDA Adverse events reporting system (FAERS) public dashboard – Pasireotide; Pasireotide diaspertate [en línea]. <<https://fis.fda.gov/sense/app/d10be6bb-494e-4cd2-82e4-0135608ddc13/sheet/45beeb74-30ab-46be-8267-5756582633b4/state/analysis>>
[consulta: 09-12-2018]
- **FORNEL, P.; DELISLE, F.; DEVAUCHELLE, P.; ROSENBERG, D.** 2007. Effects of radiotherapy on pituitary corticotroph macrotumors in dogs: A retrospective study of 12 cases. *Can Vet J.* 48:481-486.
- **FORTNEY, W.** 2004. Geriatrics and aging. **In:** Hoskins, J. Geriatrics and gerontology of the dog and cat. *Geriatrics & Gerontology of the Dog and Cat.* 2ª ed. W.B Saunders Co. Filadelfia, Estados Unidos. pp. 1-4.
- **FRACASSI, F.; CORRADINI, D.; FLORIANO, D.; BOARI, A.; ASTE, G.; PIETRA, M.; BERGAMINI, P.; DONDI, F.** 2014. Prognostic factors for survival in dogs with pituitary-dependent hypercortisolism treated with trilostane. *Vet Rec.* 176(2):49.
- **GALAC, S.; BUIJTELS, J.; KOOISTRA, H.** 2009. Urinary corticoid:creatinine ratios in dogs with pituitary-dependent hypercortisolism during trilostane treatment. *J Vet Intern Med.* 23:1214-1219.
- **GALLELLI, M.; CABRERA, M.; CASTILLO, V.** 2010. A comparative study by age and gender of the pituitary adenoma and ACTH and α -MSH secretion in dogs with pituitary-dependent hyperadrenocorticism. *Res Vet Sci.* 88:33-40.
- **GESTIER, S.; COOK, R.; AGNEW, W.; KIUPEL, M.** 2012. Silent pituitary corticotroph carcinoma in a young dog. *J Comp Path.* 146: 327-331.

- **GONZÁLEZ, F.; SERRANO, C.** 2017. Incidencia de enfermedades endocrinas en caninos entre los años 2013-2016 en un hospital veterinario universitario de Chile. *Rev chil endocrinol diabetes.* 10(3):90-94.
- **GRECO, D.; STABENFELDT, G.** 2014. Endocrinología. **In:** Klein, B. *Cunningham Fisiología Veterinaria.* 5ª ed. Saunders. Barcelona, España. pp. 359-407.
- **HERRTAGE, M.** 2012. Hiperadrenocorticismo canino. **In:** Manual de endocrinología en pequeños animales. 3ª ed. Ediciones S. Barcelona, España. pp. 217-247.
- **HURLEY, K.; STURGESS, K.; CAUVIN, A.; KUIPERS, R.** 1998. The use of trilostane for the treatment of hyperadrenocorticism in dogs. *J Vet Intern Med.* 12: 210.
- **INGENUS PHARMACEUTICALS.** 2018. Ficha técnica Cabergolina. Orlando, Florida. Estados Unidos. 11 p.
- **JANSSEN PHARMACEUTICALS.** 2013. Ficha técnica Nizoral®. Nueva Jersey, Estados Unidos. 22 p.
- **KENEFICK, S.; NEIGER, R.** 2008. The effect of trilostane treatment on circulating thyroid hormone concentrations in dogs with pituitary-dependent hyperadrenocorticism. *J Small Anim Pract.* 49:139-143.
- **KING, J.; MORTON, J.** 2017. Incidence and risk factors for hypoadrenocorticism in dogs treated with trilostane. *Vet J.* 230:24-29.
- **LIEN, YH.; HUANG, HP.** 2008. Use of ketoconazole to treat dogs with pituitary-dependent hyperadrenocorticism: 48 cases (1994-2007). *J Am Vet Med Assoc.* 233(12):1896-1901.
- **LOTTATI, M.; BRUYETTE, D.** 2018. Outcomes of the addition of pasireotide to traditional adrenal-directed treatment for dogs with pituitary-dependent hyperadrenocorticism secondary to macroadenoma: 9 cases (2013-2015). *J Am Vet Med Assoc.* 252(11):1403-1408.
- **MARTIARENA, M.; MADALENA, L.; MIRA, G.; FIDANZA, M.; LALÍA, J.; ORTEMBERG, L.; LOIZA, M.; CASTILLO, V.** 2007. Evaluación de la proteinuria en perros con enfermedad de Cushing, previo y posterior al tratamiento con ácido retinoico y ketoconazol. *An Vet.* 23:45-54.
- **MAYER, U.; GLOS, K.; SCHMID, M.; POWER, H.; BETTENAY, S.; MUELLER, R.** 2008. Adverse effects of ketoconazole in dogs – a retrospective study. *Vet Dermatol.* 19:199-208.

- **MCLAUCHLAN, G.; KNOTTENBELT, C.; AUGUSTO, M.; HELM, J.; MCGROTTY, Y.; RAMSEY, I.** 2010. Retrospective evaluation of the effect of trilostane on insulin requirement and fructosamine concentration in eight diabetic dog with hyperadrenocorticism. *J Small Anim Pract.* 51:642-648.
- **MICELI, D.; GALLELLI, M.; CABRERA, B.; MARTIARENA, B.; BRAÑAS, M.; ORTEMBERG, L.; GOMEZ, N.; CASTILLO, V.** 2012. Low dose of insulin detemir controls glycaemia, insulinemia and prevents diabetes mellitus progression in the dog with pituitary-dependent hyperadrenocorticism. *Res Vet Sci.* 93:114-120.
- **MICELI, D.; PIGNATARO, O.; CASTILLO, V.** 2017. Concurrent hyperadrenocorticism and diabetes mellitus in dogs. *Res Vet Sci.* 115:425-431.
- **NEIGER, R.; RAMSEY, I.; O'CONNOR, J.; HURLEY, K.; MOONEY, C.** 2002. Trilostane treatment of 78 dogs with pituitary-dependent hyperadrenocorticism. *Vet Rec.* 150:799-804.
- **NOVARTIS PHARMACEUTICALS CORPORATION.** 2016. Ficha técnica Signifor® LAR®. Basilea, Suiza. 30 p.
- **NOVARTIS PHARMACEUTICALS CORPORATION.** 2018. Ficha técnica Signifor®. Basilea, Suiza. 29 p.
- **O'NEILL, D.; SCUDDER, C.; FAIRE, J.; CHURCH D.; MCGREE, P.; THOMSON, P.; BRODBELT, D.** 2016. Epidemiology of hyperadrenocorticism among 210824 dogs attending primary care veterinary practices in the UK from 2009 to 2014. *J Small Anim Pract.* 57(7):365-73.
- **ORTEMBERG, L.; LOIZA, M.; MARTIARENA, B.; CABRERA, M.; GHERSEVICH, M.; CASTILLO, V.** 2007. Retinoic acid as a therapy for cushing's disease in dogs: evaluation of liver enzymes during treatment. *Slov Vet Res.* 44(3):73-81.
- **PAPICH, M.** 2016. Saunders handbook of veterinary drugs: small and large animal. 4ª ed. Elsevier. San Luis, Misuri. Estados Unidos. 932 p.
- **PETERSON, M.; NESBITT, G.; SCHAER, M.** 1981. Diagnosis and management of concurrent diabetes mellitus and hyperadrenocorticism in thirty dogs. *J Am Vet Med Assoc.* 178(1):66-69.
- **PETERSON, M.; KRIEGER, D.; DRUCKER, W.; HALMI, N.** 1982. Immunocytochemical study of the hypophysis in 25 dogs with pituitary-dependent hyperadrenocorticism. *Acta Endocrinol.* 101:15-24.
- **PETERSON, M.** 2001. Medical treatment of canine pituitary-dependent hyperadrenocorticism (Cushing's disease). *Vet Clin North Am Small Anim Pract.* 31(5):1005-1014.

- **PUENTE, S.** 2003. Pituitary carcinoma in an Airedale terrier. *Can Vet J.* 44:240-242.
- **RAMSEY, I.** 2010. Trilostane in dogs. *Vet Clin Small Anim.* 40:269-283.
- **REID, L.; BEHREND, E.; MARTIN, L.; KEMPPAINEN, R.; WARD, C.; LURYE, J.; DONOVAN, T.; LEE, H.** 2014. Effect of trilostane and mitotane on aldosterone secretory reserve in dogs with pituitary-dependent hyperadrenocorticism. *J Vet Intern Med.* 28:443-450.
- **REINE, N.** 2012. Medical management of pituitary-dependent hyperadrenocorticism: mitotane versus trilostane. *Top Companion Anim Med.* 27:25-30.
- **REUSCH, C.** 2010. Endocrine hypertension in small animals. *Vet Clin Small Anim.* 40:335-352.
- **REUSCH, C.** 2015. Disorders of growth hormone. **In:** Canine and feline endocrinology. 4^a ed. Elsevier. San Luis, Misuri. Estados Unidos. pp. 37-76.
- **RIJNBERK, A.** 2012. Clinical endocrinology of dogs and cats: an illustrated text. Kluwer academic publishers. Dordrecht, Holanda. 256 p.
- **SCHECHTER, R.; STABENFELDT, G.; GRIBBLE, D.; LINK, G.** 1973. Treatment of Cushing's syndrome in the dog with an adrenocorticolytic agent (o,p'DDD). *J Am Vet Med Assoc.* 162:629-639.
- **SMETS, P.; LEFEBVRE, B.; MEIJ, B.; CROUBELS, E.; MEYER, E.; VAN DE MAELE, I.; DAMIENT, S.** 2012. Long-term follow-up of renal function in dogs after treatment for ACTH-dependent hyperadrenocorticism. *J Vet Intern Med.* 26:565-573.
- **SPEARMAN, J.; LITTLE, P.** 1978. Hyperadrenocorticism in dogs: A study of eight cases. *Can Vet J.* 19:33-39.
- **STIEFEL PHARMA S.A.** 2018. Ficha técnica Toctino[®]. Madrid, España. 10 p.
- **TESHIMA, T.; HARA, Y.; TAKEKOSHI, S.; NEZU, Y.; HARADA, Y.; YOGO, T.; TERAMOTO, A.; OSAMURA, R.; TAGAWA, M.** 2009. Trilostane-induced inhibition of cortisol secretion results in reduce negative feedback at the hypothalamic-pituitary axis. *Domest Anim Endocrinol.* 36:32-44.
- **THEON, A.; FELDMAN, E.** 1998. Megavoltage irradiation of pituitary macrotumors in dogs with neurological signs. *J Am Vet Med Assoc.* 213(2):225-231.

- **THOMAS, P.; FONTBONNE, A.** 2008. Drugs and reproduction. **In:** Jill, M.; Page, S.; Church, D. Small animal clinical pharmacology. 2^a ed. Elsevier. Londres, Inglaterra. pp. 528-545.
- **VAN RIJN, S.; GALAC, S.; TRYFONIDOU, M.; HESSELINK, J.; PENNING, L.; KOOISTRA, H.; MEIJ, B.** 2016. The influence of pituitary size on outcome after transsphenoidal hypophysectomy in a large cohort of dogs with pituitary-dependent hypercortisolism. J Vet Intern Med. 30:989-995.
- **VAUGHAN, M.; FELDMAN, E.; HOAR, B.; NELSON, R.** 2008. Evaluation of twice-daily, low-dose trilostano treatment administered orally in dogs with naturally occurring hyperadrenocorticism. J Am Vet Med Assoc. 232:1321-1328.
- **WOOD, F.; POLLARD, R.; UERLING, M.; FELDMAN, E.** 2007. Diagnostic imaging findings and endocrine test results in dogs with pituitary-dependent hyperadrenocorticism that did or did not have neurologic abnormalities: 157 cases (1989 - 2005). J Am Vet Med Assoc. 231:1081-1085.
- **ZINI, E.; BERLANDA, M.** 2018. Hyperadrenocorticism in dogs and cats. **In:** Dunbar, W.; Milner, R.; Lobetti, R. Chronic disease management for small animals. Willey Blackwell. Hoboken, Estados Unidos. pp. 169-174.