

**TRATAMIENTO CON CABERGOLINA DE LA ENFERMEDAD DE CUSHING EN EL PERRO****71***Castillo, V.A.; Lalia, J.C; Gómez, N.V.*

Hospital Escuela-Unidad de Endocrinología, Fac. Ciencias Veterinarias-UBA. Av. Chorroarín 280 (1427) C. Buenos Aires. Email:vcastill@fvvet.uba.ar

**Introducción y Objetivos:** el Síndrome de Cushing es la segunda patología endócrina en frecuencia en el perro, presentando una prevalencia, respecto a las endocrinopatías, del 25%. La Enfermedad de Cushing (EC) representa el 83% de las causas de éste síndrome. Si bien se considera que el origen del tumor hipofisario productor de ACTH (corticotropinoma) sería de origen monoclonal, al tener esta especie pars intermedia, es factible que el desarrollo del corticotropinoma comience como una hiperplasia de las células corticotropas y luego evolucione hacia neoplasia, tal como se describe en ratas con prolactinoma, o que puedan presentarse ambas situaciones. Se ha propuesto que en el perro ocurriría una disminución de dopamina hipotalámica y estimulación crónica del CRH sobre el área corticotropa. Dado esta particularidad y sabiendo que la dopamina regula la secreción de CRH, se propuso tratar a un grupo de perros con EC con cabergolina (cbg) con el objetivo de evaluar la efectividad de esta droga en la terapia de la enfermedad, siendo la hipofisectomía en el perro de alto índice de morbi-mortalidad.

**Materiales y Métodos:** se realizó un estudio longitudinal, simple ciego randomizado, con seguimiento de 4 años a un total de 54 perros con EC. El grupo control estuvo conformado por 20 casos tratados con ketoconazol (por razones éticas) a dosis de 20 mg/kg/día como terapia estándar y en igual lapso que el grupo bajo estudio. El resto de los perros (34) recibieron Cbg, 0,1 mg/kg cada 3 días (grupo tratado). El diagnóstico y ulteriores controles se realizaron mediante la determinación de cortisol urinario (relación cortisol: creatinina urinaria, (R Cort: cre = 5-65 g cort/mg creat, en 3 tomas seriadas de 24 horas, método RIA para cortisol), dosaje de ACTH endógena (ACTHe, 25-75 pg/ml, método RIA) obtenida a las 10.00 hs AM y tomografía computada (TC, equipo TC helicoidal multislice) de región selar y adrenales. Los tumores de hipófisis se clasificaron según su ubicación respecto a la silla turca en intraselares (< 5 mm) y extraselares (> 6 mm). Se calculó en el corte coronal el diámetro en ancho del tumor (mm) referido como tamaño, y la superficie del mismo tomando en cuenta el ancho x la altura (mm<sup>2</sup>) La estimulación con ACTH en el perro presenta un comportamiento errático en el 10% de los casos, motivo por el cual no fue efectuada. Se realizaron controles bioquímico-endócrinos y clínicos cada 4 meses y reevaluación tomográfica al año de tratamiento, conjuntamente con la bioquímica endócrina. El análisis estadístico utilizado fue t de Student y la prueba de X<sup>2</sup> cuando fuera apropiado, con nivel de significación del 0,05. Valores expresados como media ± ES y mediana con rangos.

**Resultados:** de los 34 perros tratados con Cbg, 21 (70%) respondieron al tratamiento (RT) y 13 no respondieron (NRT). Tres casos presentaron una respuesta inicial favorable durante un lapso de 6 meses, para luego evolucionar como no respondientes. El tiempo de supervivencia para los NRT fue de 1,3 años ± 2 meses, al igual que los controles. Los perros RT la supervivencia fue de 4 años ± 5 meses. En los casos tratados con Cbg, el tamaño (media) y superficie del tumor (mediana y rango) fue de 5,1±0,5 mm y 15,4 (2,4-210,4) mm<sup>2</sup> respectivamente al inicio del tratamiento y de 3,5±0,5 mm y 9,45 (2 -75,6) mm<sup>2</sup> al año y medio de tratamiento, habiendo una diferencia significativa de p<0,03 (diámetro) y p<0,001 (superficie, X<sup>2</sup>) respecto a los valores iniciales. Entre controles y tratados hubo diferencias significativas de tamaño (6,1±0,6, p<0,01) y superficie tumoral (26,1[3-160], p<0,0001, X<sup>2</sup>). La concentración de ACTHe (pg/ml) al comienzo del estudio fue de 73,8±3,6 y de 57,9±3,3 al año (p<0,001). Respecto al grupo control, la ACTHe no evidenció cambios significativos intragrupo al inicio (79,5±5,3) y al tiempo de la reevaluación (78,7±4,6) pero sí hubo diferencias (p<0,0001) con el grupo tratado con Cbg. La R cort: cre evidenció diferencias significativas (p<0,01) entre el valor de inicio (134,9±1,1) y el de reevaluación (74,1±1,2) en el grupo con Cbg y no hay diferencias entre este grupo y el control (51,3±1,15) al final del estudio, atribuyéndose este descenso al efecto inhibitorio de la esteroideogénesis del ketoconazol. Los perros NRT presentaron un tamaño tumoral significativamente mayor que los RT (6,7± 0,9 vs 4,1± 0,4, p<0,01), siendo intraselares sólo 4 de 13 tumores en los NRT.

**Conclusiones:** la Cbg resultó de utilidad en el 70% de los casos tratados, habiendo reducción del tamaño (31,4%) y superficie (38,6%) tumoral y normalización de la bioquímica-endócrina evaluada. El mayor tamaño tumoral en los perros NRT hace suponer que en estos casos la Cbg no sería efectiva por presentar un comportamiento biológico diferente a los tumores de ubicación intraselar. El tiempo de supervivencia ha sido alentador, ya que la expectativa de vida con los tratamientos clásicos (ketoconazol, O-P'DDD) no superan los 2 años. Se concluye que el uso de la Cbg es útil en casos de tumores no mayores de 5 mm en el control de la EC del perro.