

SIMPOSIO **VIRBAC**

Impacto de las hormonas sexuales en la salud de los animales de compañía

MARZO 2020 • Congreso AMVAC

LIBRO DE PONENCIAS



Impacto de las hormonas sexuales en la salud de los animales de compañía

MARZO 2020 • Congreso AMVAC

LIBRO DE PONENCIAS

Esterilización médica frente a gonadectomía quirúrgica en perros y gatos

DR. STEFANO ROMAGNOLI

Esterilización, hormonas sexuales y sistema inmune

DR. FERNANDO FARIÑAS

Agonistas de GnRH ¿Cómo actúan sobre las hormonas sexuales?

DR. LLUÍS FERRÉ DOLCET

Control de la reproducción en gatos: una alternativa a lo tradicional

DR. LLUÍS FERRÉ DOLCET

Hay alopecias más allá del hipotiroidismo y el cushing

DR. CARLOS VICH

Castrar o no castrar: ventajas y riesgos de la castración en medicina del comportamiento

DR. JAUME FATJÓ

Usos de la deslorelina en hurones y otros bichos

DR. ANDRÉS MONTESINOS

Opciones de tratamiento para la incontinencia urinaria canina

DR. STEFANO ROMAGNOLI

Papel de la testosterona en el desarrollo de la HBP y su tratamiento

DR. STEFANO ROMAGNOLI

Esterilización médica frente a gonadectomía quirúrgica en perros y gatos



DR. **STEFANO ROMAGNOLI**

DVM, MS, Ph.D, Dipl. European College Animal Reproduction · Universidad de Padua, Italia.

La expresión gonadectomía se refiere a la extirpación quirúrgica de ambas gónadas bajo anestesia general. En las hembras, la gonadectomía (o castración) se suele realizar mediante la extirpación de ambos ovarios (ovariectomía = OVX) o de los ovarios y el útero (ovariohisterectomía= OVH) con un abordaje abdominal. La gonadectomía representa diversas ventajas. No obstante, el renovado interés por las ventajas de mantener a los animales intactos hace que los propietarios de perros y gatos sean cada vez más partidarios del mantenimiento de la fertilidad en sus animales al mismo tiempo que de evitar todas las molestias derivadas de la presencia de las gónadas. Derivado de todo ello, los métodos de esterilización médica reversible se están volviendo cada vez más populares entre los propietarios de mascotas. Mediante hormonas reproductivas femeninas, normalmente progestágenos, que tienen un efecto parecido tanto en machos como hembras ya que consiguen bloquear la función de las gónadas a través de la supresión del eje hipotálamo-hipófisis, se puede conseguir una esterilización reversible. Sin embargo, los progestágenos no han alcanzado demasiada popularidad porque el uso de protocolos de tratamiento incorrectos durante la segunda mitad del siglo pasado hizo que hubiera varios informes que documentaban efectos adversos peligrosos sobre el sistema reproductivo y otros sistemas orgánicos. Recientemente, la disponibilidad de agonistas de larga duración de la hormona liberadora de gonadotropina (GnRH) ha suscitado interés sobre su uso potencial para generar una esterilidad reversible. Aunque se sabe muy poco sobre sus posibles efectos adversos causados por un tratamiento prolongado, su uso parece ser seguro y sin presencia de efectos adversos a corto y a largo plazo.

Ventajas de la gonadectomía quirúrgica

La extirpación de los ovarios conlleva tanto en perras como en gatas una reducción del riesgo de enfermedades mamarias y uterinas (neoplasia mamaria y piometra respectivamente), ausencia de enfermedades ováricas (tumores ováricos y quistes ováricos), enfermedades relacionadas con la progesterona (pseudogestación e hipertrofia mamaria felina), enfermedades relacionadas con los estrógenos (hiperplasia/prolapso vaginal, estro persistente, aplasia medular), enfermedades relacionadas con la gestación (gestación no deseada, complicaciones de la gestación, abortos) o relacionadas con el parto (distocia, prolapso uterino, subinvolución de las zonas de placentación). Las perras gonadectomizadas antes de la pu-

bertad tienen una reducción del riesgo de desarrollo de tumores de mama del 95%, a diferencia de las esterilizadas tras el primer celo (reducción del riesgo del 92%), tras el segundo (reducción del riesgo del 75%) o esterilizadas una vez cumplidos los 2,5 años de edad o intactas (sin diferencias en el riesgo). Los machos caninos y felinos esterilizados antes de la pubertad no exhiben libido, agresividad, marcaje urinario ni vagabundeo, pero pueden persistir en cierto grado en algunos casos en los que el animal ha sido esterilizado siendo adulto. Desde un punto de vista comportamental se suele creer que los animales esterilizados, aparte de no exhibir un comportamiento reproductivo, tienen una actitud más relajada, algo perezosa. La gonadectomía puede desempeñar un papel importante en la reducción de la superpoblación.

Desventajas de la gonadectomía quirúrgica

Consecuencias a largo plazo

Aunque es bien sabido que la castración predispone a los perros (no de trabajo) a sufrir un incremento significativo del peso corporal, probablemente no influya el momento en que se realiza la gonadectomía para que aparezca esta manifestación clínica. Los genitales externos no se desarrollan al completo en los animales castrados antes de la pubertad. Suele observarse inmadurez del pene y prepucio y una radiodensidad disminuida del hueso peneano (lo que raramente ocasiona problemas). El desarrollo de la vulva puede ser insuficiente en perras (pero no en gatas) castradas antes de la pubertad. No se ha observado una disminución del diámetro uretral (por tanto tampoco incremento del riesgo de enfermedad de vías urinarias bajas) en gatos macho esterilizados (independientemente de la edad a la que se esterilizaron) en comparación con la población entera. Además, no hay diferencias en la presión de cierre de la uretra en gatas esterilizadas respecto de las enteras, pero hay una disminución significativa del diámetro de la uretra prepélvica en gatas esterilizadas a las 7 semanas de edad.

En perras adultas, la castración puede exacerbar la dominancia independientemente de cuál fuera su carácter antes de la cirugía. Se ha observado un incremento significativo del grado de reactividad en perras Pastor Alemán pasados 5 meses de la OVX. Los propietarios deberían darse cuenta de la importancia de evaluar el comportamiento de sus perras antes de decidir si castrarlas porque puede que la castración no sea el tratamiento apropiado para sus problemas de comportamiento. En machos, la agresividad y tenden-

cia al vagabundeo son motivos habituales para solicitar la castración, pero la secreción de andrógenos solo es una parte del problema, y la gonadectomía no siempre resuelve el problema.

La obesidad está descrita como efecto adverso habitual de la esterilización. No se observaron diferencias en la ingestión de alimentos, ganancia de peso o grosor de la grasa lumbar durante los primeros 15 meses siguientes a la castración cuando se comparó a un total de 32 perros macho castrados y enteros. Sin embargo, la ingestión de alimento se incrementa notablemente en perras durante los primeros 90 días tras la OVX/OVH respecto de las perras sometidas a una falsa laparotomía. Los estudios de mayores dimensiones indican que, independientemente de la edad de la cirugía, las perras castradas tienen aproximadamente el doble de probabilidad de ser obesas que las intactas. La obesidad también es un efecto adverso de la esterilización en gatos puesto que los animales enteros tienen un menor peso corporal y grosor de la grasa que los gatos esterilizados a las 7 semanas o a los 7 meses. La tasa metabólica en reposo es menor, y los índices de puntuación corporal son superiores en los gatos esterilizados (sin importar la edad a la que se esterilizaron) respecto de los enteros. El apetito se incrementa de forma significativa en gatos a los 3 días de la cirugía. En gatos machos castrados se observa un incremento significativo del peso corporal 35 semanas después de la castración precedido de un incremento significativo de las concentraciones séricas de Factor de Crecimiento Insulínico I, prolactina y leptina 1, 7 y 11 semanas después de la cirugía, respectivamente.

Tras la gonadectomía en perras, pero no en gatas, se observa una disminución de la capacidad del esfínter

uretral externo. La incontinencia urinaria (IU) es una secuela común de la esterilización en perras, con un intervalo variable entre la castración y el diagnóstico de la incontinencia, pudiendo ser de días, meses o incluso años. La incidencia de IU en la población canina normal se sitúa entre el 0,3 y 2,0% pero crece hasta el 5-10% en la población de perras esterilizadas. En un estudio a largo plazo sobre los riesgos y beneficios de la gonadectomía a edades tempranas en perros, se describe el aumento de la incidencia de IU en perras esterilizadas antes de los 3 meses de edad en comparación con las esterilizadas más tarde, por lo que se indica la edad de 3 meses como umbral tras el que podría esterilizarse a las perras con seguridad.

Complicaciones debidas a un procedimiento quirúrgico erróneo

El riesgo quirúrgico puede ser significativo en perras debido al acceso mediante laparotomía y menor o escaso en machos. Los efectos secundarios descritos de la gonadectomía en perras y gatas incluyen hemorragia/granuloma del pedículo ovárico o (más frecuente) uterino, dehiscencia/infección/abscesos/edema de las suturas, peritonitis, evisceración, formación de fístulas por suturas, retención de gases de algodón, ligadura de uréter con hidronefrosis secundaria, formación de fístula vesicovaginal con hidroureter secundario, síndrome del resto ovárico con o sin inflamación del muñón uterino [Tabla 1]. La incidencia de dichos problemas varía dependiendo del procedimiento quirúrgico (OVX u OVH) y se sitúan entre el 7 y 23% en perras y 33% en gatas. No existe correlación entre la incidencia de las complicaciones y la edad del animal, habilidad del veterinario o presencia de enfermedades reproductivas. No hay predisposiciones raciales.

Tabla 1
Complicaciones a corto o largo plazo debidas a la ovariectomía (OVX) u ovariosterectomía (OVH) en perras y gatas. Basada en la experiencia personal y en datos de la literatura.

	Complicaciones quirúrgicas	Aparecen después de	Incidencia ^a
Complicaciones a corto plazo	Hemorragia del pedículo ovárico/uterino (perras, sobre todo si se esterilizaron estando en celo) ^b	OVH, OVX*	80%
	Hemorragia vaginal	OVH, OVX	15%
	Falsa gestación	OVH, OVX	Descrita
	Dehiscencia/infección/absceso/edema por la sutura	OVH, OVX	14-20%
	Peritonitis, evisceración	OVH, OVX	Descrita
Complicaciones a largo plazo	Síndrome del resto ovárico	OVH, OVX	17-43%
	Ligadura de uréter(es), fístula uretrovaginal	OVH	11-17%
	Granuloma del pedículo uterino/ovárico	OVH, OVX	6-28%
	Fístula por la utilización de material de sutura no absorbible	OVH, OVX	3-20%
	Gasas de algodón en el abdomen	OVH, OVX	Descrita
	Infección del muñón uterino	OVH	Descrita

^a Número total de complicaciones a corto y largo plazo.

^b Hemorragia del pedículo uterino u ovárico por ligadura incompleta o rotura de vasos sanguíneos.

* El riesgo de complicaciones es superior en caso de OVH que de OVX.

Ventajas de la esterilización médica

La esterilización médica reversible es posible gracias a deslorelina, un agonista sintético de GnRH de larga duración comercializado para uso veterinario en Europa en forma de implante de 4,7 mg y 9,4 mg. La deslorelina se comercializa actualmente para la inducción de una esterilidad reversible en perros macho adultos, pero su uso fuera de registro en gatos gana popularidad. También es eficaz en perras, aunque este uso en particular no se recomienda actualmente. Los agonistas de GnRH de larga duración actúan inicialmente por sobrestimulación y, posteriormente, por regulación a la baja de los receptores de GnRH en la hipófisis, suprimiendo de este modo el eje hipotálamo-hipófisis-gónadas (HHG) y causando la interrupción de la secreción de esteroides gonadales así como de sus derivados. No solo pueden parar temporalmente la fertilidad en individuos adultos, también pueden retrasar la pubertad si se emplean antes de ésta.

Retraso de la pubertad

Cuando se produce la supresión del eje HHG antes del comienzo de la pubertad, se retrasa el estro puberal mientras persista la acción del agonista de GnRH. Se ha descrito el retraso de la pubertad tras la administración prepuberal de deslorelina en perros y en gatos. En gatas tratadas antes de la pubertad, el primer estro se produjo con un retraso de 14-25 meses (a una edad de 21-33 meses). En gatos macho tratados antes de la pubertad, las espículas peneanas y el comportamiento masculino aparecieron a la edad de 19-22 meses. En perros, el efecto es similar pero de menor duración porque la deslorelina solo tiene una eficacia de 6 meses en la especie canina, por lo que la pubertad solo se retrasa 5-6 meses como máximo (a veces tan solo 4 meses), a no ser que se repita el tratamiento.

Supresión de los ciclos en hembras adultas

En gatas adultas, la administración de un implante de 4,7 mg de deslorelina estimula el crecimiento folicular y la secreción de estradiol inicialmente, pero no se observan evidencias de estro posteriores durante periodos de 14 y hasta 20-25 meses (en ocasiones hasta más de 30 meses). La estimulación inicial del crecimiento folicular puede causar un celo verdadero en un pequeño porcentaje de gatas implantadas. Se han observado pequeños incrementos de estrógenos en el 50% de las gatas tratadas y pasados 5-14 meses del tratamiento. Las gatas tratadas con deslorelina pueden ovular si se las monta al principio de la fase folicular. La progesterona se incrementó de forma significativa en la fase folicular en todas las gatas tratadas hasta el día 14 posterior al tratamiento, para disminuir luego lentamente hasta niveles basales a los 56 días del tratamiento. La salud general y el comportamiento social no muestran desviaciones respecto de la normalidad, y la introducción de un macho no puede revertir la supresión de los ciclos inducida por la deslorelina.

Cuando se administra un agonista de GnRH a una perra en anestro, la respuesta inicial del eje HHG es una secreción potente de FSH y LH seguida de un estro, ovulación y formación de cuerpos lúteos, mientras que la administración en diestro no suele ir seguida por inducción del celo. Sin embargo, aunque se describe como posible umbral una concentración sérica de progesterona de 5,0 ng/ml, por encima de la que no se induce el estro, se ha descrito la inducción de estro en 4 de 28 perras tratadas en diestro. Si se produce la monta durante esta fase inducida, habrá concepción, aunque es probable que la gestación resultante evolucione solo poco más allá de los 30 días dada la regulación a la baja de las gonadotropinas que causarán una insuficiencia lútea. Existen 2 preocupaciones que limitan el uso de deslorelina en perras: el riesgo de inducción de estro y la gestación consiguiente si hubiera monta, y que la aparición de un problema patológico del sistema reproductivo (piometra, estro prolongado, etc.) tras el tratamiento con deslorelina haría que el propietario creyera inevitablemente que es consecuencia del tratamiento. Por estos motivos no se recomienda actualmente utilizar deslorelina en perras.

Inducción del estro

La administración de deslorelina en perras en anestro a dosis de 4,7 mg induce la recuperación de los ciclos en un plazo de 2-9 días. El intervalo entre el comienzo del proestro y la ovulación y el comienzo del diestro citológico puede ser más breve en perras inducidas con deslorelina que en perras con ciclos espontáneos. Dejar el implante colocado en la perra la expone al riesgo de pérdida de la gestación hacia mitad de la misma por el paro prematuro de la función lútea. Puede retirarse el implante tan pronto como se observe secreción vulvar, cuando se produce el pico de LH o en la ovulación. Ciertamente, la deslorelina es un fármaco efectivo para la inducción del estro, con perras tratadas en anestro tardío que tuvieron el celo en los 4,2+1,4 días en el 95% de los casos, con ovulación en el 83% de los casos y de forma bastante constante a los 12+3 días después del tratamiento, y una tasa de gestación de aproximadamente un 70%. Sin embargo, la regulación a la baja de la hipófisis que causa una insuficiencia luteal a pesar de una extirpación temprana o el uso de media dosis sigue siendo un aspecto a resolver.

Control de la fertilidad y comportamiento reproductivo en machos

Los perros tratados con un implante de deslorelina de 4,7 mg muestran inicialmente un incremento agudo de la concentración de LH y testosterona, volviéndose indetectables dos semanas después. A nivel histológico ya hay una alteración evidente de los túbulos seminíferos y atrofia epitelial a los 16 y 41 días respectivamente. A nivel clínico, los perros comienzan a ser infértiles en un periodo de entre 6 y 9 semanas y recuperan la fertilidad normal a partir de los 6 meses. Un implante de deslorelina de 4,7 mg causa la pérdida progresiva de la respuesta de la hipófisis a GnRH a lo

largo de 4 semanas, y una falta de respuesta al estímulo del eje HHG con GnRH o LH que ya es evidente a las 3 semanas y que se completa a los 40 días de la colocación del implante. La motilidad del semen y el recuento total pueden mejorar durante los 2 meses siguientes al tratamiento, periodo en el que la morfología seminal no se ve afectada, pero todos los perros acaban siendo aspérmicos. Como la libido puede incrementarse durante las primeras semanas posteriores al tratamiento, debería advertirse a los propietarios sobre la mejoría de los parámetros de fertilidad así como del tiempo necesario para que la deslorelina consiga una eficacia completa. Cuando el implante deja de funcionar al final del periodo de 6 meses, el tamaño de los testículos comienza a incrementarse unas semanas más tarde, se recuperan las concentraciones de testosterona hasta la normalidad en unas 7-8 semanas, y el volumen testicular se normaliza en unos 6 meses.

En gatos macho adultos, un implante de deslorelina de 4,7 mg puede suprimir el eje HHG y causar la desaparición de la testosterona sérica y el olor a orina del macho. Tras el tratamiento, la testosterona sérica disminuye significativamente hasta niveles indetectables durante la segunda semana posterior al tratamiento, y no comienza a aumentar de nuevo, frecuentemente, hasta pasado un año. Las espículas peneanas comienzan a desaparecer a los 60 días y no se encuentran a los 90 días. El volumen testicular disminuye hasta alcanzar $\leq 2/3$ del volumen normal a los 7-8 meses, y la ingestión de alimento y el peso corporal tienden a aumentar en los gatos implantados, que a menudo ganan un 10-20% del peso corporal inicial en unos 6 meses. Desde un punto de vista reproductivo, el comportamiento de vagabundeo y monta disminuye en 2 meses y se produce una mejoría en la amabilidad hacia seres humanos en un porcentaje elevado de los gatos tratados.

La deslorelina puede ser considerada como alternativa segura a la castración quirúrgica en gatos macho porque evita que exhiban todos los efectos poco deseables de la secreción de esteroides en las gónadas. No obstante, debe subrayarse que, a diferencia de los perros, no todos los gatos responden a la deslorelina. De unos 45 gatos macho implantados con 4,7 o 9,4 mg de deslorelina hemos observado 4 casos que se volvían más amistosos y afectivos con las personas y otros gatos, pero que seguían dejando gestantes a gatas durante toda la duración del tratamiento (observación no publicada). Debería advertirse a los propietarios, en particular a los criadores, sobre esta posibilidad. Del mismo modo, el comienzo de la esterilidad en gatos implantados con deslorelina puede retrasarse hasta más allá de los dos meses de la implantación. En un grupo de 7 gatos tratados con el implante de 9,4 mg de deslorelina, la calidad del semen, en realidad, mejoró durante el primer mes para luego disminuir gradualmente durante el segundo mes, consiguiéndose la esterilidad completa a partir del día 40 posterior al tratamiento, con uno

de los gatos siguiendo siendo fértil a los 70 días de la colocación del implante (capaz de eyacular semen fértil cuando ya habían desaparecido las espículas peneanas y la testosterona sérica había alcanzado valores basales).

Bibliografía

- Berzon JL. *Complications of elective ovariectomies in the dog and cat at a teaching institution: clinical review of 853 cases*. Vet Surg 1979; 8:89-91
- Burrow R, Batchelor D, Cripps P. *Complications observed during and after ovariectomy of 142 bitches at a veterinary teaching hospital*. Vet Rec 2005; 157:829-833
- Dorn AS, Swist RA. *Complications of canine ovariectomy*. JAAHA 1977; 13:720-724
- Fontaine E, Mir F, Vannier F, Fontbonne A, Albouy M. *Use of GnRH agonist implants for medical prevention of estrus in the bitch*. 4th ACC&D International Symposium on Non-Surgical Contraceptive Methods of Pet Population Control. San Antonio, Texas (EEUU). Abril 2010. http://www.accd.org/4th%20Symposium%20Files/Fontaine_UseofGnRH.pdf, accedido en abril 2012
- Fontaine E, Mir F, Vannier F, Gerardin A, Albouy M, Navarro C, Fontbonne A. *Induction of fertile oestrus in the bitch using deslorelin, a GnRH agonist*. Theriogenology 2011; 76:1561-1566
- Kutzler M, Wheeler R, Volkmann D. *Deslorelin implant for the induction of oestrus in the bitch*. Proceedings Symposium European Veterinary Society for Small Animal Reproduction, pp. 145-146. Milán, 1 marzo 2001
- Kutzler M, Wheeler R, Lamb SV, Volkmann D. *Deslorelin implant administration beneath the vulvar mucosa for the induction of synchronous oestrus in bitches*. Proceedings Symposium European Veterinary Society for Small Animal Reproduction, p. 96. Lieja, 10-12 mayo 2002
- Kutzler M, Lamb SV, Volkmann D. *Comparison between vestibular and subcutaneous insertion of Deslorelin implant for oestrus induction in bitches*. Reprod Dom Anim 2009; 44(Supl. 2):83-86
- Kutzler M. *Induction and synchronization of estrus in dogs*. Theriogenology 2005; 64:766-775
- Howe LM. *Short-term results and complications of prepubertal gonadectomy in cats and dogs*. JAVMA 1997; 211:57-62
- Kim HH, Yeon SC, Houpt KA, Lee HC, Chang HH, Lee HJ. *Effects of ovariectomy on reactivity in German Shepherd dogs*. Vet J 2006 (jul); 172(1):154-159
- Martin LJM, Siliart B, Dumon HJW, Nguyen P. *Spontaneous hormonal variations in male cats following gonadectomy*. J Fel Med Surg 2006; 8:309-314
- Misdorp W. *Canine mammary tumors: protective effect of late ovariectomy and stimulating effects of progestins*. Vet Quart 1988; 10:26-33
- Overall KL. *Working bitches and the neutering myth: sticking to science*. The Veterinary Journal 2007; 173:9-11
- Pisu MC, Romagnoli S. *Impiego clinico di un impianto di deslorelin nel gatto*. Veterinaria 2012 (feb); 26(1):9-15
- Olson PN, Kustritz MV, Johnston SD. *Early-age neutering of dogs and cats in the United States*. J Reprod Fertl Suppl 2001; 57:223-32
- Root MV, Johnston SD, Olson PN. *The effect of prepuberal and postpuberal gonadectomy on radial physeal closure in male and female domestic cats*. Vet Radiol Ultrasound 1997 (ene-feb); 38(1):42-47

Romagnoli S, Concannon PW. *Clinical use of progestins in bitches and queens: a review*. En: Concannon PW, England G, Verstegen J (editores). *Recent advances in small animal reproduction*. International Veterinary Information Service. Ithaca, Nueva York (EEUU) 2003. <http://www.ivis.org>. Document number A1206.0903

Romagnoli S, Nassuato C, Stelletta C, Mollo A, Gelli D. *Serum testosterone concentrations and scrotal diameter in male dogs treated with deslorelin implants*. Proceedings Symposium European Veterinary Society for Small Animal Reproduction, pp. 27-28. Amsterdam, 14 abril 2005

Romagnoli S, Stelletta C, Milani C, Gelli D, Falomo ME, Mollo A. *Clinical use of deslorelin for the control of reproduction in the bitch*. *Reprod Dom Anim* 2009; 44(Supl. 2):36-39. doi: 10.1111/j.1439-0531.2009.01441.x ISSN 0936-6768

Romagnoli S, Salata P, Stelletta C, Milani C, Sontas H, Gelli D, Caldin M, Mollo A. *Postponement of puberty in male and female prepuberal cats with deslorelin: a preliminary study*. Annual Congress of the European Veterinary Society for Small Animal Reproduction, pp XX. Louvain La Neuve (Bélgica), mayo 2010.

Romagnoli S, Siminica A, Sontas BH, Milani C, Mollo A, Stelletta C. *Onset of sterility following administration of a 4.7 mg deslorelin implant in adult male dogs*. International Symposium on Canine and Feline Reproduction. Whistler (Canadá), 26-29 julio 2012. Aceptado, en prensa

Rubion S, Desmoulins PO, Riviere-Godet E, Rutten F, Flochlay A, Driarcourt MA. *Treatment with a subcutaneous GnRH agonist containing controlled release device reversibly prevents puberty in bitches*. Proceedings 5th International Symposium on Canine and Feline reproduction, pp. 56-58. São Paulo, 4-6 agosto 2004

Salmeri KR, Olson PN, Bloomberg MS. *Elective gonadectomy in dogs: a review*. *J Am Vet Med Assoc* 1991; 198:1183

Snow GR, Cook MA, Anderson C. *Oophorectomy and cortical bone remodeling in the beagle*. *Calcif Tissue Int* 1987; 40:194-199

Spain CV, Scarlett JM, Houpt KA. *Long-term risks and benefits of early-age gonadectomy in cats*. *J Am Med Assoc* 2004; 224:372

Spain CV, Scarlett JM, Houpt KA. *Long-term risks and benefits of early-age gonadectomy in dogs*. *J Am Med Assoc* 2004; 224:380

Van Goethem B, Shaefers-Okkens A, Kirpensteijn J. *Making a rational choice between ovariectomy and ovariohysterectomy in the dog: a discussion of the benefits of either techniques*. *Veterinary Surgery* 2006; 35:136-143

Volkman DH, Kutzler MA, Wheeler R, Krekeler N. *The use of deslorelin implants for the synchronization of estrus in diestrus bitches*. *Theriogenology* 2006; 66:1497-1501

Volkman DH, Kutzler MA, Wheeler R, Krekeler N, Klewitz J, Lamb SV. *Failure of hCG to support luteal function in bitches after estrus induction using deslorelin implants*. *Theriogenology* 2006; 66:1502-1506

Whitehead M. *Ovariectomy versus ovariohysterectomy* (carta) *Vet Record* 2006 (18 nov); 159:723-724

Esterilización, hormonas sexuales y sistema inmune



DR. **FERNANDO FARIÑAS GUERRERO**

Instituto de Inmunología Clínica y Enfermedades Infecciosas de Málaga.

En un contexto histórico, el sistema reproductor y el inmunitario se han mantenido, durante todos estos años de conocimiento biológico, como sistemas separados, sin conexión alguna. De hecho, las disciplinas que se dedican a uno u otro campo han permanecido igualmente separadas hasta hace relativamente pocos años. Sin embargo, ha habido algunos trabajos pioneros que pusieron en evidencia esta posible relación. Ya a finales del siglo XIX, el investigador italiano Calzolari observó que el timo de conejos castrados antes de la madurez sexual era más grande que los que no habían sido castrados (grupo control). Los investigadores de la época, sin embargo, no dieron demasiada importancia a estos hallazgos. Tuvo que pasar más de un siglo desde la publicación de este artículo, para que los investigadores pusieran su foco de atención en esta interrelación, regulada por hormonas sexuales, citocinas y células inmunitarias.

Efecto de la interacción entre hormonas sexuales y sistema inmunitario

Como ya se ha comentado, existe una evidente interrelación entre el sistema reproductivo y el sistema inmunitario, a través de un proceso exquisitamente regulado. Ejemplos de esta relación los tenemos en el efecto que las hormonas sexuales ejercen sobre las distintas células inmunitarias, así como sobre la producción y liberación de citocinas y proteínas inmunoreguladoras. Tanto en las mujeres como en las hembras de otras especies mamíferas, los estrógenos y la progesterona inducen y activan las respuestas de inmunidad humoral (producción de anticuerpos) y hacen que prime una respuesta inmune humoral Th2, en detrimento de la inmunidad celular Th1. Contrariamente, la testosterona determina que en los machos predomine la respuesta inmune celular. En general las hembras no gestantes presentan una mayor inmunidad que los machos, obteniendo resultados superiores en la mayoría de las pruebas inmunitarias funcionales, entre las que se incluyen la valoración de la eficacia frente a distintas vacunas.

La situación inmunológica de las hembras cambia de forma radical si esta queda gestante. La gestación constituye el paradigma de la extraordinaria coordinación entre inmunidad, cambios hormonales y biología del desarrollo. En particular, las células de la inmunidad innata desempeñan un rol esencial en los extremos de la gestación que requieren cambios proinflamatorios, la implantación del embrión y el trabajo del parto. Cuando una hembra mamífera queda gestante, en su interior porta un embrión/feto cuya

mitad es “genética y antigénicamente conocida”, y otra mitad que no identifica como propia y que pertenece a la aportación genética del macho. Esta “falta de identidad parcial” hace que el embrión/feto se comporte como un “injerto semialogénico”, lo que podría hacer que el sistema inmunitario de la gestante reconociese como “extraña” a esa otra mitad paterna, estableciendo el consiguiente ataque inmunitario indiscriminado al embrión/feto.

Para que esto no ocurra, el sistema inmunitario de la hembra va a sufrir una serie de modificaciones con objeto de no producir un ‘rechazo’ de ese ser ‘semi-extraño o semiajeno’ que constituye el embrión/feto en desarrollo. Así, durante la gestación el sistema inmunitario materno va a “desactivar” una parte importante de la respuesta responsable del rechazo de órganos y tejidos extraños. Todos estos cambios inmunológicos que acontecen durante la gestación, desde el momento de la concepción hasta el parto, está regulado y dirigido por hormonas sexuales y citocinas.

A partir de este punto, queda claro entonces que el estado sexual hormonal del animal, tanto cuantitativa como cualitativamente, altera de una u otra forma la respuesta inmunitaria, lo cual puede influir significativamente, tanto en la capacidad de respuesta del animal a las infecciones, como en el desarrollo de respuestas inmunopatológicas que den lugar a enfermedades inmunomediadas como alergias, autoinmunidad o incluso, cáncer.

En la perra, durante el proestro/estro se observan niveles elevados de estrógenos que muestran una marcada capacidad para inducir respuestas proinflamatorias con elevación de los niveles de citocinas como el interferón- γ (IFN- γ), la interleucina-12 (IL-12), la interleucina-6 (IL-6) y el Factor de Necrosis Tumoral- α (TNF- α). Durante el diestro, sin embargo, predominan altos niveles de progesterona junto a bajos de estrógenos, lo que induce respuestas antiinflamatorias/inmunosupresoras, que se reflejan en una disminución de la capacidad defensiva del animal, lo que puede propiciar la propagación de bacterias y un incremento de la susceptibilidad a padecer infecciones como por ejemplo, la piómetra.

Efecto de la esterilización/castración sobre el sistema inmunitario

Visto lo anterior, no cabe duda de que cualquier alteración congénita o adquirida que induzca cambios o bloqueos en la producción de hormonas sexuales,

va a tener una repercusión sobre la funcionalidad del sistema inmunitario.

La gonadectomía que se practica comúnmente en la clínica diaria supone un desafío que va a afectar al triángulo interactivo neuro-endocrino-inmunitario. Mucho se ha escrito y estudiado acerca de los beneficios y perjuicios que conlleva esta práctica en relación a la protección frente a determinados tipos de cáncer (fundamentalmente adenocarcinoma mamario), infecciones (piómetra) o como forma de intervención etológica. Sin embargo, debido a la aparente desconexión percibida, ya citada al principio de este artículo, entre sistema reproductor y sistema inmunitario, no es hasta hace relativamente poco tiempo cuando empezamos a cuestionarnos los posibles efectos positivos o negativos que pueda tener esta habitual práctica.

En 2005, un artículo pionero (Moore y cols.), reportó una mayor riesgo de padecimiento de reacciones adversas vacunales en perros castrados/esterilizados. Pese a que el trabajo mostró evidencia de los posibles efectos inmunológicos de la gonadectomía, este ha quedado algo ensombrecido por los resultados obtenidos por Sundburg y colaboradores en 2016. En este estudio retrospectivo, realizado sobre la friolera de 90.090 animales desde 1995 hasta 2010, se llegó a la conclusión de que las hembras esterilizadas presentaban un riesgo elevado de padecer enfermedades inmunomediadas que van desde alergias (dermatitis atópica) a autoinmunes (anemia hemolítica inmunomediada, trombocitopenia inmunomediada, enfermedad inflamatoria intestinal, pénfigo, etc) [Tabla 1]. Dicho riesgo fue mayor en hembras que en machos. El único efecto positivo de la gonadectomía, que demostró este estudio a nivel inmunitario, fue la reducción en la incidencia de piómetra, la cual se reducía significativamente en este grupo.

Mucho se ha discutido y se discute sobre la influencia de la edad de castración y el desarrollo de problemas a corto o largo plazo. Algunos trabajos indican que los perros castrados/esterilizados tempranamente presentan un riesgo mayor de sufrir condiciones tales como displasia de cadera, cistitis, incontinencia urinaria, alteraciones del comportamiento e incluso, una mayor incidencia de parvovirus, mientras que otros niegan esta asociación. Si esto es así de controvertido en campos donde se lleva trabajando mucho tiempo, todavía lo es más en lo que a alteraciones inmunológicas inducidas por la castración/esterilización temprana se refiere. En relación a esto, lo que sí sabemos actualmente es que la cirugía temprana puede incrementar el riesgo de neoplasia inmunitaria, como veremos a continuación.

Las hormonas sexuales juegan un papel fundamental en la inmunidad, motivo por el cual la castración puede suponer un factor importante en la aparición o no de algunos tipos de cáncer. Investigaciones realizadas en esta línea han demostrado que aunque la gonadectomía puede tener un efecto positivo en cuanto a la disminución del riesgo de padecimiento de determinados tipos de cáncer (cáncer de mama, tumores testiculares, leiomiomas vaginales, tumores ováricos y uterinos), podría por el contrario tener un efecto negativo sobre el riesgo de padecer otros (osteosarcomas, carcinoma prostático y de vejiga), y sobre todo de neoplasias que afectan al sistema inmunitario y hematopoyético, como hemangiosarcomas, linfomas y mastocitomas. En referencia al hemangiosarcoma, las hembras esterilizadas presentan 2 veces más riesgo de desarrollar hemangiosarcoma esplénico y 5 veces más para el hemangiosarcoma cardiaco. En cuanto a los linfomas, un animal castrado presenta un riesgo 3 o 4 veces mayor de padecer trastornos linfoproliferativos malignos, sobre todo si la cirugía es temprana (edad prepuberal), donde la probabilidad incluso se triplica. Se ha demostrado

Tabla 1
Distribución de enfermedades inmunomediadas y de piómetra en relación al estado de gonadectomizado versus intactos. Adaptación Sundburg CR, Belanger JM, Bannasch DL *et al.*

Enfermedad	Hembras enteras	Hembras castradas	Machos enteros	Machos castrados	% en la población de estudio
Dermatitis atópica	83	745	169	641	1,82
Anemia hemolítica autoinmune	38	256	38	176	0,56
<i>Miastenia gravis</i> canina	11	49	6	38	0,12
Colitis	61	267	109	256	0,77
Hipoadrenocorticismo	25	147	20	113	0,34
Hipotiroidismo	62	750	210	678	1,89
Poliartritis inmunomediada	24	170	56	141	0,43
Trombocitopenia inmunomediada	21	262	29	151	0,51
Enfermedad intestinal inflamatoria	20	189	46	167	0,47
Lupus eritematoso	6	74	30	47	0,17
Complejo pénfigo	13	71	11	55	0,17
Piómetra	176	27	NA	NA	0,44

que las células del linfoma pueden ser estimuladas por la hormona luteinizante (LH), la cual estimula su proliferación [Figura 1]. Hay que recordar que los perros gonadectomizados presentan niveles de LH de hasta 30 veces superior que los perros intactos. Esto implica que reducir el nivel de LH en estos animales podría reducir el incremento de riesgo de malignidad, incrementando las tasas de supervivencia en perros afectados por estos tipos de cáncer. Aunque en los mastocitomas no se han descubierto receptores de estrógenos en estas células tumorales, su frecuencia se incrementa de forma significativa en hembras castradas, apareciendo sobre todo en edades avanzadas, adelantándose su aparición si la cirugía se hace a una edad menor. Hay que considerar igualmente que los animales castrados suelen vivir más años que los enteros, de modo que van a tener también más probabilidad de padecer tumores en edad avanzada y de morir a consecuencia de ellos.

Desde hace pocos años hemos empezado a conocer la íntima relación existente entre distintos sistemas orgánicos, cuyas actividades y funciones al principio se percibían de forma independiente entre sí. La íntima relación entre sistema nervioso, sistema endocrino y sistema inmunitario, ha hecho cambiar muchos conceptos y creencias erróneas que afectaban desde lo más puramente científico hasta lo más clínico. Hay una evidencia que no podemos negar, y es que la alteración de las hormonas en general y de las sexuales en particular, sea cual sea su causa, va a tener una repercusión en el funcionamiento del sistema inmunitario.

La Inmunología Reproductiva y la Neuroendocrinología (sí, así es como se llama...) están aportando un conocimiento profundo de las interacciones entre hormonas, neurotransmisores e inmunidad [Figura 2]. Este conocimiento está sirviendo actualmente a nivel clínico para el tratamiento de

Figura 1

Las células linfomatosas expresan receptores de la LH, la cual estimula la linfoproliferación. La tabla expresa el porcentaje medio de expresión del receptor de LH en linfocitos B y T, de hembras esterilizadas (F/S), hembras intactas (F/I), machos castrados (M/N) y machos intactos (M/I)

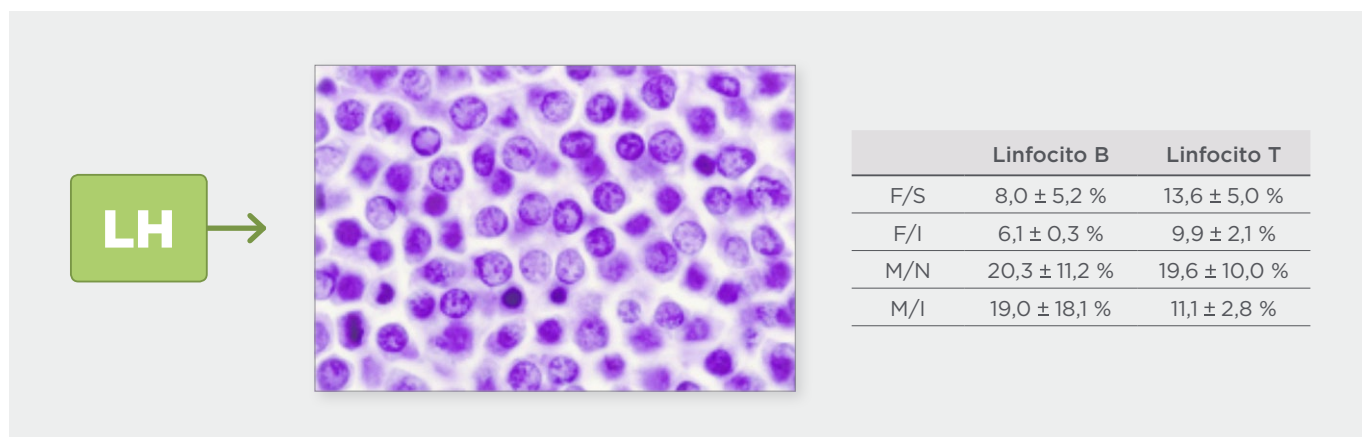
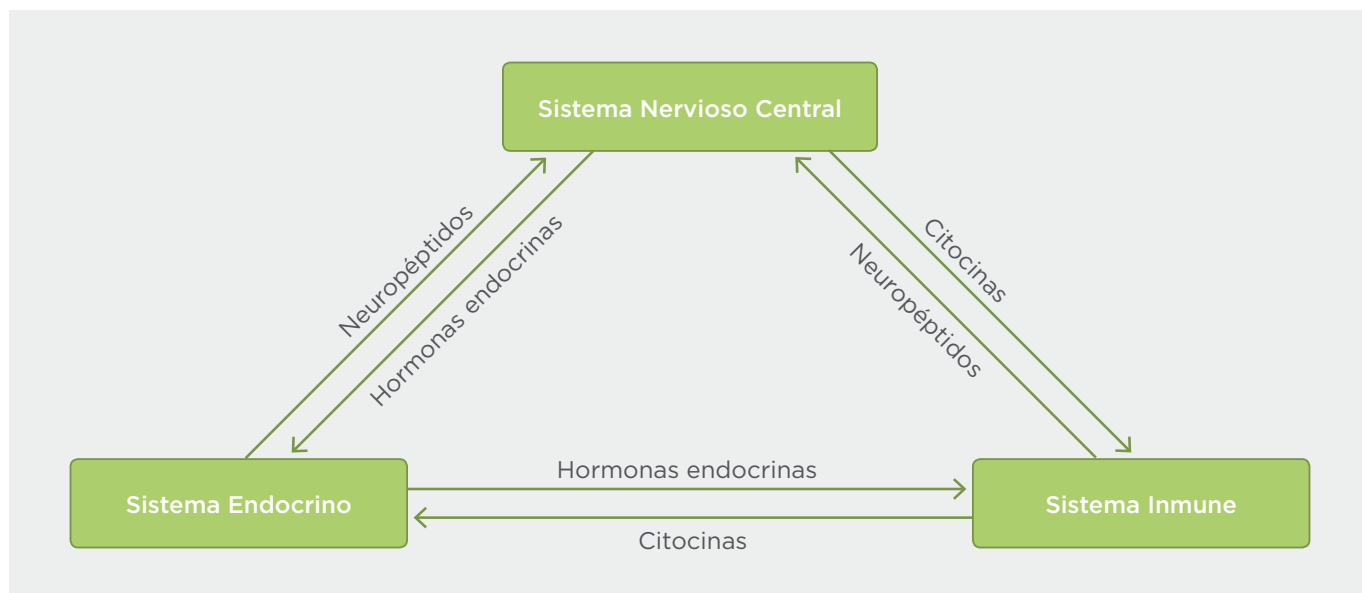


Figura 2

Red de interacciones entre sistema inmune, endocrino y nervioso



diversos trastornos reproductivos (pérdida gestacional recurrente, infertilidad masculina, preeclampsia...) y no reproductivos que afectan tanto a mujeres como hombres. Dichas disciplinas, que ya se van asentando sobre fuertes cimientos en medicina humana, acaban de nacer en medicina veterinaria. No tengo la más mínima duda de que el futuro en estos campos será prometedor, aunque lo “pionero” haya elegido sus comienzos enfocándose en un tema tan controvertido como este, donde conforme pasa el tiempo vamos sintiendo más la “luz”.

Bibliografía

Calzolari A. *Recherches experimentales sur un rapport probable entre la fonction du thymus et celle des testicules*. Arch Ital Biol 1898; 30:71-77

Barañao RI. *Hormonas sexuales y respuesta inmunológica*. Revista SAEGRE 2009 (ago); Vol. XVI, nº 1

Casagrande S, Groothuis TGG. *The interplay between gonadal steroids and immune defence in affecting a carotenoid-dependent trait*. Behav Ecol Sociobiol 2011; 65:2007-2019

Dossier Vet Summit 25 nov 2017. *Esterilización: del mito a la realidad*. http://www.colvet.es/sites/default/files/2018-02/Dossier_Vet_Summit_2017_Conclusiones_v02.pdf

Bereshchenko O, Bruscoli S, Riccardi C. *Glucocorticoids, sex hormones and immunity*. Front Immunol 2018; 9:1332

Root Kustritz MV. *Effects of surgical sterilization on canine and feline health and on society*. Reprod Dom Anim 2012; 47(Supl. 4):214-222

Hoffman JM, Creevy KE, Promislow DEL. *Reproductive capability is associated with lifespan and cause of death in companion dogs*. PLoS ONE 2013; 8(4)

Moore GE, Guptill LF, Ward MP et al. *Adverse events diagnosed within three days of vaccine administration in dogs*. J Am Vet Med Assoc 2005 (1 oct); 227(7):1102-1108

Sundburg CR, Belanger JM, Bannasch DL et al. *Gonadectomy effects on the risk of immune disorders in the dog: a retrospective study*. BMC Vet Res 2016; 12:278

Spain CV, Scarlett JM, Houpt KA. *Long-term risks and benefits of early-age gonadectomy in dogs*. JAVMA 2004 (1 feb); 224(3)

Root Kustritz MV. *Determining the optimal age for gonadectomy of dogs and cats*. JAVMA 2007 (1 dic); 231(11)

Ettinger A, Zwida K, Kutzler M. *Normal and neoplastic canine lymphocytes express luteinizing hormone receptors*. Proc Soc Theriogen 2017; p. 428

Ettinger A, Gust S, Kutzler MA. *Luteinizing hormone receptor expression by non-neoplastic and neoplastic canine lymphocytes*. Am J Vet Res 2019; 80:572-577

Agonistas de GnRH

¿Cómo actúan sobre las hormonas sexuales?



DR. LLUÍS FERRÉ DOLCET

DVM, MsC, PhD, ECAR resident · Universidad de Padua, Italia.

Los agonistas de hormona liberadora de gonadotropina (GnRH) son un tipo de medicamentos que actúan sobre las gonadotropinas y, en consecuencia, sobre las hormonas sexuales. Entre ellos, podemos encontrar la busarelina, nefarelina, gonadorelina, goserelina, leuprolerina, triptorelina e histrelina.¹

Los implantes de deslorelina actualmente se comercializan tanto en la Unión Europea como en Australia para la castración química y reversible de perros como hurones machos con una duración de 6 meses y 3 años respectivamente.^{2,3}

La deslorelina tiene una potencia 100 veces mayor que la GnRH, lo que al inicio produce un incremento de la secreción de gonadotropinas a nivel hipofisario denominado como *flare-up effect*; con lo que este mismo incremento hará que se secreten estrógenos a nivel ovárico haciendo que la gata entre en estado de estro. Después del *flare-up effect*, la extrema potencia de la deslorelina consigue saturar y desensibilizar los receptores para la GnRH en la hipófisis y, por tanto, todo el eje hipotálamo-hipofisis-gonadal consiguiendo la esterilización química.^{1,4,5}

En el perro, los implantes con agonistas de GnRH van a causar una disminución del diámetro testicular de hasta un 35% durante las 5 primeras semanas de efecto.⁶ Tras 20 minutos de ser aplicado, los niveles séricos de FSH, LH y testosterona incrementan significativamente volviendo a sus niveles iniciales en unas 5 horas post-implantación. En perros implantados con implantes de 4,7 mg de deslorelina, los niveles de testosterona se pueden encontrar basales al cabo de 17 días en el 80% de los perros, siendo la reducción variable encontrándose entre 6 y 32 días.^{2,7} Sucesivamente, a las 4-6 semanas la mayor parte de los perros no presentarán espermatozoides en el eyaculado y los que consiguen todavía eyacular un cierto número de espermatozoides, presentan un aumento de entre 7-70% con forma anormal ya que la disminución de la fertilidad ocurre de forma progresiva.²

Los niveles de testosterona permanecen a 0 ng/mL durante al menos 180 días incrementando progresivamente en 2-3 semanas. Sin embargo, según el peso corporal del animal, existe una variación de la duración de los implantes de deslorelina. Animales de 10-25 kg permanecieron alrededor de 300 días con niveles bajos de testosterona, mientras que animales menores de 10 kg presentaron niveles bajos de testosterona hasta 400-550 días.⁷ Teniendo en cuenta que el ciclo de espermatogénesis en el perro dura 9

semanas, podemos predecir que la fertilidad del animal no se verá recuperada totalmente hasta pasados al menos 8 meses.⁷

En el caso de las perras, los implantes de deslorelina tienen como inconveniente el efecto *flare-up*. Las perras implantadas en anestro (tanto temprano como tardío) entrarán en celo entre los primeros 7-14 días tras la aplicación del implante siempre y cuando la perra ya sea púber. En casos de animales pre púberes, la pubertad se verá aplazada hasta la finalización de la eficacia del implante.⁸ Sin embargo, si la perra viene implantada durante la fase de diestro (medio o temprano), existen muchas menos probabilidades de desencadenar el celo por los altos niveles de progesterona que ya bloquean la acción hipotalámica. Una curiosidad muy interesante es lo que ocurre cuando la perra queda gestante mientras lleva un implante de deslorelina. Al parecer, los implantes de deslorelina interfieren con la acción luteotrópica de la prolactina a nivel hipofisario y con la acción del cuerpo lúteo a nivel ovárico; con lo que perras que queden gestantes tras la inducción del celo con deslorelin, si el implante no viene extraído, la perra abortará tras 40-45 días de gestación, mientras que, si la perra viene implantada a mitad de gestación, que ésta llegue a término es probable.

Estos implantes ofrecen unas perspectivas prometedoras en el campo de la reproducción animal tanto por su inocuidad como por su gran número de aplicaciones. Además de producir la esterilización química reversible y el retraso en la pubertad, estos implantes también pueden ser utilizados para tratar patologías ligadas a las hormonas sexuales como problemas comportamentales (algunos tipos de agresividad, marcaje urinario, riesgo de fuga...), patologías prostáticas, hiperplasia vaginal, riesgo de aparición de tumores de mama e incontinencia urinaria.⁹⁻¹² En el caso de las hembras, el efecto *flare-up* va a ser un problema ya que, si bien la inducción al celo puede ser interesante en perras anovulatorias, este efecto puede agravar inicialmente los síntomas de diversas patologías hormono-dependientes; por lo que su uso debe ser estudiado con precaución.

Bibliografia

1. Padula AM. *GnRH analogues - Agonists and antagonists*. Anim Reprod Sci 2005
2. Romagnoli S, Siminica A, Sontas B, Milani C, Mollo A, Stelletta C. *Semen quality and onset of sterility following administration of a 4.7-mg deslorelin implant in adult male dogs*. Reprod Domest Anim 2012
3. van Zeeland YR, Pabon M, Roest J, Schoemaker NJ. *Use of a GnRH agonist implant as alternative for surgical neutering in pet ferrets*. Vet Rec 2014; 175(3):66
4. Rhodes L. *New approaches to non-surgical sterilization for dogs and cats: opportunities and challenges*. Reprod Domest Anim 2017
5. Gobello C. *Dopamine agonists, anti-progestins, anti-androgens, long-term-release GnRH agonists and anti-estrogens in canine reproduction: a review*. Theriogenology 2006; 66:1560-1567
6. Junaidi A, Williamson PE, Cummins JM, Martin GB, Blackberry MA, Trigg TE. *Use of a new drug delivery formulation of the gonadotrophin-releasing hormone analogue deslorelin for reversible long-term contraception in male dogs*. Reprod Fertil Dev 2003; 15:317
7. Trigg TE, Doyle AG, Walsh JD, Swangchan-uthai T. *A review of advances in the use of the GnRH agonist deslorelin in control of reproduction*. Theriogenology 2006
8. Sirivaidyapong S, Mehl NS, Trigg TE. *Delay of puberty and reproductive performance in male dogs following the implantation of 4.7 and 9.4 mg GnRH-agonist deslorelin at an early pre-pubertal age*. Reprod Domest Anim 2012; 47:400-402
9. Junaidi A, Williamson PE, Trigg TE, Cummins JM, Martin GB. *Morphological study of the effects of the GnRH superagonist deslorelin on the canine testis and prostate gland*. Reprod Domest Anim 2009; 44:757-763
10. Polisca A, Orlandi R, Troisi A, Brecchia G, Zerani M, Boiti C, Zelli R. *Clinical efficacy of the GnRH agonist (Deslorelin) in dogs affected by benign prostatic hyperplasia and evaluation of prostatic blood flow by doppler ultrasound*. Reprod Domest Anim 2013; 48:673-680
11. Reichler IM, Hubler M, Jöchle W, Trigg TE, Piché CA, Arnold S. *The effect of GnRH analogs on urinary incontinence after ablation of the ovaries in dogs*. Theriogenology 2003
12. Ponglowhapan S. *Clinical applications of the GnRH agonist deslorelin in dogs and cats*. Thai J Vet Med Suppl 2011

Control de la reproducción en gatos: una alternativa a lo tradicional



DR. LLUIS FERRÉ DOLCET

DVM, MsC, PhD, ECAR resident · Universidad de Padua, Italia.

La gonadectomía, además de ser una técnica que acarrea diversos riesgos tanto quirúrgicos como anestésicos, es una técnica irreversible que va a impedir la descendencia del animal en el futuro. Esto, sobre todo en casos de propietarios de gatos de pura raza de exposición o criadores de gatos, es un hándicap muy importante. Por ello, los implantes de deslorelina en el gato se han usado predominantemente para la supresión reversible de la actividad ovárica y testicular.

Tras el uso del implante en una gata en anestro se puede observar un incremento en los niveles séricos de estradiol por una inducción al estro, con la sucesiva ovulación e incremento en niveles de progesterona (P4) durante la primera semana tras el implante. Si las gatas fueran implantadas durante el periodo de diestro, cuando la gata ya presenta altos niveles de progesterona, el riesgo de inducción al estro es mucho menor.¹ En el caso de los gatos machos, se ha descrito un incremento en los niveles séricos de testosterona durante 7-10 días.²

Por otra parte, si las gatas fueran implantadas durante el inicio de una gestación, el tratamiento con deslorelina no afectaría a la producción de progesterona por el cuerpo lúteo resultando en una gestación y un parto normal ya que la placenta felina es capaz de sintetizar P4 y el efecto luteotrópico de la prolactina producido por la hipófisis no es tan importante como en la especie canina.¹

El periodo de estímulo inicial viene precedido por una supresión de secreción de hormonas esteroideas (22±4 meses en gatas y 15±3 meses en gatos; Pisu y Romagnoli, 2012). En el caso de los machos, la reducción de la función endocrina a nivel testicular determina también la reducción del volumen testicular, desaparición de las espículas peneanas (características de la presencia de testosterona en círculo), la reducción de olor y marcaje de orina,³ y la detención de la espermatogénesis.^{4,5} La reversibilidad del tratamiento del implante fue demostrada por el suceso de montas fértiles, tanto en los machos como en las hembras, después de dos años tras el inicio del tratamiento.² Sin embargo, en las hembras, se ha observado la regresión de los folículos primarios y secundarios a nivel ovárico.

Además de la supresión de la fertilidad, los implantes de deslorelina se han utilizado para otros usos *off-label* en el gato como para posponer la pubertad (Risso *et al*, 2012, Cecchetto *et al*, 2017), inducción al estro⁷ y para el tratamiento de patologías post castración.^{8,9}

Bibliografía

1. Goericke-Pesch S, Wehrend A, Georgiev P. *Suppression of fertility in adult cats*. *Reprod Domest Anim* 2014; 49:33-40
2. Fontaine C. *Long-term contraception in a small implant: A review of Suprelorin (deslorelin) studies in cats*. *J Feline Med Surg* 2015
3. Gültiken N, Aslan S, Ay SS, Gülbahar MY, Thuróczy J, Koldaş E, Kaya D, Findik M, Schäfer-Somi S. *Effect of deslorelin on testicular function, serum dihydrotestosterone and oestradiol concentrations during and after suppression of sexual activity in tom cats*. *J Feline Med Surg* 2017; 19:123-131
4. Goericke-Pesch S, Georgiev P, Antonov A, Albouy M, Wehrend A. *Clinical efficacy of a GnRH-agonist implant containing 4.7 mg deslorelin, Suprelorin®, regarding suppression of reproductive function in tomcats*. *Theriogenology* 2011
5. Novotny R, Cizek P, Vitasek R, Bartoskova A, Prinosilova P, Janosovska M. *Reversible suppression of sexual activity in tomcats with deslorelin implant*. *Theriogenology* 2012; 78:848-857
6. Risso A, Corrada Y, Barbeito C, Díaz JD, Gobello C. *Long-term-release GnRH agonists postpone puberty in domestic cats*. *Reprod Domest Anim* 2012; 47:936-938
7. Zambelli D, Bini C, Küster DG, Molari V, Cunto M. *First deliveries after estrus induction using deslorelin and endoscopic transcervical insemination in the queen*. *Theriogenology* 2015
8. Pisu MC, Veronesi MC. *Effectiveness of deslorelin acetate subcutaneous implantation in a domestic queen with after-spaying urinary incontinence*. *J Feline Med Surg* 2014
9. Reichler IM, Hubler M. *Urinary incontinence in the bitch: An update*. *Reprod Domest Anim* 2014

Hay alopecias más allá del hipotiroidismo y el cushing



DR. **CARLOS VICH CORDÓN**

Director y fundador de Dermovet. ESAVS Certificate in Dermatology.

El término alopecia X como indica la palabra significa que no tenemos clara todavía la etiopatogenia del proceso. Así pues, ante la no evidencia de una etiología clara se ha llegado a calificar como X. Después de haberle puesto varios nombres a la misma patología o patologías similares que responden al mismo tratamiento, tenemos varias nomenclaturas: hiposomatotropismo del animal adulto, alopecia que responde a la castración, alopecia que responde a la hormona del crecimiento (GH), pseudo cushing, alopecia que responde a la biopsia, displasia funicular de las razas nórdicas y síndrome similar a la hiperplasia suprarrenal congénita. La hipótesis más posible por lo que respecta a la etiopatogenia es la existencia de alteraciones de las hormonas sexuales en cuanto a su cantidad, su calidad, su producción, sus receptores, su metabolismo y sus receptores foliculares.

En los casos de alopecia X existe constancia de anomalías en la producción de las hormonas sexuales y en su actividad, apoyada por la evidencia en algunos casos de crecimiento del pelo después de la castración o después del empleo de fármacos que modulan la actividad de las hormonas sexuales. En algunos casos también son constatados niveles hemáticos elevados de 17 beta-hidroxiprogesterona.

Se ha demostrado un déficit genético en la producción del enzima 21-hidroxilasa estudiada en los pomerania, raza predispuesta a la alopecia X que excluye la posibilidad de una hiperplasia suprarrenal congénita, descrita en cambio en humana.

Así pues, las similitudes clínicas de todas estas enfermedades y a la vez la respuesta común a diferentes terapias deja numerosas dudas y pocas certezas acerca de la real patogénesis de los síntomas dermatológicos.

Cuadro clínico y topografía lesional

Existe un abanico muy amplio de edad que va desde los pocos meses de vida (6 meses) hasta más de 10 años de edad.

Aunque es más frecuente entre los jóvenes, en machos, se verá más en machos no castrados y en hembras esterilizadas adultas-ancianas.

Existe una predisposición racial evidente por lo que respecta al pomerania, spitz Italiano, caniche, chowchow y razas nórdicas como husky siberiano, alaska malamute y samoyedo, aunque se puede observar en cualquier raza, incluso mestizos.

Un signo clínico muy evidente es la caída del pelo primario permaneciendo el pelo secundario, porque la alopecia X es muy frecuente en razas de pelo denso y frondoso que toman aspecto de pelo de cachorro con pelo tipo lanoso.

Posteriormente el pelo secundario cae también y aparece alopecia con hiperpigmentación afectando a cuello, tronco, cola y tercio posterior, respetando cabeza, pabellones auriculares, puente nasal y extremidades.

No es una dermatosis pruriginosa, excepto que el paciente presente seborrea secundaria, pioderma y/o Malassezia.

Un aspecto fundamental de la alopecia X es el crecimiento de un mechón de pelo en zonas donde ha habido un traumatismo como puede ser una biopsia, mordisco, etc., aunque no es patognomónico de alopecia X, pero sí mucho más frecuente que en otras dermatosis endocrinas.

Otra característica de alopecia X es que los pacientes no presentan otras manifestaciones de síntomas sistémicos además de las lesiones dermatológicas.

Diagnósticos diferenciales

Síndrome de Cushing. Hipotiroidismo. Neoplasias gonadales. Displasia-distrofia folicular. Nanismo hipofisario.

Diagnóstico

Hemograma. Bioquímica. Perfil tiroides. Perfil Cushing. ¡Todo impecable!

Hormonas sexuales: en ciertos casos elevaciones de los andrógenos, de los progestágenos.

Tricograma: pelos con raíz en forma de antorcha.

Biopsia: característica retención de la queratina folicular, excesiva queratinización tricolemal con morfología longitudinal ventral a modo de columnas de queratina que se adentran en la dermis, dando un aspecto característico denominándose “folículos en llama”. No obstante es indicativo y no exclusivo, ya que podemos observar “folículos en llama” de manera fisiológica en Shar Pei y razas nórdicas, debido a la presencia excesiva de queratina tricolemal en catágenes alargados. Esto hace que el diagnóstico de alopecia X en estas razas sea emitido con reservas.

Tratamiento

Al ser una dermatosis en la cual no hay alteraciones orgánicas ni funcionales, debemos valorar los diferentes tipos de tratamiento en cada caso.

En muchos casos conseguimos el crecimiento del pelo tanto con castración quirúrgica como química (Suprelorin®), al anular la producción de hormonas sexuales de raíz.

Incluso se ha comprobado que hay hembras esterilizadas con cuadros clínicos de alopecia hormonal compatibles con “alopecia que responde a la castración (ARC) del macho”, por exceso de hormonas sexuales androgénicas que presentan alopecia X, y habiendo descartado todo el resto de etiologías endocrinas y no endocrinas, la implantación de Suprelorin® ha activado el ciclo folicular y ha salido pelo. Así pues, es una opción muy válida en machos no castrados y hembras esterilizadas.

Podemos utilizar melatonina que actúa sobre los receptores hormonales a nivel folicular con dosis variables de entre 3 y 30 mg/perro según tamaño, cronicidad y talla.

Podemos utilizar trilostano (inhibidor de la génesis esteroide en las glándulas suprarrenales).

Siempre es recomendable instaurar independientemente un aporte de ácidos grasos esenciales, especialmente omega 3.

Bibliografía

Layne EA, Richmond RV. *Deslorelin implant treatment for hair cycle arrest (alopecia X) in two intact male Keeshonden*. J Am Anim Hosp Assoc 2018 jul/ago; 54(4):231-234. doi: 10.5326/JAA-HA-MS-6646. Epub 14 mayo 2018.

Brunner MAT, Jagannathan V, Waluk DP, Roosje P, Linek M, Pankova L, Leeb T, Wiener DJ, Welle MM. *Novel insights into the pathways regulating the canine hair cycle and their deregulation in alopecia X*. PLoS One. 24 oct 2017; 12(10):e0186469. doi: 10.1371/journal.pone.0186469. eCollection 2017.

Stoll S, Dietlin C, Nett-Mettler CS. *Microneedling as a successful treatment for alopecia X in two Pomeranian siblings*. Vet Dermatol 2015 oct; 26(5):387-90, e88. doi: 10.1111/vde.12236. Epub 14 julio 2015.

Castrar o no castrar: ventajas y riesgos de la castración en medicina del comportamiento



DR. JAUME FATJÓ RÍOS

Universidad Autónoma de Barcelona · Ethogroup – Hospital Ars Veterinaria, Barcelona.

La castración de perros y de gatos suele recomendarse por 3 motivos principales: el control de la población, la reducción del riesgo de determinadas enfermedades y la prevención o tratamiento de problemas de comportamiento.

A partir de los años 70, la esterilización se promueve como una de las medidas más efectivas para reducir el número de animales abandonados, junto con la identificación y la promoción de la adopción. Sin embargo, no todos los veterinarios están de acuerdo en esterilizar sistemáticamente a todos los animales de compañía. De hecho, en muchos países solo se considera éticamente aceptable la esterilización por criterios médicos. Desde un punto de vista científico, los diversos estudios sobre el impacto de las campañas de esterilización en el número de animales abandonados ofrecen resultados contradictorios, sobre todo por lo que se refiere al perro.

En el ámbito de la medicina del comportamiento, la decisión clínica de castrar a un perro o a un gato debería centrarse en los siguientes aspectos:

¿Qué conducta queremos modificar?

La castración está indicada solo para controlar las conductas cuya expresión está más modulada por las hormonas sexuales. En concreto, la monta sexual, el marcaje con orina, la agresividad entre machos y la tendencia a fugarse de la vivienda.

¿Puede la castración empeorar el comportamiento del animal?

La castración debería evitarse en perras que muestran señales de agresividad, sobre todo si ha aparecido antes de los 12 meses de edad.

Recientemente se ha sugerido que la castración podría influir en determinados rasgos del temperamento, entre ellos la timidez. Este efecto podría relacionarse con los efectos sobre el comportamiento de la elevación sostenida de la LH que se produce tras la castración quirúrgica.

¿Puede empeorar la salud del animal?

No es el objetivo de esta presentación analizar en detalle la consecuencia de la castración en la salud. Sin embargo, un estudio llevado a cabo en EEUU con una población de más de 2.300.000 perros indica que la esperanza de vida de los perros esterilizados no es inferior a la de los enteros.

¿Cuál es la percepción del propietario?

Algunos estudios indican que muchos propietarios no quedan satisfechos con los efectos de la castración, tanto positivos como negativos.

Es importante dejar claras las expectativas de aquello que podemos y no podemos esperar de la castración, así como de los posibles efectos secundarios que podría producir.

En resumen, la decisión de castrar a un perro o a un gato debe tener en cuenta diversos factores, éticos, etológicos y de salud, y debe ser específica para cada paciente.

Usos de la deslorelina en hurones y otros bichos



DR. **ANDRÉS MONTESINOS BARCELÓ**

LV, PhD, Acreditado por AVEPA en NAC. Hospital de animales exóticos Los Sauces, Madrid.

Los hurones son, a nivel reproductivo, poliéstricos estacionales fotoperiodo creciente dependientes. Además la ovulación de la hembra es inducida por la monta, de manera que si ésta no se produce, la hembra permanece en celo persistente y puede sufrir las consecuencias de un hiperestrogenismo prolongado en el tiempo. Estas consecuencias pueden ser alteraciones graves en la serie roja y plaquetas, alopecia, infecciones secundarias y tromboembolismo (Risi, 2014). Además, los hurones son una especie muy propensa a desarrollar hiperplasia o neoplasia de la parte cortical de las glándulas adrenales encargada de la producción de hormonas sexuales (enfermedad de la glándula adrenal, EGA) debido, entre otras etiologías, a una castración temprana (Chen et al, 2014).

De manera que, para el control de la reproducción y el hiperestrogenismo, la castración de las hembras de hurón está indicada. Se han propuesto varias alternativas para este control como serían la cirugía, el uso de HCG, el uso de progestágenos (proligestona y medroxi-progesterona) y los agonistas de la GnRH, en concreto la deslorelina administrada en implantes subcutáneos (Prohaczik et al, 2010).

De todos los métodos, la deslorelina ofrece más ventajas y menos efectos secundarios para ser usada como castración química en las huronas (Goericke-Pesch y Wehrend, 2012; Zeeland et al, 2014).

La recomendación general para su uso como castración química en huronas es (Zeeland et al, 2014; Schoemaker, 2018):

- Aplicación de un implante tras la aparición del primer celo, generalmente el primer febrero de vida.
 - La duración media de supresión de la actividad ovárica es de 1014 días, recomendándose la implantación bi o trianual.
- Aplicación de un siguiente implante cuando vuelvan los signos de celo.
- Vigilar ecográficamente la presencia de hiperplasia adrenal en huronas a partir de los 4 años de vida. Si existen signos de aumento de tamaño o de actividad sexual, aplicar los implantes de forma anual.

En el caso de los machos, la no castración no supone un problema de salud pero los hurones enteros en época de celo desarrollan un fuerte olor corporal y secretan abundante sebo por las glándulas cutáneas, dándole a su manto un tacto oleoso. Estos signos clínicos pueden evitarse con la castración quirúrgica o química. El uso de la deslorelina para este propósito es el mismo que en las hembras.

La EGA también puede tratarse de forma eficaz con implantes de deslorelina. El desarrollo de esta patología se relaciona de forma directa con la castración temprana (Shoemaker et al, 2000) y con la respuesta de la sección de la glándula adrenal que es capaz de producir hormonas sexuales, especialmente andrógenos y sus predecesores (de Jong et al, 2014). Se ha demostrado la presencia de receptores para la LH en la corteza adrenal de los hurones (de Jong et al, 2013).

El tratamiento de la EGA con deslorelina se ha demostrado muy eficaz en el control del avance de la enfermedad en los casos de hiperplasia adrenal y moderadamente eficaz en los casos en los que la neoplasia está instalada (Wagner et al, 2009). Tras la implantación de la deslorelina, los signos clínicos (vulva hinchada, disuria en machos, prurito...) desaparecen en 14 días, el pelo crece en 4-6 semanas y al mes los niveles de hormonas se normalizan (Wagner et al, 2005). Está considerado el tratamiento de elección en pacientes con alto riesgo quirúrgico (Lennox y Wagner, 2012).

La duración del efecto de la deslorelina en el tratamiento de la EGA en hurones va desde 1 años a solo 3 meses, dependiendo de la extensión de la neoplasia en el momento del diagnóstico.

En resumen

- Se puede usar la deslorelina desde el primer celo en hurones machos y especialmente hembras como castración química, debiendo reimplantarse cada 2-3 años.
- A partir del 5º año de vida de los hurones se aconseja reponer el implante anualmente para prevenir el desarrollo de la EGA.

Efectos secundarios

Los efectos de los implantes de deslorelina son bastante raros. Los principales efectos secundarios descritos con el uso de la deslorelina en hurones son:

- Ausencia de efecto: principalmente por rotura de la cadena del frío o mala conservación de los implantes de deslorelina. Existe una venta ilícita por internet de este producto y es donde se ven los mayores casos. También en uso indebido como partir los implantes.
- Reacción local en el punto de inyección, generalmente transitoria.
- Infección en el punto de inyección, debida normalmente a procedimientos de implantación sin limpieza de la piel.
- Elevación de transaminasa hepáticas (Chen et al, 2014).

Otros bichos

Aves

Los implantes de deslorelina son especialmente indicados para la supresión de puesta crónica en aves de compañía, desde psitácidas hasta paseriformes (Murphy *et al*, 2015), gallinas o palomas (Cowan *et al*, 2014). La eficacia y duración del tratamiento depende de la especie a tratar y del momento de colocación del implante. En agapornis, periquitos y ninfas (Summa *et al*, 2017) suele ser de 6 meses a un año. En palomas apenas duran 3 meses y en patos y gallináceas entre 3 y 9 meses (Petritz *et al*, 2015, 2013). Otra indicación es el manejo de tumores del aparato reproductor que sean hormono-dependientes (Mans y Pilny, 2014).

Los implantes se colocan o subcutáneos en la piel de la pechuga, o en el dorso, o en la región cervical.

Conejos

Si bien la deslorelina puede inhibir el celo en conejas de forma reversible como lo hace en otras especies (Geyer *et al*, 2016), se ha demostrado que no siempre es capaz de inhibir los cambios histológicos que se producen en el útero de conejas mayores de 4 años y que pueden acabar con formación de tumores uterinos (Geyer *et al*, 2016). En los machos también tiene un efecto supresor del celo (Goericke-Pesch *et al*, 2015). En ambos sexos el efecto de los implantes es de cera de 9 meses y puede ser una alternativa a pacientes con problemas que impidan la cirugía o en los que se quiera una inhibición reversible del celo.

Ratas

En las ratas se pueden usar los implantes de deslorelina como contraceptivos con una duración de 4 meses (Grosset *et al*, 2012), pero no han probado su eficacia para frenar el desarrollo de tumores mamarios en esta especie (Vergneau-Grosset *et al*, 2019).

Reptiles

Los reptiles son un grupo muy amplio de animales y el uso de la deslorelina está descrito solo de manera anecdótica. Se ha usado para disminuir la agresividad asociada a hipertestosteronismo en poganos pero ha sido ineficaz para impedir la puesta en serpientes (Rowland, 2011). En iguanas, la deslorelina ha suprimido la actividad ovárica hasta un año, pero no la ha afectado en geos leopardo o en camaleones del Yemen (Knotek *et al*, 2017). Asimismo, no ha mostrado efectos en la concentración de testosterona en tortugas acuáticas (Potier *et al*, 2017).

Bibliografía

- Chen S, Michels D, Culpepper E. *Nonsurgical management of hyperadrenocorticism in ferrets*. Veterinary Clinics of North America: Exotic Animal Practice 2014; 17(1):35-49. <https://doi.org/10.1016/j.cvex.2013.09.001>
- Cowan ML, Martin GB, Monks DJ, Johnston SD, Doneley RJT, Blackberry MA. *Inhibition of the reproductive system by deslorelin in male and female pigeons (Columba livia)*. Journal of Avian Medicine and Surgery 2014; 28(2):102-108. <https://doi.org/10.1647/2013-027>
- de Jong MK, ten Asbroek EEM, Sleiderink AJ, Conley AJ, Mol JA, Schoemaker NJ. *Gonadectomy-related adrenocortical tumors in ferrets demonstrate increased expression of androgen and estrogen synthesizing enzymes together with high inhibin expression*. Domestic Animal Endocrinology 2014; 48:42-47. <https://doi.org/10.1016/j.domaniend.2014.02.002>
- de Jong MK, Schoemaker NJ, Mol JA. *Expression of sfrp1 and activation of the Wnt pathway in the adrenal glands of healthy ferrets and neutered ferrets with hyperadrenocorticism*. The Veterinary Journal 2013; 196(2):176-180. <https://doi.org/10.1016/j.tvjl.2012.09.022>
- Geyer A, Daub L, Otzdorff C, Reese S, Braun J, Walter B. *Reversible estrous cycle suppression in prepubertal female rabbits treated with slow-release deslorelin implants*. Theriogenology 2016; 85(2):282-287. <https://doi.org/10.1016/j.theriogenology.2015.09.037>
- Geyer A, Poth T, Otzdorff C, Daub L, Reese S, Braun J, Walter B. *Histopathologic examination of the genital tract in rabbits treated once or twice with a slow-release deslorelin implant for reversible suppression of ovarian function*. Theriogenology 2016; 86(9):2281-2289. <https://doi.org/10.1016/j.theriogenology.2016.07.024>
- Goericke-Pesch S, Wehrend A. *The use of a slow release GnRH-agonist implant in female ferrets in season for oestrus suppression*. Schweizer Archiv Für Tierheilkunde 2012; 154(11):487-491. <https://doi.org/10.1024/0036-7281/a000392>
- Goericke-Pesch S, Groeger G, Wehrend A. *The effects of a slow release GnRH agonist implant on male rabbits*. Animal Reproduction Science 2015; 152:83-89. <https://doi.org/10.1016/j.anireprosci.2014.11.002>
- Grosset C, Peters S, Peron F, Figuéra J, Navarro C. *Contraceptive effect and potential side-effects of deslorelin acetate implants in rats (Rattus norvegicus): preliminary observations*. Canadian Journal of Veterinary Research · Revue Canadienne de Recherche Veterinaire 2012; 76(3):209-214. Retrieved from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23277700>
- Knotek Z, Cermakova E, Oliveri M. *Reproductive medicine in lizards*. Veterinary Clinics of North America: Exotic Animal Practice 2017; 20(2):411-438. <https://doi.org/10.1016/J.CVEX.2016.11.006>
- Lennox AM, Wagner R. *Comparison of 4.7-mg deslorelin implants and surgery for the treatment of adrenocortical disease in ferrets*. Journal of Exotic Pet Medicine 2012; 21(4):332-335. <https://doi.org/10.1053/J.JEPM.2012.09.001>
- Mans C, Pilny A. *Use of GnRH-agonists for medical management of reproductive disorders in birds*. Veterinary Clinics of North America: Exotic Animal Practice 2014; 17(1):23-33. <https://doi.org/10.1016/j.cvex.2013.10.001>
- Murphy K, Wilson DA, Burton M, Slaugh, S, Dunning JL, Prather JF. *Effectiveness of the GnRH agonist Deslorelin as a tool to decrease levels of circulating testosterone in zebra finches*. General and Comparative Endocrinology 2015; 222:150-157. <https://doi.org/10.1016/j.ygcen.2015.09.014>

Petriz OA, Sanchez-Migallon Guzman D, Hawkins MG, Kass PH, Conley AJ, Paul-Murphy J. *Comparison of two 4.7 milligram to one 9.4 milligram deslorelin acetate implants on egg production and plasma progesterone concentrations in Japanese quail (Coturnix coturnix japonica)*. Journal of Zoo and Wildlife Medicine 2015; 46(4):789-797. <https://doi.org/10.1638/2014-0210.1>

Petriz OA, Sanchez-Migallon Guzman D, Paul-Murphy J, Fecteau K, Mete A, Kass PH, Hawkins MG (2013). *Evaluation of the efficacy and safety of single administration of 4.7-mg deslorelin acetate implants on egg production and plasma sex hormones in Japanese quail (Coturnix coturnix japonica)*. American Journal of Veterinary Research; 74(2):316-323. <https://doi.org/10.2460/ajvr.74.2.316>

Potier R, Monge E, Loucachesky T, Hermes R, Göriz F, Rochel D, Risi E (2017). *Effects of deslorelin acetate on plasma testosterone concentrations in captive yellow-bellied sliders (Trachemys scripta sp.)*. Acta Veterinaria Hungarica; 65(3):440-445. <https://doi.org/10.1556/004.2017.041>

Prohaczik A, Kulcsar M, Trigg T, Driancourt MA, Huszenicza G. *Comparison of four treatments to suppress ovarian activity in ferrets (Mustela putorius furo)*. Veterinary Record 2010; 166(3):74-78. <https://doi.org/10.1136/vr.c177>

Risi E. *Control of reproduction in ferrets, rabbits and rodents*. Reproduction in Domestic Animals 2014; 49:81-86. <https://doi.org/10.1111/rda.12300>

Rowland MN. *Use of a deslorelin implant to control aggression in a male bearded dragon (Pogona vitticeps)*. Veterinary Record 2011; 169(5):127-127. <https://doi.org/10.1136/vr.d2007>

Schoemaker NJ. *Gonadotrophin-releasing hormone agonists and other contraceptive medications in exotic companion animals*. Veterinary Clinics of North America: Exotic Animal Practice 2018; 21(2):443-464. <https://doi.org/10.1016/j.cvex.2018.01.011>

Shoemaker NJ, Schuurmans M, Moorman H, Lumeij JT. *Correlation between age at neutering and age at onset of hyperadrenocorticism in ferrets*. Journal of the American Veterinary Medical Association 2000; 216(2):195-197. <https://doi.org/10.2460/javma.2000.216.195>

Summa NM, Sanchez-Migallon Guzman D, Wils-Plotz EL, Riedl NE, Kass PH, Hawkins MG. *Evaluation of the effects of a 4.7-mg deslorelin acetate implant on egg laying in cockatiels (Nymphicus hollandicus)*. American Journal of Veterinary Research 2017; 78(6):745-751. <https://doi.org/10.2460/ajvr.78.6.745>

Vergneau-Grosset C, Peña L, Cluzel C, Hawkins MG, Maccolini E, Sinclair K, Paul-Murphy J. *Evaluation of deslorelin implant on subsequent mammary tumors of rats (Rattus norvegicus)*. Journal of Exotic Pet Medicine 2019; 31:108-116. <https://doi.org/10.1053/J.JEPM.2019.08.001>

Wagner RA, Finkler MR, Fecteau KA, Trigg TE. *The treatment of adrenal cortical disease in ferrets with 4.7-mg deslorelin acetate implants*. Journal of Exotic Pet Medicine 2009; 18(2):146-152. <https://doi.org/10.1053/J.JEPM.2008.11.003>

Wagner RA, Piche CA, Jochle W, Oliver JW. *Clinical and endocrine responses to treatment with deslorelin acetate implants in ferrets with adrenocortical disease*. American Journal of Veterinary Research 2005; 66(5):910-914. <https://doi.org/10.2460/ajvr.2005.66.910>

Zeeland YRA, Pabon M, Roest J, Schoemaker NJ. *Use of a GnRH agonist implant as alternative for surgical neutering in pet ferrets*. Veterinary Record 2014; 175(3):66. <https://doi.org/10.1136/vr.102389>

Opciones de tratamiento para la incontinencia urinaria canina



DR. **STEFANO ROMAGNOLI**

DVM, MS, Ph.D, Dipl. European College Animal Reproduction · Universidad de Padua, Italia.

La incontinencia urinaria (IU) es la pérdida involuntaria de orina durante la fase de llenado de la vejiga y que suele producirse durante el decúbito o de pie. Pueden presentar IU perros de cualquier edad o sexo, pero el problema es más prevalente entre las hembras castradas, que representan aproximadamente el 75% de los casos en adultos. En ocasiones se observa IU en perros prepúberes debido a problemas congénitos. La IU se hizo más común en Europa y los Estados Unidos durante la segunda mitad del siglo pasado, cuando la gonadectomía se empleó con mayor frecuencia para controlar la superpoblación canina. La causa más común para el desarrollo de incontinencia urinaria en animales adultos es la incompetencia del mecanismo del esfínter uretral (IMEU), cierre reducido de la uretra como consecuencia del debilitamiento del esfínter uretral que suele darse tras la esterilización y que se cree está causado por la falta de estimulación estrogénica.

Puntos clave para el diagnóstico clínico

Varios problemas clínicos pueden ser la causa primaria y/o contribuir al desarrollo de los signos clínicos de incontinencia urinaria en perros. Esto es especialmente cierto en animales viejos, tanto machos como hembras. A continuación se expone una lista de las características clave que pueden ayudar al diagnóstico y caracterización de la incontinencia urinaria.

- Periné húmedo, tinción del pelo perineal o escaldadura por orina son los signos clínicos más comunes.
- La pérdida constante de orina es típica de los uréteres ectópicos, fístulas uretrovaginales (tras una ovariectomía, no tras una ovariectomía) o casos graves de IMEU.
- El goteo de orina en decúbito o durante el sueño es característico del IMEU.
- El goteo intermitente sugiere una expulsión de orina por contracción autónoma del músculo detrusor que se define como inestabilidad del detrusor (habitualmente causada por infección bacteriana del tracto urinario).
- La persistencia del uraco en perros jóvenes se caracteriza por un goteo que sucede mayoritariamente tras el ejercicio.
- El goteo después de la micción solo es típico en urovaginas.
- Al obtener la historia es importante evaluar si se ha producido alguna cirugía mayor o traumatismo abdominal o urogenital recientemente que pudiera haber causado lesiones del nervio pélvico o pudendo.
- Palpar el abdomen y recto para descartar causas no

neurógenas de la incontinencia urinaria (cálculos, neoplasia, estrechez vulvovaginal, cambios en el grosor de la pared de la vejiga o uretra).

- Palpar la vejiga para comprobar si hay atonía vesical (vejiga grande y flácida que sugiere un trastorno del vaciado) o cistitis (vejiga pequeña y dura). Además, palpar la vejiga es importante para calcular el volumen residual de orina tras su vaciado. El volumen residual normal es de aproximadamente 0,2-0,4 ml/kg.
- Intentar exprimir la vejiga de forma manual. Una uretra que no genere demasiada resistencia indicará trastorno de acumulación de orina (por una enfermedad de neurona motora inferior o patología uretral primaria).
- Realizar una exploración neurológica completa que compruebe el tono anal, reflejo perineal y reflejo bulbocavernoso (todos dependen de un arco reflejo sacro intacto y del nervio pudendo).
- Realizar un análisis de orina completo: una orina diluida puede indicar poliuria, mientras que la evidencia de bacterias o células inflamatorias en el sedimento indican infección.
- Realizar un cultivo de orina y bioquímica sérica que podrían sacar a relucir causas de poliuria.
- La urografía excretora puede ayudar a documentar uréteres ectópicos o a evaluar el tracto urinario inferior cuando es difícil realizar una evaluación con contraste retrógrado.
- IMEU es la causa más común de incontinencia urinaria en las perras adultas castradas y se suele diagnosticar descartando el resto de causas de incontinencia urinaria tales como infección del tracto urinario, poliuria, inestabilidad del detrusor, ectopia uretral, enfermedad por neurona motora inferior, etc.
- Descartar todas las posibles causas de aumento de producción de orina (enfermedad de Cushing, diabetes mellitus, tratamiento con corticoides).
- La incontinencia urinaria es de naturaleza intermitente como demuestra que hasta un tercio de las perras tratadas con placebo puede mostrar una mejoría del 100% durante el primer mes (Scott *et al*, 2002).

La Tabla 1 incluye la lista completa de todos los problemas que pueden ser responsables directos o indirectos de la incontinencia urinaria.

Tabla 1
Problemas clínicos típicos en perros viejos y su efecto sobre la continencia urinaria.

Problema clínico	Efecto sobre la continencia urinaria
Defectos neurológicos	Disminución de la conciencia cortical de la necesidad de orinar, actividad detrusora insuficiente, disinergia refleja
Dificultad para ver, moverse, mantenerse en equilibrio, debilidad generalizada	Incapacidad para llegar a áreas adecuadas para la micción
Aumento de la actividad durante la noche	Nocturia
Debilidad del esfínter uretral (IMEU)	Incontinencia durante la noche, al tumbarse o bajo estrés
Anomalías en el tono vesical	Incontinencia por rebosamiento, inestabilidad detrusora
Disminución de la capacidad de la vejiga.	Incontinencia de urgencia, nocturia, micción frecuente de pequeños volúmenes de orina
Poliuria / Polidipsia	Aumento del volumen de orina, micción frecuente de pequeños volúmenes de orina
Infección del tracto urinario	Irritabilidad, incontinencia de urgencia
Obstrucción urinaria (cálculos, neoplasia)	Incontinencia irregular, debida a una producción elevada de orina, atonía detrusora
Neoplasia de vejiga / uretra	Incontinencia durante la noche, al tumbarse o bajo estrés, obstrucción
Uso de diuréticos o corticosteroides	Formación de orina incrementada
Uso de tranquilizantes	Conciencia del deseo de orinar disminuida
Uso de alfa-adrenérgicos	Retención de orina incrementada
Uso de beta-adrenérgicos	Incontinencia por la elevada producción de orina

Puntos clave para el tratamiento clínico

- El tratamiento médico de la incontinencia urinaria por IMEU implica el uso de fármacos simpaticomiméticos o esteroides.
- Ambas medicaciones, los simpaticomiméticos y el estrógeno (estriol), deberían ser los fármacos de elección en animales adultos con IMEU, sobre todo cuando aparece la incontinencia después de la esterilización. Pueden emplearse las dos clases conjuntamente ya que es bien sabido que los estrógenos incrementan la síntesis de receptores α -agonistas, mejorando su efecto de este modo.
- Intentar que la perra tenga una vejiga de pequeño tamaño durante los largos periodos de decúbito, es decir, permitiendo que orine justo antes de dormir.
- En muchos animales tiende a verse una disminución de la eficacia de los simpaticomiméticos y estrógeno (estriol) con el paso del tiempo (a pesar de incrementar las dosis), quizás por una desensibilización de sus receptores. El carácter multifactorial de este problema hace que no haya un solo tratamiento que sea 100% eficaz, sobre todo mirando a largo plazo.

Fármacos simpaticomiméticos

Estos fármacos pueden potenciar el cierre uretral mediante la liberación endógena de noradrenalina y la estimulación directa de los receptores α -adrenérgicos en el cuello de la vejiga y uretra (Creed, 1983; Callahan

y Creed, 1985; Richter y Ling, 1985). Suelen tener un comienzo de acción rápido (en pocos días) y un grado elevado de eficacia (75-90%).

Fenilpropanolamina	0,5-4,0 mg/kg TID
Efedrina	1,0-4,0 mg/kg BID
Pseudoefedrina	15 (<25 kg)-30 mg (>25kg) TID
Fenilefrina	0,1-0,3 mg/kg IV
Imipramin	5-15 mg/perro vía oral BID (1 mg/kg TID*)

En algunos países europeos, la fenilpropanolamina se comercializa en forma de medicamento veterinario, mientras que en el resto pueden utilizarse preparaciones para medicina humana para tratar el problema en perros y gatos.

El intervalo de dosis para la mayoría de fármacos α -agonistas va de los 1,0 a 3,0 mg/kg por vía oral, 1-3 veces al día. Actualmente se considera que la fenilpropanolamina y la efedrina son los fármacos α -agonistas más efectivos (Richter y Ling, 1985; Hussein *et al*, 1987). El éxito del tratamiento con fenilpropanolamina en un reciente ensayo ciego, con control con placebo, administrada a dosis de 1,0 mg/kg, fue del 85% (éxito completo) más un 15% de mejoría significativa, mientras que en las perras tratadas con placebo fue del 33 y 14% respectivamente (Scott *et al*, 2002).

Debería establecerse la dosificación correcta para cada individuo: comenzar con una dosis baja e ir subiendo hasta conseguir una buena eficacia. Los efectos secundarios son raros e incluyen anorexia, pérdida de peso, hiperexcitabilidad, agitación, taquicardia, erupción cutánea

Esteroides

Los compuestos sintéticos de larga duración tales como el dietilestilbestrol, estradiol, estrona u otros compuestos ésteres, se caracterizan por una peligrosa acción sobre la médula ósea y útero debido a su prolongado tiempo de ocupación en los receptores de los tejidos diana (Clark and Markraverich, 1984). Se sabe que los compuestos de acción breve tales como el estriol carecen de efectos adversos. A continuación, una lista de los estrógenos que se han utilizado para tratar la incontinencia urinaria canina.

17- β estradiol	0,01 mg/kg MID sc/im durante 3 días
Benzoato de estradiol	0,01-1,0 mg MID vía oral
Valerato de estradiol	1,0 mg/10 kg
Dietilestilbestrol	0,06 mg MID disminuyendo hasta 0,01 mg
Estriol	0,5-2,0 mg
Estrógenos conjugados	0,02 mg/kg

El estriol está considerado como fármaco seguro debido a su corta acción, que se caracteriza por un tiempo breve de ocupación nuclear y un metabolismo mínimo tras su absorción. El estriol no se une a la globulina fijadora de hormonas sexuales, lo que ayuda a prevenir el desarrollo de efectos estrogénicos completos (tardíos) tales como la hiperplasia endometrial, piometra y supresión de la médula ósea. El estriol se ha usado durante décadas para las mujeres con terapia de reemplazo hormonal, y se comercializa como preparación veterinaria para tratar la incontinencia urinaria canina en algunos países. Su eficacia tras 42 días a dosis de 2,0 mg/día fue del 85% en un ensayo clínico multicéntrico realizado con 129 perras en 4 países europeos (Mandigers y Nell, 2001). No se observaron anomalías hematológicas al usar dosis de 0,5-1,0 mg/día durante años, ni se han descrito en estudios de toxicidad a medio término (3 meses) usando dosis de 2,0, 6,0 y 10,0 mg (Hendriks y Janszen, 1998). En ocasiones se observa hinchazón de la vulva y atracción de perros macho en perras tratadas con dosis iguales o superiores a 1,5 mg/día. En perras que reciben dosis superiores pueden observarse algunos signos de estro (Hendriks y Janszen, 1998).

Agonistas GnRH

La eficacia de los compuestos estrogénicos y la elevación crónica de gonadotropinas en perros esterilizados ha animado a varios autores a comprobar si la regulación a la baja de las gonadotropinas mediante el uso de agonistas de GnRH podía mejorar o curar completamente la incontinencia urinaria. El tratamiento con agonistas de GnRH tales como leuprolide, buserelina, triptolerina o deslorelina causó una media

de 247 días de continencia en 13 perras sometidas a ovariectomía que eran refractarias al uso de α -agonistas. Los estudios clínicos informan de una eficacia de aproximadamente el 50% en conseguir que perras incontinentes se vuelvan completamente continentes, mientras que el problema persiste en otro 10-20% de los casos pero requiriendo dosis inferiores de medicación oral (α -agonistas o estriol) para conseguir la continencia. Aún no se ha aclarado el mecanismo de acción de la deslorelina en el tratamiento satisfactorio de la IU. La deslorelina podría tener un efecto directo sobre la vejiga porque no hay diferencias en a) el nivel de LH o FSH o de sus receptores y b) la presión de cierre de la uretra entre perras enteras y esterilizadas. También se ha sugerido un papel de la GnRH como causa de incontinencia en perras esterilizadas al descubrirse que la inmunización contra GnRH pudo restaurar la continencia en 4/9 perras inmunizadas. Puede intentarse un ensayo terapéutico con deslorelina en perras que exhiben efectos secundarios tras el tratamiento con agonistas α -adrenérgicos o estriol porque no ha habido descripciones de efectos adversos de la deslorelina en perras tratadas para incontinencia urinaria. Puede emplearse deslorelina y fármacos alfa-adrenérgicos conjuntamente en perras que no responden a uno de los dos fármacos. Se ha descrito también la eficacia de la deslorelina para el tratamiento de la incontinencia urinaria en un perro macho y en un gato castrado.

Bibliografía

- Arnold S, Arnold P, Hubler M, Casal M, Rusch P. *Urinary incontinence in spayed bitches: prevalence and breed predisposition*. Publicado originalmente en Schweizer Arch Tierheilkunde 1989; 131:259-263. Reimpreso en Eur J Comp An Pract 1992; 2:65-68
- Arnold S. *Urinary incontinence in spayed bitches. Part 1: significance, clinical features and aetiopathology*. Publicado originalmente en Schweizer Arch Tierheilkunde 1997; 139:271-276. Reimpreso en Eur J Comp An Pract 1999; 9:125-129
- Callahan SM, Creed KE. *The effects of estrogen on spontaneous activity and response to phenylephrine of the mammalian urethra*. J Physiol 1985; 358:35-46
- Creed KE. *Effect of hormones on urethral sensitivity to phenylephrine in normal and incontinent dogs*. Res Vet Sci 1983; 34:177-81
- Clark JH, Markraverich BM. *The agonistic and antagonistic actions of estriol*. J Steroid Biochem 1984; 20:1005-1013
- Forsee KM et al. *Evaluation of the prevalence of urinary incontinence in spayed female dogs: 566 cases (2003-2008)*. JAVMA 2013 (1 abr); 242(7):959-962
- Hendriks S, Janszen B. *Safety trial in bitches with tablets containing estriol (Incurin)*. Proceedings 1st EVSSAR Congress: Clinic and Reproduction, p. 318. Barcelona, 1-3 mayo 1998
- Holt PE. *Urinary incontinence in the bitch due to sphincter mechanism incompetence: prevalence in referred dogs and retrospective analysis of 60 cases*. J Small An Pract 1985; 26:181-190
- Holt PE, Thrusfield MV. *Association in bitches between breed, size, neutering and docking, and acquired urinary incontinence due to urethral sphincter mechanism*. Vet Rec 1993; 133:177-180
- Hussein MA et al. *Phenilpropanolamine pharmacokinetics in dogs after IV, oral and sustained release formulation*. Biopharmaceutics and Drug Disposition 1987; 8:497-505

Mandigers PJI, Nell T. *Treatment of bitches with acquired urinary incontinence with estriol*. Vet Rec 2001; 149:764-767

Nickel RF, Wiegand U, Van der Brom WE. *Evaluation of a trans-pelvic sling procedure with and without colposuspension for treatment of female dogs with refractory urethral sphincter mechanism*. Vet Surg 1998; 27:94-104

Nickel RF, Vink-Noteboom M, Van der Brom WE. *Clinical and radiographic findings compared with urodynamic findings in neutered female dogs with refractory urinary incontinence*. Vet Rec 1999; 145:11-15

Reichler IM, Hubler M, Jöchle W, Trigg TE, Piché CA, Arnold S. *The effect of GnRH analogs on urinary incontinence after ablation of the ovaries in dogs*. Theriogenology 2003; 60:1207-1216

Reichler IM, Hubler M. *Urinary incontinence in the bitch: an update*. Reprod Dom An 2014; 49(Supl. 2):75-80

Richter KP, Ling GV. *Clinical response and urethral pressure profile changes after phenylpropranolamine in dogs with primary sphincter incompetence*. JAVMA 1985; 187:605-611

Scott L, Leddy M, Bernay F, Davot JL. *Evaluation of phenylpropranolamine in the treatment of urethral sphincter mechanism incompetence in the bitch*. J Small An Pract 2002; 43:493-496

Spain CV, Scarlett JM, Houpt KA. *Long-term risks and benefits of early-age gonadectomy in dogs*. JAVMA 2004 (1 feb); 224:380-387

Thrusfield MV. *Association between urinary incontinence in bitches: its incidence and relationship to neutering practices*. J Small An Pract 1998; 39:559-566

Thrusfield MV, Holt PE, Muirhead RH. *Acquired urinary incontinence and spaying in bitches*. Vet Rec 1985; 116:695

Weber UT, Arnold S, Hubler M, Kupper JR. *Surgical treatment of male dogs with urinary incontinence due to urethral sphincter mechanism incompetence*. Vet Surg 1997; 26:51-56

White RN. *Urethropexy for the management of urethral sphincter mechanism incompetence in the bitch*. J Small An Pract 2001; 42:481-486

Papel de la testosterona en el desarrollo de la HBP y su tratamiento



DR. **STEFANO ROMAGNOLI**

DVM, MS, Ph.D, Dipl. European College Animal Reproduction · Universidad de Padua, Italia.

Como consecuencia del crecimiento normal y de la hiperplasia glandular, la próstata de los perros macho enteros normales incrementa su peso durante los primeros 5 años de vida, alcanzando un máximo a los 4 años de edad. Se han descrito evidencias histológicas de hiperplasia benigna de próstata (HBP) en hasta un 16% de los perros de 2 años de edad (Lowseth). La incidencia de HBP se incrementa hasta el 80% con el paso de los años. Igual que en seres humanos, la próstata de un perro maduro depende del aporte crónico de andrógenos para mantener su contenido celular y actividad funcional apropiados. En particular, el crecimiento y secreción de la próstata están regulados por 5-alfa-dihidrotestosterona (DHT), que es el andrógeno activo a nivel intracelular.

La regulación del contenido prostático de DHT viene determinada por la relación entre la tasa de producción y de eliminación de este esteroide en la glándula prostática y no tanto por los niveles de DHT en sangre. Habitualmente es adecuada para mantener un balance entre la pérdida y la renovación de células prostáticas de modo que no haya una involución ni un crecimiento proliferativo de la glándula. EN HBP canina y humana, este balance se va desequilibrando en favor de un incremento neto del número total de células prostáticas con el avance de la edad. Además, se ha documentado que, incluso en perros jóvenes, puede inducirse el desarrollo experimental de HBP simplemente tratando a los animales con andrógenos durante 3 o 4 meses, habiéndose probado varios andrógenos con este propósito por su capacidad de inducir este trastorno. Una de las consecuencias más graves se debe a la presencia de quistes llenos de líquido que hacen que la próstata sea susceptible a la infección bacteriana ascendente por la uretra, porque el líquido prostático acumulado es un excelente medio para el crecimiento de las bacterias. También puede haber una dispersión hematogena de las bacterias a partir de los riñones y vejiga a través de la orina, o desde los testículos y epidídimo a través del semen. La infección bacteriana prostática puede ser aguda y fulminante o crónica e insidiosa, causando abscesos.

Diagnóstico de HBP

HBP se diagnostica a partir de la historia (secreción peneana sanguinolenta, dificultad para defecar/orinar, mala calidad del semen e infertilidad, ausencia de alteraciones hematológicas/bioquímicas), exploración física y ecografía abdominal (aumento del tamaño de la próstata, presencia de quistes prostáticos) y, cuando

sea necesario, un aspirado prostático (Johnston, Johnston, Ruel). El análisis de orina ayuda a descartar enfermedades del tracto urinario como causa de secreciones peneanas (deberían tratarse las cistitis antes de tratar HBP para evitar factores de confusión al interpretar los resultados).

El agrandamiento prostático también puede visualizarse en radiografías abdominales causando un desplazamiento dorsal del colon y desplazamiento craneal de la vejiga. En una uretrocistografía retrógrada, la uretra prostática puede parecer normal o estrechada y ondulante, con irregularidad en la mucosa, y el reflujo uretroprostático puede ser normal o superior al normal. En la ecografía, la próstata puede aparecer hiperecoica de forma difusa, con cavidades en el parénquima (lo que significa que se han formado quistes intraparenquimales). La próstata canina se evalúa mejor en planos sagitales y transversos con sondas 5,0 o, a poder ser, de 7,5 MHz. Los problemas tales como quistes o abscesos pueden verse fácilmente. Otras áreas menos perceptibles pero ecogénicamente complejas pueden indicar neoplasia o áreas de infección en la glándula. Aunque técnicamente solo puede conseguirse un diagnóstico definitivo de HBP mediante biopsia, este abordaje invasivo no es necesario para comenzar un tratamiento si hay signos clínicos, y desde un punto de vista práctico suele emplearse la evaluación ecográfica del tamaño de la próstata y la presencia de quistes como únicos parámetros necesarios para identificar el problema y empezar a tratarlo.

Tratamiento de HBP

Puede usarse una castración quirúrgica o farmacológica (utilizando agonistas de GnRH) o la administración de estrógenos, antiandrógenos esteroideos o no esteroideos (Barsanti e Finco, 1995). Aunque en ocasiones se les ha descrito como tratamiento efectivo para HBP, los estrógenos conllevan el posible riesgo de efectos adversos graves sobre la médula ósea (anemia, leucopenia, trombocitopenia, pancitopenia) además del riesgo del crecimiento del estroma fibromuscular de la próstata que podría causar metaplasia del epitelio glandular prostático y estasis secretora que abocarían a un agrandamiento de la próstata y predisposición a la formación de quistes, infección bacteriana y abscesos (Teske, 1986). Por tanto, actualmente no recomendamos utilizar estrógenos para tratar la hiperplasia prostática canina.

El tratamiento más efectivo para inducir la regresión de la hiperplasia prostática es la castración, tras la que el tamaño de la próstata puede disminuir hasta un 50% en 3 semanas y hasta un 70% a las 9 semanas (Cowan *et al*, 1991). Durante mucho tiempo se ha considerado que la orquidectomía era el tratamiento de elección para aquellos perros cuya función reproductora no era importante para el propietario. Respecto a la orquidectomía, ha de tenerse en consideración que la incidencia de carcinoma prostático en perros adultos/viejos puede ser superior en perros castrados que en enteros, sin que conozcamos los motivos, pero especulándose que las células neoplásicas presentes ya en el momento de comienzo de la atrofia prostática podrían incrementar su velocidad de crecimiento por la falta de acción supresora de la testosterona (Obradovich, Bell, Teske). Por este motivo no recomendamos a nuestros clientes castrar a su perro adulto o viejo a no ser que sea estrictamente necesario (es decir, si hay un tumor testicular).

Antiandrógenos esteroideos

Los antiandrógenos esteroideos compiten con los receptores para andrógenos y puede que también con receptores para DHT a nivel celular en los órganos diana. Compuestos tales como el acetato de megestrol, medroxiprogesterona acetato, delmadinona acetato, clormadinona acetato y ciproterona acetato se han empleado en perros de forma satisfactoria, aunque solo existen pocos datos experimentales sobre su eficacia para la HBP para la mayoría de ellos. Su acción causa una especie de castración farmacológica que se observa bastante rápidamente, pudiendo observarse mejorías en tan solo 7-15 días. El acetato de medroxiprogesterona se ha utilizado a dosis única de 4mg/kg SC, y aunque no se evaluaron los efectos prostáticos, disminuyó significativamente las concentraciones séricas de testosterona, lo que implica que podría utilizarse también para el tratamiento de HBP (Wright *et al*, 1979). La clormadinona acetato se ha empleado a dosis de 1-2 mg/kg por vía oral durante 1 mes, o como implante subcutáneo de 5,0 mg/kg de 12 meses de duración (Kojima *et al*, 1997), pero dosis orales de tan solo 0,03 a 0,3 mg/kg/día son eficaces para perros con HBP. La delmadinona acetato también se ha empleado a dosis de entre 1,5 y 5,0 mg/kg SC a repetir cada 1-2 semanas, usándose la dosificación inferior en las formulaciones veterinarias comercializadas. El acetato de ciproterona es otro derivado progestágeno con un efecto antagonista muy potente sobre los receptores para DHT cuando se utiliza a dosis diarias de 0,5-1,0 mg/kg por día oral un mínimo de 2-4 semanas. Es un fármaco bien tolerado por los perros y causa una disminución de la libido y de la espermatogénesis y del tamaño de la próstata. Actualmente lo utilizamos como tratamiento auxiliar en perros con signos clínicos de HBP tales como compresión del recto, de la uretra o signos de prostatitis. El acetato de ciproterona tiene una acción muy rápida, con desaparición de los signos hacia el final de la primera semana de tratamiento, por lo que resulta útil cuando el perro sufre signos

relacionados con HBP o cuando se prevé un empeoramiento del problema, como durante las primeras 1 o 2 semanas posteriores a la administración de un implante de agonista de GnRH (véase a continuación).

El acetato de osaterona (AO) es un derivado progestágeno más reciente disponible comercialmente en varios países europeos como medicamento veterinario para perros con HBP. Como antiandrógeno, AO es un análogo de clormadinona acetato (pero 5 veces más potente *in vitro* que la propia clormadinona) con una acción específica de inhibición del volumen prostático en animales de laboratorio y perros. Se comercializa como fármaco de administración oral en envases que contienen 7 comprimidos de dosis distintas en función del peso corporal. 1,875 mg, 3,75 mg, 7,5 mg y 15 mg para perros de 3-7,5 kg, 7,5-15 kg, 15-30 kg y 30-60 kg, respectivamente. La dosis es de 0,25-0,50 mg/kg. El tratamiento consiste en un comprimido/día durante 7 días consecutivos. AO se metaboliza lentamente en el hígado, con una vida media muy prolongada de 198+110 horas. Por este motivo, un tratamiento de 7 días permite alcanzar una concentración del fármaco que dura 6 meses. AO es muy efectivo para el tratamiento de HBP canina y también funciona bien en caso de prostatitis (Nižanski *et al*, 2014). Al ser un progestágeno, AO puede causar supresión del eje hipófisis-adrenal con reducción de la producción de cortisol y/o una baja o ausencia de respuesta a la prueba de estimulación con ACTH que dura de días a semanas después de haber interrumpido el tratamiento. Aunque esto no suele ser un problema en perros sanos, debe tenerse en cuenta al tratar casos posoperatorios o de traumatismos, debiéndose evitar el tratamiento con AO en perros con hipoadrenocorticismos. Parece no afectar a la calidad del semen.

Antiandrógenos no esteroideos

Los antiandrógenos no esteroideos incluyen la finasterida y la flutamida. La finasterida inhibe la 5- α -reductasa (la enzima responsable de la transformación final de la testosterona en dihidrotestosterona o DHT), por lo que disminuye la concentración de DHT, que es el metabolito activo a nivel de los tejidos diana, sin alterar las concentraciones de testosterona en sangre. Esto impide la alteración de la producción de espermatozoides, lo que la convierte en una buena opción para criadores (aunque un uso crónico podría estar asociado a una disminución del volumen del eyaculado y disminución de la calidad del semen). La finasterida solo está aprobada para uso en hombres, pero se sabe perfectamente que también produce una disminución del tamaño de la próstata en perros dependiente de la dosis. Puede utilizarse a diario a la dosis de 1 mg/kg/día, vía oral, hasta 4 meses, causando una reducción del 50-70% en hipertrofia prostática sin efectos negativos sobre la calidad del semen. Dosis inferiores de finasterida (0,1-0,5 mg/kg/día, vía oral durante 4 meses) causan un efecto ligeramente inferior pero aún curativo en cuanto a reducción del volumen prostático con >40% de reduc-

ción de signos clínicos, reducción de la concentración de DHT, mantenimiento de una testosterona a niveles normales, y sin efectos perjudiciales sobre la calidad del semen, fertilidad o libido (Sirinanutrit *et al*, 2001). La dosis baja (0,1-0,5 mg/kg) de finasterida permite una dosificación cómoda de una cápsula de 5 mg para perros de entre 10 y 50 kg, pero es aconsejable utilizar 1,5 mg (aproximadamente 1/3 de un comprimido de 5,0 mg) para perros \leq 15 kg de peso corporal, 2,5 mg (aproximadamente medio comprimido) para perros de 15-30 kg de peso corporal, y 5,0 mg para perros de $>$ 30 kg de peso corporal. La finasterida es bien tolerada y puede administrarse durante periodos prolongados. Actualmente empleamos finasterida para perros de cría tanto para inducir remisión de los signos clínicos de HBP como para mantener el problema bajo control con 1-2 ciclos por año, dependiendo de la gravedad de los signos clínicos. A diferencia del acetato de ciproterona, la finasterida muestra su eficacia de forma bastante lenta, pudiendo tardar de 3 a 4 semanas en desaparecer los signos clínicos, y tienden a aparecer de nuevo a las pocas semanas de interrumpir el tratamiento. La flutamida es un antiandrógeno humano que puede causar una disminución significativa del tamaño prostático detectable mediante ecografía en 10 días. Cuando se administró a perros de investigación a dosis de 5 mg/kg/día vía oral, no afectó a la libido ni la producción de espermatozoides. La flutamida también es un fármaco humano sin registro para medicina veterinaria, aunque parece segura, efectiva y bien tolerada por los perros.

Agonistas de GnRH

Tras la administración de un agonista de GnRH, el tamaño de la próstata disminuye en paralelo a la disminución de la testosterona. Cuando se administra un implante de 4,7 o 9,4 mg de deslorelina a perros adultos, su volumen prostático disminuye más de un 50% a partir de la semana 6, y las concentraciones séricas de T disminuyen un 90% a partir de la semana 3. Hemos observado la desaparición de quistes prostáticos notorios ($>$ 17 mm diámetro) tras el tratamiento con un solo implante de deslorelina de 4,7 mg, así como de quistes prostáticos mayores (20x25 mm) en perros macho adultos con signos clínicos de hipertrofia benigna de próstata con tratamiento con un implante de 4,7 mg de deslorelina cada 6 meses (observación no publicada). En casos en los que el tamaño de la próstata está notablemente incrementado y en presencia de constricción rectal o uretral u otros signos de malestar, la deslorelina puede causar un empeoramiento temporal de la situación clínica debida a la elevación inicial (primera semana) de la secreción de testosterona por la hipersecreción temporal de gonadotropinas hipofisarias (efecto llamada). En este caso solemos añadir un curso de 2 semanas de un progestágeno tal como el acetato de ciproterona. El mecanismo de acción de los agonistas GnRH para conseguir la disminución del tamaño de la próstata probablemente se deba a la disminución de la testosterona sérica, que también causa una esterilidad (reversible). En consecuencia, los agonistas

de GnRH no deberían usarse para el tratamiento de HBP en perros macho destinados a la reproducción durante el tratamiento.

Bibliografía

- Albouy M, Sanquer A, Maynard L, Eun HM. *Efficacies of osaterone and delmadinone in the treatment of benign prostatic hyperplasia in dogs*. Vet Rec. 2008 (9 ago); 163(6):179-83
- Alonge S, Melandri M, Leoci R, Lacalandra GM, Aiudi G. *Canine prostate specific esterase (CPSE) as an useful biomarker in preventive screening programme of canine prostate: CPSE threshold value assessment and its correlation with ultrasonographic prostatic abnormalities in asymptomatic dogs*. *Reprod Domest Anim* 2018 (abr); 53(2):359-364. doi: 10.1111/rda.13113
- Johnston SD, Kamolpatana K, Root-Kustritz MV, Johnston GR. *Prostatic disorders in the dog*. *Animal Reproduction Science* 2000 (2 jul); 60-61:405-15
- Barsanti JA, Finco DR. *Medical management of canine prostatic hyperplasia*. En: Bonagura JD, Kirk RW. *Current Veterinary Therapy XII*. Philadelphia, WB Saunders, 1995. pp. 1033-1034
- Beceriklisoy HB, Ay SS, Kaya D, Ağaoğlu AR, Küçükaslan I, Aksoy OA, Erünal Maral NE, Fındık M, Aslan S. *Treatment of hypersexuality and benign prostatic hypertrophy with delmadinone acetate in intact male dogs*. *Turk J Vet Anim Sci* 2010; 34(1):25-31
- Bell FW, Klausner JS, Hayden DW, Feeney DA, Johnston SD. *Clinical and pathological features of prostatic adenocarcinoma in sexually intact and castrated dogs: 31 cases (1970-1987)*. *JAVMA* 1991; 199:1623-1630
- Court EA, Watson ADJ, Church DB, Emslie DR. *Effects of delmadinone acetate on pituitary-adrenal function, glucose tolerance and growth hormone in male dogs*. *Austr Vet J* 1998; 76(8):555-560
- Corazza M, Guidi G, Romagnoli S, Tognetti R, Buonaccorsi A. *Serum total prostatic and non-prostatic acid phosphatase in healthy dogs and in dogs with prostatic diseases*. *Journal of Small Animal Practice* 1994; 35:307-310
- Johnston SD, Root-Kustritz MV, Olson PNS. *Diseases of the canine prostate*. En: *Canine and feline theriogenology*. Johnston SD, Root-Kustritz MV, Olson PNS (editores). WB Saunders 2001, pp 337-355
- Gobello C, Gervasio C, Corrada Y. *Serum and seminal markers in the diagnosis of disorders of the genital tract of the dog: a mini-review*. *Theriogenology* 2002(b); 57:1285-1291
- Iguer-Ouada M, Verstegen JP. *Effect of finasteride on seminal composition, prostate function and fertility in male dogs*. *J Reprod Fert* 1997; 51:139-149
- Niżański W, Levy X, Ochota M, Pasikowska J. *Pharmacological treatment for common prostatic conditions in dogs - benign prostatic hyperplasia and prostatitis: an update*. *Reprod Domest Anim* 2014 (junio); 49(Supl. 2):8-15. doi: 10.1111/rda.12297.
- Ponglowhapan S, Lohachit C, Swangchanutai T, Trigg TE. *The effect of the GnRH agonist deslorelin on prostatic volume in dogs*. *Proceedings Congress European Veterinary Society for Small Animal Reproduction*, p. 150. Lieja, 10-12 mayo 2002
- Romagnoli S. *Deslorelin in small animal andrology*. *Proceedings 5th Biannual Congress European Veterinary Society Small Animal Reproduction*, pp. 204-207. Budapest, 7-9 abril 2006
- Ruel Y, Barthez PY, Mailles A, Begon D. *Ultrasonographic evaluation of the prostate in healthy intact dogs*. *Vet Radiol Ultras* 1998; 39:212-216
- Sontas BH, Milani C, Gelli DD, Mollo A, Ferrari V, Romagnoli S. *Treatment of canine benign prostatic hyperplasia with a GnRH agonist, deslorelin: three clinical cases*. *Proceedings 6th EVSSAR Symposium*, p. 77. Breslavia, junio 2009

Schrank M, Romagnoli S. *Prostatic neoplasia in the intact and castrated dog: how dangerous is castration?* *Animals* 2020; 10:85. doi:10.3390/ani10010085

Sontas BH, Milani C, Mollo A, Romagnoli S. *Blood dripping from the penis of a German Shepherd dog.* *Australian Vet J* 2010 (jun); 88(6):242-244

Teske E. *Estrogen-induced bone marrow toxicity in the dog.* En: *Current Veterinary Therapy. Small Animal Practice IX.* Kirk RW (editor). WB Saunders, 1986, pp. 495-498

Teske E, Naan EC, van Dijk EM, Van Garderen E, Shcalcken JA. *Canine prostatic carcinoma: epidemiological evidence of an increased risk in castrated dogs.* *Mol Cell Endocrinol* 2002; 197:251-255

Tunn U, Senge T, Schenck B, Neumann F. *Effects of cyproterone acetate on experimentally induced canine prostatic hyperplasia.* *Urol Int* 1980; 35:125-140

Wright PJ, Stelmasiak T, Black D *et al.* *Medroxyprogesterone acetate and reproductive processes in male dogs.* *Austr Vet J* 1979 (oct); 55(9):437-438



Virbac responde

☎ 933 716 373 📞 616 764 990

virbac.responde@virbac.es
es.virbac.com

Construyendo el futuro
de la salud animal

Virbac