

# Trilostano. Una nueva opción en el tratamiento del hiperadrenocorticismismo

El trilostano bloquea la síntesis de hormonas esteroideas adrenales. A pesar de que su duración es menor de 24 horas, aproximadamente el 70-90% de los perros con hiperadrenocorticismismo responden favorablemente a una sola dosis diaria y la mayoría responde al aumentar a dos veces al día. Aunque el trilostano es más seguro que el mitotano, puede producir ocasionalmente letargia, pérdida de apetito transitoria o signos relacionados con hipocortisolemia. Es importante realizar las revisiones indicadas para disminuir el riesgo de hipocortisolismo.

**Palabras clave:** Hiperadrenocorticismismo, trilostano.  
*Clin. Vet. Peq. Anim.*, 25(3): 189-192, 2005

## Introducción

C. Arenas<sup>2</sup>, M. López<sup>1</sup>,  
C. Melián<sup>1</sup>, M<sup>o</sup>D. Pérez-Alenza<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Clínica Veterinaria Atlántico,  
Pí y Margal 42, 35006.  
Las Palmas de Gran Canaria

<sup>2</sup> Hospital Clínico Veterinario,  
Facultad de Veterinaria,  
Universidad Complutense  
de Madrid  
28040 Madrid



Desde hace varias décadas, el tratamiento médico más empleado en el hiperadrenocorticismismo canino es el mitotano. Los inconvenientes de este tratamiento incluyen riesgo de producir hipocortisolemia, intolerancia al medicamento, tendencia a las recaídas durante la fase de mantenimiento y precio elevado. En este periodo, se han investigado intensamente tratamientos alternativos para el hiperadrenocorticismismo canino como el ketoconazol, selegilina o la aminoglutetimida pero, por falta de eficacia o por sus efectos adversos, ninguno de estos medicamentos ha logrado sustituir al mitotano como el tratamiento de elección para el síndrome de Cushing canino.

El **trilostano** se está utilizando, desde hace más de cinco años, para el tratamiento del hiperadrenocorticismismo canino, con resultados satisfactorios. Es un análogo de hormonas esteroideas que inhibe competitivamente la enzima 3 beta-hidroxiesteroide deshidrogenasa, lo que da lugar a una disminución de los niveles circulantes de hormonas esteroideas adrenales y gonadales, entre ellas cortisol y aldosterona. Esta inhibición es reversible y alcanza su nivel máximo entre las 2 y las 6 horas después de la administración oral. La duración de la acción es muy variable y en la mayoría de los perros es cercana a las 24 horas, sin embargo, aproximadamente un tercio de ellos no supera las 12 horas<sup>1</sup>.

## Dosificación

Este medicamento se comercializa para el tratamiento del hiperadrenocorticismismo canino como Vetoryl<sup>®(a)</sup> en cápsulas de 30, 60 y 120 mg. También existe una formulación destinada al uso humano (Modrenal<sup>®(b)</sup>) con las presentaciones en cápsulas de 60 y 120 mg. La dosificación inicial recomendada actualmente es: perros de <5 kg 30 mg/día, perros de 5-20 kg 60 mg/día, perros de 20-40 kg 120 mg/día y perros de más de 40 kg 240 mg/día. Se debe administrar con la comida y el tratamiento se mantiene de por vida, si bien se ajustará la dosis en función de las revisiones. Algunos animales necesitarán dosis mayores, o más frecuentes, y otros necesitarán dosis inferiores a las iniciales; estos cambios se realizarán en función de la evolución de la sintomatología y de los resultados del test de estimulación con ACTH (ver monitorización).

## Eficacia

La eficacia del trilostano administrado cada 24 horas es del 70-90%<sup>2-3</sup>. Sin embargo se obtiene una buena respuesta, en la práctica totalidad de ellos, si aumentamos la frecuencia del tratamiento a dos veces al día<sup>5</sup>. A los pocos días del inicio del tratamiento se observa una mejoría en la poliuria, polidipsia, polifagia y nivel de actividad. Otros signos como los problemas dermatológicos o las alteraciones analíticas pueden tardar entre 2 y 4 meses en resolverse completamente. En un estudio de 78 perros con hiperadrenocorticismismo hipofisario, tratados con trilostano, se obtuvo un tiempo medio de supervivencia de 661 días<sup>4</sup>.



**Figura 1.** Glándula adrenal izquierda en un perro mestizo de 12 años con hiperadrenocorticismo hipofisario. (A) Antes del inicio del tratamiento con trilostano presentaba un grosor de 9,9 mm (normal <7,5). (B) La misma glándula a los tres meses del tratamiento con trilostano: el grosor de la glándula ha aumentado hasta 11,3 mm (el trilostano bloquea la síntesis de hormonas adrenales, pero no destruye la glándula sino que tiende a seguir creciendo).

## Monitorización

Las revisiones se realizan a la semana, al mes, a los 3 meses y posteriormente cada 3-6 meses. Las revisiones deben incluir evolución clínica, hemograma y bioquímica (incluyendo electrolitos) y test de estimulación con ACTH (cortisol antes y 1 hora después de la administración de ACTH sintética).

El test de estimulación con ACTH de la primera revisión debe comenzar de 4 a 6 horas después de haber tomado la cápsula, para valorar la eficacia del tratamiento en su momento de máxima acción. En este test los valores de cortisol, antes y después de la administración de ACTH, deben estar entre 1 y 5 mcg/dl.

Si la evolución clínica es favorable, y los resultados del test de estimulación con ACTH son adecuados, no haremos ninguna modificación en la dosis.

Si los valores de cortisol tras la estimulación, son inferiores a 1 mcg/dl, se debe interrumpir el tratamiento durante dos días y, posteriormente, reducir la dosis.

Si los signos clínicos persisten y los valores de cortisol tras la estimulación son superiores a 5 mcg/dl, se debe incrementar la dosis un 50%.

Si los signos clínicos persisten y los resultados del test de estimulación con ACTH son adecuados, es probable que la duración del efecto del tratamiento sea muy inferior a 24 horas y, por tanto, debemos aumentar la frecuencia a dos veces al día. Si realizamos el test de estimulación con ACTH después de las 6 horas de la administración del trilostano, se consideran valores de cortisol adecuados entre 1 y 9 mcg/dl.

La dosis ideal para un paciente determinado puede variar con el transcurso del tiempo. El 30% de los perros tratados requieren un aumento de la dosis durante los primeros 6 meses de tratamiento, mientras que un 10-15% necesitarán una reducción de la dosis para evitar provocar una disminución excesiva de los niveles de cortisol y aldosterona (enfermedad de Addison).

## Hallazgos Ecográficos

Al contrario de lo que ocurre con el tratamiento con mitotano, durante el tratamiento con trilostano las glándulas adrenales aumentan de tamaño<sup>6</sup>. Este aumento de tamaño se refleja como un aumento del grosor de las glándulas adrenales mientras que la longitud tiende a permanecer constante. Esto es debido a que este medicamento, a diferencia del mitotano, reduce las concentraciones plasmáticas de cortisol sin producir destrucción de las glándulas adrenales. Al mismo tiempo, en los perros con hiperadrenocorticismo hipofisario, las concentraciones de ACTH circulantes continúan incrementando y estimulando el crecimiento de las glándulas adrenales.

## Efectos secundarios

El trilostano es un medicamento bastante seguro, aunque puede producir ocasionalmente letargia o pérdida de apetito transitoria. También debemos tener presente que, si provocamos una disminución excesiva de los niveles de cortisol y aldosterona por sobredosificación de trilostano, pueden aparecer signos como depresión, anorexia, vómitos, diarrea y pérdida de peso. Este riesgo de hipocortisolismo resalta la importancia de realizar las revisiones indicadas durante el tratamiento con trilostano, incluso cuando el animal se encuentra clínicamente bien. Durante el tratamiento con trilostano, se han descrito casos de hipocortisolismo prolongado, de hasta 4 meses, y aún se desconoce la patogenia de este efecto<sup>7</sup>.

## Hiperadrenocorticismo Adrenal

No disponemos de tanta información, acerca de la efectividad del trilostano en el hiperadrenocorticismo canino adrenal, porque es menos frecuente (15% de los casos de Cushing) que el hipofisario (85%). No obstante, en los casos clínicos publicados hasta el momento<sup>8</sup> y en nuestra experiencia, el trilostano es también efectivo en la resolución de los signos clínicos relacionados con la hipercortisolemia crónica. Sin embargo este tratamiento, debido a su forma de acción (bloqueo enzimático), no destruye la corteza adrenal como el mitotano, y no puede ser empleado, como citotóxico, para provocar adrenocorticolisis en casos de adenocarcinoma

adrenal. Por esta razón, el pronóstico de los perros con hiperadrenocorticismos adrenal continúa estando en función de la malignidad, grado de invasión local y presencia de metástasis de la neoplasia adrenal. El mitotano sigue siendo el tratamiento médico de elección para el hiperadrenocorticismos de origen adrenal.

El trilostano, a pesar de su elevado coste (unos 1.5-2.0 euros por cápsula de 60 mg), está sustituyendo progresivamente al mitotano como tratamiento de elección para el hiperadrenocorticismos canino, porque tiene una eficacia similar, pero con mínimos efectos secundarios.



**Figura 2.** Perro mestizo de 9 años con hiperadrenocorticismos que presenta un cuadro crónico de poliuria, polidipsia, debilidad y alopecia: (A) antes del tratamiento con trilostano, (B) a los 3 meses del tratamiento y (C) a los 10 meses del tratamiento



**Figura 3.** Yorkshire macho castrado de 8 años con hiperadrenocorticismos pituitario: (A) Antes del tratamiento con trilostano, (B) a los tres meses del tratamiento y (C) a los 8 meses del tratamiento

## Title

### Trilostane. A new option for the treatment of hyperadrenocorticism

## Summary

Mitotane has been the only effective treatment for canine Cushing's syndrome until late 90's. Since then, we have available trilostane, a drug with similar efficacy but fewer side effects. Trilostane inhibits the  $3\beta$  hydroxysteroid dehydrogenase blocking the synthesis of steroid adrenal hormones. This enzymatic block is reversible and has a maximal effect at 2 to 6 hours after oral intake. Despite a duration of action of less than 24 hours, approximately 70-90% of dogs treated once daily will respond well to treatment. In general, dogs that do not respond to once daily treatment, will be well controlled with twice daily administration. Although trilostane is safer than mitotane, it can cause lethargy, transient anorexia or signs related to hypocortisolemia like vomiting or decreased appetite. A small number of dogs can develop prolonged hypocortisolism for unexplained reasons despite discontinuing the medication. Regular monitoring is important to prevent the risk of hypocortisolism.

**Key words:** Hyperadrenocorticism, trilostane.

## Bibliografía

1. Ramsey I, McGrotty Y: The effect of trilostane on ACTH stimulation tests performed at two different times post treatment. Proceeding of the 11th Annual Congress of the European Society of Veterinary Internal Medicine 2001.
2. Neiger R, Ramsey I, O'Connor J, Hurley KJ, Mooney CT: Trilostane treatment of 78 dogs with pituitary-dependent hyperadrenocorticism. *Vet Rec* 2002;150(26):799-804.
3. Braddock JA, Church DB, Robertson ID, Watson AD: Trilostane treatment in dogs with pituitary-dependent hyperadrenocorticism. *Aust Vet J* 81:600-607, 2003.
4. Neiger R, Ramsey I: Hyperadrenocorticism: The Animal Perspective--Comparative Efficacy & Safety of Trilostane. Proceeding of the American College of the Veterinary Internal Medicine 2004.
5. Arenas C, Melian C, Perez MD: Use of Trilostane Administered Twice Daily for the Treatment of hyperadrenocorticism. Proceeding of the 27th WSAVA, 8th FECAVA and 37th AVEPA Congresses 2002.
6. Ruckstuhl NS, Nett CS, Reusch CE: Results of clinical examinations, laboratory tests, and ultrasonography in dogs with pituitary-dependent hyperadrenocorticism treated with trilostane. *Am J Vet Res* 2002;63:506-512.
7. Eastwood JM, Elwood CM: Prolonged hypoadrenocorticism in five dogs treated with trilostane for pituitary dependent hyperadrenocorticism (PDH). Proceeding of the 46th Annual Congress of the British Small Animal Veterinary Association 2003.
8. Eastwood JM, Elwood CM, Hurley KJ: Trilostane treatment of a dog with functional adrenocortical neoplasia. *J Small Anim Pract* 2003;44(3):126-131.