

Usos prácticos de los fármacos en reproducción canina y felina: foco en acetato de deslorelina

Actualmente el uso de los superagonistas de la hormona liberadora de gonadotropina (GnRH) como la deslorelina (DES) constituye una herramienta imprescindible como alternativa a la castración quirúrgica convencional, principalmente en el perro. Las ventajas añadidas de estos componentes residen en su efecto dual agonista-antagonista, la reversibilidad de su acción, la existencia de pocos efectos secundarios y la ausencia de elevación de la hormona luteinizante (LH) tras la esterilización que sí ocurre con la castración quirúrgica, elevación que parece estar relacionada con algunos de los efectos secundarios comúnmente asociados a este procedimiento. Por la importancia de la GnRH y lo novedoso de su uso, en el presente artículo pretendemos revisar no solo en qué consiste el modo de acción de estos componentes, sino también actualizar todas sus posibilidades terapéuticas. Así, no solo se abordará sus usos y efectos secundarios como método de esterilización médica reversible del perro, sino también con respecto al resto de sus posibles aplicaciones en la especie canina y felina tales como: inducción/inhibición del celo, control del comportamiento, tratamiento de ciertas patologías, etc., además de revisar también brevemente sus posibles usos en animales exóticos.

Prof. Dr. Dip. Xiomara Lucas

Dpto. Medicina y Cirugía Animal (Reproducción y Obstetricia).
Hospital Clínico Veterinario,
Universidad de Murcia.

Imágenes cedidas por la autora.

INTRODUCCIÓN

En los últimos 30 años se ha producido un considerable avance en la aplicación de nuevos componentes hormonales para el tratamiento de muchas de las patologías reproductivas que más comúnmente afectan a la especie canina y felina. Actualmente, gracias a la aparición y desarrollo de nuevas moléculas como la aglepristona,¹ los antiprolactínicos² o el acetato de osaterona,³ entre otros, se han ampliado de forma considerable las posibilidades terapéuticas en estas especies. Sin embargo, sin lugar a duda, los compuestos que ofrecen mayores posibilidades actuales y futuras en reproducción clínica de pequeños animales son los agonistas de la GnRH, es decir, compuestos hormonales de naturaleza sintética que presentan una acción similar a la de la GnRH endógena. A pesar de que se han empleado desde hace más de 30 años en reproducción de équidos y vacuno, solo se ha permitido su uso y comercialización en pequeños animales por la Unidad Económica Europea (UE) desde 2008.

La primera vez que se aisló la GnRH fue en 1970. Actualmente se reconoce que esta hormona sintetizada a nivel hipotalámico es la hormona "llave" de la

función reproductiva en los mamíferos. Es un decapeptido que se secreta de forma pulsátil induciendo la secreción y liberación de las gonadotropinas hipofisarias FSH (hormona folículoestimulante) y LH al torrente sanguíneo a partir de la adenohipófisis. Estas gonadotropinas estimulan de forma directa el crecimiento y desarrollo folicular en la hembra, por tanto, regulan la síntesis de estrógenos (E2) y progesterona (P4), así como la espermatogénesis y la producción de testosterona (T4) en el macho. En la actualidad se han desarrollado más de 3.000 análogos sintéticos de la GnRH.⁴ Estos análogos se han clasificado como antagonistas y agonistas de la GnRH. En veterinaria, los más empleados y estudiados son los agonistas (tabla 1). Todos ellos son decapeptidos, por lo que no es posible su administración por vía oral ya que se inactivan.⁵ La gran revolución en cuanto al uso de estos componentes llegó con el desarrollo de los implantes subcutáneos que permiten la liberación lenta diaria continua de los agonistas en el animal y, por tanto, prolongar su efecto durante varios meses. A estos nuevos agonistas se les denominó superagonistas. Entre ellos se encuentra la DES, siendo el único superagonista aprobado y formulado especialmente para la especie canina y felina en la UE (principio activo del

Tabla 1

Clasificación de los agonistas la GnRH en función de su potencia, duración de su acción y ruta de administración

| Compuestos | Potencia (frente a GnRH endógena) | Clasificación | Duración acción | Ruta administración |
|-------------|-----------------------------------|---------------|-----------------|---------------------|
| Buserelina | 15-30 veces más | Agonista | Horas | 2,21 ± 0,26* |
| Leuprolida | 15 veces más | Agonista | Días | SC o IM |
| Histrelina | 200 veces más | Superagonista | 1 mes | SC (implante) |
| Nafarelina | 200 veces más | Superagonista | 6 mes | SC (implante) |
| Deslorelina | 150 veces más | Superagonista | 6-12 meses | SC (implante) |

SC: Subcutánea • IM: Intramuscular Adaptada de Trigg y cols. (2016)

Suprelorin®) (figura 1). Estos superagonistas muestran la misma secuencia peptídica de la GnRH salvo tres modificaciones en las posiciones 1, 6 y 9, además de la eliminación de un aminoácido en la posición 10. Esto hace que sean menos sensibles a la proteólisis y tengan una mayor actividad biológica que la natural (de 10 a 100 veces más).⁵

Figura 1

La deslorelina (Suprelorin®, Virbac) es el único agonista de la GnRH aprobado por la UE para uso en pequeños animales. Debe ser administrado en forma de implantes subcutáneos, con preferencia de colocación interescapular.



MECANISMO DE ACCIÓN

El modo de acción de todos los agonistas de la GnRH es similar. La DES en primer lugar, como agonista que es, estimula la liberación masiva de LH/FSH, lo que, de manera indirecta, provoca un incremento notable de los E2 y T4 en la hembra y el macho, respectivamente (efecto *flare-up*). Esto es debido a que inicialmente se produce un pico máximo de liberación del acetato de deslorelina. A partir de los 14 días aproxi-

madamente de la colocación del implante, las concentraciones se estabilizarán e irán disminuyendo gradualmente.⁶ Debido a esta liberación continua, este efecto inicial agonista desaparece y se produce el efecto contrario, ya que la DES termina por desensibilizar los receptores de la GnRH en el hipotálamo, que se internalizan aproximadamente entre 9-14 días desde el inicio del tratamiento.⁷ Esta desensibilización provoca que los niveles de las gonadotropinas descendan hasta valores basales, principalmente la LH, lo que da lugar a una caída en los niveles de T4 en el macho y de los E2 en la hembra.⁸ Por tanto, el agonista se convierte en antagonista.

La principal indicación del uso de la DES en pequeños animales es la esterilización médica reversible del perro. Sin embargo, tiene muchas más utilidades, no solo en la especie canina sino también en la felina y en algunos exóticos, tanto en el macho (tabla 2)⁹ como en la hembra, gracias a este efecto dual agonista/antagonista.

Tabla 2

Motivos indicados por los veterinarios para el uso de implantes de acetato de deslorelina en el perro

| |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Riesgo anestésico alto para realizar la orquiectomía quirúrgica |
| Esterilización temporal reversible en machos reproductores |
| Rechazo de los dueños a los riesgos de la castración quirúrgica y sus efectos secundarios |
| Como método de testeo del efecto de la esterilización sobre el comportamiento antes de realizar la cirugía |
| Para el control de comportamientos inadecuados |
| Para el tratamiento de ciertas patologías reproductivas |

Adaptada de Driancourt y Briggs (2020)

La principal indicación del uso de la deslorelina en pequeños animales es la esterilización médica reversible del perro. Sin embargo, tiene muchas más utilidades, no solo en la especie canina sino también en la felina y en algunos exóticos

Sin embargo, antes de hablar de todas sus posibilidades terapéuticas hay que indicar cuáles son dos de las ventajas añadidas del uso de este superagonista:

- **La reversibilidad de su efecto** Una vez cesa su liberación por parte del implante, el efecto de inhibición es reversible y el animal puede recuperar su funcionalidad reproductiva independientemente del número de implantes consecutivos que se le administran, habiéndose comprobado segura la administración consecutiva de hasta 4-5 implantes en el perro para suprimir de forma consecutiva su fertilidad.¹⁰
- **La disminución de los niveles de LH** Como hemos explicado anteriormente, la internalización de los receptores de la GnRH provoca que las gonadotropinas caigan a valores basales, sobre todo la LH. Este hecho es la principal diferencia con respecto a la castración quirúrgica. Hay que tener en cuenta que los animales castrados presentan mayores concentraciones de hormona LH que los animales enteros. Esto es debido a que, tanto los E2 como la T4 ejercen un *feedback* negativo sobre la liberación en el hipotálamo de la GnRH. Actualmente, muchas investigaciones apuntan que ese exceso de LH, que puede llegar a ser hasta 30 veces superior en los animales esterilizados, se relaciona con la aparición de muchas patologías relacionadas con la esterilización quirúrgica en zonas donde existen receptores a esta LH como, por ejemplo, problemas de tiroides, linfomas, alteraciones de las glándulas adrenales, incontinencia urinaria y problemas en articulaciones (sobre todo cadera y rodilla), entre otros. Por tanto, en los animales esterilizados con la DES no cabe esperar los efectos indeseados atribuibles al exceso de LH que se produce tras la castración quirúrgica.

Por último, también hay que señalar sus limitaciones o inconvenientes. En primer lugar, la variabilidad individual en el tiempo que dura su efecto en el que influye el peso y la especie. En segundo lugar, con respecto

a su uso como método de esterilización del perro, el efecto agonista inicial que puede causar efectos indeseables en la conducta durante los primeros 14 días.^{11,12} Finalmente, con respecto a sus efectos secundarios, en muy pocos casos se ha observado una ligera hinchazón en la zona de inoculación (generalmente en la zona interescapular) y, muy raramente, alteraciones en el color del pelo o cierta inactividad del animal durante unas semanas.^{11,13}

USOS DE LA DESLORELINA EN EL MACHO

Como método de esterilización médica reversible en el perro

Es la principal indicación del uso de la DES. La primera publicación acerca del empleo de los agonistas de la GnRH como método de control de la función gonadal del perro data de 1984.¹⁴ A partir de este momento son numerosos los artículos publicados al respecto empleando diferentes análogos en esta especie.

Con respecto a la DES, los primeros datos sobre su eficacia fueron publicados en el año 2001.¹⁵ A consecuencia del modo de acción dual de los agonistas explicado en el apartado anterior, hay que recordar que inicialmente se producirá un incremento notable en la liberación de FSH/LH y, por tanto, de los niveles de T4. En el caso de la DES, este incremento de la T4 ocurre entre 6 a 25 días tras la implantación, estableciéndose el promedio en unos 9-14 días. En más del 80 % de los perros implantados los niveles de T4 comienzan a ser basales (<0,5 ng/ml) a los 17 días del inicio del tratamiento como media¹⁶ y alcanzan su valor más bajo a partir de los 43-75 días según estudios,^{16,17} con una alta variabilidad individual. Este descenso de la T4 se acompaña de una reducción del volumen y consistencia testicular evidente (<50 %) a partir de la quinta semana tras el implante.¹⁵

Con respecto a su efecto sobre la espermatogénesis, hay ligeras discrepancias entre autores. Así, mientras que algunos de ellos señalan una reducción marcada del número de espermatozoides a las 4-6 semanas del inicio del tratamiento,⁷ otros encuentran una azoospermia más gradual siendo el signo más evidente un incremento notable del número de espermatozoides con formas anormales, principalmente anomalías en el flagelo, a partir de los 35 días tras la colo-

cación del implante con DES.¹⁰ Histológicamente, estas alteraciones se relacionan con la atrofia de los túbulos seminíferos y el bloqueo de la espermatogénesis en el estadio de espermatogonia.^{18,19} Al finalizar el tratamiento estos cambios son reversibles, recuperándose la espermatogénesis aproximadamente a los 12 meses tras el implante, aunque este tiempo también es muy variable según el individuo. En resumen, el efecto de esterilización se deberá, por tanto, a la alteración de la espermatogénesis junto a la disminución de la libido del animal al reducirse las concentraciones de T4.

En cuanto a la duración de la acción de los implantes, Romagnoli y cols.²⁰ señalan una reducción de los niveles de T4 alrededor de los 180 días con el uso de los implantes de DES (4,7 mg), llegando a los 12 meses en el caso del implante de 9,4 mg. En general, se considera que en animales con peso inferior a los 10 kg el efecto puede superar los 400 días, en aquellos entre 10-25 kg no suelen superar los 300 días, mientras que no se ha observado el efecto inhibitorio por encima de los 400 días en ningún animal de más de 40 kg.¹⁰ Sin embargo, a pesar de estos promedios, se ha observado una gran variabilidad individual, estimándose por tanto el rango de actuación entre 180-550 días.¹⁰

Como método de control de comportamiento

Una de las indicaciones de los agonistas de la GnRH en el caso del perro es el control de ciertos comportamientos inadecuados asociados a la T4 como el marcaje, la agresividad frente a otros machos, la monta o el intento de fuga, entre otros. Se suele sugerir que el tratamiento adecuado para todos ellos es la orquiectomía, aunque no siempre se asegura su éxito. En algunas ocasiones la cirugía puede estar contraindicada o bien existir el rechazo del dueño ante dicho procedimiento quirúrgico. Por ello, se ha propuesto la utilización de los agonistas de la GnRH como posible tratamiento para controlar estos comportamientos en los casos anteriormente citados.²¹

Hasta el momento, la bibliografía publicada a tal respecto no es muy amplia. El primer estudio realizado con un número alto de animales se publicó en 2010,²² donde se compara el efecto del implante de 4,7 mg frente a la orquiectomía tradicional. Los resultados de dicho estudio mostraron que, al menos, en más del 50 % de los perros implantados se observó una

mejoría significativa en cuanto a los comportamientos de monta, marcaje, libido y agresividad entre machos en comparación con el grupo control, sugiriéndose la utilización de dichos implantes como agentes “testadores” del beneficio o no de la esterilización quirúrgica.¹¹ Es importante mencionar que, con respecto a los cuadros de hipersexualidad y agresividad frente a otros perros, el efecto positivo de los implantes es mayor en animales jóvenes donde se sabe que la T4 juega un papel esencial en dichos comportamientos, mientras que, en perros mayores, la disminución de estos es menor dado que ya existe un comportamiento aprendido por parte del animal.¹²

Como tratamiento de ciertas patologías

Se ha sugerido el uso de los implantes de DES como tratamiento de la hiperplasia prostática benigna (HPB) canina, presente en el 80 % de los perros con edad superior a los 8 años dado que se debe a una acción directa de la T4.²³ En caso de perros no reproductores, el tratamiento de elección es la orquiectomía bilateral, mientras que el acetato de osaterona (Ypozane®) es el tratamiento recomendado en animales reproductores en los que se quiere mantener la fertilidad. Pese a que la DES provoca los mismos efectos que la castración quirúrgica, no existe mucha información acerca del posible uso de este implante para el tratamiento de la HPB en el perro en casos donde se quiere un control de dicha patología a largo plazo sin necesidad de recurrir a la castración. En uno de los primeros estudios realizados, se emplearon los implantes de DES en casos de perros con incremento de tamaño de la próstata, pero sin sintomatología asociada, ya que hay que recordar el efecto inicial *flare-up* durante los primeros días que puede exacerbar los signos asociados y el tamaño de la próstata.²⁴ En dicho estudio se observó una mejoría del tamaño a las 8 semanas de la colocación del implante. Recientemente, se ha publicado un nuevo estudio donde comparan el efecto de los implantes DES con respecto al uso del acetato de osaterona en perros sin interés reproductor, pero con ligeros signos de HPB.²⁵ La conclusión de dicho estudio indica que ambos tratamientos son válidos pero que presentan importantes diferencias que hay que tener en cuenta a la hora de la elección de uno u otro. En primer lugar, en cuanto a la rapidez de su efecto, es mucho mayor con el Ypozane®, ya que existe una reducción de la sintomatología del 80 % en tan solo 7 días, mientras que el efecto es mucho más lento con la DES, tal y como se veía también en estudios

anteriores; sin embargo, en contraposición, su efecto en el tiempo es mucho más largo que con el Ypozane® (36 semanas frente a 24 semanas). Por tanto, su efecto es más lento, pero más duradero. Por otra parte, también se indica que hay que tener en cuenta la posible exacerbación de la sintomatología por el efecto agonista inicial, por lo que se postula un posible tratamiento futuro de ambas opciones combinadas para reducir este efecto inicial.²⁵

Como método de esterilización médica reversible en el gato

Uno de los usos más empleados de la DES es, al igual que en el perro, la esterilización temporal del gato macho. Los artículos publicados al respecto muestran que los implantes de 4,7 mg en el gato provocan el descenso de los niveles de T4 hasta valores basales (<1 ng/ml) aproximadamente a los 20 días desde su colocación en más del 50 % de los gatos tratados,^{21,26} alcanzándose este valor en el 100 % de los casos a las 11 semanas.²⁷⁻²⁹ A diferencia del perro, aunque también se observa el incremento inicial de los niveles de la T4 a consecuencia de su primer efecto agonista de la GnRH, este incremento no es significativo.²⁶

En esta especie se observa también una disminución marcada progresiva del volumen testicular que suele ser de promedio del 45 ± 27 %, ³⁰ aunque hay animales que alcanzan una reducción del 73,5 % en la semana 36 del inicio del tratamiento.²⁶ Este descenso del volumen testicular y de los niveles de T4 se acompañan también de una disminución significativa de la libido, del marcaje urinario, del olor de la orina, del tamaño de las espículas penéneas y de la vocalización a los $18,7 \pm 3,5$ días (rango 10-35 días desde el implante)¹² (figura 2).

Figura 2

Espículas penéneas en el gato. Estas espículas se desarrollan por efecto de la T4; por tanto, al utilizar la deslorelina, las espículas disminuirán significativamente de tamaño por lo que su visualización en el tiempo nos permite controlar la duración de la eficacia del implante



Sin embargo, existe cierta variabilidad entre estudios acerca del efecto sobre la espermatogénesis ya que se ha observado una altísima variabilidad individual. En general, se cita una reducción marcada del número de espermatozoides con los implantes de 4,7 mg a los 4 meses posimplantación,²⁹ mientras que si se usan los implantes de 9,4 mg se ha descrito la ausencia total de espermatozoides a los 2,5 meses desde su colocación.³¹ Así pues, de forma general, con los implantes de 4,7 mg se aconseja como rango de seguridad que, al menos, hayan pasado unas 10 semanas de la colocación del implante, momento en el cual se ha producido una reducción significativa del tamaño de las espículas.

Los centros de acogida-adopción y los criadores de gatos son los principales clientes que quieren usar este tipo de implantes, sobre todo estos últimos cuando quieren priorizar las montas con uno u otro semental.³² Sin embargo, una de sus principales limitaciones en esta especie es que, al igual que ocurre en el perro, existe una altísima variabilidad individual en cuanto a la duración del efecto del implante. Con el implante más empleado (4,7 mg), la duración de su efecto se estima como promedio de unos 14 meses, siendo el rango establecido entre 8 y 21 meses.³² Con el implante mayor (9,4 mg), la duración de su efecto es 1,5-2 veces más, rondando los 750-850 días.³¹ La fertilidad se recupera tras el fin de su efecto al igual que ocurre en el perro pero, dada la variabilidad mencionada, es muy difícil prever cuándo el animal volverá a ser fértil salvo por la visualización continuada en el tiempo de la recuperación del tamaño de las espículas o del volumen testicular. En estudios recientes donde retiran los implantes (4,7 mg) a los 3, 6 y 9 meses tras su colocación subcutánea en la región umbilical, se observa que los testículos recuperan su funcionalidad a las 3 semanas de su retirada, independientemente de la edad o estación del año.³⁰ Por tanto, se describe este método como seguro para la esterilización temporal del gato, incluso para gatos de criaderos.³²

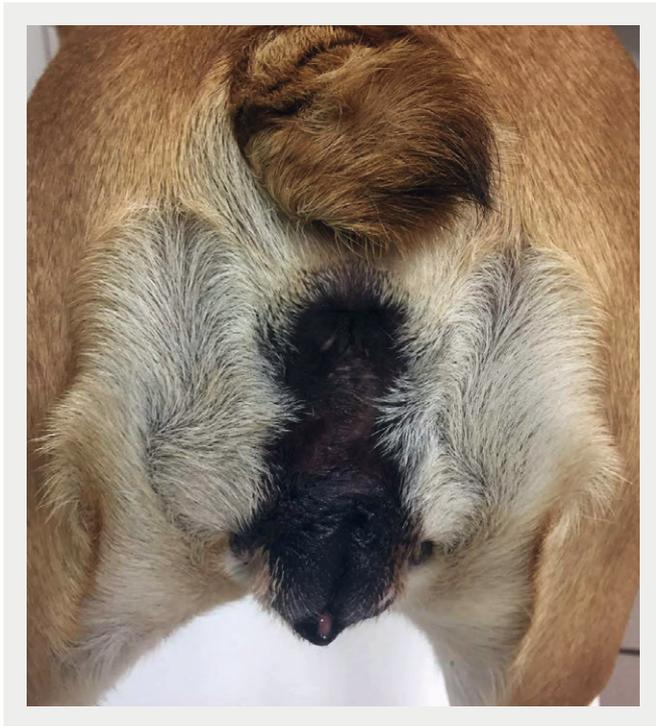
USO DE LA DESLORELINA EN LA HEMBRA

Como método de inducción-inhibición al estro en la perra

Actualmente se considera que el efecto de los agonistas de la GnRH (DES) en la perra depende del momento del ciclo estral donde se administren y de la edad del

animal debido a la dualidad de los efectos que presentan. Lo que parece estar claro es que en perras adultas al final del diestro o en anestro estos implantes (4,7 mg) inducen el celo en el 90 % de las veces^{15,33,34} debido al efecto *flare-up* inicial de los mismos. Lo ideal es aplicarlos en anestro profundo, puesto que la fertilidad cuando se induce el celo en diestro o al inicio del anestro es muy baja. En la mayoría de los estudios, los signos de celo comienzan a la semana de promedio de colocación del implante, siendo en ocasiones estos signos poco evidentes^{35,36} (figura 3). Una vez que comienzan los signos, debe realizarse un control del ciclo para determinar el momento de la ovulación, que suele acontecer como promedio a los 12 días (8-16 días) de la implantación.³⁶

Figura 3
Incremento vulvar presente en una perra a los 6 días tras la implantación de Suprelorin® con el fin de inducir el celo. Los signos de celo pueden ser más leves de lo normal, por lo que se recomienda una cuidadosa monitorización del tratamiento



En global, se estima que el porcentaje de hembras que ovulan con este tratamiento es del 75 % de promedio, es decir, valores menores que los obtenidos con el tratamiento de inducción del celo con cabergolina, no encontrándose diferencias en estos porcentajes tanto si se usan una vez como varias veces en la misma perra.^{35,36} Esta menor tasa de ovulación se debe a que el 18 % de las perras aproximadamente presentaban

ciclos anovulatorios, siendo mucho mayor este porcentaje (38,5 %) si se colocan los implantes al inicio del anestro y no en anestro profundo,³⁵ obteniéndose en global un porcentaje de fertilidad del 65 %. Por tanto, aunque la principal ventaja de este método es la rapidez de su efecto frente al tratamiento convencional con cabergolina, hay que tener en cuenta el porcentaje de celos anovulatorios que presenta. Además, por otra parte, hay que tener en cuenta que el efecto dual que presentan estos componentes conlleva también una pequeña contraindicación en su aplicación. En la perra gestante, la LH es luteotropa hasta el día 25 pos-LH, por tanto, puede producirse el cese de la fase luteal (la caída de la P4) entre el día 30-40 y la pérdida de la gestación.³⁷ Para evitar este efecto se ha propuesto retirar el implante, por lo que, actualmente, se aconseja colocarlo a nivel subcutáneo cerca del área umbilical y retirarlo una vez se confirma la ovulación.³⁴ Por todo ello, se recomienda el control de los niveles de progesterona en las perras gestantes inducidas con los análogos de la GnRH y administrar terapia con progesterona exógena si fuera necesario para mantener la gestación,³⁴ aunque son necesarios todavía más estudios que corroboren la eficacia global de estos tratamientos.

En cuanto a su administración para la prevención y/o inhibición del estro, los resultados hasta la fecha son muy variables entre autores ya que aún no se ha conseguido evitar o reducir el efecto inicial *flare-up* de gonadotropinas que presentan, por lo que se desaconseja su uso. En la actualidad se sigue investigando su posible uso para tal fin ya que se ha descrito la aparición de celos persistentes en algunas perras sénior, aparición de quistes en el ovario, hiperplasia endometrial quística (HEQ), pio, muco e hidrometra, así como algún cuadro de pseudogestación.³⁸ Por todo ello, estudios recientes intentan combinar el uso de este agonista junto con sustancias que bloqueen el efecto inicial de liberación de las gonadotropinas, aunque los resultados, por el momento, no son satisfactorios.³⁹

Como método de inhibición-inducción del estro en la gata

Hasta el momento existe limitada información acerca del uso de DES en el caso de la gata, siendo su principal indicación la inhibición del celo. En esta especie se ha observado que tras la colocación de los implantes a nivel subcutáneo se produce un incremento de los

niveles de estradiol en las heces;⁴⁰ sin embargo, en la mayoría de las hembras tratadas este incremento no se traduce en signos de celo, siendo estos más probables si se colocan en anestro estacional⁴¹ donde sí se puede observar una inducción del celo de forma persistente.³² Al igual que en el macho, existe una alta variabilidad individual en el efecto provocado, siendo incluso mayor en el caso de las hembras. En estudios iniciales, la duración del efecto inhibitor se situaba en $22,7 \pm 2,1$ meses (rango 16-37 meses).⁴² Sin embargo, en estudios recientes realizados en 12 razas distintas bajo condiciones de campo y de criadero, el rango fue inferior estableciéndose en $16,0 \pm 5,7$ meses (rango 8-38 meses) (tabla 2). Además, en este estudio se demuestra que la variabilidad es individual y no depende de la raza, observándose en muy pocos casos efectos secundarios como la presencia de estro persistente, cuadros de HEQ o fibroadenomatosis mamaria.³² Pese a ello, en 12 de las 26 hembras del estudio se recuperó la fertilidad al finalizar el efecto del implante, obteniéndose camadas de entre 3-4 gatitos.³²

En lo que respecta a su uso como inductor del celo, apenas hay información al respecto, aunque ya se ha señalado su uso con éxito para tal fin en gatas donde se iban a realizar inseminaciones intrauterinas.⁴³

OTROS

Como método para retrasar la pubertad

Una de las posibles aplicaciones de estos componentes que más se ha estudiado estos últimos años es su uso para retrasar el inicio de la pubertad. Esta aplicación es de interés sobre todo en centros de acogida y/o protectoras, ya que es una alternativa a la castración quirúrgica a la espera de la adopción de estos animales. Este uso ha sido estudiado tanto en cachorros como en gatitos. Aunque una vez más vuelve a existir cierta variabilidad individual en la duración del efecto inhibitorio de estos compuestos, en lo que parecen coincidir los autores es en que deben implantarse sobre los 4-5 meses de edad en la perra y 3-5 meses en la gata, ya que a partir de ese momento el riesgo de que induzcan signos de celo en las hembras se va incrementando progresivamente, aunque esta edad de corte dependerá de la raza del animal implantado.^{44,45} En los estudios publicados en la especie canina se observa una duración global de 8-30 meses,^{44,46} estableciéndose, en el caso de las hembras, un retraso significativo en

el inicio de la pubertad hasta las $82,7 \pm 8,9$ semanas de edad, frente a las $62,0 \pm 9,7$ semanas del grupo control. En el caso de los cachorros machos hay muy poca información publicada, observándose un retraso de la pubertad en Beagles hasta los 2,5 años.⁴⁶

Una de las posibles aplicaciones de estos componentes que más se ha estudiado estos últimos años es su uso para retrasar el inicio de la pubertad

Con respecto a los gatitos, también existe variabilidad y se observa un retraso de la pubertad hasta los 9 meses aproximadamente, frente a los 6 meses del grupo control.⁴⁷ En estudios más recientes en esta especie, se han observado incluso gatitas donde se retrasa la pubertad hasta los 21-36 meses de edad.⁴⁸

En cuanto a los efectos secundarios, en general la mayoría de los autores están de acuerdo en indicar que en estudios iniciales no parece que se afecte la ratio de crecimiento del animal ni el desarrollo uterino.^{45,48,49} Aunque algunos autores han observado un cierto infantilismo genital,⁴⁹ la gran mayoría de los animales entran en celo con normalidad tras finalizar el tratamiento.

Como tratamiento de la incontinencia sensible a hormonas

En el caso de la especie canina, se han encontrado receptores a las gonadotropinas en la vejiga y uretra tanto del macho como de la hembra.⁵⁰ Sin embargo, el mecanismo de estas hormonas a este nivel aún no se conoce en su totalidad. La incontinencia urinaria poscastración quirúrgica es una complicación que aparece en un 20 % de los animales esterilizados, principalmente en la perra y escasamente en el perro,⁵¹ que se relaciona entre otros muchos factores con el incremento principalmente de la LH. Por ello, se ha sugerido que los agonistas de la GnRH, al regular los niveles de FSH/LH, pueden emplearse en casos de incontinencia tras la esterilización que no responden satisfactoriamente al tratamiento convencional con alfa-agonistas como la fenilpropanolamina consiguiéndose una mejoría significativa en la mayoría de las perras tratadas.^{52,53} Por otra parte, este efecto beneficioso también se ha observado en el tratamiento de esta incontinencia en una gata, consiguiendo su

cese a los 25 días de la implantación y manteniendo su efecto durante 15 meses.⁵⁴ Sin embargo, dada la escasez de estudios control realizados, esta opción de tratamiento aún debe tomarse con cautela.¹²

En animales exóticos

Actualmente se considera que la DES puede emplearse en multitud de situaciones en clínica de animales exóticos, siendo generalizado su uso no solo como método de control de la reproducción sino también en otras situaciones como, por ejemplo, en hurones y conejos, como tratamiento de la enfermedad adrenal y los tumores adrenales.⁵⁵ Dada la amplitud del tema, como resumen se describen en la tabla 3 algunas de las posibilidades terapéuticas y los efectos secundarios de estos componentes en distintas especies.⁵⁶

Finalmente, hay que mencionar también el uso puntual de este compuesto en ciertas situaciones. Por ejemplo, se ha propuesto como tratamiento para mejorar la

calidad espermática inicial en machos gracias al efecto inicial *flare-up* que provoca la elevación de las concentraciones de T4 durante los primeros días, debiendo retirarse dicho implante transcurrido ese breve periodo de tiempo.¹⁷ Por otra parte, también se han descrito casos de alopecia X en perros castrados que han sido resueltos con éxito mediante la colocación de dichos implantes.^{57,58} Por último, recientemente se ha publicado un interesante estudio donde se evalúa el efecto de combinar el tratamiento de la leishmaniosis (alopurinol y antimonio de meglumina) junto a la colocación de un implante de deslorelina en perros no castrados, bajo la hipótesis de que se ha comprobado que la T4 modula las respuestas inmunitarias. Los resultados de dicho estudio son prometedores ya que encuentran una reducción significativa de los anticuerpos en el grupo tratado con DES a partir de los 90 días de la implantación.⁵⁹ Sin embargo, son necesarios futuros estudios para verificar dichos datos y si dicho efecto también pudiera ser válido en la hembra ■

Tabla 3

Uso de los implantes de acetato de deslorelina (Suprelorin® 4,7 mg) en animales exóticos y sus efectos secundarios

| Especie | Indicación de uso | Duración de acción | Efectos secundarios señalados |
|-----------------|----------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------|
| Hurón | Esterilización temporal | Machos: >300 días (2 años de media) Hembras: >500 días (2 años de media) | Leves: reacción local, inducción leve del celo, posibilidad de pseudogestación |
| | Enfermedad adrenal | 16,5 meses de media | |
| Conejo | Esterilización | Hembras: >9 meses | Posible desarrollo de endometritis y/o hiperplasia endometrial quística |
| Cerdo de guinea | Esterilización | Machos: no efectivo Hembras: >160 días | |
| Rata | Esterilización | Macho (implante 1,1 mg): >8 meses Hembra: >1 año | |
| Loro cuáquero | Suprimir puesta huevos | Al menos 6 meses | |
| Periquito | Tumor de células de Sertoli | 20 semanas | |
| Cacatúa | Suprimir puesta huevos | Al menos 190 días | |
| | Tumor ovárico | 3-5 meses | |
| Pavo | Esterilización, control agresión | Machos: 3-5 meses | |
| Paloma | Esterilización | Machos: 2 meses | |
| | Suprimir puesta huevos | 8-10 semanas | |
| Iguana | Actividad ovárica | Al menos 1 año | |
| Dragón barbudo | Agresión | Al menos 2 años | |

Adaptado de Schoemaker (2018)

BIBLIOGRAFÍA

1. Fieni F, Martal J, Marnet PG, Siliart B, Bernard F, Riou M, Bruyas JF, Tainturier D (2001). *Hormonal variation in bitches after early of mid-pregnancy termination with aglepitone (RU534)*. J Reprod Fertil Suppl. 57:243-8.
2. Verstegen JP, Onclin K (2006). *Prolactin and anti-prolactinic agents in the pathophysiology and treatment of mammary tumors in the dog*. En: NAVC Proceedings 2006, North American Veterinary Conference (Eds). Internet Publisher: International Veterinary Information Service, Ithaca NY (www.ivis.org)
3. Albouy M, Sanquer A, Maynard L, Eun HM (2008). *Efficacies of osaterone and delmadinone in the treatment of benign prostatic hyperplasia in dogs*. Vet Rec. 9; 163(6):179-83.

4. Tarlatzins B, Bili H (2004). *Safety of agonist and antagonists*. Expert Opin Drug Saf. 3(1):39-46.
5. Padula A (2005). *GnRH analogues-agonists and antagonist*. Anim Reprod Sci. 88: 115-126.
6. Navarro C, Schober PA (2012). *Pharmacodynamics and pharmacokinetics of a sustained-release implant of deslorelin in companion animals*. En: Proceedings 7th ISCFR Whistler BC. Pp: 177-179.
7. Juanidi A, Williamson P, Martin G, Stanton P, Blackberry M, Cummings J, Trigg T (2007). *Pituitary and testicular endocrine responses to exogenous gonadotrophin-releasing hormone (GnRH) and luteinising hormone in male dogs treated with GnRH agonist implants*. Reprod Fertl Dev. 19: 891-898.
8. Arnold S, Navarro C (2010). *Recent discovery on the mode of action of GnRH agonist*. En: Symposium Deslorelin. 7th EVSSAR Congress. 15-15 Mayo, Bélgica. Pp: 4-6
9. Driancourt MA, Briggs JR (2020). *Gonadotrophin-Releasing hormone (GnRH) agonist implants for male dog fertility suppression: a review of mode of action, efficacy, safety and use*. Frontiers Vet Sci 7:483. Doi:10.3389/fvets.2020.00483.
10. Trigg T, Doyle A, Walsh J, Swangchan-uthai T (2006). *A review of advances in the use of Gn-RH agonist deslorelin in control of reproduction*. Theriogenology, 66: 1507-1512.
11. De Gier J, Kooistra HS, Vinke CM (2013). *The effects of orchietomy and chemical castration using deslorelin of male behavior*. En: Proceedings Congreso EVSSAR Toulouse. Francia.
12. Goericke-Pesch S (2017). *Long term effects of GnRH agonist on fertility and behaviour*. Repro Dom Anim 52(2): 336-347.
13. European Medicines Agency (EMA) (2018). *Suprelorin 4.7 mg European public assessment report - Product information: Annex 1, Summary of product Characteristics*. <http://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/suprelorin-epar-product-information>.
14. Vickery B, McRae G, Briones V, Worden A, Seindeberg R, Schanbacher B, Falvo R (1984). *Effects of an LHRH agonist analog upon sexual function in male dogs. Suppression, reversibility and effect of testosterone replacement*. J Androl 5: 28-42.
15. Trigg T, Wright P, Armour A, Williamson P, Junaidi A, Martin G, Doyle A, Walsh J (2001). *Use of Gn-RH analogue implant to produce reversible long-term suppression of reproductive function in male and female domestic dogs*. J. Reprod. Fertl 57: 255-261.
16. Trigg T, Yeates K (2008). *The development and use of deslorelin implants to suppress fertility: a synopsis and future advances*. 6th Int. Symposium Canine and Feline Reprod. Viena, Austria 9-11 Julio. Pp: 265-266
17. Romagnoli S, Siminica A, Sontas BH, Milani C, Mollo A, Stella C (2012). *Semen quality and onset of sterility following administration of a 4.7 mg deslorelin implant in adult male dog*. Repro Dom Anim 47: 389-92. Doi: 10.1111/rda.12058.
18. Hoffmann B (2005). *New drugs to control canine and feline reproduction*. Congreso Internacional FECAVA-Voorjaarsdagen. Amsterdam. 15-17 April. Pp: 11-14.
19. Goericke-Pesch S, Spang A, Shultz M, Ozalp G, Bergann M, Ludwig C, Hoffmann B (2009). *Recrudescence of spermatogenesis in the dog following downregulation using a slow-release GnRH agonist implant*. Reprod Dom Anim 44: 302-308.
20. Romagnoli S, Nassuato C, Stelletta C, Mollo A, Gelli D, Lorenzon A (2005). *Serum testosterone concentrations and scrotal diameter in male dogs treated with desloreline implants*. Congreso Internacional FECAVA-Voorjaarsdagen. Amsterdam. 15-17 Abril. Pp: 27-28.
21. Goericke-Pesch S, Wilhelm E, Ludwig C, Desmoulins PO, Driancourt MA, Hoffmann B (2010). *Evaluation of the clinical efficacy of Gonazon implants in the treatment of reproductive pathologies, behavioural problems and suppression of reproductive function in the male dog*. Theriogenology 15, 73(7):920-926.
22. De Gier J, Winke C (2010). *Use of deslorelin to control hypersexuality in male dogs*. En: Symposium Deslorelin. 7th EVSSAR Congress. Louvain la Neuve, Bélgica. 14-15 Mayo. Pp: 9-10.
23. Smith J (2008). *Canine prostatic disease: A review of anatomy, pathology, diagnosis and treatment*. Theriogenology 70: 375-383.
24. Polisca A, Orlandi R, Trosisi A, Brecchia G, Zerani M, Boiti C, Zelli R (2012). *Clinical efficacy of the GnRh agonist /Deslorelin) in dogs affected by benign prostatic hyperplasia and evaluation of prostatic blood flow by doppler ultrasound*. Repro Dom Anim 48: 673-680.
25. Nizanski W, Ochota M, Fontaine C, Pasikowska J (2020). *Comparison of clinical effectiveness of deslorelin and osaterone acetate in dogs with benign prostatic hyperplasia*. Animals 10: 1936. Doi: 10.3390/ani10101936.
26. Goericke-Pesch S, Gerogiev P, Antonov A, Albouy M, Wehrend A (2011). *Cinical efficacy of a GnRH agonist implant containing 4.7 mg deslorelin, Suprelorin[®], regarding suppression of reproductive function in tomcats*. Theriogenology 75(5): 803-05.
27. Fontaine C (2015). *Long-term contraception in a small implant: a review of suprelorin (deslorelin) studies in cats*. J Fel Med Surg 17: 766-771.
28. Goericke-Pesch S, Gerotgiov P, Antonov A, Vodenicharov A, Navarro C, Wehrend A (2014). *Reversibility of germinative and endocrine testicular function following long-term contraception with a GnRH agonist implant in the tom*. Theriogenology 81: 941-946.
29. Novotnyk P, Vitasek R, Bartoskova A, Cize P, Prinolilova P, Novalakova K (2015). *Azoospermia with variable testicular histology after 7 months of treatment with a deslorelin implants in toms*. Theriogenology 83: 1188-93.
30. Ferre-Dolcet L, Carniello L, Ferro S, Cattai A, Romagnoli S, Mollo A (2020). *Interval between removal of a 4.7 mg deslorelin implant after 3-, 6-, and 9-month treatment and restoration of testicular function in tomcats*. Animals, 10: 1559. Doi: 10.3390/ani10091559.
31. Romagnoli S, Baldan A, Ferro S, Righetti C, Scenna L, Gabai G, Badon T, Fontaine C, Mollo A, Stelletta C, Milani C (2019). *Length of efficacy and effect of implant location in adult tom cats treated with a 9.4 mg deslorelin subcutaneous implant*. J Fel Med and Surg 21(6): 507-519. Doi: 10.1177/1098612x18788157.
32. Furrhner E, Roos J, Niewiadomska Z, Maenhoudt C, Fontbonne A (2020). *Contraceptive implants used by cat breeders in France: a study of 140 purebred cats*. J Fel Med and Surg 22(10): 984-992. Doi: 10.1177/1098612x19901023.
33. Volkman D, Kutzler M, Wheeler R, Krekeler N (2006a). *The use of deslorelin implants for the synchronization of oestrus in bitches*. Theriogenology 66: 1497-1501.
34. Fontaine E, Fontbonne A (2010). *Use of deslorelin to control fertility in the bitch*. 7th EVSSAR Congress. Symposium Canine and Feline Reprod. Louvain-La-Neuve, Bélgica 14-15 Mayo. Pp: 15-17.
35. Fontaine E, Mir F, Vannier F, Gerandin A, Albouy M, Navarro C, Fontbonne A (2011). *Induction of fertile oestrus in the bitch using deslorelin, a GnRH agonist*. Theriogenology 76: 1561-1566.
36. Maenhoudt C, Noël F, Thoumire S, Carré M, Fontaine C, & Fontbonne A (2016). *Is it necessary to remove the implant when inducing oestrus in Bitches with the 4.7 mg deslorelin SC implants Suprelorin[®]?* En: Proceedings of the 8th International Symposium on Canine and Feline Reproduction ISCFR June 22-25, Paris, France, p.162.
37. Volkman D, Kutzler M, Wheeler R, Krekeler N, Krelewitz J, Lamb S (2006b). *Failure of hCG to support luteal function in bitches after estrus induction using deslorelin implants*. Theriogenology 66: 1502-1506.
38. Arlt SP, Spankowsky S, Heuwieser W (2011). *Follicular cysts and prolonged oestrus in a female dog after administration of a deslorelin implant*. N Z Vet J. 59(2): 87-91.
39. Jurczak A, Janowski T, Zdunczyk S, Failing K, Chuler G, Hoffmann B (2020). *Attempts to downregulate ovarian function in the bitch by applying a GnRH agonist implant in combination with a 3β-hydroxysteroid-dehydrogenase blocker: a pilot study*. Theriogenology 145: 176-180.
40. Toydemir TDF, Kilicarsan M, Olgaç V (2008). *The effect of GnRH analogue deslorelin implants on reproduction in female domestic cats*. 6th Simposium Internacional Reproducción Canina y Felina. Viena. Austria 9-11 Julio. Pp: 262-263.
41. Goericke-Pesch S, Georgiev P, Wehrend A (2010). *The use of Suprelorin in tom cats and queens*. 7th EVSSAR Congress. Symposium Canine and Feline Reprod. Louvain-La-Neuve, Bélgica 14-15 Mayo. Pp: 12-14.
42. Goericke-Pesch S, Gerogiev P, Atasanov A; Albouy M, Navarro C, Wehrend A (2013). *Treatment of queens with a GnRH agonist implant containing 4.7 mg deslorelin in estrus and after estrus-horonal response, duration of efficacy and reversibility*. Theriogenology 79: 640-646.
43. Zambelli D, Bini C, Küster DG, Molari V, Cunto M (2015). *First deliveries after estrus induction using deslorelin and endoscopic transcervical insemination in the queen*. Theriogenology 15, 84(5): 773-8. Doi: 10/1016/j.theriogenology.2015.05.010.
44. Kaya D, Schäfer-Somi S, Kurt B y cols (2014). *Clinical use of deslorelin implants for the long-term contraception in prepubertal bitches: effects on epiphyseal closure, body development and time of puberty*. Theriogenology 83: 1147-1153
45. Schäfer-Somi S, Kaya D, Sozmen M, Kaya S, Aslan S (2018). *Pre-pubertal treatment with a GnRH agonist in bitches-Effect on the uterus and hormone*. Reprod Domest Anim. 53 Suppl 3:103-109. doi: 10.1111/rda.13337.
46. Sirivaidyapong S, Mehl N, Trigg T (2012). *Delay to 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 Dom Anim 47: 400-402.
47. Risso A, Corrada Y, Barbeito C, Diaz J, Gobello C (2012). *Long term release GnRH agonist postpone puberty in domestic cats*. Repro Dom Anim 47: 936-38.
48. Cechetto M, Salata P, Blandan A, Milani C, Mollo A, Fontaine C, Sontas H, Gelli D, De Benedictis G, Stelletta C, Romagnoli S (2017). *Postponement of puberty in queens treated with deslorelin*. J Fel Med and Surg 19 (129): 1224-1230.
49. Marino G, Rizzo S, Quartuccio M, Macri F, Pagano G, Taormina A, Cristarella S, Zanghi A (2014). *Deslorelin implants in pre-pubertal female dogs: short- and long-term effects of the genital tract*. Repro Dom Anim 49: 297-301. Doi: 10.1111/rda.12272.
50. Ponglowhapan S, Church D, Scaramuzzi R, Khalid M (2007). *Luteinizing hormone and follicle stimulating hormone receptors and their transcribed genes (mRNA) are present in the lower urinary tract of intact male and female dogs*. Theriogenology 67: 353-366.
51. Reichler I, Hubler M, Jochle W, Trigg T, Piché C, Roos M, Hubler M, Arnold S (2005). *FSH and LH plasma levels in bitches with differences in risk for urinary incontinence*. Theriogenology 63: 2164-2180.
52. Reichler I, Barth A, Piché C, Jochle W, Roos M, Hubler M, Arnold S (2006a). *Urodynamic parameters and plasma LH in spayed beagle bitches before and 8 weeks after GnTH depot analogue treatment*. Theriogenology 66: 2127-2136.
53. Reichler I, Jochle W, Piché C, Roos M, Arnold S (2006b). *Effect on a long acting GnRH analogue or placebo on plasma FSH/LH, urethral pressure profiles and clinical signs of urinary incontinence due to sphincter mechanism incompetence in bitches*. Theriogenology 66: 1227-1236.
54. Pisu M, Veronesi C (2014). *Effectiveness of deslorelin acetate subcutaneous implantation in a domestic queen with after-spaying urinary incontinence*. J Fel Med and Surg 0:1-3 Doi: 10.1177/1098612x13498250.
55. Schoemaker NJ, Lumeij JT, Rijnberk A (2005). *Current and future alternatives to surgical neutering in ferrets to prevent hyperadrenocorticism*. Vet Med 100: 484-96.
56. Schoemaker J. (2018). *Gonadotrophin-releasing hormone agonist and other contraceptive medications in exotic companion animals*. Vet Clin Exot Anim 21: 443-464. <https://doi.org/10.1016/j.cvex.2018.01.011>.
57. Albanese F, Malerba E, Abramo F, Miragliotta V, Fracassi F (2014). *Deslorelin for the hair cycle arrest in a intact male dogs*. Vet Dermatol 25(6): 519-22.
58. Layne E, Richmond RV (2018). *Deslorelin implant treatment for hair cycle arrest (Alopecia X) in two intact male Keeshonden*. J Am Anim Hosp Assoc 54(4): 231-234.
59. Pugliese M, Biondi V, Quartuccio M, Cristarella S, Emmanuele G, Marino G, Liotta L, Passantino A (2021). *Use of Gn-RH agonist in dogs affected with Leishmaniosis*. Animals 11, 432. <https://doi.org/10.3390/ani11020432>.

Virbac responde

933 716 373 616 764 990

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

Construyendo el futuro
de la salud animal

