

Diabetes mellitus en un perro tratado con ciclosporina

Diabetes mellitus in a dog treated with cyclosporin A

T. Tejada¹, A. Font²

¹ Clínica VETS c/ Pau Casals nº 1, 08860 Castelldefels

² Ars Veterinaria c/ Cardedeu nº 3, 08023 Barcelona

Resumen

Se expone el caso de una perra Whest Highland White Terrier, de ocho años de edad, no castrada, que desde los cinco años presentó cuadro de dermatitis atópica (DA), tratada con antibioterapia, baños con clorhexidina y dieta de exclusión. Tras varios episodios recurrentes de DA fue necesaria la terapia con glucocorticoides de forma puntual. Durante este periodo se realizaron diversas mediciones de glucosa en sangre, cuyos valores fueron normales. Posteriormente, un nuevo episodio de DA se trató con ciclosporina (CSP) a 5 mg/Kg/día. A las cinco semanas de iniciar el tratamiento, la perra presentó un cuadro de poliuria y polidipsia (PU/PD). Los análisis de sangre y orina revelaron la presencia de hiperglucemia y glucosuria, lo que obligó a suspender el tratamiento con CSP a la espera de la remisión del cuadro clínico. Desafortunadamente la PU/PD persistió de forma inalterable y los niveles de glucosa y fructosamina continuaron por encima del rango de referencia. Se estableció el diagnóstico de diabetes mellitus, iniciándose tratamiento con insulina de acción intermedia. Un año y medio después de comenzar el tratamiento con insulina, la perra permanecía insulino-dependiente.



Palabras clave: Diabetes mellitus, ciclosporina, perro.
Key words: Diabetes mellitus, cyclosporin, dog.

Clin. Vet. Peq. Anim, 2016, 36 (3): 185 - 188

Introducción

La diabetes mellitus (DM) es una enfermedad endocrina caracterizada por una hiperglucemia persistente, consecuencia de una producción insuficiente de insulina y/o de una resistencia a su acción por parte de los tejidos periféricos. Se desconoce su etiología, pero se sabe que es multifactorial; en ocasiones puede desencadenarse por la acción de ciertos fármacos cuyos efectos influyen sobre el metabolismo de la insulina.¹

La ciclosporina (CSP) es un potente inmunosupresor utilizado en perros para el tratamiento de la dermatitis atópica (DA) como alternativa a la terapia con glucocorticoides. Uno de sus efectos secundarios es la inhibición de la liberación de insulina, el incremento de la resistencia a la misma y, consecuentemente, la posible aparición de una diabetes mellitus.²⁻¹²

El objetivo de este artículo es exponer el caso clínico de una perra a la que se administró CSP para el control de la DA y, a las cinco semanas, presentó una hiperglucemia que evolucionó hacia una diabetes me-

llitus insulino-dependiente (DMID).

Caso clínico

Se presenta el caso de una perra Whest Highland White Terrier de ocho años de edad, no castrada, con una historia de prurito general, otitis externa y pododermatitis leve desde los cinco años de edad. Se controló con baños de clorhexidina, tratamiento antibiótico y dieta hipoalérgica que se mantuvo permanentemente. Durante ese periodo de tiempo no fue necesaria terapia con antiinflamatorios para el control de DA, pero presentó tres episodios de endometriosis. En cada uno de ellos se realizó ecografía y análisis de sangre y orina, cuyos valores, a excepción de una ligera leucocitosis, fueron normales. Se recomendó realizar ovariectomía, pero la propietaria declinó el tratamiento quirúrgico. A los siete años de edad presentó un episodio de nicturia y se recogieron cinco muestras de orina en cinco días distintos. Las densidades oscilaban entre

Contacto: tesat@yahoo.es



1,025 y 1,030 y no presentaba glucosuria. Ocho meses más tarde tuvo una recidiva de DA, con prurito intenso y se pautó prednisona (Prednisona Alonga® Sanofi, Barcelona) a 0,5 mg/Kg/12h una semana, la misma dosis un vez al día durante una semana y la misma dosis cada tres días durante 4 semanas.

Cuatro meses más tarde, la propietaria decidió realizar la ovariectomía (los análisis prequirúrgicos fueron normales). Un mes después de la cirugía volvió a presentar recidiva de DA y se pautó de nuevo prednisona a 0,5 mg/Kg/12h durante una semana y posteriormente, la misma dosis cada dos días durante 10 días. Se mantuvo estable durante tres meses y volvió a presentar recidiva con prurito muy intenso. Se administró ciclosporina (Atópica®, Novartis, Barcelona) a 5 mg/Kg/24h. Cinco semanas después de administrar CSP presentó un cuadro de poliuria y polidipsia (PU/PD). Se realizó análisis de sangre y orina, cuyos resultados más destacables fueron: densidad de orina 1,025, glucosuria 4+, glucemia 236 mg/dL (val. ref. 60-120 mg/dl) y fructosamina 299,6 $\mu\text{mol/L}$ (val. ref. 187-386 $\mu\text{mol/L}$). Se retiró el tratamiento de CSP. Dos semanas más tarde la propietaria percibió una disminución de la PU/PD, pero a las cuatro semanas postratamiento la PU/PD aún persistía. Al repetir el análisis, se obtuvo un resultado de glucosa en sangre de 223 mg/dL (val. ref. 60-120 mg/dL) y fructosamina 498 $\mu\text{mol/L}$ (val. ref. 187-386 $\mu\text{mol/L}$). Se inició tratamiento con insulina de acción intermedia (Caninsulin®, Intervet, Almería) a 0,25 UI/Kg/12h y dieta w/d Hill's. Se obtuvo buen control clínico a dosis de insulina de 0,6 UI/Kg/12h. El control del prurito se consiguió controlar con oclacitinib (Apoquel®, Zoetis, Madrid) a 0,4 mg/Kg/12 h/15 días y, posteriormente, una vez al día. Un año y medio más tarde, esta perra permanecía con diabetes mellitus insulino-dependiente (DMID).

Discusión

En la especie canina la DM se caracteriza por una destrucción de las células beta pancreáticas, lo que conduce a una deficiencia absoluta de insulina.¹ La presentación clínica más común de la DM en perros es la insulino-dependiente. Se desconoce su etiología, pero se sabe que es multifactorial. Mecanismos autoinmunes, junto con factores genéticos y ambientales, enfermedades y fármacos antagonistas de la insulina, obesidad y pancreatitis pueden jugar un papel potencial en la iniciación y progresión de la diabetes.¹

La DM de tipo 2 o DM no insulino-dependiente (DMNID) es transitoria y poco frecuente en perros, pudiendo asociarse a un trastorno coexistente o a la administración de fármacos antagonistas de la insulina (glucocorticoides).¹ Estos perros presentan una capaci-

dad funcional adecuada de células beta, pero reducida, que les permite mantener una tolerancia a los carbohidratos cuando no hay una resistencia a la insulina; pero ante un antagonismo a la insulina son incapaces de secretar la suficiente cantidad de insulina para mantener la euglucemia.¹ El diagnóstico precoz y la corrección del antagonismo a la insulina pueden restablecer la euglucemia sin necesidad de terapia con insulina a largo plazo. El mantenimiento del antagonismo de la insulina provoca una pérdida rápida y progresiva de células beta, un déficit absoluto de insulina y, finalmente, la aparición de DMID.¹

La CSP es un potente inmunosupresor en perros, cuyo mecanismo de acción es la inhibición de los linfocitos T; se utiliza como tratamiento en enfermedades inflamatorias crónicas y en enfermedades inmunomediadas.² Aunque se han descrito varios efectos secundarios, la mayoría son poco comunes, a excepción de los signos gastrointestinales.² La dosis recomendada es 5 mg/Kg/día, pero la respuesta individual a la CSP es extremadamente variable de un perro a otro (aún recibiendo la misma dosis); por este motivo es recomendable ajustar la dosis en función de la respuesta individual de cada animal.² Numerosos artículos describen como la CSP produce disfunción en la homeostasis de la glucosa debido a la inhibición en la liberación de la insulina y/o a un desarrollo en la resistencia de la insulina por parte de los tejidos periféricos²⁻¹² tanto en humanos como en animales.⁷⁻¹² En pacientes humanos se ha descrito DM asociada al uso de glucocorticoides, tacrólimus y CSP, como inmunosupresores.³⁻⁷ En un estudio realizado "in vitro", se concluyó que la acción diabetogénica de los inmunosupresores depende de la dosis y duración del tratamiento.⁵

En nuestro caso, la perra presentó hiperglucemia cinco semanas después de iniciar tratamiento con CSP (no se había detectado anteriormente, habiéndose realizado mediciones de glucosa en sangre en diversas ocasiones). Una vez diagnosticada la presencia de DM se suspendió CSP, corrigiendo así el posible efecto antagonista de la insulina. Aún así la perra desarrolló una DMID. La dosis administrada en nuestro caso fue de 5 mg/Kg/día, que es la recomendada en perros. Debido a la variabilidad individual frente a la CSP, podría ser que en esta perra esta dosis hubiese sido suficiente para alterar el metabolismo de la glucosa. En este caso hubiese sido interesante haber medido los niveles de CSP en sangre durante el tratamiento.

Diversas referencias señalan a la CSP como potencial causa de disfunción de la homeostasis de la glucosa. Un estudio describe la acción diabetogénica de la CSP como efecto adverso en perro a una dosis de 20 mg/Kg/día durante 10 semanas. Se muestreó a las 2, 6 y 10

semanas y se observó hiperglucemia por disminución en la secreción de insulina y por aumento en la resistencia a la insulina.⁸ Los mismos autores publicaron un estudio dos años más tarde, en el que describen como la acción diabetogénica de la CSP podía ser reversible administrándola a una dosis de 15 mg/Kg/día, durante 15 días.⁹ Se observó hiperglucemia, pero la glucemia se normalizaba al suspender el tratamiento con CSP.⁹ La conclusión del estudio fue que a dosis bajas y durante un periodo corto de administración, los cambios metabólicos pueden ser reversibles.⁹ A dosis altas, o con periodos prolongados de administración, se observaba que los niveles de glucosa en sangre tardaban más tiempo en normalizarse y, en algún caso, no llegaban a hacerlo incluso tras cuatro meses de suspensión de tratamiento.⁹ En el caso expuesto, a pesar de haber recibido la dosis recomendada durante un periodo de tiempo reducido de cinco semanas, la paciente permanecía diabética año y medio después del tratamiento con CSP.

En otro estudio,¹⁰ en 16 perros con DA tratados con CSP durante seis semanas a dosis estándar de 5 mg/Kg/día, se observó que la homeostasia de la glucosa se alteraba negativamente. Los autores concluían que la causa era la CSP, pero el mecanismo es desconocido.¹⁰

Otro artículo¹² expone un caso clínico de un Pomerania de dos años de edad, que presentaba una anemia hemolítica inmunomediada (AHIM) y desarrolló hiperglucemia mientras era tratado con CSP a 5,9 mg/Kg/12h, combinada con prednisona a 1,8 mg/kg/12h. Se suspendió el tratamiento con CSP, manteniendo únicamente el de prednisona y a los pocos días recuperó la euglucemia, pero a las 12 semanas el perro de-

sarrolló DMID.¹² Los autores concluyeron que la administración de CSP combinada con prednisona, provoca una disminución en la producción de insulina y un aumento de la resistencia a la misma, lo cual no ocurre con la administración de uno de los fármacos por separado.^{11,12} En el caso que se expone, nuestra paciente había sido tratada previamente con prednisona a dosis antiinflamatorias, y nunca conjuntamente con CSP.

En nuestro caso, dieciocho meses después de suspender el tratamiento con CSP y de iniciar la terapia con insulina, la perra continúa con DMID. El diagnóstico fue precoz y la suspensión del posible antagonismo inmediata, pero aún así no se restableció la euglucemia sin insulina. La DM que desarrolló esta perra parece estar asociada a la administración de CSP, ya que tiene acción diabetogénica. También podría asociarse con la administración anterior de glucocorticoides. Otra posibilidad sería que fuese debida a la acción de ambos fármacos, glucocorticoides y CSP, aunque no se administraran conjuntamente. En este supuesto, podría haberse dado una destrucción previa de células beta al haber administrado glucocorticoides y, posteriormente, al recibir CSP, haberse destruido las células beta restantes, dándose una falta total de insulina y convirtiéndose en DMID. Otra hipótesis es que esta perra hubiese desarrollado una DM inmunomediada, siendo su aparición independiente de los fármacos administrados.

Conclusión

La CSP tiene efecto diabetogénico en el perro, por lo que es aconsejable medir la glucosa sanguínea antes de iniciar tratamiento con CSP y monitorizar sus niveles durante la administración.

Fuente de financiación: Esta investigación no se realizó con fondos comerciales, públicos o del sector privado.

Conflicto de intereses: Los autores declaran que no existe conflicto de intereses.

Summary

We present the case of a 8-year-old non hysterectomized female. Whest Highland White Terrier that suffered atopic dermatitis (AD) since she was 5 years old and consequently treated with antibiotics, chlorhexidine baths and exclusion diet. After presenting some AD recurrent episodes she received some intermittent cycles of corticoids. During this period all the blood glucose analysis revealed normal values. Following that, a new AD episode required the initiation of cyclosporin (CSP), at a dose of 5 mg/Kg/day. Five weeks later the animal showed polyuria and polydipsia. Blood and urine analysis revealed the presence of hyperglycaemia and glycosuria that obliged to withdraw CSP, waiting for remission. But unfortunately polyuria and polydipsia remained unaltered and the levels of glucose and fructosamine in blood were above normal reference laboratory values. A diagnostic of diabetes mellitus was established and a treatment with medium-acting insulin was started at this point. One year and a half after starting insulin treatment our patient still remains being insulin-dependent.

Bibliografía

1. Nelson RW. Canine Diabetes Mellitus. En Ettinger SJ, Feldman EC (seventh edition). Textbook of Veterinary Internal Medicine, Canada, Saunders, 2010; 1782-1796.
2. Archer TM, Boothe DM, Langston VC et al. Oral Cyclosporine Treatment in Dogs: A Review of the Literature. *J Vet Intern Med* 2014; 28:1-20.
3. Khalili N, Rostami Z, Kalantar E et al. Hyperglycemia After Kidney Transplantation. *Irian J Kid Dis* 2013; 7:226-30.
4. Fernández R, Fernández R, Gómez JL et al. Estudio y Prevalencia de la Diabetes Mellitus Postransplante; Análisis en un Grupo de Pacientes Transplantados Renales. *Nutr Hosp* 2014; 30(4):813-817.
5. Özbay LA, Smidt K, Mortensen DM et al. Cyclosporina and Tacrolimus Impair Insulin Secretion and Transcriptional Regulation in INS-1E beta-cells. *Br J of Pharmacol* 2011; 162:136-146.
6. Martínez-Castelao A, Hernández MD, Pascual J et al. Detection and Treatment of Post Kidney Transplant Hyperglycemia: A Spanish Multicenter Cross-Selectional Study. *Trans Proceed* 2005; 37:3813-3816.
7. harif A, Baboolal K. Risk Factors for New-Onset Diabetes after Kidney Transplantation. *Nat Rev Nephrol* 2010; 6: 415-423.
8. Wahlstrom HE, Lavelle-Jones M, Endres D et al. Inhibition of Insulin Release by Cyclosporine and Production of Peripheral Insulin Resistance in the Dog. *Transplantation* 1990; 49:600-604.
9. Wahlstrom HE, Akimoto R, Endres D et al. Recovery and Hypersecretion of Insulin and Reversal of Insulin Resistance after Withdrawal of Short-term Cyclosporine Treatment. *Transplantation* 1992; 53:1190-1195.
10. Kovalik M, Thoday KL, Handel IG et al. Cyclosporin A Therapy is Associated with Disturbances in Glucose Metabolism in Dogs with Atopic Dermatitis. *Vet Dermatol*, 22, 173-180.
11. Scott KD, Bishop MA, Cook AK et al. Development of Diabetes Mellitus in Dogs Administered a Combination of Cyclosporina and Prednisone for Immune-Mediated Disease. 2013 ACVIM Forum Research Abstracts Program. *J Vet Intern Med* 2013; 27: 749.
12. Murray SC, Gasser A, Hess RS. Transient Hyperglycaemia in a Prediabetic Dog Treated with Prednisone and Cyclosporin A. *Aus Vet J* 2009;87(9):352-5.