HIPERADRENOCORTICISMO CANINO: ¿TIENE EL TEST DE ESTIMULACIÓN CON ACTH LOS DÍAS CONTADOS?

Yaiza Forcada DVM PhD DECVIM PGCertVetEd FHEA MRCVS
VetCT (Cambridge, Reino Unido) y Medisch Centrum voor Dieren (Amsterdam, Holanda)

El hiperadrenocorticismo canino es una de las endocrinopatías mas frecuentes en perros a partir de la mediana edad. Se caracteriza por la presencia de un exceso crónico de la cantidad de cortisol secretada por las glándulas adrenales. El hiperadrenocorticismo hipofisario se diagnostica en la mayoría de los casos, con el cushing's adrenal apareciendo en un 20-25% de los casos. Razas predispuestas incluyen las razas de tamaño pequeño como los teckel, schnauzer, bichon frise, caniche, terriers u otras mas grandes como los Boxer.

A pesar de ser una de las endocrinopatías caninas mas frecuentes, es interesante darse cuenta de que aun no se conoce la existencia de un test realmente eficaz para el diagnóstico. Este hecho es en principio comprensible desde el punto de vista de que el cortisol es una hormona que puede verse afectada por muchos factores y que desde el punto de vista analítico es complicado obtener valores consistentes y fiables a nivel de laboratorio.

Es por ello que a la hora de diagnosticar Cushing's y de interpretar los resultados de nuestros test endocrinos, debemos siempre tener en cuenta el cuadro clínico del paciente y debemos evitar realizar las pruebas en aquellos pacientes que no tengan sintomatología clínica compatible con la enfermedad.

En esta ponencia vamos a hablar de ciertos aspectos del test de estimulación con ACTH. A pesar de ser uno de los test mas populares para el diagnóstico y monitorización de los perros con enfermedad de Cushing's vamos a poner en evidencia sus limitaciones tanto diagnosticas, como de monitorización de los pacientes que reciben trilostano, a raíz de unos estudios publicados recientemente.

El test de estimulación con ACTH para el diagnóstico del hiperadrenocorticismo

El test de estimulación de ACTH se considera el "Gold Standard" para el diagnóstico del hipoadrenocorticismo y del hiperadrenocorticismo iatrogénico, pero es verdad que es de utilidad limitada para el diagnóstico del hiperadrenocorticismo espontaneo (o no-iatrogénico) debido principalmente a su escasa sensibilidad.
Existe de hecho una corriente de endocrinólogos que nunca utilizarían este test para diagnosticar Cushing's y abogan por retirar esta opción por completo. Aunque quizá esta propuesta sea algo radical, los principios en los que se basan este grupo de endocrinos son comprensibles: en primer lugar la sensibilidad del test es relativamente escasa, es un test relativamente caro y en general, la idea de utilizar un test de "estimulación" para probar la existencia de hiperactividad de una glándula va en contra de muchos de los principios que usamos para diagnosticar muchas otras endocrinopatías. Además, a diferencia del test de supresión con dexametasona a dosis bajas, el test de estimulación con ACTH no evalúa todo el eje hipofisario-adrenal.
Estadísticamente, se sabe que entre el 60 y 80% de los perros con hiperadrenocorticismo tienen un cortisol post-ACTH por encima de los niveles establecidos (la sensibilidad es menor en casos de hiperadrenocorticismo adrenal), dejando en evidencia la escasa sensibilidad de este test y además tienen una especificidad del 90-95%. Adicionalmente, este test puede resultar caro (y en algunos países la ACTH es cada vez mas difícil de conseguir) y requiere la realización de un segundo test para determinar si el Cushing's es adrenal o hipofisario. Por tanto, uno se plantea si la realización de otro test inicial para el diagnostico del hiperadrenocorticismo seria de mayor utilidad para un mayor número de pacientes. Una excepción esta quizás en aquellos pacientes que tienen enfermedades concurrentes como la diabetes mellitus, ya que el estrés inducido por las otras enfermedades aumenta las probabilidades de falso positivo en el test de supresión con dexametasona a dosis bajas.

El test de supresión con dexametasona a dosis bajas (LDDST) se está convirtiendo en el test de elección en pacientes en los que sospechamos de hiperadrenocorticismo y de hecho es el test inicial

recomendado en las ultimas recomendaciones oficiales publicadas por el colegio americano de medicina interna veterinaria. La sensibilidad es superior a la del test de estimulación con ACTH (90-100%) y aunque tiene una especificidad menor (hasta el 85%), esto se puede contra-restar en parte haciendo una selección adecuada de los pacientes. Algunos clínicos que prefieren utilizar el test de estimulación con ACTH argumentan que este test tiene una duración de 8h y por lo tanto es laborioso y requiere que el animal este hospitalizado, lo cual puede ser estresante (pudiendo dar lugar a falsos positivos) y puede ser caro. La utilización de un protocolo de LDDST que puede ser realizado en casa y que solo requiere que los propietarios traigan muestras de orina a la clínica, es capaz de contra-restar en parte esas limitaciones:
El test consiste en que los dueños tomen dos muestras de orina (la primera de la mañana) durante dos días consecutivos y las guarden en la nevera (estas deben ser etiquetadas y sirven para determinar el ratio de cortisol:creatinina basal). El segundo día, tras la toma de la muestra de orina, el propietario administra 3 dosis de 0.1 mg/Kg de dexametasona (una dosis cada 8h). El tercer día por la mañana, el propietario toma una tercera muestra de orina y las lleva a la clínica para determinación del ratio cortisol:creatinina en orina. El diagnostico de hiperadrenocorticismo hipofisario se realiza si el ratio de cortisol creatinina esta por debajo del 50% del valor medio de las dos muestras iniciales. Los perros que estén por encima del 50% pueden tener hiperadrenocorticismo hipofisario o adrenal.

El test de estimulación de ACTH para la monitorización de los animales en tratamiento con trilostano.

Desde el momento en que el trilostano fue introducido como terapia para el tratamiento del hiperadrenocorticismo, la realización de un test de estimulación con ACTH 3-5 horas después de la medicación se recomendó como el test de elección para monitorizar a estos pacientes y ayudar al veterinario a tomar decisiones clínicas acerca de la dosis del trilostano. Dos publicaciones recientes han puesto estas recomendaciones en duda. La primera (Midense et al. JVIM, 2015) incluía un estudio en el que se intentaba establecer las recomendaciones que nos ayudaran a decidir que hacer con aquellos pacientes que tenían hiperadrenocorticismo clínicamente bien controlado pero cuyos niveles de cortisol pre- y post- ACTH son bajos (+/- <50 nmol/l). En este estudio se incluían 13 perros tenían niveles bajos de cortisol pre-y post-ACTH (<50 nmol/l) 3-6 h post-medicación; un segundo test de estimulación con ACTH se realizo 9-12 horas post-trilostano y se demostró que estos perros tenían mayores concentraciones de cortisol (indicando que existía suficiente “reserva adrenal” y que por lo tanto estos pacientes no tenían un riesgo mayor de sufrir una crisis addisoniana). Los autores del estudio concluyeron que en perros con hiperadrenocorticismo bien controlado clínicamente que tenían concentraciones bajas de cortisol en el test 3-6h post trilostano no necesitaban una reducción de la dosis de trilostano. En lugar de reducir la dosis o parar la medicación, el tratamiento debía ser continuado, ya que el test de estimulación con ACTH no era capaz de predecir una crisis de hipoadrenocorticismo en estos pacientes. El hecho de detener o reducir la dosis de trilostano no solo no era necesario sino que estaba contraindicado, ya que en muchos pacientes los signos de Cushing’s volverían a aparecer, afectando negativamente su calidad de vida, etc. Como parte de este estudio, los autores evaluaron otros parámetros que podían sugerir la presencia de addison’s subclínico (como por ejemplo la ausencia de leucograma de estrés, etc.), ninguno de los pacientes en este estudio (incluyendo aquellos que no presentaban linfopenia) presento una crisis addisoniana durante el seguimiento.

El segundo estudio reciente que pone en duda la utilidad del test de estimulación con ACTH en perros tratados con trilostano se publico en 2017 (MacFarlane et al. Veterinary Record, 2017). En este estudio se evaluaron varias formas en las que se podía evaluar la reserva funcional de las adrenales en perros en tratamiento con trilostano (incluyendo cortisol pre-trilostano, cortisol 3h post-trilostano y también el test de estimulación post-ACTH) para intentar distinguir entre perros con buen y mal control del hiperadrenocorticismo. Los resultados fueron sorprendentes, ninguno de los métodos de evaluación era adecuado y el test de estimulación con ACTH salió el peor parado de todos. El cortisol pre-trilostano fue el método mas acertado, llevando a algunos endocrinólogos a abandonar la realización del test de estimulación con ACTH por completo y a medir el cortisol pre-trilostano como único modo de evaluar a estos pacientes.

Es una decisión acertada la de excluir el test de estimulación con ACTH a la hora de monitorizar a nuestros pacientes con hiperadrenocorticismo? Aunque yo personalmente tenia cierto escepticismo y reparos en eliminarlo de mi practica diaria, creo que es una decisión acertada, aunque como en toda endocrinopatía, siempre debemos tener en cuenta el estado clínico de nuestros pacientes a la hora de tomar decisiones clínicas o de ajustar las dosis de medicamentos; los resultados de test endocrinos deben ser utilizados para guiar las decisiones, pero siempre con los aspectos clínicos del paciente por delante.

Hasta que existan o se desarrollen nuevos métodos de evaluación que sean mas precisos, la recomendación actual es la siguiente:

- En perros que están bien clínicamente y con signos de control inadecuado del hiperadrenocorticismo: se mide el cortisol pre-trilostano.
    - Si el cortisol es detectable en la muestra: se aumenta la dosis o se cambia la posología a cada 12h.
    - En aquellos casos en los que los niveles de cortisol sean indetectables, quizás es mas seguro hacer un test de estimulación con ACTH para asegurarse de que el paciente tiene suficiente reserva funcional adrenal, aunque también se pueden usar otros parámetros para detectar supresión adrenal excesiva (como por ejemplo cambios en los electrolitos o ausencia de leukograma de estrés) antes de decidir un aumento de la dosis.
    -
- En aquellos perros que no estén bien clínicamente, se recomienda realizar un test de estimulación con ACTH para poder detectar la posibilidad de crisis addisoniana.

Estas recomendaciones han sido publicadas por los fabricantes del trilostano (Dechra) y están disponibles de forma gratuita en su pagina web y han sido adjuntadas al final de estas notas.

Referencias

1. Macfarlane L, Parkin T, Ramsey I. Pre-trilostane and three-hour post-trilostane cortisol to monitor trilostane therapy in dogs. Vet Rec. 2016 Dec 10;179(23):597.

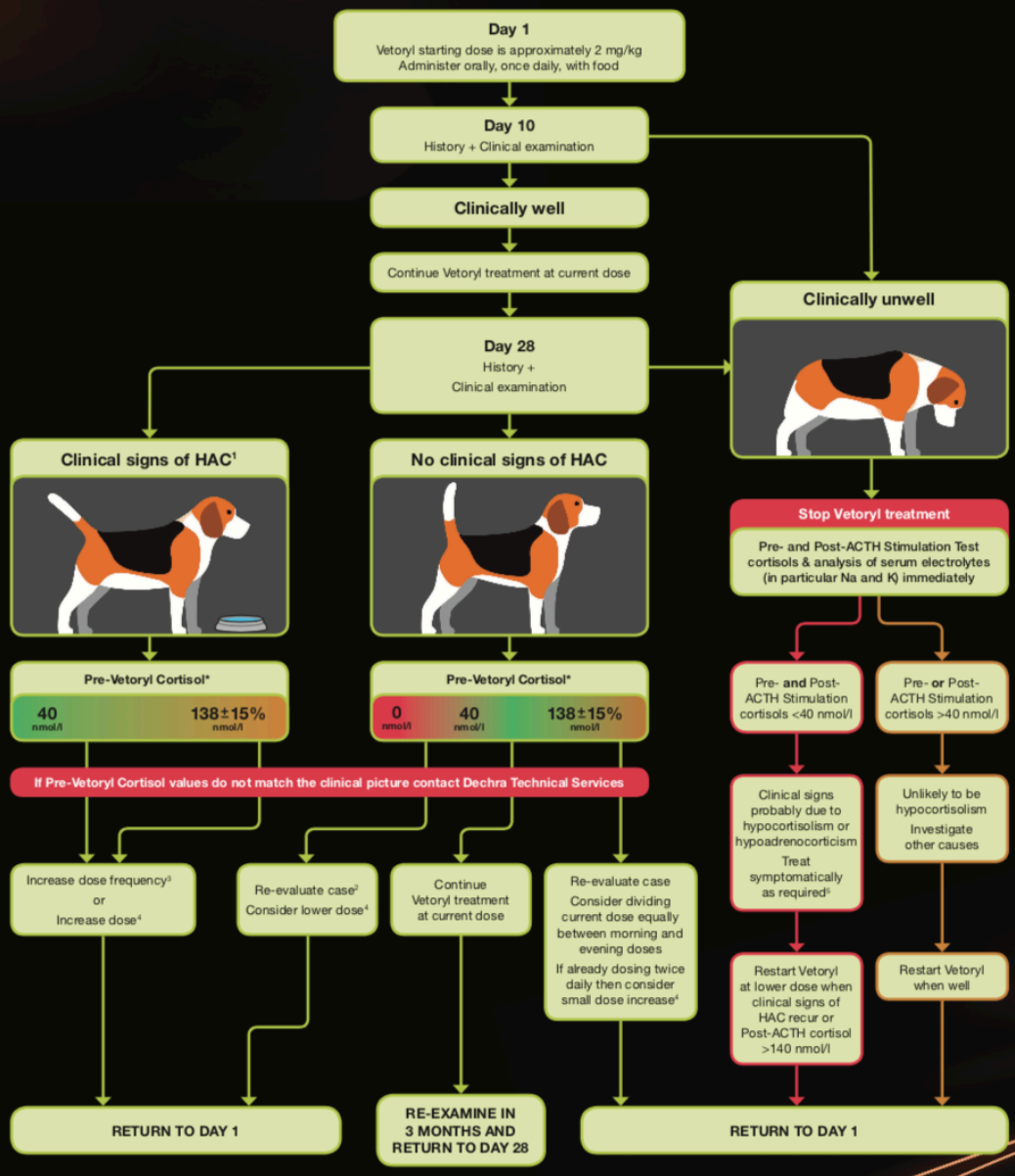
2. Boretti FS, Holzthüm J, Reusch CE, Sieber-Ruckstuhl NS. Lack of association between clinical signs and laboratory parameters in dogs with hyperadrenocorticism before and during trilostane treatment. Schweiz Arch Tierheilkd. 2016 Sep;158(9):631-638

3. Midence JN, Drobatz KJ, Hess RS. Cortisol Concentrations in Well-Regulated Dogs with Hyperadrenocorticism Treated with Trilostane. J Vet Intern Med. 2015 Nov-Dec;29(6):1529-33

4. Behrend EN, Kooistra HS, Nelson R, Reusch CE, Scott-Moncrieff JC. Diagnosis of spontaneous canine hyperadrenocorticism: 2012 ACVIM consensus statement (small animal). J Vet Intern Med. 2013 Nov-Dec;27(6):1292-304

VETORYL®
Life restored on every level

Pre-Vetoryl Cortisol: an improved monitoring protocol



[1] Polyuria/polydipsia, polyphagia, panting & lethargy should resolve or improve in 1 month. Alopecia & pot belly appearance may take 3-6 months to resolve
[2] Reassess history and consider Pre-Vetoryl ACTH Stimulation Test. Contact Dechra Technical Services for further information
[3] If symptoms are not adequately controlled for an entire 24 hour inter-dose period, consider increasing the total daily dose by up to 50% and dividing it equally between morning and evening doses
[4] Use combinations of capsule sizes to increase or decrease the once or twice daily dose
[5] Dexamethasone to treat hypocortisolaemia, IV 0.9% NaCl to resolve dehydration & hyperkalaemia; alternatively hydrocortisone CRI and IV 0.9% NaCl

*These figures are based on the use of Siemens IMMULITE 1000/2000 analysers: other analysers may have different thresholds and veterinary surgeons should consult their laboratory if in doubt

VETORYL: Vetoryl contains Trilostane

Dechra Veterinary Products A/S, Mekuvej 9, 7171 Uldum, Denmark Dechra Veterinary Products A/S is a trading division of Dechra Pharmaceuticals PLC
www.dechra.com/endocrinology ©Dechra Veterinary Products A/S January 2018

Dechra
Veterinary Products