

Nuevas alternativas para la monitorización del tratamiento con trilostano en perros con hiperadrenocorticismismo

El Servicio de Endocrinología del Hospital Veterinario de Zaragoza plantea un nuevo protocolo para el control de la respuesta al trilostano en perros con síndrome de Cushing, cuyo objetivo principal es averiguar el momento en el que existe una mayor correlación entre la respuesta clínica y los niveles de cortisol sanguíneo.

Araceli Loste Montoya. DVM, PhD^{1,2}. Profesora titular. Marta Borobia Frías. DVM, PhD^{1,2}. Profesora ayudante doctor. Ana Cetina Pascual. Estudiante interno². M. Carmen Marca Andrés. DVM, PhD^{1,2}. Profesora titular.

¹Departamento de Patología Animal. Facultad de Veterinaria. Universidad de Zaragoza. ²Servicio de Endocrinología. Hospital Veterinario de la Universidad de Zaragoza. Imágenes cedidas por las autoras

La hipersecreción de glucocorticoides (hiperadrenocorticismismo, enfermedad o síndrome de Cushing) es una de las endocrinopatías más frecuentes en la especie canina. Actualmente existen discrepancias respecto al control a medio-largo plazo de los pacientes una vez instaurado el tratamiento, ya que la evolución del cuadro clínico no siempre coincide con los cambios en los niveles hormonales, lo que dificulta el establecimiento de los criterios para un correcto ajuste de la dosis de fármaco.

El objetivo de este trabajo es, por una parte, resumir las recomendaciones que actualmente se dan para controlar y ajustar el tratamiento en los perros con hipersecreción de glucocorticoides y, por otra, presentar los resultados obtenidos hasta ahora en el Servicio de Endocrinología del Hospital Veterinario de la Universidad de Zaragoza con la aplicación de un nuevo protocolo de control.

Comenzaremos recordando brevemente las características generales de esta enfermedad y, a continuación, trataremos en mayor profundidad los aspectos relativos al diagnóstico y, principalmente, el control del tratamiento en los pacientes con Cushing. Para terminar, presentaremos los resultados y conclusiones obtenidos en nuestro estudio.

Etiología y presentación

La enfermedad/síndrome de Cushing se debe a un estado crónico de hipercortisolemia, cuyo origen puede ser:

- Primario (hiperadrenocorticismismo adrenal): tumor funcional y autónomo de la corteza adrenal, secretor de cortisol.

- Secundario (hiperadrenocorticismismo hipofiso-dependiente): tumor funcional y autónomo de la adenohipofisis, secretor de hormona adrenocorticotrópica (ACTH).

- Iatrogénico: secundario a la administración de glucocorticoides por cualquier vía.

Se trata de una enfermedad que se presenta en perros de edad media o viejos (>6 años) y su frecuencia aumenta conforme avanza la edad (Kooistra y Galac, 2012; O'Neill *et al.*, 2016). La mayoría de los autores reconocen que la enfermedad es más frecuente en las hembras (Reusch y Feldman, 1991; Gallelli *et al.*, 2010), si bien en otros estudios no se encuentran diferencias entre ambos sexos (Ling *et al.*, 1979; O'Neill *et al.*, 2016). Recientemente se ha demostrado relación entre la castración y el riesgo de desarrollar hiperadrenocorticismismo, tanto en machos como en hembras (Hoffman *et al.*, 2018; Carotenuto *et al.*, 2019). Aunque clásicamente se citan varias razas como predispuestas, la enfermedad puede afectar a perros de cualquier raza, así como a los mestizos.

Cuadro clínico

Se trata de una enfermedad multisistémica, con cuadros clínicos más o menos graves y cuyos hallazgos se resumen en el *cuadro 1* (Behrend *et al.*, 2013; Behrend, 2015; Micelli *et al.*, 2017).

Junto con los signos clínicos, en algunos pacientes se desarrollan cambios biopatológicos que nunca deben considerarse diagnósticos de la enfermedad, sino hallazgos compatibles con la misma.

Junto con los signos clínicos, en algunos pacientes se desarrollan cambios biopatológicos (*cuadro 2*) que nunca deben considerarse diagnósticos de la enfermedad, sino hallazgos compatibles con la misma (Behrend, 2013; Behrend *et al.*, 2015).

Diagnóstico

Debemos comprobar que existe un incremento en la producción de cortisol o una menor sensibilidad al efecto *feedback* de los

Hematología	Perfil bioquímico	Urianálisis
Ligera eritrocitosis Trombocitosis Leucocitosis Neutrofilia madura Linfopenia Eosinopenia	Ligera hiperglucemia Hipercolesterolemia Hipertrigliceridemia Aumento de fosfatasa alcalina Aumento de alanino aminotransferasa	Hipodensuria (<1.008-1.020) Proteinuria Posibles signos de infección urinaria

Prueba diagnóstica	Ventajas	Inconvenientes
Ratio cortisol:creatinina urinario	Sencilla de realizar Muy buena sensibilidad	Escasa especificidad No válida como única prueba diagnóstica
Supresión con dexametasona a dosis bajas	Buena sensibilidad y especificidad Se considera la prueba diagnóstica de elección A veces permite averiguar el origen del problema	Larga duración No válida para el diagnóstico del hiperadrenocorticismismo iatrogénico
Estimulación con ACTH	Prueba de elección para el hiperadrenocorticismismo iatrogénico	Menos sensibilidad que la supresión con dexametasona, sobre todo en el hiperadrenocorticismismo adrenal

glucocorticoides sobre el eje hipotálamo-hipofisis-adrenal. Para ello se requieren pruebas funcionales, ya que la cortisolemia varía mucho a lo largo del día, tanto en animales sanos como en los que padecen

Diagnóstico por imagen

La interpretación de estas pruebas debe hacerse siempre en relación con los resultados obtenidos en el estudio hormonal y las características de cada paciente (edad, tamaño y peso, principalmente) (Soulby *et al.*, 2015; Bento *et al.*, 2016).

Actualmente el procedimiento más usado en la práctica clínica es la ecografía abdominal, que permite evaluar el tamaño, la estructura y la ecogenicidad de las glándulas adrenales. En términos generales, se admite que (Behrend *et al.*, 2013; Bennaim *et al.*, 2019):

- En el hiperadrenocorticismismo hipofisario las glándulas suelen verse simétricas, de tamaño normal o aumentadas.
- En el hiperadrenocorticismismo adrenal, cuando el tumor es unilateral, se aprecia una asimetría entre las glándulas con aumento de tamaño, deformación y pérdida de la estructura normal en la glándula tumoral y atrofia en la adrenal contralateral. Además, en los tumores malignos se pueden detectar metástasis en estructuras próximas o invasión de la vena cava en aquellos que superen los 4 cm.

Otras técnicas como la tomografía axial computarizada (TAC) y la resonancia magnética (RM), van introduciéndose progresivamente, permitiendo la detección y el estudio de los tumores hipofisarios (Bennaim *et al.*, 2019).

No obstante, llegar a un diagnóstico no resulta fácil y las pruebas solo deben plantearse en los animales sospechosos (cuadro clínico y cambios biopatológicos compatibles con la enfermedad). Por otra

Cuadro 1. Manifestaciones clínicas de la hipersecreción de glucocorticoides en perros.

Frecuentes	Menos frecuentes	Complicaciones
Poliuria-polidipsia Polifagia Jadeo Distensión abdominal Hepatomegalia Debilidad muscular Hipertensión sistémica Alopecia endocrina Escaso/nulo crecimiento del pelo tras rasurado	Adelgazamiento cutáneo Comedones Telangiectasias Hiperpigmentación Tendencia a los hematomas Atrofia testicular Anestro persistente	Diabetes mellitus Hipotiroidismo Tromboembolismo Infección de orina Pancreatitis Alteraciones neurológicas

EMPODERARLO ESTÁ EN TUS MANOS. VACÚNALO CONTRA LA LEISHMANIOSIS.



LetiFend® es la vacuna recombinante efectiva y segura para prevenir la leishmaniosis canina. Como veterinario, eres clave para controlar esta zoonosis.



POR UN MUNDO SIN
LEISHMANIOSIS

LetiFend®

1. DENOMINACIÓN DEL MEDICAMENTO VETERINARIO LetiFend® liofilizado y disolvente para solución inyectable para perros **2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA** Cada dosis de 0,5 ml de vacuna contiene: **Liofilizado Sustancia activa:** Proteína O recombinante de *Leishmania infantum* MON-1 $\geq 36,7$ unidades ELISA (UE)* * Contenido de antígeno determinado en ELISA con respecto al estándar interno. Para la lista completa de excipientes, véase la sección 6.1. **4. DATOS CLÍNICOS 4.1 Especies de destino** Perros **4.2 Indicaciones de uso, especificando las especies de destino** Para la inmunización activa de perros no infectados a partir de los 6 meses, para reducir el riesgo de desarrollar una infección activa y/o una enfermedad clínica tras la exposición a *Leishmania infantum*. La eficacia de la vacuna ha sido demostrada en un estudio de campo donde los perros fueron expuestos de forma natural a *Leishmania infantum* en zonas con alto riesgo de infección durante un periodo de dos años. En estudios de laboratorio que incluyeron la infección experimental con *Leishmania infantum*, la vacuna redujo la gravedad de la enfermedad, así como de los signos clínicos y la carga parasitaria en el bazo y en los ganglios linfáticos. **Establecimiento de la inmunidad:** 4 semanas tras la vacunación. **Duración de la inmunidad:** 1 año tras la vacunación. **4.3 Contraindicaciones** Ninguna. **4.4 Advertencias especiales para cada especie de destino** La vacuna es segura en perros infectados. La revacunación de perros infectados no empeoró el curso de la enfermedad (durante el periodo de observación de dos meses). No se ha demostrado eficacia en estos animales. Se recomienda realizar una prueba de detección de leishmaniosis antes de la vacunación. No se ha podido estimar con los datos disponibles el impacto de la vacuna en términos de salud pública y control de la infección humana. **4.5 Precauciones especiales de uso** **Precauciones especiales para su uso en animales** Vacunar solo animales sanos y no infectados. Se recomienda desparasitar a los perros infestados antes de la vacunación. Resulta esencial que se establezcan medidas que minimicen la exposición al mosquito-flebotomo en los animales vacunados. **Precauciones específicas que debe tomar la persona que administre el medicamento veterinario a los animales** Ninguna. **4.6 Reacciones adversas (frecuencia y gravedad)** Tras la administración de la vacuna en perros, se ha observado muy frecuentemente la aparición de arañazos en el punto de inyección. Se ha observado que el rascado desaparece de forma espontánea antes de las 4 horas. La frecuencia de las reacciones adversas se debe clasificar conforme a los siguientes grupos: - Muy frecuentemente (más de 1 animal por cada 10 animales tratados presenta reacciones adversas). - Frecuentemente (más de 1 pero menos de 10 animales por cada 100 animales tratados). - Infrecuentemente (más de 1 pero menos de 10 animales por cada 1.000 animales tratados). - En raras ocasiones (más de 1 pero menos de 10 animales por cada 10.000 animales tratados). - En muy raras ocasiones (menos de 1 animal por cada 10.000 animales tratados, incluyendo casos aislados). **4.7 Uso durante la gestación, la lactancia o la puesta** No ha quedado demostrada la seguridad del medicamento veterinario durante la gestación o la lactancia. Por tanto, su uso no está recomendado durante la gestación ni la lactancia. **4.8 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción** No existe información disponible sobre la seguridad y la eficacia del uso de esta vacuna con cualquier otro medicamento veterinario. La decisión sobre el uso de esta vacuna antes o después de la administración de cualquier otro medicamento veterinario se deberá realizar caso por caso. **4.9 Posología y vía de administración** Vía subcutánea. **Programa de primovacuna:** Administrar una única dosis de la vacuna (0,5 ml) en perros a partir de los 6 meses de edad. **Programa de revacunación:** Administrar una única dosis de la vacuna (0,5 ml) anualmente. **Forma de administración:** Disuelva un vial que contiene el polvo liofilizado de color blanco usando 0,5 ml de disolvente. Agítelo cuidadosamente hasta obtener una solución transparente y administre inmediatamente todo el contenido (0,5 ml) del medicamento reconstituido. **4.10 Sobredosisificación (síntomas, medidas de urgencia, antídotos), en caso necesario** Tras la administración de una dosis doble, las reacciones son similares en su naturaleza a las que se observan después de la administración de una única dosis (véase la sección 4.6). **4.11 Tiempo(s) de espera** No procede. **7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN** Laboratorios LETI, S.L. unipersonal C/ Del Sol 5, Polígono Industrial Norte Tres Cantos 28760 Madrid ESPAÑA +34 91 771 17 90 **8. NÚMERO(S) DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN** EU/2/16/195/001-008.

► parte, los resultados hormonales varían mucho entre laboratorios. Por ello, se recomienda que antes de realizar cualquier prueba se contacte con un laboratorio veterinario y se utilice el protocolo diagnóstico recomendado por el mismo.

Tratamiento

En este trabajo revisaremos solamente los aspectos relacionados con el tratamiento médico, que es de elección en todos los casos de hiperadrenocorticismos hipofiso-dependiente. El producto más utilizado en España es el trilostano; se trata de un inhibidor reversible de la 3-β-hidroxiesteroide isomerasa, que bloquea la síntesis de cortisol, corticosterona y aldosterona.

La dosis de inicio varía en relación con el tamaño del paciente; en general, los perros de talla pequeña necesitan menos dosis para conseguir su estabilización. Aunque hay gran variabilidad respecto a la dosis de inicio, se recomienda empezar con dosis bajas (1-2 mg/kg/24 horas), e ir ajustándolas según la respuesta individual. Se administra por vía oral, preferiblemente con comida grasa para favorecer su absorción. Existe una gran variabilidad individual en la farmacocinética de este fármaco, y hay perros que se controlan mucho mejor si la dosis diaria se reparte en dos tomas (Feldman y Kass, 2012; Cho *et al.*, 2013; Lemetayer y Blois, 2018; Sanders *et al.*, 2018). En cualquier caso, debemos adaptarnos a las presentaciones disponibles comercialmente.

La respuesta al tratamiento es variable entre individuos, dependiendo de la extensión y gravedad del cuadro clínico y de la sensibilidad al fármaco. Generalmente, lo primero que aprecia el propietario (a los 7-10 días tras iniciar el tratamiento) es una disminución en la poliuria-polidipsia, pero la completa recuperación del cuadro clínico y de las alteraciones biopatológicas y hormonales requiere más tiempo y raramente se alcanza con la dosis inicial.

Control del paciente

Prácticamente todos los pacientes requieren controles periódicos, más frecuentes al inicio del tratamiento, hasta conseguir establecer la dosis de mantenimiento. Además, la enfermedad va evolucionando y puede provocar complicaciones a medio o largo plazo que requieran reajustes en la dosis de trilostano o la instauración de otros tratamientos concomitantes, por lo que el paciente deberá controlarse a lo largo de toda su vida.

No debemos olvidar que el trilostano reduce la síntesis de gluco y mineralocorticoides, por lo que una sobredosisificación puede desencadenar la deficiencia de estas

hormonas (hipoadrenocorticismos o enfermedad de Addison). Aunque no es muy frecuente (King y Morton, 2017), siempre que se instaure un tratamiento con trilostano debemos advertir de este riesgo al propietario y recomendarle que controle en casa los siguientes aspectos: ingestión de agua (no debe ser inferior a los 60 ml/kg/día), aparición de vómitos o diarreas, descenso de la actividad del animal, disminución o pérdida del apetito. Si se observa uno o varios de estos cambios, deberá contactar lo antes posible con su veterinario para evaluar el posible desarrollo de un Addison. En los casos graves, debemos suspender el tratamiento con trilostano hasta la recuperación del animal y, posteriormente, reintroducirlo a dosis más bajas.

El primer control se realiza a los 7-10 días después de comenzar el tratamiento o de cambiar la dosis de trilostano. Una vez hayamos encontrado la dosis de estabilización realizaremos un nuevo control al cabo de 1, 3 y 6 meses de tratamiento. En animales clínicamente estables basta con realizar controles cada 6 meses. En cada una de estas revisiones debe incluirse: el examen físico y una evaluación biopatológica completa (hemograma, perfil bioquímico general, incluyendo iones y urianálisis completo con urocultivo y antibiograma, si procede). Además, para el control de los cambios en la reserva adrenal, se propone el test de estimulación con ACTH, evaluando el cortisol pre y postestimulación de la glándula adrenal.

pretación y comparación de los resultados entre pacientes. Por otra parte, la interrupción en la disponibilidad comercial de la ACTH, que ha afectado a distintos países durante periodos más o menos largos, limita el uso de esta prueba.

Todo ello llevó a plantear distintas alternativas para conseguir una forma de control del tratamiento que no esté sometida a tantos factores de variación y que permita un estudio global de los resultados obtenidos en distintos países con objeto de establecer criterios generales para el control y ajuste de dosis en los animales con Cushing tratados con trilostano.

Siguiendo esta tendencia, en el Servicio de Endocrinología del Hospital Veterinario de la Universidad de Zaragoza planteamos un nuevo protocolo para el control de la respuesta al trilostano, cuyo objetivo principal fue averiguar el momento en el que existe una mayor correlación entre la respuesta clínica y los niveles de cortisol sanguíneo en perros con hiperadrenocorticismos y en tratamiento con trilostano.

Para ello, se incluyeron en el estudio un total de 16 perros diagnosticados de hiperadrenocorticismos mediante una prueba de supresión con dexametasona a dosis bajas. Previamente a la instauración del tratamiento con trilostano, se llevó a cabo una estimulación con ACTH y una ecografía de abdomen para evaluar las glándulas adrenales. Todos los animales del estudio padecían hiperadrenocorticismos hipofisarios y recibían trilostano cada 12 horas.

ese momento para determinar la concentración de cortisol basal, e inmediatamente después se administraba la dosis de trilostano con algo de comida grasa. La segunda muestra de sangre se obtenía a las 3 horas para cuantificar el cortisol preestimulación con ACTH (cortisol pre) y se inyectaba ACTH por vía intramuscular. Pasados 90 minutos se extraía la última muestra para determinar la concentración sanguínea de cortisol posestimulación (cortisol post). Los perros permanecían con sus propietarios y acudían las 3 veces al hospital, con objeto de disminuir el estrés que puede interferir sobre la interpretación de la prueba. El análisis de cortisol en todas las muestras se realizó en el mismo laboratorio mediante una técnica de quimioluminiscencia.

Para el análisis estadístico de los resultados se utilizó el programa IBM SPSS Statistical versión 22 para Windows. En primer lugar, se realizó el estudio descriptivo, y la prueba de Kolmogorov-Smirnov demostró que los datos no seguían una distribución paramétrica normal. La correlación entre el cortisol en los tres momentos y los resultados del cuestionario se estableció mediante el coeficiente de correlación de Pearson. Se empleó la prueba de Kruskal-Wallis para comparar las concentraciones de cortisol entre las tres categorías de control de la enfermedad y la prueba U de Mann-Whitney si las diferencias eran significativas. Se consideraron estadísticamente significativas las diferencias para un valor de $P < 0,05$ (nivel de confianza 95 %).

Entre los 16 perros incluidos en el estudio había 8 machos y 8 hembras. Cinco animales eran mestizos y 11, de raza (2 Yorkshire Terrier, 2 de raza Galgo y 1 individuo de las razas Bichón Maltés, Bulldog Francés, Cocker Spaniel, Cocker Americano, West Highland White Terrier, Pastor Alemán y Husky). La media de edad en el momento del diagnóstico fue de 10 años (4,5-16). Se realizaron 51 pruebas y se analizaron un total de 151 muestras: $n=49$ cortisol basal, $n=51$ cortisol pre, $n=51$ cortisol post.

Los propietarios cumplimentaron 51 cuestionarios. Si analizamos los resultados de los cuestionarios al mes, a los 3 y a los 6 meses tras el inicio del tratamiento con trilostano, observamos una mejoría en el estado clínico de los pacientes. Al mes de tratamiento, solo un 6,6 % de los propietarios consideraba que su perro tenía un control excelente de la enfermedad, mientras que el porcentaje para los otros dos grupos era similar (46,6 %). A los 3 meses se observó un incremento importante del número de pacientes con control excelente (36,4 %), mientras que el porcentaje de perros con control razonable (36,4 %) y escaso (27,2 %) disminuyó. Pasados ►

Los resultados hormonales varían mucho entre laboratorios. Por ello, se recomienda que antes de realizar cualquier prueba se contacte con un laboratorio veterinario y se utilice el protocolo diagnóstico recomendado por el mismo.

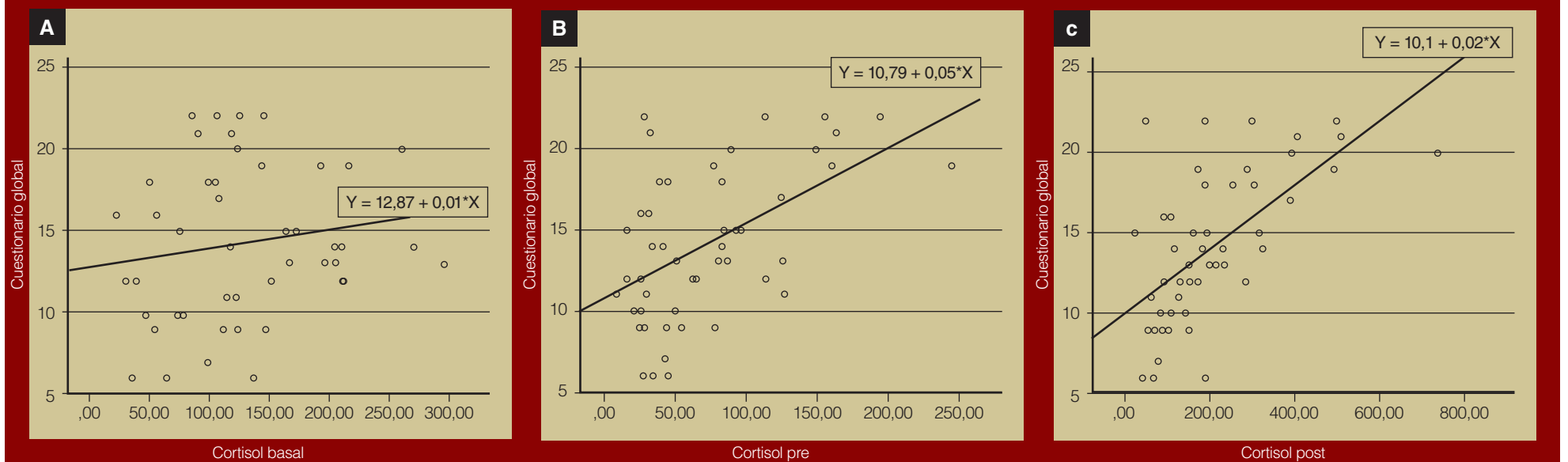
Alternativa al test de estimulación con ACTH

Hace ya algún tiempo que se empezó a cuestionar la utilidad del test de estimulación con ACTH para ajustar la dosis de trilostano, ya que en muchos casos no había relación clara entre el cuadro clínico y la respuesta a la ACTH en los pacientes tratados con trilostano, lo cual dificultaba decidir sobre la conveniencia de cambiar o no su dosis de tratamiento. Además, existen diferentes protocolos de realización de la prueba de estimulación con ACTH en los que varía el tipo de ACTH utilizado, su dosis y vía de administración, el tiempo transcurrido entre la ingestión del trilostano y la realización del test de estimulación, etc. (Galac *et al.*, 2010; Ramsey, 2010; Bonadio *et al.*, 2014; Aldridge *et al.*, 2016; Macfarlan *et al.*, 2016; Nivy *et al.*, 2018), lo que dificulta considerablemente la inter-

Con objeto de recabar información sobre la respuesta clínica de los animales al tratamiento con trilostano, en cada visita los propietarios cumplimentaban un cuestionario de 9 preguntas basado en el trabajo de Macfarlane *et al.* (2016). En él se evaluaba la percepción del propietario sobre el efecto del tratamiento, valorando la ingestión de agua, la producción de orina, el apetito, el grado de actividad, las alteraciones del pelo y la piel, el comportamiento y las complicaciones gastrointestinales o de otro tipo. La puntuación máxima del cuestionario era de 24 puntos, y se establecieron tres categorías de control de la enfermedad: excelente (4-11 puntos), razonable (12-16 puntos) y escaso (>17 puntos).

Los pacientes acudían al hospital a primera hora de la mañana, con un mínimo de 8 horas de ayuno y sin haber recibido la dosis de trilostano de la mañana. La primera extracción de sangre se realizaba en

Figura 1. Correlación entre la puntuación total del cuestionario y las concentraciones de cortisol basal (A), cortisol pre (B) y cortisol post (C) en perros con hiperadrenocorticismos y en tratamiento con trilostano.





Naturalmente eficaz

Dermoscent BIO BALM[®]

Dermoscent BIO BALM[®] ayuda en el manejo de las hiperqueratinizaciones.



No
Mancha



Rápida
absorción



Ingredientes
activos naturales



Muy fácil de
aplicar

*Protege y repara las almohadillas,
trufas y callos de tus mascotas
con el producto más completo.*

* Más información en www.dermopet.com

Caso clínico: Hembra bulldog francés de 8 años esterilizada, con largo historial de sequedad nasal progresiva, descamación y prurito crónico en patas y cara, mostró una mejora estadísticamente significativa en la evaluación de la liquisación, la sequedad, la flexibilidad y la extensión de las lesiones tras la aplicación del bálsamo. Tuvo una resolución completa de la escama y el tejido hiperplástico, con una completa normalización de la arquitectura del plano nasal. El resultado final fue un retorno al tejido estructural normal, y un plano cosméticamente normal.

Hiperqueratosis nasal idiopática en un bulldog francés - Dr. Russell Muse DVM, Dip ACVD, Tustin California (USA)- Dec 2018

Día 0



Día 28

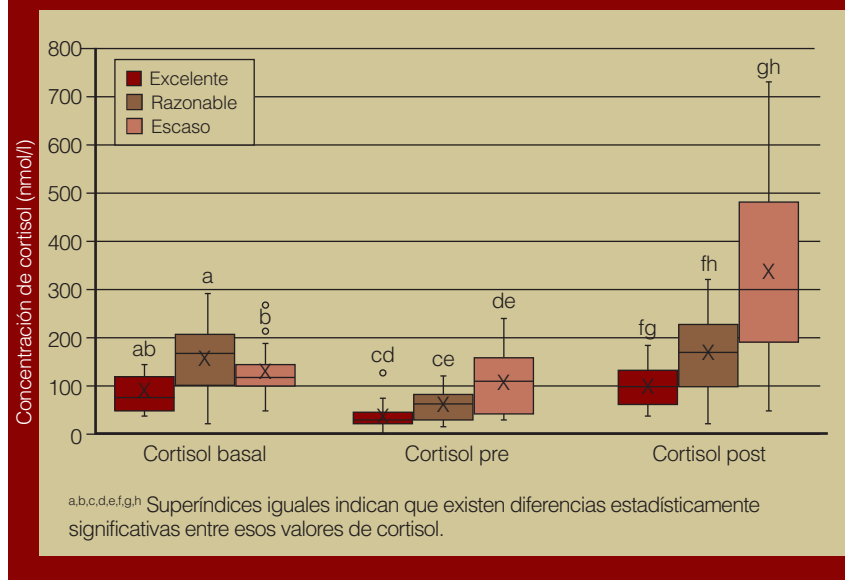


Más del

85%

de los usuarios satisfechos
con la **facilidad de uso**

Figura 2. Concentraciones de cortisol basal, pre y posestimulación con ACTH en relación con el grado de respuesta al tratamiento con trilostano.



6 meses, más de la mitad de los propietarios (60 %) consideraba que el control de la enfermedad en su mascota era excelente, mientras que el 20 % creía que se controlaba de forma razonable y solo en un 20 % de los casos el control era escaso.

El análisis de la correlación entre la puntuación del cuestionario y las concentraciones de cortisol muestra cómo los niveles de cortisol pre ($r=0,53$) y cortisol post ($r=0,63$), presentaban una correlación significativa con la puntuación del cuestionario clínico, cumplimentado por el propietario y supervisado por el veterinario (figuras 1B y 1C). Sin embargo, esto no se observó para la muestra de cortisol basal ($r=0,15$, $P>0,05$) (figura 1A). Estos resultados concuerdan parcialmente con los descritos por Macfarlane *et al.* (2016), que obtuvieron una correlación positiva para los tres cortisolos. Sin embargo, en otros estudios (Boretti *et al.*, 2016) no se observó ninguna relación entre la respuesta clínica y las concentraciones de cortisol sérico.

Se incluyeron en el estudio un total de 16 perros diagnosticados de hiperadrenocorticismos mediante una prueba de supresión con dexametasona a dosis bajas.

Al analizar los grupos en función de la respuesta clínica al tratamiento, observamos cómo las medias de las concentraciones de cortisol en los tres momentos son significativamente inferiores en los perros con control excelente comparados con los de control escaso y control razonable. Estos resultados están en consonancia con los de Macfarlane *et al.* (2016). Si analizamos los resultados de cortisol para los pacientes con control razonable, vemos que los valores medios de cortisol pre y cortisol pos-ACTH son significativamente inferiores a los del grupo con escaso control. Por el contrario, no existe diferencia significativa en el cortisol basal al comparar los pacientes con control razonable y escaso. Estos resultados difieren de los de otros autores (Macfarlane *et al.*, 2016), que no obtuvieron diferencias significativas para las concentraciones medias de

ninguno de los tres cortisolos al comparar los perros con control razonable y los de escaso control. En el cuadro 4 se resumen todos estos datos, que se pueden ver de forma gráfica en la figura 2.

Por lo tanto, las concentraciones de cortisol pre (3 horas tras la administración del trilostano) y pos-ACTH permiten diferenciar los pacientes con un buen control de la enfermedad de los que tienen un control escaso.

En 18 de las pruebas realizadas, los niveles de cortisol preestímulo eran inferiores a 40 nmol/l ($<8,28-38,1$). La clasificación que realizaron sus propietarios fue la siguiente: 9 perros con control excelente (50 %), 6 con control razonable (33,3 %) y 3 con control escaso (16,6 %). En tres de ellos el cortisol basal también estaba bajo, y solo en uno de ellos la concentración de cortisol posestimulación también era inferior al valor establecido. En ninguno de los pacientes se observó sintomatología clínica compatible con hipoadrenocorticismos.

La interpretación conjunta de la concentración de cortisol y la respuesta clínica determinó el manejo terapéutico. En la mayoría de ellos se decidió reducir la dosis de trilostano y en algunos casos se optó por aumentar el intervalo entre tomas.

El objetivo del tratamiento con trilostano es conseguir la disminución o desaparición de los síntomas clínicos, evitando el desarrollo de hipoadrenocorticismos. Hasta el momento, se ha considerado la prueba de estimulación con ACTH como una buena herramienta para evaluar la respuesta al tratamiento con trilostano y detectar una excesiva disminución de cortisol sanguíneo. Sin embargo, coincidimos con otros autores en que la presencia de valores bajos de cortisol tras la estimulación con ACTH no indica el desarrollo inminente de hipoadrenocorticismos.

(Midence *et al.*, 2015; Macfarlane *et al.*, 2016; Forcada, 2019). De acuerdo con los resultados obtenidos, consideramos que las concentraciones de cortisol pre (tras la administración del trilostano) son más útiles para valorar la sobredosificación de trilostano.

de cortisol a las 3 horas después de la administración de trilostano. Su interpretación de forma conjunta con la evolución clínica del paciente, puede ser una buena opción para la monitorización de la respuesta al tratamiento con trilostano, ya que nos permite detectar si es neces-

Los resultados de este trabajo indican que las concentraciones de cortisol pre (3 horas tras la administración de trilostano) y, sobre todo, posestimulación con ACTH, son las que mejor correlacionan con la respuesta clínica de los perros con hiperadrenocorticismos tratados con trilostano.

Así pues, los resultados de este trabajo indican que las concentraciones de cortisol pre (3 horas tras la administración de trilostano) y, sobre todo, posestimulación con ACTH, son las que mejor correlacionan con la respuesta clínica de los perros con hiperadrenocorticismos tratados con trilostano, y permiten diferenciar los que tienen un control excelente de los que no están controlados. Por lo tanto, en función de los resultados de este trabajo y a la experiencia clínica de las autoras, si bien la concentración de cortisol posestimulación con ACTH sigue siendo la que mejor correlaciona con la respuesta clínica, en aquellos pacientes que se mantienen estables se podría sustituir la realización de la prueba de estimulación con ACTH por una única determinación

sario incrementar, mantener, disminuir o incluso suspender el tratamiento.

Estos datos son prometedores, si bien es necesario continuar con el estudio para aumentar el número de casos y ver si se mantiene esta tendencia, lo cual nos permitiría prescindir de la realización de la prueba de estimulación con ACTH en muchos pacientes, de manera que reduciríamos el número de extracciones necesarias, disminuyendo el estrés en el paciente a la vez que el coste económico de la prueba. A pesar de ello, y a diferencia de otros autores (Forcada, 2019), no somos partidarios por el momento de desterrar definitivamente el uso de la prueba de estimulación con ACTH para la monitorización del tratamiento con trilostano en perros con hiperadrenocorticismos. □

Bibliografía:

- Aldridge C., Behrend E.N., Kemppainen R.J., Lee-Fowler T.M., Martin L.G., Ward C.R., Bruyette D., Pannu J., Gaillard P., Lee H.P. Comparison of 2 doses for ACTH stimulation testing in dogs suspected of or treated for hyperadrenocorticism. *J Vet Intern Med*, 30: 1637-1641 (2016).
- Bennaïm M., Shiel R.E., Forde C., Mooney C.T. Evaluation of individual low-dose dexamethasone suppression test patterns in naturally occurring hyperadrenocorticism in dogs. *J Vet Intern Med*, 32: 967-977 (2018).
- Bennaïm M., Shiel R.E., Mooney C.T. Diagnosis of spontaneous hyperadrenocorticism in dogs. Part 2: adrenal function testing and differentiating tests. *Vet J* 252 (2019). doi: 10.1016/j.tvjl.2019.105343.
- Bento P.L., Center S.A., Randolph J.F., Yeager A.E., Bicalho R.C. Associations between sex, body weight, age, and ultrasonographically determined adrenal gland thickness in dogs with non-adrenal gland illness. *JAVMA*, 248: 652-660 (2016).
- Behrend E.N., Kooistra H.S., Nelson R., Reusch C.E., Scott-Moncrieff J.C. Diagnosis of spontaneous canine hyperadrenocorticism: 2012 ACVIM Consensus Statement (Small Animal). *J Vet Intern Med*, 27: 1292-1304 (2013).
- Behrend E.N. Canine hyperadrenocorticism. En: Feldman E.C., Nelson R.W., Reusch C.E., Scott Moncrieff J.C. (eds.). *Canine and feline endocrinology*, 4th edition. WB Saunders Company, Philadelphia, pp: 377-451 (2015).
- Bonadio C.M., Feldman E.C., Cohen T.A., Kass P.H. Comparison of adrenocorticotropin hormone stimulation test results started 2 versus 4 hours after trilostane administration in dogs with naturally occurring hyperadrenocorticism. *J Vet Intern Med*, 28: 1239-1243 (2014).
- Boretti F.S., Holzthüm J., Reusch C.E. and Sieber-Ruckstuhl N.S. Lack of association between clinical signs and laboratory parameters in dogs with hyperadrenocorticism before and during trilostane treatment. *Schweiz Arch Tierheilkd* 158: 631-638 (2016).
- Carotenuto G., Malerba E., Dolfini C., Brugnoli F., Giannuzzi P., Semprini G., Tosolini P., Fracassi F. Cushing's syndrome—an epidemiological study base on a canine population of 21,281 dogs. *Open Vet J*, 9: 27-32 (2019).
- Cho K.D., Hang J.H., Chang D., Na K.J., Yang M.P. Efficacy of low-and high-dose trilostane treatment in dogs (< 5 kg) with pituitary-dependent hyperadrenocorticism. *J Vet Intern Med*, 27: 91-98 (2013).
- Feldman E.C., Kass P.H. Trilostane dose versus body weight in the treatment of naturally occurring pituitary-dependent hyperadrenocorticism in dogs. *J Vet Intern Med*, 26: 1078-1080 (2012).
- Forcada Y. 2019. Hiperadrenocorticismo canino: ¿tiene el test de estimulación con ACTH los días contados? Congreso de Especialidades Veterinarias. Grupos de Trabajo AVEPA. Zaragoza 26-27 de abril (2019).
- Galac S., Buijels J.C.W.M., Mol J.A., Kooistra H.S. Effects of trilostane on the pituitary-adrenocortical and renin-aldosterone axis in dogs with pituitary-dependent hypercortisolism. *Vet J*, 183: 75-80 (2010).
- Gallelli M.F., Cabrera M.F., Castillo V. A comparative study by age and gender of the pituitary adenoma and ACTH and alpha-MSH secretion in dogs with pituitary-dependent hyperadrenocorticism. *Res Vet Sci*, 88: 33-40 (2010).
- Hoffman J.M., Lourenço B.N., Promislow D.E.L., Creevy K.E. Canine hyperadrenocorticism associations with signalment, selected comorbidities and mortality within North American veterinary teaching hospitals. *J Small Anim Pract*, 13: 189-210 (2018).
- King J.B., Morton J.M. Incidence and risk factors for hypoadrenocorticism in dogs treated with trilostane. *Vet J*, 230: 24-29 (2017).
- Kooistra H.S., Galac S. Recent advances in the diagnosis of Cushing's syndrome in dogs. *Topics in Comp Anim Med*, 27: 21-24 (2012).
- Lemetayer J., Blois S. Update on the use of trilostane in dogs. *Can Vet J*, 59: 297-407 (2018).
- Ling G.V., Stabenfeldt G.H., Comer K.M., Gribble D.M., Schechter R.D. Canine hyperadrenocorticism: pretreatment clinical and laboratory evaluation of 117 cases. *JAVMA*, 174: 1211-1215 (1979).
- Macfarlane L., Parkin T., Ramsey I. Pre-trilostane and three-hour post-trilostane cortisol to monitor trilostane therapy in dogs. *Vet Rec*, 179: 597 (2016).
- Micelli D.D., Pignataro O.P., Castillo V.A. Concurrent hyperadrenocorticism and diabetes mellitus in dogs. *Res Vet Sci*, 115: 425-431 (2017).
- Midence J.N., Drobatz K.J., Hess R.S. Cortisol concentrations in well-regulated dogs with hyperadrenocorticism treated with trilostane. *J Vet Intern Med*, 29: 1529-1533 (2015).
- Nivy R., Refsal K.R., Ariel E., Kuzi S., Yas-Natan E. The interpretative contribution of the baseline serum cortisol concentration of the ACTH stimulation test in the diagnosis of pituitary dependent hyperadrenocorticism in dogs. *J Vet Intern Med*, 32: 1897-1902 (2018).
- O'Neill D.G., Scudder C., Faire J.M., Church D.B., McGreevy P.D., Thompson P.C., Brodbelt D.C. Epidemiology of hyperadrenocorticism among 210,824 dogs attending primary-care veterinary practices in the UK from 2009 to 2014. *J Small Anim Pract*, 57: 365-373 (2016).
- Ramsey I.K. Trilostane in dogs. *Vet Clin North Am: Small Anim Pract*, 40: 269-283 (2010).
- Reusch C.E., Feldman E.C. Canine hyperadrenocorticism due to adrenocortical neoplasia. Pretreatment evaluation of 41 dogs. *J Vet Int Med*, 5: 3-10 (1991).
- Sanders K., Kooistra H.S., Galac S. Treating canine Cushing's syndrome: current options and future prospects. *Vet J*, 241:42-51 (2018).
- Soulby S.N., Holland M., Hudson J., Behrend E.N. Ultrasonographic evaluation of adrenal gland size compared to body weight in normal dogs. *Vet Radiol Ultrasound*, 56: 317-326 (2015).
- Wenger M., Sieber-Ruckstuhl N.S., Müller C., Reusch C.E. Effect of trilostane on serum concentrations of aldosterone, cortisol, and potassium in dogs with pituitary-dependent hyperadrenocorticism. *Am J Vet Res*, 65: 1245-1250 (2004).

Cuadro 4. Concentraciones de cortisol basal, cortisol pre y cortisol post en perros con hiperadrenocorticismos que presentan diferente respuesta clínica.

	Control excelente (n=17)	Control razonable (n=19)	Control escaso (n=15)
Cortisol basal (nmol/l) media (intervalo)	85,41 (36,4-146,0) ^{ab}	158,02 (23,0-292,0) ^a	129,73 (49,4-257,0) ^b
Cortisol pre (nmol/l) media (intervalo)	40,93 (15,33-126,0) ^{cd}	60,94 (14,7-125,0) ^{ce}	111,96 (26,8-243) ^{de}
Cortisol post (nmol/l) media (intervalo)	98,00 (38,9-186) ^{fg}	171,0 (21,5-323,0) ^{fh}	342,16 (47,4-734,0) ^{gh}

a,b,c,d,e,f,g,h Superíndices iguales indican que existen diferencias estadísticamente significativas entre esos valores de cortisol.