

Panel de expertos sobre el síndrome de Cushing



Fuente de la imagen: Laboklin

El Panel de **Expertos de Laboklin** se ha establecido como una institución consolidada. De tres a cuatro veces al año, aborda una amplia gama de cuestiones clínicamente relevantes. En el caso del síndrome de Cushing, especialistas en endocrinología, farmacología y cirugía compartieron su experiencia, basándose tanto en la experiencia clínica actual como en la evidencia científica más reciente.

Los expertos que participaron en el panel fueron: **Prof. Dr. Wolfgang Bäumer**, Dipl. ECVPT, Director del Instituto de Farmacología y Toxicología, Facultad de Medicina Veterinaria, Universidad Libre de Alemania; **Prof. Dra. Nadja Sieber-Ruckstuhl**, Dipl. ACVIM y ECVIM-CA, Jefa de Endocrinología, Clínica de Pequeños Animales, Universidad de Suiza; **PD Dra. Astrid Wehner**, Dipl. ECVIM-CA, Senior Profesor de Medicina Interna con especialización en Endocrinología, LMU Alemania; **PD Dr. Florian Zeugswetter**, Jefe del Servicio de Endocrinología Departamento, Clínica Universitaria de Pequeños Animales, Austria; **Dr. Pieter Nelissen**, Dipl. ECVS, Especialista RCVS, Director General y Cirujano Jefe, Frontier Small Animal Specialists, Alemania.

La introducción aborda la **nomenclatura actual** del síndrome de Cushing. El Dr. Florian Zeugswetter explica que la Sociedad Europea de Endocrinología Veterinaria (ESVE), en el marco del proyecto "ALIVE", ha acordado una terminología estandarizada. Por lo tanto, los trastornos causados por un exceso de sustancias activas de glucocorticoides se denominan síndrome de Cushing (CS). Se distingue entre formas iatrogénicas y CS de origen natural.

El CS de origen natural se puede clasificar en formas dependientes de ACTH e independientes de ACTH. Las variantes dependientes de ACTH incluyen el clásico CS dependiente de la hipófisis, mientras que las formas independientes de ACTH resultan de tumores adrenocorticales productores de hormonas de forma autónoma. Además, existen formas especiales, como el SC subclínico (anteriormente "atípico"), en el que se presentan signos clínicos típicos, pero las pruebas funcionales establecidas no permiten un diagnóstico definitivo.

Esta sistematización pretende tanto facilitar la comunicación científica como mejorar la clasificación clínica.

La siguiente parte del panel se centra en la **sintomatología clínica**. La Prof. Dra. Nadja Sieber-Ruckstuhl enfatiza que la mayoría de los perros con CS presentan los signos clásicos de poliuria y polidipsia (PU/PD), así como polifagia. La PU/PD se reporta en más del 80 % de los casos, mientras que el aumento de la ingesta de alimentos ocurre en más del 50 %. Sin embargo, señala que una cierta proporción de pacientes no muestra una manifestación clara de estos síntomas. Esto puede atribuirse en parte a una mayor conciencia entre los dueños de perros y los veterinarios de los signos clínicos tempranos y sutiles, lo que resulta en que los animales afectados se presenten en una etapa más temprana de la enfermedad. Durante el examen clínico general, los hallazgos notables incluyen un abdomen distendido pero blando, piel delgada y bastante seca, distribución anormal de la grasa (p. ej., obesidad central) y atrofia muscular.

Los participantes preguntaron sobre la **calcinosis cutis**, su relación con el CS y su tratamiento. El Dr. Florian Zeugswetter, fisioterapeuta, explicó que se trata de depósitos de calcio en la piel, que se presentan predominantemente en el cuello y la espalda, pero también pueden aparecer en la zona inguinal o en las extremidades. Su aparición se asocia casi exclusivamente a la exposición a glucocorticoides, lo que la convierte en casi patognomónica del CS. Ciertas razas, como los Staffordshire Bull Terrier, los Pitbull Terrier y los Rottweiler, muestran una predisposición particular. Clínicamente, estos cambios en la piel suelen ser llamativos y su gravedad puede variar. El Prof. Dr. Wolfgang Bäumer señala que el mejor enfoque terapéutico es el manejo sistemático del síndrome de Cushing. Se analizan tratamientos de soporte, como champús queratolíticos o soluciones de DMSO, aunque la evidencia que respalda su uso es limitada.

Cuando se le pregunta sobre la prevalencia de la **hipertensión sistémica** en perros con CS, la Dra. Astrid Wehner destaca que aproximadamente el 80 % de los pacientes con CS se ven afectados. Se recomienda una estrecha vigilancia cuando la presión arterial sistólica es de 160 mmHg o superior, mientras que los valores superiores a 180 mmHg conllevan un alto riesgo de daño en órganos diana, especialmente a nivel renal y cardiovascular. Por lo tanto, se debe realizar la medición de la presión arterial en todos los pacientes con CS.

La PD Dra. Astrid Wehner también ofrece una breve digresión sobre la **proteinuria**. Casi uno de cada dos perros con CS presenta proteinuria, con un cociente proteína-creatinina en orina (P-U/C) que suele oscilar entre 1 y 3. Sin embargo, también es posible una proteinuria más grave con cocientes P-U/C considerablemente más altos.

La causa exacta no está clara. En algunos pacientes, la hipertensión sistémica concomitante ciertamente contribuye. El PD Dr. Wehner señala que los datos de estudios demuestran tanto la esclerosis glomerular como lesiones tubulares.

Sin embargo, la mayoría de los pacientes no desarrollan azotemia a pesar de estos cambios, y la proteinuria no parece tener relevancia en el pronóstico. Con frecuencia remite con un tratamiento eficaz, aunque no en todos los casos. El Dr. Wehner coincide con el Dr. Zeugswetter y el Prof. Dr. Sieber-Ruckstuhl en que la proteinuria asociada al síndrome de Cushing en perros no requiere tratamiento por separado.

Los **gatos** también pueden desarrollar el síndrome de Cushing, aunque es mucho menos frecuente que en los perros. La Dra. Astrid Wehner aborda las diferencias en comparación con los perros, explicando que el síndrome de Cushing felino se asocia frecuentemente con diabetes mellitus. Si bien esto también puede ocurrir en perros, no se observa con la misma frecuencia: hasta el 80 % de los gatos con síndrome de Cushing son diabéticos. Clínicamente, predominan la poliuria y la polidipsia, asociadas a una diabetes mellitus a menudo mal controlada. Sin embargo, a diferencia de los perros, estos síntomas son considerablemente menos pronunciados en gatos sin diabetes mellitus. Al igual que en los perros, el aumento de la ingesta de alimentos es una característica clínica típica del CS. Los gatos afectados pierden peso, acompañado de una marcada pérdida muscular, un hallazgo también común en los perros. Los gatos, al igual que los perros, suelen presentar un abdomen característico, colgante y distendido. La piel es fina, seca y escamosa, como ocurre en los perros con CS, por lo que las venas abdominales son especialmente visibles en ambas especies. En los gatos, este efecto es tan pronunciado que provoca una marcada fragilidad cutánea. En consecuencia, son frecuentes las heridas con mala cicatrización, e incluso una manipulación relativamente leve puede provocar desgarros extensos en la piel. El curso de la enfermedad en los gatos suele ser lento, lo que dificulta su detección temprana. El Dr. Pieter Nelissen señala que los tumores suprarrenales son algo menos frecuentes en gatos que en perros, pero aun así representan un diagnóstico diferencial importante. Los tumores corticales suprarrenales en gatos pueden producir cortisol, así como aldosterona u hormonas sexuales, ya sea de forma concomitante o en lugar de cortisol. Los síntomas pueden ser muy similares, pero el diagnóstico es más complejo. La Prof. Dra. Nadja Sieber-Ruckstuhl explica que la alteración del comportamiento sexual, como el marcaje repentino con orina en gatos machos castrados o signos de celo en gatas, a veces puede proporcionar una pista. Durante el examen general, en casos sospechosos, se debe revisar a los gatos machos castrados para detectar espigas peneanas, que normalmente solo están presentes en animales sin castrar.

A continuación, se aborda brevemente el **síndrome de Cushing iatrogénico**. Se da con relativa frecuencia en perros y con menos frecuencia en gatos. Surge la pregunta sobre la dosis y el tipo de glucocorticoides administrados a partir de los cuales se puede esperar su aparición. La profesora Dra. Nadja Sieber-Ruckstuhl destaca que no se puede dar una respuesta universal a esta pregunta. El CS iatrogénico puede desencadenarse con dosis muy bajas de glucocorticoides, especialmente cuando se administran durante un periodo prolongado.

Existe una alta sensibilidad individual, y los perros grandes suelen ser particularmente susceptibles. La prueba de elección en casos donde es necesario distinguir el síndrome de Cushing iatrogénico del síndrome de Cushing natural es la prueba de estimulación con ACTH. En el síndrome de Cushing iatrogénico, produce un resultado que normalmente se esperaría para hipoadrenocorticismo (sin estimulación o estimulación limítrofe).

Otro tema central es el **diagnóstico** del CS. La discusión comienza con el desafío que plantea el tratamiento previo con glucocorticoides. La Prof. Dra. Nadja Sieber-Ruckstuhl explica que no existen directrices validadas en la literatura sobre el intervalo óptimo entre la administración de glucocorticoides y una prueba funcional. Este intervalo depende de la preparación específica, la dosis, la duración de la administración y la sensibilidad individual. En algunos pacientes, se puede observar una estimulación normal una semana después de la retirada de los glucocorticoides exógenos, mientras que en otros pueden pasar meses antes de que no haya efecto residual. Como pauta general, a menudo se sugieren de 6 a 8 semanas. El Prof. Dr. Wolfgang Bäumer añade que numerosos medicamentos pueden influir en los niveles de cortisol: por ejemplo, el butorfanol aumenta las concentraciones de cortisol, mientras que sustancias como la trazodona, el lokivetmab y el bedinvetmab pueden reducirlas, en particular al reducir el estrés y el dolor. Esto requiere una interpretación especialmente cuidadosa de los resultados de las pruebas.

El grupo “ALIVE” de la ESVE desaconseja explícitamente el uso de pruebas hormonales para el diagnóstico interno.

El PD Dr. Florian Zeugswetter coincide con los demás expertos en que una sola medición basal de cortisol no es adecuada para fines diagnósticos. En perros con CS, la sobreexposición al cortisol suele deberse a una mayor frecuencia de picos de secreción. Por lo tanto, una muestra de sangre obtenida al azar puede coincidir con un pico o un mínimo de secreción de cortisol. En consecuencia, no es posible distinguir con fiabilidad a los pacientes afectados de los no afectados, independientemente de si el valor medido es alto o bajo.

La **relación cortisol/creatinina en orina** (UCC) puede proporcionar una orientación inicial, pero siempre debe complementarse con pruebas funcionales. La profesora Nadja Sieber-Ruckstuhl recomienda analizar al menos tres muestras individuales, ya que las muestras de orina agrupadas pueden distorsionar los resultados. El propietario debe recoger la orina en casa. Después de una visita al veterinario, deben transcurrir al menos dos días antes de comenzar la recogida de muestra, ya que el estrés inducido por la visita podría dar lugar a resultados falsos positivos.

El Dr. Florian Zeugswetter ofrece a los participantes una explicación más detallada de la prueba de **supresión con dexametasona a dosis bajas** (LDDST), considerada generalmente la prueba de elección para confirmar el diagnóstico de síndrome de Cushing. Sin embargo, la LDDST puede verse influenciada por situaciones que aumentan la secreción de cortisol, como el estrés emocional o el estrés relacionado con alguna enfermedad. Por lo tanto, un resultado positivo confirma el síndrome de Cushing solo si se presentan signos clínicos compatibles y se descartan otras enfermedades. Tras la administración de dexametasona, la retroalimentación fisiológica suprime la producción endógena de cortisol. Se espera una reducción de la concentración sérica de cortisol por debajo de un valor de corte definido. En la mayoría de los pacientes con síndrome de Cushing, esta supresión está ausente. La interpretación de la prueba se basa principalmente en el valor a las 8 horas. Para una evaluación definitiva, también debe observarse una supresión reducida en el punto de tiempo intermedio (normalmente a las 4 horas). Clásicamente, la prueba se considera negativa (es decir, no hay síndrome de Cushing) si el valor a las 8 horas está por debajo del valor de corte establecido, independientemente del valor intermedio obtenido a las 3-4 horas. Sin embargo, un resultado negativo no es necesariamente concluyente, por lo que en casos de sospecha clínica persistente puede ser necesario repetir la prueba o utilizar métodos diagnósticos alternativos. En gatos, la LDDST también se considera el método de elección, aunque la dosis de dexametasona debe ajustarse a 0,1 mg/kg, diez veces más alta que en perros.

Otras preguntas de los participantes se refieren a la ejecución práctica del LDDST. Un tema es la concentración de las preparaciones de dexametasona. Surge cierta confusión a partir de ciertas fuentes bibliográficas que discuten la conversión de concentraciones efectivas. El Prof. Dr. Wolfgang Bäumer se refiere explícitamente a la concentración indicada en la propia preparación. En los países de habla alemana, esta siempre se proporciona ("corresponde a x mg de dexametasona"). Además, los participantes preguntaron cómo se puede diluir la dexametasona de forma práctica para pacientes muy pequeños. El PD Dr. Florian Zeugswetter ofrece orientación: añadir 1 ml de una preparación de dexametasona al 2 % (2 mg/ml) a 9 ml de NaCl al 0,9 % (bien mezclado) da como resultado una concentración final de 0,2 mg/ml, lo que permite una dosificación más sencilla. Para una concentración de dexametasona de 4 mg/ml, se añaden 0,5 ml de dexametasona a 9,5 ml de NaCl al 0,9 % para lograr la misma concentración final de 0,2 mg/ml.

En cuanto a la **terapia**, el tratamiento médico con trilostano desempeña un papel fundamental. Este fármaco inhibe la síntesis de cortisol mediante un bloqueo enzimático reversible. El Prof. Dr. Wolfgang Bäumer señala que, a pesar de su reversibilidad, en raras ocasiones puede producirse necrosis cortical suprarrenal irreversible, lo que deriva en hipoadrenocorticismo permanente. En cuanto a la dosis, es preferible la administración de dosis bajas dos veces al día a una dosis única diaria alta. Esto resulta especialmente beneficioso en perros de razas grandes, donde reduce significativamente el riesgo de efectos adversos. La Dra. Astrid Wehner recomienda precaución en pacientes con enfermedad renal crónica. La reducción del cortisol puede disminuir la tasa de filtración glomerular y, en consecuencia, empeorar la evolución de la enfermedad renal. El Dr. Pieter Nelissen añade información sobre las opciones quirúrgicas: en casos de tumores suprarrenales, la adrenalectomía es el tratamiento de elección, ya que aproximadamente el 50 % de estos tumores son carcinomas. La tasa de complicaciones de este tipo de cirugía se ha reducido notablemente en los últimos años gracias a los avances en las técnicas quirúrgicas y la anestesia. Incluso con invasión vascular, la extirpación quirúrgica puede ser posible. Si el paciente ya recibe trilostano, debe suspenderse la medicación 24 a 48 horas antes de la cirugía. La glándula suprarrenal contralateral restante suele estar atrofiada y requiere tiempo para recuperar su función. Por lo tanto, después de la operación, se debe administrar una dosis baja de corticosteroides, cuya dosis se reduce gradualmente durante 4 a 6 semanas.

El **seguimiento** también se discutió en detalle. El Dr. Florian Zeugswetter se inclina por la medición del cortisol antes de la administración de la píldora como una opción rentable, siempre que el estado clínico del paciente sea estable y no exista sospecha de sobredosis de trilostano.

La toma de muestra se realiza inmediatamente antes de la siguiente dosis programada de trilostano. La Prof. Dra. Sieber-Ruckstuhl recomienda un doble muestreo con un intervalo de una hora para tener en cuenta los efectos de los picos aleatorios y las respuestas al estrés. En este enfoque, se realiza una medición de cortisol en el momento en que normalmente se administraría la dosis de trilostano y una segunda medición una hora después. El trilostano solo se administra después de la segunda extracción de sangre de ese día. Este procedimiento permite equilibrar las concentraciones altas o bajas de cortisol inducidas por el estrés, lo que potencialmente conduce a una evaluación más precisa del paciente. La Dra. Wehner nos recuerda que la disminución del apetito o la vitalidad pueden ser signos tempranos de alerta de una sobredosis de trilostano. La prueba de estimulación con ACTH ofrece el máximo nivel de seguridad al evaluar una posible sobredosis y siempre debe utilizarse cuando el paciente presente anomalías clínicas. También enfatiza que el riesgo de hipoadrenocorticismo inducido por la terapia aumenta con la duración del tratamiento. Por lo tanto, es indispensable una monitorización cercana y de por vida mediante estimulación con ACTH o mediciones de cortisol antes de la administración de la medicación.

Dra. Jennifer von Luckner