

190

24



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA
DE MEXICO

Facultad de Medicina Veterinaria y Zootecnia

**“Diagnóstico de Laboratorio de Trastornos
Adrenales del Perro y Gato de 1967 a 1987
Estudio Recapitulativo”**

T E S I S

Que para obtener el Título de:

MEDICO VETERINARIO ZOOTECNISTA

P r e s e n t a:

DAVID REYNA LIMA

Asesor: M.V.Z. HEDBERTO RUIZ SKEWES



México, D. F.

1988



UNAM – Dirección General de Bibliotecas Tesis Digitales Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS © PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis está protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

CONTENIDO

	Página
RESUMEN	1
INDICE	3
INTRODUCCION	8
ANATOMIA, HISTOLOGIA Y FISILOGIA	9
DIAGNOSTICO DE TRASTORNOS ADRENALES	19
LITERATURA CITADA	47

RESUMEN.

Reyna Lima, David. "Diagnóstico de laboratorio de trastornos adrenales del perro y gato de 1967 a 1987: Estudio recapitulativo". (bajo la dirección de Hedberto Ruiz Skewes).

La finalidad del presente trabajo es la de presentar información actualizada, condensada y en español acerca de los trastornos adrenales del perro y gato. Para lograr éste fin se analizó información en inglés y español de publicaciones periódicas, libros y memorias de congresos del periodo comprendido entre 1967 a 1987. El hiperadrenocorticismismo (síndrome de Cushing) puede ser primario (causado por una neoplasia adrenal) o secundario (provocado por un tumor hipofisiario). Los principales hallazgos de laboratorio incluyen: leucocitosis, neutrofilia, eosinopenia y linfopenia, elevación de fosfatasa alcalina, actividad alta de alanina aminotransferasa, gravedad específica urinaria baja (<1.010). Los valores de cortisol únicos no permiten un diagnostico preciso de la condición debido a que los animales con hiperadrenocorticismismo pueden ser normales. La prueba de estimulación con ACTH permite determinar la presencia de la condición. La prueba de supresión con dexametasona no deprime los valores de cortisol en animales con la condición primaria y en un 25 por ciento de la

secundaria. En el hipoadrenocorticismo (enfermedad de Addison) se encuentra en la citología hemática una anemia normocítica normocrómica arregenerativa, eosinofilia y linfocitosis. Los valores de cortisol plasmáticos son bajos después de la estimulación con ACTH. La medición de los niveles séricos de ACTH permite diferenciar la condición primaria (valores altos) y secundaria (valores bajos). El Feocromocitoma es un tumor de la médula adrenal del perro que produce una cantidad excesiva de catecolaminas. En los animales se encuentra un incremento del hematocrito, glucosa y ácidos grasos, proteinuria y hematuria. Las pruebas provocativas que estimulan la secreción de catecolaminas o la inhiben permiten el diagnóstico de la condición al aumentar (histamina, tiramina) o disminuir (fentolamina) la presión arterial.

"Diagnóstico de laboratorio de trastornos adrenales del perro y gato de 1967 a 1987: Estudio recapitulativo".

Indice:

1. Introducción.
2. Organogénesis.
3. Anatomía.
4. Histología.
5. Fisiología.
 - 5.1 Mineralocorticoides
 - 5.2 Glucocorticoides.
 - 5.2.1 Metabolismo de carbohidratos.
 - 5.2.2 Metabolismo de proteínas.
 - 5.2.3 Metabolismo de grasas.
 - 5.2.4 Metabolismo de minerales.
 - 5.2.5 Metabolismo de agua y electrolitos.
 - 5.2.6. Función renal.
 - 5.2.7. Efectos hematológicos.
 - 5.2.7.1. Leucocitosis.
 - 5.2.7.2. Eosinopenia.
 - 5.2.7.3. Linfopenia.
 - 5.2.7.4. Eritrocitos.
 - 5.2.8 Antiinflamatorios.
 - 5.2.8.1. Reduccion de permeabilidad.
 - 5.2.8.2. Impiden la vasodilatacion.

5.2.8.3. Incremento de glucocorticoides.

5.2.9. Reparación.

5.2.10. Efectos inmunosupresivos.

5.2.11. Efectos antialérgicos.

5.2.12 Efectos en la resistencia al estrés.

5.2.13. Efectos del cortisol.

5.2.13.1. Síntesis de catecolaminas.

5.2.13.2. Función tiroidea.

5.2.13.3. Función gonadal.

5.2.13.4. Función pancreática.

5.2.13.5. Hormonas calcémicas.

5.2.13.6. Hormonas del crecimiento.

6. Zona reticular (esteroides sexuales).

6.1. Excreción.

7. Hormonas de la médula adrenal.

7.1. Sitios de producción.

7.2. Control

7.3. Acción.

7.3.1. Glucogenólisis.

7.3.2. Lipólisis.

7.3.3. Electrolitos.

7.3.4. Cambios hematológicos

7.3.4.1. Epinefrina.

7.3.4.2. Leucocitos.

7.3.5. Metabolismo del agua.

7.4 Excreción.

8. Hiperadrenocorticism (síndrome de Cushing).

8.1 Causas.

8.1.1. Hipoadrenocorticismo pituitario dependiente.

8.1.2. Neoplasia adrenocortical.

8.1.3. Tumores adrenocorticales e hiperadrenocorticismo pituitario-dependiente coexistentes.

8.1.4. Síndrome de ACTH ectópica.

8.2 Prevalencia.

8.3 Diagnóstico.

8.3.1 Signos.

8.3.1.1 Apariencia general.

8.3.1.2 Sistema renal.

8.3.1.3 Sistema gastrointestinal.

8.3.1.4 Sistema dérmico.

8.3.1.5 Sistema neuromuscular.

8.3.1.6 Sistema reproductor.

8.3.1.7 Sistema respiratorio.

8.3.2. Hallazgos de laboratorio y de función adrenal.

8.3.2.1. Citología hemática.

8.3.2.2. Química sérica.

8.3.2.3. Uroanálisis.

8.3.2.4. Pruebas de función adrenal.

8.3.2.4.1. Concentraciones plasmáticas de cortisol en reposo.

- 8.3.2.4.2. Prueba de estimulación con ACTH.
- 8.3.2.4.3. Prueba de supresión con dexametasona con dosis baja.
- 8.3.2.4.4. Determinación de ACTH plasmático.
- 8.3.2.4.5. Prueba de supresión con dosis altas de dexametasona.
- 8.3.2.4.6. Pruebas combinadas de supresión con dexametasona y estimulación con ACTH.

9. Síndrome de Addison (hipoadrenocorticismo).

9.1 Causas.

9.1.1 Insuficiencia primaria.

9.1.2 Insuficiencia secundaria.

9.2 Prevalencia.

9.3 Patogénesis.

9.4 Diagnóstico.

9.4.1. Historia Clínica.

9.4.2. Signos.

9.4.3. Hallazgos de laboratorio

9.4.3.1. Hematológicos.

9.4.3.2. Química sérica.

9.4.3.3. Urinalisis.

9.4.3.4. Niveles de cortisol plasmático.

9.4.3.5. Concentración de ACTH endógeno.

10. Feocromocitoma.

10.1. Fisiopatología.

10.2. Diagnóstico.

10.2.1 Signos clínicos.

10.2.2 Hallazgos de laboratorio.

10.2.2.1 Citología hemática.

10.2.2.2 Química sérica.

10.2.2.3 Urinalisis.

10.2.2.4 niveles de catecolaminas.

10.2.2.5 Pruebas provocativas.

10.2.2.5.1 Pruebas que bloquean
el efecto de las
catecolaminas.

10.2.2.5.2 Pruebas que estimulan
la liberación de las
catecolaminas.

1. Introducción.

Las enfermedades de las glándulas adrenales pueden clasificarse en hipofuncionales (Enfermedad de Addison) e hiperfuncionales (síndrome de Cushing) (11,13,9). El hiperadrenocorticismo es común en perros y usualmente, es debido a una hiperplasia fascicular producido por un adenoma pituitario y en menor proporción por un tumor adrenal o factores iatrogénicos (29,42,46).

El hipoadrenocorticismo es una enfermedad producida por una deficiencia de aldosterona y cortisol causada por una atrofia idiopática y menos frecuentemente por lesiones granulomatosas, idiopática o causada por una lesión en la pituitaria (39).

En perros es rara la presencia de un tumor de la médula adrenal (Feocromocitoma) que produce cantidades excesivas de catecolaminas (68,13,65).

La historia clínica, examen físico y los hallazgos de laboratorio interpretados ayudan a diagnosticar trastornos adrenales, a emitir un pronóstico y evaluar el tratamiento. La finalidad del presente trabajo es la de presentar información actualizada, en español, analizada y discutida acerca del diagnóstico de laboratorio de trastornos adrenales.

2. Organogenesis.

Las glándulas adrenales de los mamíferos consisten de dos partes distintas (corteza y médula) que difieren en morfología, función y origen. La corteza adrenal se desarrolla a partir del epitelio celómico de origen mesodérmico. El tejido cromafín y células del ganglio simpático de la médula adrenal se derivan de la cresta neural del ectodermo. Es al final del desarrollo fetal que sucede la relación entre los dos primordios. En los mamíferos la capsula rodea a la médula como una capsula (1).

3. Anatomía.

Las glándulas son bilobuladas y aplanadas. Estas se encuentran localizadas en la parte craneal y medial de los riñones a cada lado de la columna vertebral. La glándula adrenal izquierda está localizada más caudalmente y tiene una constricción central. La derecha tiene una forma de cona y se encuentra entre la superficie medial del polo craneal del riñón derecho y a un lado de la vena cava. Las glándulas se encuentran rodeadas de tejido fibroso y grasa. La corteza y médula se diferencian por su color y consistencia. La corteza es firme y tiene un color amarillo y la médula rodeada por la corteza es blanda y de color café. Las glándulas adrenales están muy vascularizadas, éstas reciben ramas de las arterias: aorta, frónica, renal y lumbar. Las arterias de un plexo vascular capsular surten a la glándula adrenal con ramas separadas para la corteza y médula. Una

red capilar se forma en las columnas de la corteza adrenal y termina en el árbol venoso de la periferia de la médula. Las grandes ramas del árbol venoso terminan en la vena adrenal (1,8,25).

4. Histología.

La corteza adrenal se subdivide en tres zonas:

(a) glomerulosa (arcuata) constituida de columnas celulares con una agrupación sigmoide cercana a la cápsula. Esta zona produce principalmente mineralocorticoides. (b) fascicular formada por cordones anastomosantes separados por numerosos capilares. Esta zona produce principalmente glucocorticoides, y (c). La reticular constituida por pequeños grupos de células rodeados de capilares. Esta delgada capa está de secreta esteroides sexuales y cortisol (25,42,).

5. Fisiología.

5.1 Mineralocorticoides.

El principal mineralocorticoide es la aldosterona. Una disminución en la presión sanguínea es el principal estímulo para su liberación. En cada nefron existe un grupo de células cercanas a la arteriola aferente (aparato yuxtaglomerular) sensibles a cambios en la presión sanguínea y pO_2 . Una hipovolemia reduce la perfusión renal y estimula la liberación de renina por el aparato yuxtaglomerular. La hormona activa el angiotensinógeno hepático liberandose angiotensina I que es convertida en angiotensina II un

potente vasoconstrictor y estimulante de la secreción de aldosterona por la zona glomerulosa. La aldosterona causa la reabsorción de sodio y excreción de potasio, amonio y magnesio por el tubulo renal (12,36,41,42).

5.2 Glucocorticoides.

El cortisol es el principal glucocorticoide adrenal, su nivel plasmático elevado actúa como un regulador de retroalimentación negativa en el eje hipotalámico-pituitario-adrenocortical (HPA) para reducir la secreción de hormona adrenocorticotropa (ACTH) y factor liberador de corticotropina (CRF) (2,7).

Los glucocorticoides tienen efectos sobre: el metabolismo de carbohidratos, proteínas, grasas, minerales, agua, electrolitos, función renal, sistema hematológico, inflamación, inmunosupresión, alergia y resistencia al estrés (42).

5.2.1. Metabolismo de carbohidratos.

Los glucocorticoides tienen efectos antiinsulínicos, impiden la utilización de glucosa y son gluconeogénicos, por tanto, promueven el almacenamiento de glucógeno, la producción de glucosa y la hiperglucemia. Esto puede causar diabetes mellitus (32,41,48).

5.2.2. Metabolismo de proteínas.

Tienen efectos antianabólicos (reducen la síntesis,) y catabólicos (aumentan la degradación) proteica.

excepto en el hígado, esto es debido a la pérdida de nitrógeno y aminoácidos y a una mayor gluconeogénesis (66).

5.2.3. Metabolismo de las grasas.

Los glucocorticoides son necesarios para la absorción de grasas. Son esenciales para la movilización de ácidos grasos libres (AGL) de los tejidos periféricos. Mobilizan y redistribuyen la grasa a la cara y cuello (42).

5.2.4. Metabolismo de los minerales.

Aumentan la absorción de matriz ósea y causan hipercalcemia. También pueden causar calcificación de tejidos blandos (12,66).

5.2.5. Metabolismo del agua y electrolitos.

Producen una ligera retención de sodio, excreción de potasio y alcalosis (42).

5.2.6. Función renal.

Aumentan la filtración glomerular y causan diuresis o poliuria (42).

5.2.7. Efectos hematológicos.

5.2.7.1. Leucocitosis.

Es debida en parte a una menor diapedesis y posiblemente a la movilización de células del almacén medular a la sangre periférica (66).

5.2.7.2. Eosinopenia.

La eosinopenia causada por un efecto inmediato de los glucocorticoides es debida a su acción antihistamínica. Cuando los niveles de histamina disminuyen

los eosinófilos en la sangre desaparecen rápidamente debido a su corta vida en su circulación (66).

5.2.7.3 Linfopenia.

Un incremento de glucocorticoides causa una lisis inmediata de linfocitos. El aumento prolongado de éstos inhibe la linfopoyesis (41).

5.2.7.4 Eritrocitos.

Los glucocorticoides aumentan la eritropoyesis. Esto posiblemente es debido a que los tejidos sufren alteraciones en el metabolismo y requieren mas oxígeno (42).

5.2.8 Antiinflamatorios.

5.2.8.1 Reduce la permeabilidad capilar y la pérdida de líquidos.

5.2.8.2 Impiden la vasodilatación reduciendo la liberación de histamina y cininas que son vasodilatadores y aumentando el efecto vasoconstrictor de la epinefrina.

5.2.8.3. Un ligero incremento de glucocorticoides aumenta la fagocitosis, pero un exceso la suprime Capen et al (8).

5.2.9 Reparación.

Los glucocorticoides suprimen la síntesis de colágeno. También pueden causar la disolución de tejido fibroso (8,41).

5.2.10. Efectos inmunosupresivos.

Causan lisis de células plasmáticas y linfocitos y disminuyen la mitosis en los ganglios linfáticos con una reducción en la producción de anticuerpos. Esto es seguido por una mayor susceptibilidad a la infección (66).

5.2.11 Efectos antialérgicos.

Impiden la liberación de histamina de los basófilos o mastocitos. La histamina causa vasodilatación, eczema sanguínea y salida de líquidos en el tejido circundante (42,50).

5.2.12 Efecto en la resistencia al estrés.

Los estímulos estresantes causan la liberación de CRF que a su vez causa la secreción de ACTH por la pituitaria anterior. La ACTH estimula a la zona fascicular y reticular para que secreten glucocorticoides (7,35).

El mecanismo por el cual aumenta la defensa al estrés es desconocido. Probablemente es a través de su efecto cardiovascular. El cortisol aumenta la fuerza y frecuencia cardíaca. En procesos crónicos la glándula adrenal puede atrofiarse y ocasionar signos de hipoadrenalismo.

5.2.13 Efecto del cortisol sobre la función endocrina.

5.2.13.1 Síntesis de catecolaminas.

La conversión de norpinefrina a epinefrina requiere de la enzima feniletanolamina-N-metil-transferasa. Aparentemente esta enzima requiere de altas concentraciones de glucocorticoides para su actividad (1,42).

S.2.13.2 Función tiroidea.

Los niveles altos de glucocorticoides causan una reducción de T4 y T3. Esto probablemente es debido a una inhibición de la secreción de hormona estimulante de la tirotrópina (42), una reducción en la cantidad de globulina conjugadora de tiroxina y de la conversión periférica de T4 a T3 (1). Es posible que los glucocorticoides también tengan un efecto directo sobre la glándula tiroidea (10,33,45).

S.2.13.3 Función gonadal .

Los glucocorticoides reducen los niveles de testosterona, esto posiblemente es debido a la inhibición de la liberación de hormona luteinizante (LH) y hormona foliculo estimulante (FSH) (1). Existe evidencia de que los glucocorticoides inhiben directamente la función testicular u ovárica (36,58).

S.2.13.4 Función pancreática endocrina.

Los glucocorticoides en exceso producen una tolerancia a la glucosa anormal y resistencia a la insulina. Esto se caracteriza por una menor capacidad de la insulina para disminuir la salida de glucosa hepática (44). Estos también actúan en concierto con glucagón y epinefrina para potenciar la salida de glucosa hepática (15). Se desconoce la naturaleza exacta de la causa de la resistencia a la insulina, es posible que los glucocorticoides interfieran con la conjugación de la insulina con los receptores en las

células blanco (53) o que existan alteraciones postreceptores (23,25,30).

5.2.13.5 Hormonas calcémicas y huesos.

El exceso de glucocorticoides se asocia con osteopenia caracterizada por una menor formación y mayor reabsorción ósea. La reducción de la formación ósea posiblemente es debido al efecto tóxico directo de los glucocorticoides sobre los osteoblastos (44) mientras que la reabsorción ósea puede ser debida a un incremento de la hormona paratiroidea (1). Además, los glucocorticoides interfieren en la formación o metabolismo de la vitamina D (44).

5.2.13.6 Hormonas del crecimiento, prolactina y antidiurética.

Los glucocorticoides inhiben la liberación de la mayoría de hormonas pituitarias. Se conoce bien el efecto inhibitorio de los efectos de la hormona del crecimiento (44). Esto posiblemente es debido a un efecto tóxico directo sobre los tejidos en crecimiento (31). La secreción de prolactina disminuye por efecto de los glucocorticoides (16). La prolactina está involucrada en el desarrollo de las glándulas mamarias, formación de leche y lactación y comportamiento materno (29,70).

6. Esteroides sexuales

La zona reticular produce principalmente hormonas sexuales y cortisol que en condiciones fisiológicas solo se liberan en pequeñas cantidades (36,58).

6.1 Excreción

Los glucocorticoides y aldosterona, junto con sus metabolitos inactivos son secretados por el hígado y riñones. Los esteroides activos plasmáticos son transportados por proteínas al hígado en donde son inactivados por conversión a derivados tetrahydro y posteriormente a 17-cetosteroides, cortisol o cortolones. Los esteroides activos e inactivos son conjugados con ácido glucurónico o sulfúrico y excretados en la bilis. Algunos de ellos pasan a la sangre y son excretados en la orina (41,42).

7. Hormonas de la médula adrenal.

7.1 Sitios de producción.

La médula adrenal es el principal sitio de producción de catecolaminas (epinefrina y norepinefrina). No parece haber una hormona trófica involucrada (22).

7.2 Control.

El control de la médula adrenal es principalmente neural, ésta es influenciada por el hipotálamo que recibe estímulos de la corteza cerebral y tractos ascendentes de la médula espinal.

La inervación de la médula es a través de ramas de los nervios espinales T10 a T13 (29,42).

7.3 Acciones.

Las hormonas de la médula adrenal aumentan la actividad del músculo esquelético y miocardio. También movilizan glucosa y ácidos grasos al hígado, haciendolos disponibles para la producción de energía. La función de la epinefrina y norepinefrina difiere cuantitativamente. La norepinefrina tiene una mayor efecto vasoconstrictor y eleva más la presión sanguínea que la epinefrina. Las catecolaminas también tienen efectos lipolíticos, y en el metabolismo del agua y electrolitos (22).

7.3.1. Glucogenolisis.

La epinefrina causa hiperglucemia aumentando la glucogenolisis. Esto lo logra, activando una fosforilasa a través de la enzima adenilciclase (41,65,66).

7.3.2. Lipolisis.

La epinefrina y norepinefrina tienen semejante acción lipolítica. Estas causan un incremento considerable en los ácidos grasos libres plasmáticos. Esta lipolisis probablemente es mediada a través de la enzima adenilciclase (66).

7.3.3. Electrolitos.

La epinefrina causa un incremento del magnesio plasmático (66)

7.3.4. Cambios hematológicos.

7.3.4.1 Epinefrina.

La epinefrina causa un aumento de eritrocitos en la sangre. Esto se puede deber a una contracción esplénica y a intercambio de agua del compartimiento intravascular al extravascular (66).

7.3.4.2. Leucocitos.

La epinefrina causa una eosinopenia de causa desconocida (65,66).

7.3.5. Metabolismo del agua.

Las catecolaminas aumentan la excreción renal del agua; sin embargo, se requiere la acción de la vasopresina para que se realice su efecto máximo (59).

7. 4 Excreción.

La epinefrina y norepinefrina son degradados a metanefrina y normetanefrina. Estas son convertidas a ácido manilmandélico que es excretado por la orina o conjugado en el hígado y excretado por la bilis y orina (59).

B. Hiperadrenocorticismo (Síndrome de Cushing).

8.1 Causas.

El síndrome de Cushing espontáneo es causado por la producción excesiva de cortisol por la corteza adrenal (14,62). En la mayoría de los casos es el resultado de una secreción excesiva de ACTH por una neoplasia pituitaria que produce una hiperplasia adrenocortical bilateral de la corteza adrenal o por tumores unilaterales de la corteza

adrenal que secretan una cantidad excesiva de cortisol independientemente del control de ACTH (23,29). Además existe el hiperadrenocorticismo iatrogénico, un síndrome inducido por la administración prolongada de dosis farmacológicas de glucocorticoides.

8.1.1 Hiperadrenocorticismo pituitario dependiente (HPD).

En 85 a 90 por ciento de los perros con hiperadrenocorticismo espontáneo la causa subyacente de los niveles elevados de cortisol es la excesiva secreción de ACTH por neoplasias de la glándula pituitaria lo que resulta en una hiperplasia adrenocortical (34,56). La prevalencia de tumores pituitarios en perros con HPD varía del 20 al 100 por ciento; aun cuando los adenomas del pars distalis son más comunes, aproximadamente el 30 por ciento de los perros tienen tumores que se originan en la pars intermedia (46,56).

Aún cuando en la mayoría de perros con HPD se puede demostrar patología pituitaria (hiperplasia, adenoma) con una microdissección cuidadosa, se desconoce la causa primaria del trastorno. También se ha propuesto una anomalía pituitaria primaria (adenoma secretor de ACTH) y un trastorno del sistema nervioso central por estimulación excesiva de los corticotropos de factor liberador de corticotropina (CRF) u otros factores hipotalámicos (56). Aún cuando la prevalencia de adenomas pituitarios alta

sugiere una causa pituitaria primaria, la hiperplasia de corticotropos encontradas en otros perros indica una estimulación hipotalámica de los corticotropos pituitarios. Aún en perros con adenomas pituitarios es posible que el tumor sea secundario a un estímulo prolongado de los corticotropos por el sistema nervioso central. Sin embargo, es difícil determinar como los trastornos del sistema nervioso central puedan ocasionar tumores de la pars distalis o de pars intermedia, ya que la regulación de ambos lobulos es diferente; la pars distalis esta desprovista de inervación y es controlada por factores hipotalámicos (CRF) que llegan a ella vía los vasos hipofisarios portales, mientras que la pars intermedia avascular es inervada por fibras dopaminérgicas y serotoninérgicas del cerebro (56,62).

8.1.2 Neoplasia adrenocortical.

En el 10 a 15 por ciento de los perros con hiperadrenocorticismos espontáneos son tumores benignos y malignos de la corteza adrenal los responsables de la producción excesiva de cortisol (62). Las glándulas adrenales derecha e izquierda son afectados con la misma frecuencia (56). Los tumores adrenocorticales bilaterales son extremadamente raros.

Los tumores adrenocorticales generalmente secretan cortisol sin el control endógeno de la ACTH. La producción excesiva de cortisol por esos tumores suprime la secreción de ACTH por la glándula pituitaria a través de una retroalimentación

negativa . Las concentraciones bajas o no detectables de ACTH circulante en perros con tumores adrenocorticales resulta en atrofia del tejido adrenocortical normal en la glándula adrenal contralateral (14,23).

8.1.3 Tumores adrenocorticales e hiperadrenocorticismo pituitaria-dependiente coexistentes (49).

En raras ocasiones coexiste un tumor pituitario secretor de ACTH con un tumor adrenocortical funcional (24,71). Estos perros pueden mostrar grados variables de dependencia pituitaria y autonomía adrenocortical con concentraciones bajas normales o altas de ACTH y resistencia variable a la supresión de cortisol después de la administración de una dosis alta de dexametasona. Aún cuando la patogénesis es desconocida, es posible que en algunos casos el tumor se desarrolle como consecuencia de un estímulo prolongado con ACTH. Sin embargo, la gran mayoría de tumores adrenales parece desarrollarse espontáneamente y no se acompañan de tumores pituitarios secretores de ACTH o hiperplasia adrenocortical contralateral. Se debe sospechar de la presencia de una hiperplasia adrenocortical-dependiente y un tumor adrenal coexistente en cualquier perro con un tumor adrenal unilateral y una glándula contralateral no atrofiada.

B.1.4 Síndrome de ACTH ectópica (11,23).

No se ha comunicado el síndrome de secreción ectópica de ACTH; sin embargo, es posible que éste puede suceder (56,59).

B.2 Prevalencia.

La prevalencia de adenoma y carcinoma en perros con tumores adrenocorticales funcionales es aproximadamente equivalente (56). El hiperadrenocorticismismo canino espontáneo usualmente se desarrolla en animales de edad media y viejos (>6 años); sin embargo, la HPD puede suceder en animales hasta de 1 año de edad (67). El HPD es más común en poodles, salchichas y boxers pero puede afectar animales de cualquier otra raza. Generalmente los perros de razas grandes son más afectadas por tumores adrenales funcionales que los de miniatura. Ambos sexos son afectados igual con HPD; sin embargo, el 70 a 75 por ciento de los perros con tumores adrenales son hembras (17).

B.3 Diagnóstico.

B.3.1 Signos clínicos.

En el cuadro 1 aparecen los signos más comunes de perros con hiperadrenocorticismismo espontáneo. Debido al efecto multisistémico del exceso de cortisol por tiempo prolongado los perros con hiperadrenocorticismismo desarrollan signos que reflejan disfunción en muchos órganos. Sin embargo, en general predominan los signos de poliuria, letargo y pérdida de peso. Además del exceso de

cortisol los efectos compresivos de los tumores hipofisarios o adrenales pueden contribuir a los signos observados en algunos animales con hiperadrenocorticismo.

Las manifestaciones clínicas de hiperadrenocorticismo pueden ser de leves a severas y éstos pueden ser modificados por la duración y etiología del trastorno.

El curso del hiperadrenocorticismo generalmente es incidioso y lentamente progresivo; en una minoría de casos con la enfermedad leve los signos pueden ser intermitentes con periodos de remisión y relapso (17). Sin embargo, otros perros, especialmente aquellos con carcinoma adrenocortical pueden tener una presentación repentina y una rápida progresión de la enfermedad, éstos perros generalmente no desarrollan los signos dermatológicos presentes en el hiperadrenocorticismo crónico.

8.3.1.1 Apariencia general.

La mayoría de perros con hiperadrenocorticismo tienen un abdomen penduloso y varios grados de alopecia. Aproximadamente la mitad de los perros son obesos, aún aquellos perros que no ganan peso, la redistribución de la grasa de las extremidades al abdomen contribuye a la distensión abdominal, esto tiende a exagerar la ganancia de peso (51).

8.3.1.2 Sistema renal.

La poliuria y polidipsia son los signos más frecuentes en perros con hiperadrenocorticismo. Sin

embargo, más del 15 por ciento de los animales no muestran poliuria o polidipsia. Aún cuando se desconoce la causa exacta de éstos signos, es posible que los glucocorticoides inhiban la secreción o acción de la hormona antidiurética (ADH), lo que resulta en poliuria con polidipsia secundaria (56).

8.3.1.3 Sistema gastrointestinal.

Un mayor apetito e ingestión de comida son signos comunes en el hiperadrenocorticismismo y parecen ser el resultado directo de los efectos de los glucocorticoides sobre el centro del apetito. En raras ocasiones la condición causa anorexia y diarrea; no se conoce la patogénesis de éstos signos. La hepatomegalia es un signo común en la condición y se caracteriza histológicamente por vacuolización centrolobulillar y acumulación perivascular de glucógeno dentro de los hepatocitos (56).

8.3.1.4 Piel.

Los cambios más comunes en la piel son: alopecia bilateral simétrica, piel delgada, impactación folicular (comedones), hiperpigmentación y calcinosis cutis. Aproximadamente la mitad de los perros tienen áreas con alopecia completa; el resto sólo tiene una ligera pérdida de pelo. Los comedones y calcinosis cutis se observan con más frecuencia en las áreas abdominal, inguinal, línea media dorsal y cuello. La hiperpigmentación es más focal que difusa.

Después de un ligero trauma aparecen contusiones. Las heridas sanan lentamente y en ocasiones se abren (52,57).

8.3.1.5 Sistema neuromuscular.

El trastorno más común es el letargo, observado en aproximadamente dos tercios de los casos. La debilidad muscular usualmente se manifiesta por la incapacidad de los animales para saltar y su intolerancia al ejercicio; esto también puede ser el resultado de la pérdida muscular causada por el efecto catabólico protéico de los glucocorticoides.

En raras ocasiones los perros sufren de una miopatía (seudomiotoma) caracterizada por la persistencia de una contracción muscular activa después de cesar el esfuerzo voluntario. Los perros caminan con rigidez. La patogénesis de la miotoma es desconocida (20).

Ocasionalmente los animales desarrollan una parálisis facial bilateral (nervio craneal VII), evidenciada por la incapacidad para cerrar los párpados o mover el iris. La causa de esto es desconocido.

Otros signos nerviosos raros causados por el crecimiento de tumores pituitarios que comprimen el hipotálamo incluyen: convulsiones, somnolencia, torneo, ataxia, ceguera, y síndrome de Horner (56).

8.3.1.4 Sistema reproductor.

Es común encontrar atrofia testicular y anestro en el hiperadrenocorticismo. Esto posiblemente es

debido al efecto inhibitor de los glucocorticoides sobre la FSH y LH o a la inhibición directa de la esteroidogénesis gonadal .

8.3.1.7 Sistema cardiovascular.

En los perros con síndrome de Cushing se ha comunicado una hipertensión (56). Esta posiblemente se debe a que el cortisol eleva la cantidad de sustrato de la renina, sobre la cual actúa para liberar angiotensinógeno (17). Esta elevación de la presión sanguínea puede contribuir en la producción en una hipertrofia ventricular izquierda e insuficiencia cardíaca congestiva presente en algunos perros con la condición.

Un tromboembolismo ha sido comunicado en perros con el síndrome, la causa se desconoce; sin embargo, se han encontrado varios factores de coagulación elevados que pudieran contribuir al estado de hipercoagulabilidad (17).

8.3.1.8. Sistema respiratorio.

Aproximadamente un tercio de los perros con hiperadrenocorticismo muestran jadeo en reposo. Algunos de ellos desarrollan una disnea severa resultante de una insuficiencia cardíaca congestiva o trombosis pulmonar (29,43).

**Cuadro 1. Signos clínicos en 300 perros con
hiperadrenocorticismo.**

SIGNOS	PORCENTAJE.
Poliuria-polidipsia	82
Abdomen penduloso	67
Hepatomegalia	67
Pérdida de peso	63
Letargo	62
Polifagia	57
Debilidad muscular	57
Anestro (69 hembras)	54
Obesidad	47
Atrofia muscular	35
Comedones	34
Jadeo	31
Atrofia testicular (128 machos)	29
Hiperpigmentación	23
Calcinosis cutis	8
Parálisis del nervio facial	7

8.3.2 Hallazgos de laboratorio.

8.3.2.1 Citología hemática.

El hemograma puede mostrar una leucocitosis, eosinopenia y linfopenia. El hallazgo más común es una eosinopenia. Los perros con hiperadrenocorticismismo frecuentemente tienen valores altos de hematocrito y eritrocitos (65).

8.3.2.2 Química sérica.

Las anomalías más comunes en el hiperadrenocorticismismo son: una elevación de la fosfatasa alcalina (debida a la inducción de una isoenzima hepática) (44). Otros hallazgos incluyen una hipercolesterolemia de leve a severa, mayor actividad de la enzima alanina amino transferasa (ALT), niveles altos de glucosa y CO₂. Los electrolitos séricos (sodio, potasio y calcio) se encuentran generalmente dentro de los límites estándar. Ocasionalmente se encuentra una hipernatremia e hipocalcemia. En un tercio de los perros con el síndrome hay una hipofosfatemia que parece ser causada por un incremento de la excreción urinaria.

8.3.2.3 Urinalisis.

En perros con una notable poliuria y polidipsia la gravedad específica urinaria es muy baja (<1.010). Sin embargo, éstos animales son capaces de concentrar la orina cuando son privados de agua. Una

bacteriuria y hematuria compatibles con infección son comunes en los perros con hiperadrenocorticismismo.

8.3.2.4 Pruebas de función adrenal.

Una vez que se sospecha de hiperadrenocorticismismo con base en la historia clínica, hallazgos de laboratorio y radiografías, es necesario hacer pruebas de laboratorio que nos permitan confirmar o excluir el diagnóstico de hiperadrenocorticismismo. Una vez que el diagnóstico es confirmado es necesaria una segunda etapa que nos permita diferenciar entre un hiperadrenocorticismismo pituitaria-dependiente de aquel causado por un tumor adrenal.

8.3.2.4.1 Concentraciones plasmáticas de cortisol en reposo.

Los valores únicos de cortisol en reposo tienen poco valor diagnóstico para diferenciar entre animales normales y aquellos con hiperadrenocorticismismo. Esto es debido a que aproximadamente en la mitad de los casos de hiperadrenocorticismismo los valores de cortisol de muestras obtenidas al azar se encuentran dentro de los límites normales (44,65).

En los perros normales o con hiperadrenocorticismismo los valores de cortisol pueden variar durante el día (variaciones circadianas) con frecuentes fluctuaciones. Los valores pueden alcanzar niveles hasta 6 veces mayores que los niveles más bajos. Los valores de perros normales pueden

ser similares a los que tienen hiperadrenocorticismismo (40,44).

B.3.2.4.2 Prueba de estimulación con ACTH.

Esta es una prueba util para diagnosticar un hiperadrenocorticismismo (13). En uno de los metodos para realizar la prueba se obtienen muestras de plasma para determinar el cortisol antes y dos horas despues de la aplicacion de ACTH gel (20 unidades) (26). Con este regimen el incremento maximo de cortisol sucede a las dos horas posadministracion de la ACTH; los niveles de cortisol regresan a los niveles basales dentro de las diez horas primeras horas pos inyección.

Las concentraciones de cortisol pos ACTH en los perros normales aumenta al menos dos o tres veces arriba de los niveles basales . Un diagnostico de hiperadrenocorticismismo se realiza cuando los niveles de cortisol pos ACTH son superiores a los normales.

Aproximadamente un 85 por ciento de los perros con HPD y mas de la mitad de los perros con tumores adrenocorticales tienen una respuesta excesiva a la estimulación con ACTH (26,65). Los perros con carcinomas adrenales tienen una mayor respuesta que aquellos con adenomas. Si se sospecha clinicamente de hiperadrenocorticismismo, el diagnostico no debe excluirse con base en la prueba de estimulación con ACTH , debido a que algunos perros con tumores adrenales responden normalmente a la prueba. La prueba tampoco puede

distinguir confiablemente entre HPD y aquella causada por tumores adrenales; la mayoría de perros con HPD y aproximadamente la mitad de perros con tumores adrenocorticales tienen una respuesta exagerada.

8.3.2.4.3 Prueba de supresión con dosis baja de dexametasona.

Es una prueba excelente para diagnosticar el hiperadrenocorticismo canino. En los perros normales la secreción de ACTH es regulada por el sistema nervioso central. Los neurotransmisores, tales como serotonina, dopamina y norepinefrina estimulan al hipotálamo para que produzca factor liberador de corticotropina (CRF) el cual viaja a la pars distalis de la hipófisis vía sistema portal hipofisiario y estimula la secreción de ACTH. La pars intermedia de la hipófisis también secreta ACTH; sin embargo, esta zona a diferencia de la pars distalis es avascular y controlada por fibras serotoninérgicas y dopaminérgicas provenientes del cerebro (44). La ACTH de la pituitaria es el principal regulador de la secreción de cortisol. Normalmente al incrementarse el cortisol plasmático disminuye la secreción de ACTH y al disminuir la secreción de ACTH disminuye la producción de cortisol. Análogos sintéticos del cortisol, tales como la dexametasona inhiben también la secreción de ACTH a través de una retroalimentación negativa.

La prueba de supresión con dosis baja de dexametasona incluye la determinación basal de cortisol en la mañana seguido de la administración de dexametasona (0.015 mg/kg de peso corporal por vía intramuscular y la obtención de muestras adicionales de plasma a las 2,4,6, y 8 horas después de la inyección. Otros investigadores han recomendado un protocolo similar pero usando menores dosis de dexametasona (0.01 mg/kg de peso corporal por vía intravenosa) (44). En cualquiera de las dos pruebas las muestras obtenidas a las 6 y 8 horas pos administración de la dexametasona son las más importantes para la interpretación.

En perros normales la dosis baja de dexametasona suprime los niveles de cortisol a niveles < de 1.0 µg /dl a las 8 horas de prueba, mientras que los perros con HPD son resistentes a la supresión con esa dosis. En la mayoría de perros con tumores adrenales no sucede una supresión del cortisol. En un pequeño número de perros con una HPD temprana se puede observar una supresión del cortisol (54).

8.3.2.4.4 Determinación de ACTH plasmático.

La medición de los niveles de ACTH plasmático endógeno es muy útil para determinar las causas de hiperadrenocorticismo. Las concentraciones de ACTH plasmático son normales a elevadas en animales con HPD y bajas en animales con tumores adrenocorticales (7,26,65).

Las determinaciones de un solo nivel de ACTH no son útiles para detectar hiperadrenocorticismismo debido a que los valores de animales normales y los de hiperadrenocorticismismo se sobreponen. Los valores indetectables de ACTH en perros con tumores adrenales refleja un control de retroalimentación negativa normal de la secreción de ACTH. La dificultad para determinar los niveles de ACTH impiden su uso rutinario (26).

8.3.2.4.5 Prueba de supresión con dosis altas de dexametasona.

Esta prueba es útil para determinar la causa de hiperadrenocorticismismo. La dosis baja de dexametasona discutida anteriormente sirve como prueba de tamizado para detectar hiperadrenocorticismismo. En perros con HPD las dosis altas de dexametasona suprimen la secreción de cortisol. Sin embargo, en perros con tumores adrenales funcionales ninguna dosis de dexametasona suprime los niveles de cortisol (4).

La prueba usualmente requiere la colección de plasma para determinar los niveles de cortisol antes y a las 2, 4, 6 y 8 horas pos administración de dexametasona (1mg/kg de peso corporal por vía intravenosa o intramuscular) (37,44). La supresión de la concentración de cortisol $< 1.5 \mu\text{g/dL}$ es diagnóstica de HPD y valores $> 1.5 \mu\text{g/dL}$ indican un tumor adrenal (7).

8.3.2.4.6 Pruebas combinadas de supresión con dexametasona y estimulación con ACTH.

Estas pruebas combinadas se han sugerido para evaluar la función pituitaria-adrenocortical en perros sospechosos de hiperadrenocorticismismo.

En la prueba se toma una muestra de plasma para determinar el cortisol basal y a las 2 a 4 horas pos administración de dexametasona (0.1 mg/kg de peso corporal por via intravenosa, posteriormente se le inyecta una preparación de ACTH y se mide el cortisol 1 a 2 horas después (7,44). Idealmente la prueba debería permitir el diagnóstico de hiperadrenocorticismismo (basado en una respuesta exagerada de cortisol a la administración de ACTH) y diferenciar HPD de tumores adrenales (basada en el grado de supresión de cortisol después de la administración de una dosis alta de dexametasona). Desafortunadamente las pruebas no son diagnosticas o los resultados son ambiguos en muchos de los casos (44). En aproximadamente 15 por ciento de los perros con HPD la respuesta a la inyección de ACTH es normal y la supresión del cortisol después de la administración de dosis alta de dexametasona es notable. Además la dexametasona puede aumentar o educir la respuesta adrenocortical a la ACTH dependiendo del intervalo entre la inyección de dexametasona y la de ACTH.

9. Síndrome de Addison (Hipopadrenocorticismo).

El hipoadrenocorticismo (enfermedad de Addison) es una enfermedad causada por la deficiente producción adrenal de glucocorticoides y/o mineralocorticoides (insuficiencia primaria) o de ACTH pituitaria (insuficiencia secundaria) (72).

9.1. Causas.

9.1.1 Hipoadrenocorticismo primario.

La insuficiencia adrenal adrenocortical puede ser de origen idiopático, (principal causa de atrofia adrenal en el perro), por autoinmunidad, lesiones granulomatosas (histoplasmosis, blastomicosis, tuberculosis) y iatrogénica (administración de o, p'-DDD) (19,21).

9.1.2 Hipoadrenocorticismo secundario.

La insuficiencia adrenocortical debida a una menor secreción de ACTH por la glandula pituitaria con atrofia subsecuente de las zonas fascicular y reticular y menor producción de glucocorticoides es usualmente causada por la administración de dosis farmacológicas de corticosteroides que pueden causar una severa supresión del eje pituitario-adrenal (44) . En esos perros los signos de insuficiencia adrenal pueden suceder después de dejar de administrar los glucocorticoides. Ocasionalmente se produce menos cantidad de ACTH como resultado de una lesión destructiva de la glandula pituitaria o del hipotálamo (Ejemplo, neoplasia, inflamación o trauma) (19,21).

9.2 Prevalencia.

El hipoadrenocorticismo es más común en perros de edad media (pero puede suceder en perros tan jóvenes como de 4 meses o tan viejos como de 12 años de edad) que en gatos. Parece no existir una predilección de raza. Sin embargo, es más común en las hembras (63).

9.3 Patogénesis.

El desarrollo de una insuficiencia adrenocortical requiere la destrucción de aproximadamente un 90 por ciento de la corteza adrenocortical. En la mayoría de los casos la destrucción es un proceso gradual. El estres provocado por diferentes condiciones (cirugía, trauma e infección) puede ocasionar el desarrollo de la condición.

La falta de aldosterona provoca la excreción de sodio y la retención de potasio. La hipercalemia puede disminuir la excitabilidad del miocardio y reducir el período refractario. La deficiencia de cortisol causa una menor gluconeogénesis, agotamiento del glucógeno hepático y una potencial hipoglucemia en ayuno (73,74).

La patogénesis de una insuficiencia adrenal secundaria es diferente al de la primaria, ya que en la primaria el defecto predominante es el la deficiencia de ACTH con una disminución de la secreción de cortisol. En éstos casos se preserva el sistema renina-angiotensina-aldosterona y las concentraciones de electrolitos permanecen normales (55).

9.4 Diagnóstico.

9.4.1 Historia clínica.

Los dueños generalmente comunican: depresión, anorexia, vómito, diarrea, pérdida de peso y debilidad. Uno de los puntos importantes en la historia es la descripción de una enfermedad "episódica"

9.4.2 Signos.

Los signos incluyen: depresión, letargo y debilidad. En algunos animales se observa deshidratación, bradicardia, pulso femoral débil, hipotermia, melena. Desafortunadamente éstos signos pueden presentarse en otros problemas médicos (6,55).

9.4.3 Hallazgos de laboratorio.

9.4.3.1 Hematológicos.

En aproximadamente un tercio de los casos se encuentra una anemia normocítica normocrómica arregenerativ. La hemoconcentración debida a deshidratación puede enmascarar la anemia.

En animales que presenten los signos antes descritos y que se encuentre una eosinofilia y linfocitosis se debe sospechar de un hipoadrenocorticismo (65).

9.4.3.2 Química sérica.

Es común en encontrar en la enfermedad una azotemia de origen prerenal debida a una menor perfusión acompañada de una menor filtración glomerular secundaria a

hipovolemia. La rehidratación debe volver rápidamente los niveles de nitrógeno uréico sanguíneo a valores normales.

En aproximadamente un tercio de los perros con hipoadrenocorticismo se encuentra una hipercalcemia. Muchos de los signos de la enfermedad (vómito, polidipsia, poliuria) posiblemente se deben a ella (27).

Es común una acidosis leve a moderada debida a la retención de hidrógeno renal por falta de la aldosterona y una hiponatremia, hipocloremia e hipercalcemia causados por la pérdida de sodio cloro y a la menor excreción de potasio. En animales normales la relación sodio:potasio es $> 27:1$ y en perros con hipoadrenocorticismo es $< 20:1$ (55). Sin embargo, en un 10 por ciento de los perros los valores electrolíticos son normales.

En los perros con insuficiencia pituitaria (secundaria) los valores electrolíticos son normales debido a que no se afectan los niveles de aldosterona.

9.4.3.3 Urinálisis.

En animales con azotemia los valores de gravedad especifica de la orina generalmente son > 1.030 ; sin embargo, en los animales con hipoadrenocorticismo los valores son < 1.030 . Esto posiblemente es debido al agotamiento de sodio y lavado medular renal.

9.4.3.4 Niveles de cortisol plasmático.

Las mediciones de cortisol plasmático antes y después de la aplicación de ACTH exógena natural (2.2 unidades/kg de peso por vía intramuscular) o sintética (0.25 mg por vía intramuscular o intravenosa) permiten confirmar la insuficiencia adrenocortical. Para realizar la prueba se determina el cortisol antes y a los 60 minutos después de aplicar ACTH (sintética) o 120 minutos (natural). Los perros con una insuficiencia adrenal primaria o secundaria tiene niveles de cortisol basales normales o abajo de lo normal, mientras que después de la aplicación de ACTH los niveles son menores de lo normal. Esta prueba no puede distinguir entre una insuficiencia primaria y secundaria (6,55).

9.4.3.5 Concentraciones endógenas de ACTH.

Una vez que se diagnostica el hipoadrenocorticismo éste puede diferenciarse en primario o secundario midiendo los niveles de ACTH con radioprimunoanálisis (RIA). En los perros con hipoadrenocorticismo primario, la pérdida de la retroalimentación producida por el cortisol causa un incremento de los niveles de ACTH, mientras que en los animales con atrofia adrenal secundaria la secreción de ACTH estará reducida (6,27,28).

10. Feocromocitoma en el perro.

Los feocromocitomas son tumores raros en el perro y frecuentemente funcionales. Los signos clínicos son el resultado de una producción excesiva de catecolaminas e invasividad local del tumor. Frecuentemente el diagnóstico se hace en la necropsia (18).

10.1 Fisiopatología.

La fisiopatología resulta de la secreción excesiva de las catecolaminas epinefrina y norepinefrina. La síntesis de catecolaminas se lleva a cabo en el cerebro, nervios simpáticos terminales, tejido cromafínico de la médula adrenal, cuerpos para-aórticos y restos ectópicos de la cresta neural. Las células que secretan catecolaminas provienen de células originadas en la cresta neural y que secretan hormonas polipeptídicas. La síntesis de norepinefrina se inicia cuando los precursores tirosina son tomadas por las células secretoras de catecolaminas y sufren una hidroxilación enzimática para formar dihidroxifenilalanina (DOFA), la cual posteriormente es enzimáticamente transformada en dopamina. La dopamina después de ser transportada a vesículas intracelulares es transformada en norepinefrina en la médula adrenal, cuerpos para-aórticos y posiblemente el cerebro pero no en las terminales de los nervios simpáticos, la norepinefrina puede sufrir una metilación para formar epinefrina.

El principal control de la síntesis de catecolaminas es la hidroxilación de la tirosina por la enzima tirosina hidroxilasa. Los niveles citoplasmáticos de norepinefrina inhiben la actividad de la enzima tirosina hidroxilasa.

En los feocromocitomas falta el mecanismo de control normal de la producción y liberación de catecolaminas.

Las catecolaminas son degradadas por diferentes mecanismos. Pequeñas cantidades de ellas son eliminadas sin cambio por el riñón. La mayoría de ellas son degradadas por la enzima catecol-O-metil transferasa para producir normetanefrina y metanefrina. Estos productos pueden ser eliminados sin cambios por el riñón o conjugados en el hígado. La mayor parte de ellos son degradados por la enzima monoamina oxidasa en ácido vanilmandélico (64).

10.1.1 Acción.

La respuesta a las catecolaminas depende del número y tipos de receptores presente en las membranas celulares de los órganos respectivos. Los receptores de catecolaminas pueden clasificarse en alfa (1 o 2) o beta (1 o 2). Los alfa-1 (presentes en los sitios efectores posganglionares de los músculos lisos o células glandulares) y alfa-2 (presentes en las membranas presinápticas de las células del sistema nervioso autónomo). Los receptores beta-1 encontrados principalmente en el tejido cardíaco y beta-2 presentes en los músculos lisos y células glandulares.

El modo de acción de las catecolaminas epinefrina y norepinefrina están relacionados a su potencia en los receptores específicos. La epinefrina y norepinefrina son equipotentes en los receptores alfa-1 y alfa-2. Sin embargo, los receptores beta-2 son estimulados más por epinefrina y los beta-1 muestran una respuesta equipotente a ambas catecolaminas.

Los efectos farmacológicos de las catecolaminas circulantes producen la mayoría de signos en los feocromocitomas. Los tumores secretan cantidades variables de epinefrina y norepinefrina. La hipertensión es el resultado de un incremento de catecolaminas debida a una mayor resistencia periférica producida por vasoconstricción mediada por los receptores alfa-1. La activación de los receptores beta-1 causa taquiarritmias con un exceso de epinefrina circulante y ocasionalmente una diabetes que se piensa es debida a una inhibición de la insulina producida por efectos alfa adrenérgicos, glucogenólisis hepática y gluconeogénesis causada por efectos alfa y beta y resistencia beta adrenérgica a la acción periférica de la insulina (64,68).

10.2 Diagnóstico.

El diagnóstico se basa en los hallazgos en la historia clínica, examen físico y pruebas de laboratorio y colaterales (64).

10.2.1 Signos clínicos.

Los signos dependerán de la presencia física del tumor o a la cantidad excesiva de catecolaminas. Entre los signos más comunes se encuentran: hipertensión, respiratorios (jadeo, disnea y tos), debilidad o intolerancia al ejercicio, temblores, inquietud o irritabilidad, poliuria y polidipsia, anorexia, neurológicos (convulsiones, ataxia), epistaxis, cianosis, distensión abdominal, diarrea, colapso (64,69).

10.2.2 Hallazgos de laboratorio.

10.2.2.1 Citología hemática.

Debido a la reducción del volumen plasmático producido por las catecolaminas los valores de hematocrito y sólidos totales pueden estar aumentados. Algunos investigadores los creen que el hematocrito aumenta debido a la producción de una sustancia similar a la eritropoyetina por el tumor. La liberación de catecolaminas puede causar una leucocitosis.

10.2.2.2 Química sérica.

En el hombre se ha comunicado un incremento en los niveles de glucosa y ácidos grasos. Esto no se ha encontrado en perros (64,69).

10.2.2.3 Urinálisis.

En algunos casos se encuentra proteinuria y hematuria.

10.2.2.4 Niveles de catecolaminas sanguíneas o de sus metabolitos en la orina.

La determinación de catecolaminas en la sangre o de sus metabolitos en la orina permite el diagnóstico inequívoco de la condición. Sin embargo, las técnicas son difíciles de realizar y caras y esto impide su uso rutinario.

10.2.2.5 Pruebas provocativas.

Existen varias pruebas que permiten bloquear el efecto de las catecolaminas o estimular su liberación.

10.2.2.5.1 Prueba que bloquea el efecto de las catecolaminas.

La fentolamina (regitina) es un bloqueador adrenérgico que disminuye la presión sanguínea bloqueando los efectos alfa de las catecolaminas. La prueba es diagnóstica cuando la droga (0.5 a 1.5 mg) inyectada por vía intravenosa en el perro hipertenso disminuye la presión sanguínea >35 mm de Hg al menos por 4 minutos. Sin embargo, el animal debe estar hipertenso antes de que se realice la prueba. La prueba puede producir una severa hipotensión que requiera tratamiento (64,69).

10.2.2.5.2 Pruebas que estimulan la liberación de catecolaminas.

La administración de histamina (5 a 25 µg intravenosa) en perros con tensión arterial normal

causa hipertensión (> 40 mm Hg). En humanos se han comunicado casos falsos positivos y negativos. Esta prueba puede causar una crisis hipertensiva y por tanto es necesario tener disponible fentolamina para inyección intravenosa.

La tiramina es un agente simpaticomimético que causa también hipertensión en animales con feocromocitoma sin muchos de los efectos colaterales de la histamina (68).

11. Literatura citada.

1. Baxter, J. D., and Tyrrell, J. B.: The adrenal cortex. In Felig, P., Baxter, J. D., and Broadus, A. E. et al Ed.: Endocrinology and Metabolism. , Hill Book Company, New York, 1981.

2. Benker, G., Manclenberg, K., Hamburger, B. and Reinwein, D.: Effects of growth hormone release-inhibiting hormone and bromocriptine in states of abnormal pituitary-adrenal function. Clin. Endocr. 5: 187-190 (1976).

3. Berenyi, M. R.: ACTH producing pheochromocytoma. Arch. Pathol. Lab. Med., 101: 32 (1977).

4. Bertagna C., and Orth D. N.: Clinical and laboratory findings and results of therapy in 58 patients with adrenocortical tumors admitted to a single medical center. Am. J. Med. 71: 855-856 (1978).

5. Besser, G. M., Jeffcoate, W. J. and Tomkin, S.: The use of metyrapone and bromocriptine in the control of Cushing's syndrome. Abstract Wth. Int. Congr of Endocrinology, Hamburg (1976).

6. Bledsoe, T.: Addison disease. In The principles and practice of Medicine, Harvey, A. M., Johns, R. J., Owens, A. H. and Ross, R. S. Ed. Appleton-Century Crafts, New York, 1976.

7. Bratusch, M. P. , Vierhapper, H. and Wildhausl, W.: Acute suppressive effect of ACTH- induced cortisol secretion

on serum prolactin levels in healthy man. Acta Endocrinol. 99: 352-356 (1982).

8. Capen, C.C., and Martin, S. L.: Endocrine disorders. In Ettinger, S.J. Ed.: Textbook of Veterinary Internal Medicine, W.B. Saunders. Co, Philadelphia (1981).

9. Capen, C. C., Martin, S. L. and Koestner, A.: Neoplasms of the adenohypophysis of dogs. A clinical and pathologic study. Pathol. Vet. 315-316 (1981).

10. Chopra, I.J., Williams, D.E. and Orgiazzi, J.: Opposite effects of dexamethasone on serum concentrations of 3, 3,5-triiodothyronine (T₃). J. Clin. Endocrinol. Metab. 41: 911-920 (1975).

11. Cohen, S.J. and Knieser, M.: Hiperadrenocorticism in a dog with adrenal and pituitary neoplasia. J. Am. Anim. Hosp. Assoc., 16: 259-262 (1980).

12. Coffman, J.: Adrenocortical pathophysiology and consideration of sodium, potassium and chloride. The Vet. Med. Small. Anim. Clin., 75: 271-275 (1980).

13. Coles, E. H.: Veterinary clinical pathology. Saunders. Co, Philadelphia, 1980.

14. Croughs, R.J., Rijnberk, A. and Meijer, J.C.: The pathogenesis of pituitary dependant Cushing's syndrome. Neth. J. med., 22: 80-83 (1979).

15. Croughs, R. J., Timmermans, H., Vengerhoeds, A. C.: Insulin stimulation test in pituitary dependent Cushing's

syndrome after complete adrenalectomy. Acta endocrinol, 86:
578-582 (1977).

16. Cryer, P. E.: Diagnostic Endocrinology, University
Press, London, Oxford, 1976.

17. Danny, W. S.: Hyperadrenocorticism. Vet. Clin. of
North Am: Small Anim. Pract., 9: 3-28 (1979).

18. David, C. T. and Steven, L. W.: Pheochromocytoma
in the dog. The Vet. Clin. of North. Am: Small. Anim.
Pract., 14: 767-781 (1984).

19. Di Bartolo, S.P.: Canine hypoadrenocorticism: A
brief review. Calif. Vet., 4: 15-20 (1980).

20. Duncan, J.D., Griffiths, I.R. and Nash, A.S.:
Myotonia in canine Cushing's diseases. Vet. Rec., 100: 30-31
(1977).

21. Edward, C. F. and Mark E. P.: Causes of
adrenocortical insufficiency. Vet. Clin. of North. Am: Small
Anim. Pract., 14: 4-5 (1984).

22. Eigler, N., Saeca, L., and Sherwin, R.S.:
Synergistic interactions of physiologic increments of
glucagon, epinephrine and cortisol in the dog. J. Clin.
Inves., 63: 114-123 (1979).

23. Fehm, H. L. and Vigt, K. H.: Pathophysiology of
Cushing's disease, in doachim. Pathobiology Annual. Raven
Press. New York. 1979.

24. Feldman, E. C.: Distinguishing dogs with functioning
adrenocortical tumors from dogs with pituitary-dependent

hyperadrenocorticism. J. Am. Vet. Med. Assoc., 183: 195-200 (1983).

25. Feldman, E.C.: The adrenal cortex. In Ettinger, S. J. ed Textbook of Veterinary internal medicine. W.B. Saunders Co. Philadelphia 1983.

26. Feldman, B.F. and Feldman, E. C.: Routine laboratory abnormalities in endocrine disease. Vet. Clin. North. Am: Small Anim. Pract.,7: 443-464 (1977).

27. Feldman, E. C. and Peterson, N. E.: Hypoadrenocorticism. The Vet. Clin. of Nort. Am: Small. Anim. Prac.,14: 751-765 (1984).

28. Feldman, E. C. and Tyrrell, J. B.: Hypoadrenorticism. Vet. Clin. North. Am. Small. Anim. Pract.,7: 555-581 (1987).

29. Feldman, E. C., Tyrrell, J. B. an Ettinger, S. J.: Cushing syndrome in a dog. Mod Vet. Pract.,58: 995-999 (1977).

30. Foster, S. J.: Adrenal function, J. Saf. Res.,16: 295-315 (1975).

31. Frantz, A. G.: Prolacting. Engl. J. Med.,298: 201-207 (1978).

32. Frantz, A. G. and Rabkin. M. T.: Human growth hormone: Clinical measurement, response to hypoglycemia and suppression by corticosteroids. *N. Engl. J. Med.*, 271: 1375-1381 (1967).

33. Gramstedt, A., Jannerot, G. and Kagedal, B.: Dose related effects of betamethasone on iodothyronines and thyroid hormone binding proteins in serum. *Acta. Endocrinol.*, 96: 484-490 (1981).

34. Ganguly, A., Weinberger, M. H. and Grim, C. E.: The renin-angiotensin-aldosterone system Cushing's syndrome and pheochromocytoma. *Horm. Res.*, 17: 1-10 (1983).

35. Ganoug, W.F.: Evidence for a central noradrenergic system that inhibits ACTH secretion. In brain-endocrine interaction, median eminence: Structure and function. Knigge, K. M., Scott, D. E. Ed. Weindi. Philadelphia, 1972.

36. Grower, D. B.: biosynthesis of the corticosteroids: Biochemistry of steroid hormones . Blackwell Scientific Publications, Oxford, England, 1975.

37. Halliwell, R. E., Schwartzman, R. M. and Hopkins, L.: The value of plasma corticosteroid assays in the diagnosis of Cushing's disease in the dog. *J. Small. Anim. Pract.*, 12: 453-461 (1971).

38. Hardy, R. M. and Stevens, J. B.: Exocrine pancreatic diseases. In Ettinger, S. J. ed.: Textbook of Veterinary internal medicine. Vol. 2. Saunders Company. Philadelphia 1975.

39. Harlton, B. W.: Addisons disease in a dog. Vet. Med. Small. Anim. Clin., 11: 285-287 (1976).

40. James, V. H. T., Landon, J., Greenwood, F. C.: A fundamental defect of adrenocortical control in Cushing's disease. J. Endocrinol., 40: 15-28 (1968).

41. Kaneko, J. J.: Pancreatic function. Clinical Biochemistry of Domestic Animals. 5th ed. Academic Press, New York, 1980.

42. Kaneko, J.J. Mattheeuws, D. and Vanderstuck, J.: Diseases of the adrenal. Acta. Endocrinol., 87: 133-138 (1978).

43. Kelly, D., Darke, F. G.: Cushing's syndrome in the dog. Vet. Rec., 10: 28-30 (1976).

44. Kemppainen, R. J.: Endocrine test for adrenal gland disorders in dogs. Calif. Vet., 38: 13-16 (1984).

45. Kemppainen, R. J, Thompson, F. N. and Lorenz, M. D.: Effects of prednisone on thyroid and gonadal endocrine function in dogs. J. Endocrinol., 96: 293-302 (1983).

46. Krieger, D. T.: Physiopathology of Cushing's disease. Endocrinol. Rev., 4: 22-43 (1983).

47. Lubberink, A. A., Rijnberk, P. J. and Thijssen, H. H.: Hyperfunction of the adrenal cortex: A review. *J. of Aust. Vet.*, 47: 504-509 (1971).

48. Mann, J. G. and Martin, C. L.: Plasma insulin, glucagon and nonesterified fatty acid in dogs with diabetes mellitus. *Am. J. Vet. Res.*, 33: 981-985 (1972).

49. Meijer, J. C., Lubberink, A. A., Rijnberk, A. and Croughs, R. J.: Adrenocortical function test in dogs with hyperfunctioning adrenocortical tumours. *J. Endocrinol.*, 80: 315-319 (1979).

50. Melmon, K. L.: The endocrinologic functions of selected autonomic nerves; Catecholamines, acetylcholine, serotonin, and histamine: In Williams, R. H. *Textbook of endocrinology*, W. B. Saunders Co. Philadelphia, 1981.

51. Moschella, S. L., Pillsbury, D. M. and Hurley, J. J.: *Dermatology*, W. B. Saunders Co. Philadelphia, 1975.

52. Muller, G. H., Kirk, R. W. and Scott, D. W.: *Small animal dermatology*. W. B. Saunders Co. Philadelphia 1983.

53. Nosadini, R., Del Prato, S. and Fiengo, A.: Insulin resistance in Cushing's syndrome. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 57: 529-536 (1983).

54. Oliber, J. W.: Adrenal function testing in animals. *Mod. Vet. Pract.*, 62: 145-147 (1981).

55. Pauline, M. R. and Michael, D. L.: Clinical signs and laboratory abnormalities in 23 dogs with spontaneous hypoadrenocorticism. J. of The Am. Anim. Hosp. Assoc., 20: 647-649 (1984).

56. Peterson, M. E.: Hyperadrenocorticism. Vet. Clin. of North. Am: Small. Anim. Prac., 14: 731-749 (1984).

57. Peterson, M. E., Neshbitt, G. H. and Schaer, M.: Diagnosis and management of concurrent diabetes mellitus and hyperadrenocorticism in thirty dogs. J. Am. Vet. Med. Assoc., 178: 66-69 (1981).

58. Richard, J. S., Eugeniusz, S., Laurence, D. and Elliott, B.: Adrenal of male dog secretes androgens and estrogens. Am. J. of Physiol., 239: 2037 (1980).

59. Rijnberk, A., Kinderen, P.J., Thijssen, J. H.: Investigations on the adrenocortical functions on the adrenocortical function of normal dogs. J. Endocr., 41: 387-395 (1968).

60. Rogers, W. Straus, J. and Chew, D.: Atypical hypoadrenocorticism in three dogs. J. Am. Vet. Med. Anim., 179: 155-158 (1981).

61. Rubens, J. M., Walker, M. J. and Longstaffe, J. A.: Addison's disease in a puppy. Vet. Rec., 116: 91-93 (1985).

62. Scott, D. W.: Hyperadrenocorticism. Vet. Clin. Anim., 9: 3-28 (1979).

63. Schaer, M.: Hypoadrenocorticism. In Current Veterinary therapy, Kirk, R. W. ed. W. B. Saunders. Co. Philadelphia 1980.

64. Schaer, M.: Pheochromocytoma in a dog: A case report. J. Am. Anim. Hosp. Assoc., 16: 583 (1980).

65. Schalm, O. W., Jain, N. C., Carroll, E. J.: Veterinary hematology. ed. Lea and Febiger, Philadelphia 1975.

66. Tepperman, J.: Metabolic and endocrine physiology. Publishers, Inc, Chicago Illinois, 1967.

67. Theilen, G. H. and Madwell, B. R.: Veterinary cancer. Lea and Febiger, Philadelphia 1979.

68. Twedt, D. C.: Pheochromocytoma in a canine. J. Am. Anim. Hosp. Assoc., 11: 491 (1975).

69. Twedt, D. C. and Wheeler, S. L.: Pheochromocytoma in the dog. The Vet. Clinic. of North. Am: Small. Anim. Prac., 14: 767-782 (1984).

70. Venzke, W. G.: Physiology of the adrenal glands and tests. J. Am. Vet. Med. Assoc., 151: 1706-1713 (1967).

71. Vince, M. E., Watson, D. J.: Functioning adrenocortical tumour in a dog. Aust. Vet. J., 58: 156-158 (1982).

72. Walker, J. A.: Addison disease in a puppy. Vet. Rec., 116: 91-93 (1985).

73. Willard, M. D., Schall, W. D., Mc Caw, D. E. and Nachreiner, R. F.: Canine hypoadrenocorticism.: Report of 37 cases and review of 39 previously reported cases. J. Am. Vet. Med. Assoc., 180: 59-62 (1982)

74. William, R., Justin, S. and Dennis, C.: Atypical hypoadrenocorticism in three dogs. J. of The Am. Vet. Med. Assoc., 179: 155-158 (1981).