

78 2e1



# UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO

FACULTAD DE ESTUDIOS SUPERIORES  
"CUAUTITLAN"

"AVANCES EN EL ESTUDIO DEL SINDROME DE CUSHING  
EN PERROS UTILIZANDO EL KETOCONAZOL  
COMO TERAPIA FARMACOLOGICA  
(REPORTE DE 6 CASOS)"

## T E S I S

QUE PARA OBTENER EL TITULO DE:  
MEDICO VETERINARIO ZOOTECNISTA  
P R E S E N T A :  
ALEJANDRO MARIO SANDOVAL HALLER

DIRECTOR DE TESIS:  
M. V. Z. LEONEL PEREZ VILLANUEVA

CUAUTITLAN IZCALLI, EDO. DE MEX.

1990

TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN



## **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.

## INDICE

	PAG
OBJETIVOS	I
I. INTRODUCCION	II
II. GLANDULAS ADRENALES	2
2.1 Origen embriológico	2
2.2 Anatomía	2
2.3 Histología	9
2.4 Biosíntesis y función de hormonas adrenocorticales (GLUCOCORTICOIDES)	11
III. HIPERADRENOCORTICISMO (Síndrome de Cushing Canino)	36
3.1 Historia, Generalidades	36
3.2 Fisiopatología	39
3.3 Patología	43
3.4 Epidemiología	48
3.5 Signología	51
3.5.1 Piel	53
3.5.2 Aparato Genitourinario	57
3.5.3 Aparato Digestivo	61
3.5.4 Sistema Musculoesquelético	62
3.5.5 Aparato Respiratorio	64
3.5.6 Aparato Circulatorio	66
3.5.7 Sistema Nervioso	67
3.6 Diagnóstico	68
3.6.1 Clínico	68
3.6.2 Laboratorio	68
3.6.3 Radiología	75

3.6.4 Ultrasonografía	78
3.6.5 Diferencial	78
3.6.6 Evaluación de la función pituitaria y adrenocortical	80
3.7 Tratamiento	115
3.7.1 Farmacológico	115
3.7.2 Quirúrgico	139
3.7.3 Radioterapia (Macroadenomas pituitarios)	144
IV. MATERIAL Y METODOS	145
V. RESULTADOS	146
VI. DISCUSION	154
VII. CONCLUSIONES	155
VIII. BIBLIOGRAFIA	157

## OBJETIVOS

- a) Presentar de una manera clara y objetiva los últimos avances clínicos, de diagnóstico y de tratamiento del hiperadrenocorticismismo canino para que sirva de manera didáctica a los estudiantes de Medicina Veterinaria y Zootecnia y práctica a los Médicos Veterinarios especialistas en pequeñas especies.
- b) Explicar la importancia intrínseca de la enfermedad ya que es un padecimiento poco común.
- c) Dar a conocer la prueba de dosis baja de dexametasona como una herramienta diagnóstica de gran utilidad en el hiperadrenocorticismismo canino.
- d) Proveer al Médico Veterinario especialista en pequeñas especies la alternativa del uso del ketoconazol como un fármaco efectivo y de fácil administración así como de adquisición.
- e) Comprobar el efecto del ketoconazol mediante su utilización en casos clínicos.

## I INTRODUCCION

El hiperadrenocorticismo canino es un desorden poco común en el perro asociado con una excesiva producción de glucocorticoides endógenos o la administración de glucocorticoides exógenos y esta caracterizado por poliuria, polidipsia, alopecia simétrica bilateral, polifagia, abdomen penduloso y debilidad muscular principalmente.

Es una enfermedad poco diagnosticada en el país ya que existen muy pocos trabajos y referencias en nuestro idioma y que por las características de la enfermedad para poder llegar a un diagnóstico definitivo se deben realizar varios tipos de pruebas lo cual puede ser muy costoso, otro inconveniente a veces es el precio del tratamiento que es suministrado por periodos muy largos.

Esta enfermedad cobra un interés muy especial en la vida profesional de cualquier Médico Veterinario especialista en pequeñas especies ya que a pesar de que no existen casos rutinarios de enfermedades hormonales, el Síndrome de Cushing ocupa un lugar importante entre los cinco padecimientos hormonales más comunes en la especie canina (quizá el tercer lugar).

Es por esto y debido a que el estudio sobre glucocorticoides en diferentes países así como en el Hospital de peque-

ñas especies de la Facultad de Medicina Veterinaria y Zootecnia de la U.N.A.M. siempre es continuo y se descubre cada vez más acerca de la fisiología de las glándulas adrenales, signos clínicos, métodos de diagnóstico y tratamiento del Síndrome de Cushing, que este trabajo tratará de orientar más a la comunidad de Medicina Veterinaria y Zootecnia a que realice un diagnóstico más eficaz y rápido y que utilice un tratamiento a base de un fármaco efectivo y de fácil obtención; esto es lo que se intentará demostrar con el ketoconazol.

## II GLANDULAS ADRENALES

### 2.1 ORIGEN EMBRIOLOGICO:

Las glándulas adrenales de los animales domésticos consisten de dos partes completamente distintas que se diferencian no solo en su morfología sino en cuanto a su origen embriológico. Debido a su relación estructural cercana, la corteza y la médula de las glándulas adrenales se les ha considerado como un solo órgano.

La corteza adrenal se desarrolla a partir de células del epitelio celómico de origen mesodérmico. El tejido cromafín y las células de los ganglios simpáticos de la médula adrenal se derivan de la cresta neural cuyo origen es el ectodermo.

Hay una clara diferencia entre la división que existe entre la corteza y la médula de los animales vertebrados.

En los mamíferos la corteza envuelve completamente a la médula como si fuera una cápsula, mientras que en los anfibios, reptiles y aves el tejido cortical y medular se entremezclan a lo largo de toda la vida del individuo. (14)

### 2.2 ANATOMIA:

Las glándulas adrenales del perro son órganos bilobulares, aplanados, situados craneal y medialmente junto a los ri

ñones a cada lado de la columna vertebral. Son asimétricas - tanto en su localización anatómica como en forma.

La glándula adrenal izquierda está localizada caudalmente con relación a la posición del riñón izquierdo y es medial hacia el polo craneal del mismo siendo estrecho cranealmente. La glándula adrenal derecha tiene forma de una coma ortográfica y se encuentra entre la superficie medial del polo craneal del riñón derecho y el aspecto lateral de la vena cava posterior. (Fig. 1)

Las glándulas adrenales se encuentran rodeadas de una cápsula fibrosa y esta a su vez es cubierta de tejido adiposo.

La corteza y la médula pueden ser distinguidas macroscópicamente por su color y consistencia. La corteza adrenal de perros sanos es firme, amarilla y de un grosor uniforme. La médula adrenal es rodeada por la corteza en todos sus lados y es suave y de color café. (14)

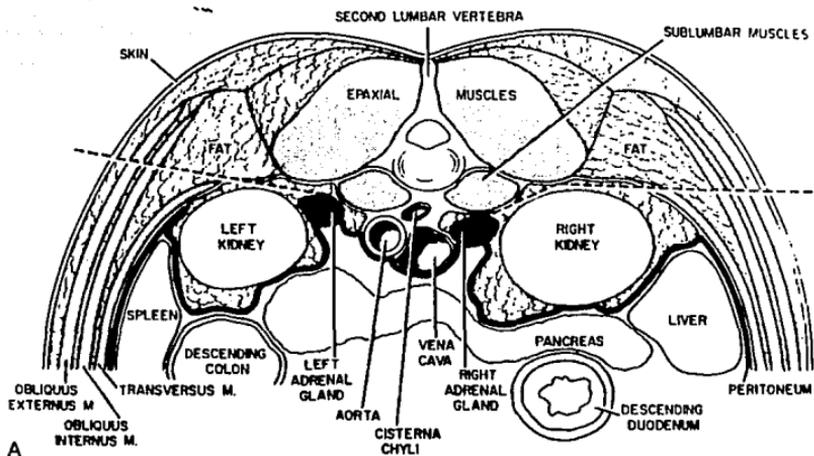
La irrigación de las glándulas adrenales proviene principalmente de las arterias adrenal media, adrenal craneal y adrenal caudal, las cuales son ramas directas de la aorta, arteria frénica y arteria renal respectivamente, y menos frecuente de las arterias lumbar, frénica accesoria y mesentérica craneal. En la mayoría de los casos la porción craneal de

la glándula es irrigada por la arteria frénica abdominal mientras que la porción caudal es irrigada por los vasos sanguíneos anteriormente señalados. (36) (Fig. 2 y 3)

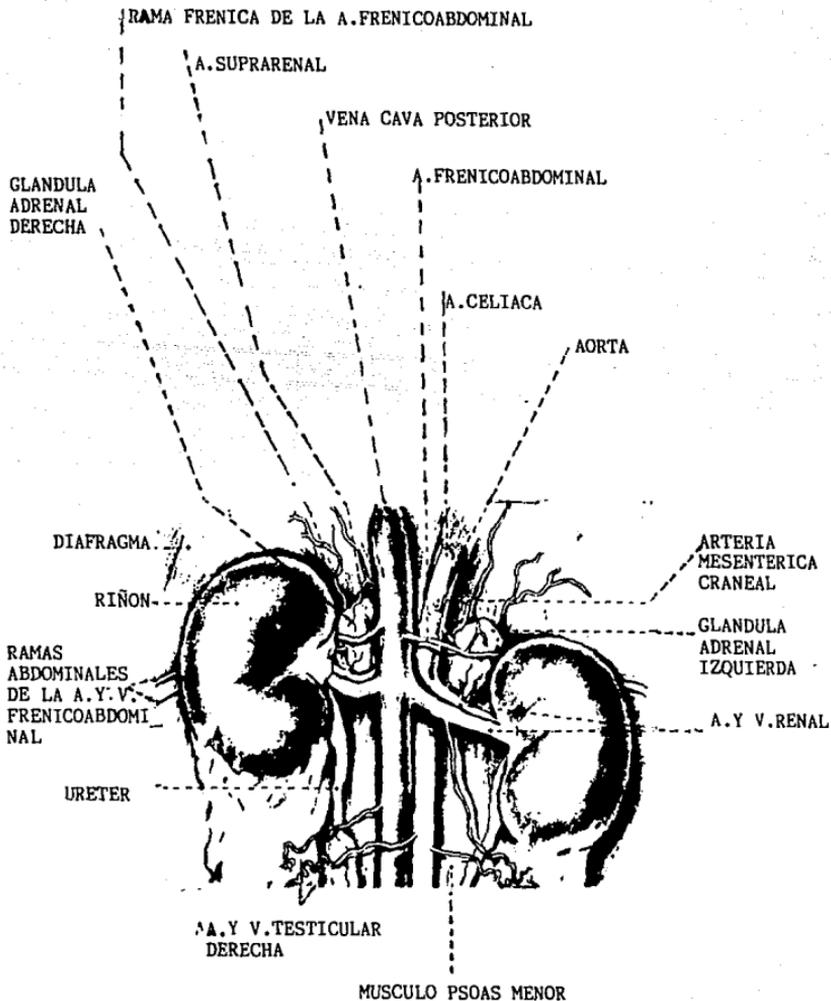
La inervación de las glándulas adrenales es proporcionada por fibras de nervios espláncnicos, por fibras del ganglio celiáico y por los tres a cuatro primeros ganglios de la cadena simpática abdominal. (Fig. 3)

Pueden encontrarse a menudo algunos nódulos linfáticos - en la médula y grupos irregulares de células linfoides en la corteza. (36)

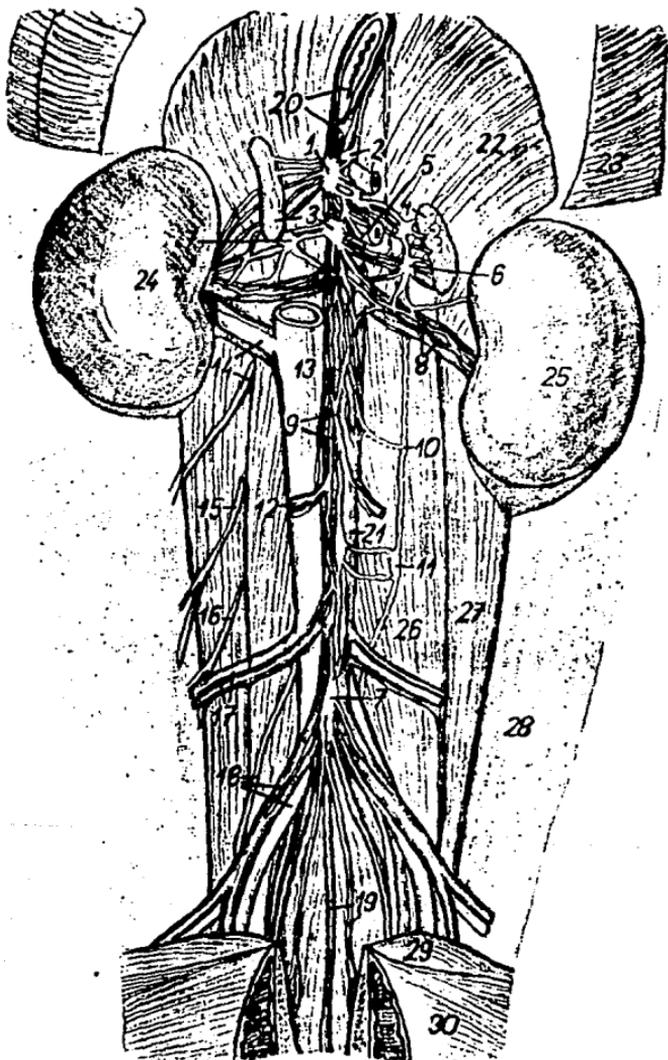
Clínicamente la posición de las adrenales puede ser mejor determinada externamente localizando la posición de los riñones que es posible en muchos casos por medio de la palpación. La adrenal derecha se localiza opuestamente a la última vertebra torácica o primera vertebra lumbar descansando sobre la arteria mesentérica craneal mientras que la adrenal izquierda descansa del lado opuesto de la segunda vertebra lumbar a lo largo de la aorta y entre las raíces de las arterias mesentérica craneal y renal. (36)



(Fig. 1) ANATOMIA DE GLANDULAS ADRENALES.  
CORTE SAGITAL. (15)



(Fig. 2) ANATOMIA DE LAS GLANDULAS ADRENALES.  
 ASPECTO VENTRAL. (36)



(fig. 3) ANATOMIA DE LAS GLANDULAS ADRENALES.  
IRRIGACION E INERVACION. (42)

- 1.- Ganglio celiáco derecho.
- 2.- Ganglio celiáco izquierdo, arteria celiáca.
- 3.- Ganglio mesentérico, glándula adrenal derecha.
- 4.- Glándula adrenal izquierda.
- 5.- Arteria mesentérica craneal.
- 6.- Ganglio aorticorenal izquierdo.
- 7.- Ganglio aorticorenal derecho.
- 8.- Plexo renal, arteria renal izquierda.
- 9.- Plexo intermesentérico.
- 10.- Ganglio lumbar IV.
- 11.- Ganglio lumbar V.
- 12.- Plexo testicular y arteria testicular derecha.
- 13.- Vena cava caudal.
- 14.- Vena renal derecha, nervio iliohipogástrico cran.
- 15.- Nervio iliohipogástrico caudal
- 16.- Nervio ilioinguinal.
- 17.- Arteria y vena iliaca cricunfleja profunda.
- 18.- Arteria iliaca ext., vena iliaca común, nervio genitofemoral.
- 19.- Arteria sacra media, nervio hipogástrico.
- 20.- Esófago, ramas celiácas del tronco vagal dorsal.
- 21.- Aorta.
- 22.- Crus diafragmática izquierda.
- 23.- Parte costal del diafragma.
- 24.- Riñón derecho.
- 25.- Riñón izquierdo.

- 26.- Músculo psoas menor.
- 27.- Músculo psoas mayor.
- 28.- Pared abdominal.
- 29.- Músculo pectíneo.
- 30.- Músculo gracilis.

### 2.3 HISTOLOGIA:

La corteza se subdivide en tres estratos o zonas denominadas: zona glomerular, zona fascicular y zona reticular.

La zona glomerular representa el 25% de la corteza y sus células están agrupadas en cúmulos pequeños e irregulares separados por capilares; las células parenquimatosas tienden a ser cilíndricas y los núcleos son algo más pequeños y oscuros.

La zona fascicular representa el 60% de la corteza y sus células están dispuestas de manera radiada en cordones bastante rectos de una o dos células de ancho perpendiculares a la superficie y con capilares rectos entre ellos.

Las células de la zona fascicular son más o menos poliédricas, los núcleos son más voluminosos y menos densos que la zona anterior; su citoplasma es vacuolado ya que posee abundantes gotas de lípidos (espongiocitos). Aquí es donde el colesterol tiene su mayor concentración más que en cualquier otra parte del organismo. También estas células contienen a-

bundante ácido ascórbico (vitamina C). Las células poseen - una gran cantidad de mitocondrias que difieren de la mayor - parte de las células porque sus crestas tienden a ser tubulares y no planas.

Finalmente la última capa de la corteza, la zona reticular, representa el 15% posee células que están dispuestas en - cordones que siguen distintas direcciones y se anastomosan en - tre sí. Los intersticios entre los cordones se encuentran - ocupados por capilares de grueso calibre.

Algunas de sus células tienen su núcleo oscuro, pequeño y citoplasma acidófilo que parecen estar en degeneración y - otras tienen su núcleo y citoplasma más pálido. Ciertas célu - las llegan a tener abundante pigmento de lipofuscina.

Las tres zonas contienen abundante retículo endoplásmico liso relacionado con la producción de hormonas esteroideas.(14) (21)

En la mayoría de los perros la médula representa del 10 al 20% de la glándula adrenal. (36) Sus células son poliédri - cas y se disponen en cordones que forman una densa red en cuyas mallas hay capilares y vénulas. La disposición de las células es tal que siempre se encuentran colocadas entre un capilar y una vena. Las fibras nerviosas que las inervan se en

cuentran en el lado del capilar, mientras que la secreción se acumula en el polo celular orientado hacia la vena donde es - vertida esta secreción. (21)

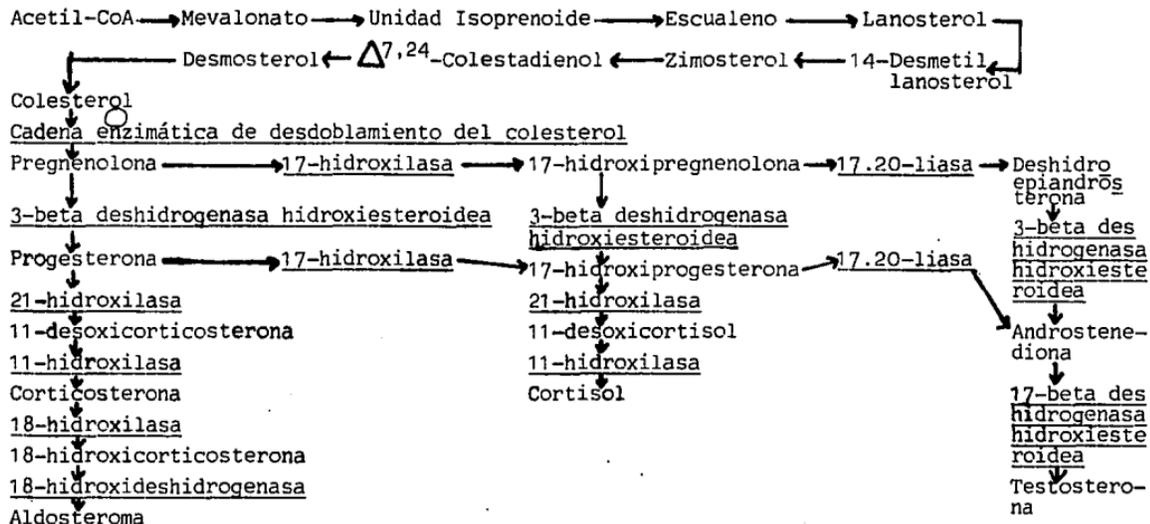
Las células glandulares de la médula son neuronas posgan glionares simpáticas modificadas que secretan adrenalina, noradrenalina y dopamina, las cuales tienen un efecto simpático. (38)

En la médula del perro se localizan menos células nervio sas que en la mayoría de los animales. (36)

#### 2.4 BIOSINTESIS Y FUNCION DE LAS HORMONAS ADRENOCORTICALES (GLUCOCORTICOIDES).

Las hormonas adrenocorticales derivan del núcleo del - - pregnano, de 21 átomos de carbono.

Existen siete hormonas adrenocorticales generalmente re- conocidas (corticosteroides). Seis de estas hormonas pueden considerarse como modificaciones en algún átomo de carbono de la corticosterona (4-pregnen-11-beta-21-diol-3,20,diona). Se observó que los corticosteroides que poseían un grupo hidorxi lo o cetona en el C-11 tenían una mayor actividad fisiológica en relación con el metabolismo de los carbohidratos que los - que no lo poseían. Tales esteroides como la corticosterona, cortisol, cortisona y 11-dishidrocortocosterona se les denomi na glucocorticosteroides. Su biosíntesis es la siguiente:



Las hormonas esteroideas son catabolizadas principalmente en el hígado y eliminadas en los riñones. El hígado es el más importante debido a su bien desarrollada facultad de formar sulfatos por esterificación y glucoronidos por conjugación. El hecho de que estos compuestos sean inactivos e hidrosolubles facilita su eliminación por la bilis u orina. (9) (33)

Las funciones de los glucocorticoides son las siguientes:

Cuando menos 95% de la actividad glucocorticoide de las secreciones adrenales se deben al cortisol, también llamado - hidrocortisona. Intervienen en menor proporción la corticosterona y mucho menos la cortisona.

I. Efecto sobre el metabolismo de los carbohidratos.

a) Aumento de la gluconeogénesis. Incrementa la gluconeogénesis hepática, aumentándola en ocasiones de seis a diez veces.

El cortisol aumenta el transporte de aminoácidos de los líquidos extracelulares al interior de las células hepáticas. - Esto puede aumentar la disponibilidad de aminoácidos para la conversión de los mismos en glucosa.

Varias enzimas necesarias para transformar los aminoácidos de ácido ribonucleico en estas células. Se piensa que - los glucocorticoides activan la formación de RNA mensajero, - lo que a su vez da lugar al aumento de enzimas necesarias pa-

ra lo gluconeogénesis.

El cortisol provoca la movilización de aminoácidos procedentes de tejidos extrahepáticos, principalmente del músculo. En consecuencia quedan disponibles en el plasma más aminoácidos para penetrar e intervenir en el proceso de gluconeogénesis en el hígado y así estimular la formación de glucosa.

Uno de los efectos del aumento de la gluconeogénesis es el incremento neto de glucógeno en las células hepáticas. (35)

b) Utilización disminuida de glucosa por las células. El cortisol también provoca disminución moderada en el ritmo de utilización de glucosa por las células.

Aunque no se conoce la causa de esta disminución, se cree que en alguna etapa entre el ingreso de glucosa en la células y su desintegración final, el cortisol retrasa directamente el ritmo de utilización de azúcar. Se sugiere un mecanismo para este efecto que se basa en observar que los glucocorticoides deprimen la oxidación de nicotinamida adenindinucleótido (reducido). Como al NADH debe oxidarse para permitir una glucólisis rápida, este efecto pudiera explicar la disminución de utilización de glucosa por las células.

También se sabe que los glucocorticoides deprimen ligeramente el transporte de glucosa hacia el interior de las células, lo cual puede ser un factor adicional para disminuir la utilización celular de glucosa. (19)

c) Aumento de la concentración de glucosa sanguínea y diabetes adrenal. Tanto el aumento de la gluconeogénesis como la reducción de la utilización glucosa por las células aumenta la glucemia.

El aumento de la glucemia es a veces suficientemente elevada (50 o más %) arriba del valor normal; este proceso se le denomina diabetes adrenal. Presenta muchas similitudes con la diabetes hipofisiaria. Al administrar insulina disminuye poco la glucosa sanguínea en la diabetes adrenal, no comparándose con la disminución en el caso de una diabetes mellitus. Por otra parte, el efecto de la insulina sobre la glucosa sanguínea es mucho mayor en la diabetes adrenal que en la hipofisiaria poco sensible y la diabetes mellitus muy sensible a la insulina. (9) (Fig. 4)

## II. Efecto sobre el metabolismo de las proteínas.

a) Disminución del contenido celular de proteínas. Uno de los principales efectos del cortisol sobre los sistemas metabólicos del organismo es la disminución de la reserva proteínica prácticamente en todas las células corporales exceptuando las del hígado. Esto depende de un decremento de la síntesis de proteína y un aumento del catabolismo de la misma que ya hay en las células. Ambos efectos posiblemente resulten de una disminución del transporte de aminoácidos hacia tejidos extrahepáticos, pero esta no es quizás la única causa - -

pues el cortisol también disminuye la formación de RNA en muchos tejidos extrahepáticos, incluyendo músculo y tejido linfoide.

Cuando hay gran exceso de cortisol los músculos suelen debilitarse a tal grado que el individuo no puede levantarse. - Las funciones de inmunidad del tejido linfoide pueden disminuir a una pequeña fracción de lo normal. (9) (19)

b) Aumento de las proteínas hepáticas y plasmáticas. Mientras los demás tejidos del cuerpo pierden sus proteínas, el hígado y aparato digestivo las aumentan. Las proteínas del plasma (que se producen en el hígado y luego pasan a la sangre) aumentan también. Es rara la disminución general de proteínas. El cortisol estimula el transporte de aminoácidos y penetra en las células hepáticas (pero no en otras) y aumentan las enzimas hepáticas necesarias para el anabolismo proteínico. (9) (35)

c) Aumento de aminoácidos en sangre, disminución del transporte de aminoácidos a través de membranas celulares extrahepáticas y aumento del transporte en el hígado. Estudios recientes en tejidos aislados han demostrado que el cortisol disminuye el transporte de aminoácidos hacia las células musculares, quizás también hacia otras células extrahepáticas. En contraste el cortisol aumenta la penetración de aminoácidos en las células hepáticas.

El transporte disminuido de aminoácidos hacia células extrahepáticas reduce sus concentraciones intracelulares de aminoácidos hacia células extrahepáticas reduce sus concentraciones intracelulares de aminoácidos, por lo tanto también la síntesis de proteína. Sin embargo, el catabolismo normal de proteína en las células continúa liberando aminoácidos a partir de las proteínas ya existentes y aquéllos difunden saliendo de las células para aumentar la concentración plasmática de aminoácidos. Es por eso que se dice que el cortisol moviliza a los aminoácidos de los tejidos.

El aumento de la concentración plasmática de aminoácidos y el hecho de que el cortisol favorezca el transporte de éstos hacia el interior de las células hepáticas, también pudiera explicar la mayor utilización de aminoácidos por el hígado en presencia del cortisol con efectos como los siguientes: 1) aumento de la desaminación de aminoácidos por el hígado; 2) aumento de la síntesis de proteínas en el hígado; 3) aumento de la formación hepática de proteínas plasmáticas y 4) conversión aumentada de aminoácidos en glucosa (gluconeogénesis).

Es posible que todos o casi todos los efectos del cortisol sobre los sistemas metabólicos de la economía puedan ser explicados por cambios del transporte de aminoácidos a través de la membrana celular, aunque el cortisol eleva también las enzimas necesarias para estos fenómenos, quizás a través de la formación de RNA mensajero correspondiente. (19) (35) (Fig. 4)

### III. Efecto sobre el metabolismo de los lípidos.

a) Liberación de ácidos grasos. En forma muy similar a la salida de aminoácidos del músculo, el cortisol también promueve, si bien poco, la salida de ácidos grasos del tejido adiposo. No obstante ello aumenta ligeramente la concentración de ácidos grasos libres en el plasma, que también incrementa su empleo para energía. El cortisol estimula asimismo moderadamente la oxidación de ácidos grasos en las células; este efecto depende quizás en forma secundaria de una disminución del -- transporte de glucosa a las células de grasa. Es necesario -- recordar que el alfa-glicerofosfato, derivado de la glucosa, es necesario para el depósito y la conservación de triglicéridos en estas células.

La movilización aumentada de grasa, combinada con su mayor oxidación en las células, es uno de los factores que ayuda a desviar el metabolismo de las células en momento de inanición o de otras situaciones de alarma, para obtener energía hacia la utilización en su lugar de ácidos grasos.

Se dice con frecuencia que el cortisol tiene efecto cetógeno, porque no suele haber cetosis si no hay cortisol disponible que permita la liberación de grasas. Este efecto cetógeno sólo es observado en ciertas condiciones, por ejemplo cuando falta insulina. (9) (35)

b) Obesidad. A pesar de que el cortisol puede causar una li-

beración moderada de ácidos grasos del tejido adiposo, los individuos con secreción excesiva de cortisol suelen desarrollar un tipo peculiar de obesidad con depósito excesivo de grasa en el tórax y región de la cabeza. (19) (Fig. 4)

#### IV. Efecto misceláneos.

a) Función en varios tipos de estrés. Casi cualquier estímulo de alarma, físico o neurógeno, produce aumento inmediato y pronunciado de la secreción de ACTH, seguido en pocos minutos de una elevación considerable en la producción adrenocortical de cortisol. Algunos de los estímulos que aumentan la liberación de cortisol son los siguientes:

- Traumatismo, prácticamente de cualquier género.
- Infecciones.
- Frío o calor extremos.
- Administración de noradrenalina y otras drogas simpaticomiméticas.
- Intervenciones quirúrgicas.
- Inyección subcutánea de sustancias necrosantes.
- Aplicación de dispositivos que impiden los movimientos. (férulas, vendajes, etc.)
- Cualquier enfermedad que de origen a una debilidad intensa.

Se sabe que el cortisol causa una liberación de aminoácidos y grasas a partir de los depósitos celulares, permitiendo su empleo para obtener energía y sintetizar otros compuestos

incluyendo glucosa, necesaria para los demás tejidos del organismo. Se sabe que cuando los tejidos liberan proteínas, las células hepáticas emplean los aminoácidos correspondientes para formular nuevas proteínas. Es posible que otros tejidos - que han sido dañados momentáneamente carecen de proteínas indispensables para la vida de la célula. O quizás los aminoácidos se utilizan asimismo para sintetizar sustancias intracelulares esenciales como purinas, pirimidinas y creatinfosfato, necesarias para conservar la vida celular y la reproducción de nuevas células. (19)

#### V. Efectos antiinflamatorios.

Cuando los tejidos se lesionan por traumatismos, infecciones por bacterias o en cualquier otra forma, casi siempre ocurre una inflamación. En algunos trastornos la inflamación es más perjudicial que el traumatismo o la enfermedad en sí; la administración de grandes cantidades de cortisol suele bloquearle e incluso anular muchos de sus efectos una vez iniciados.

Básicamente la inflamación consta de cinco etapas: 1) - liberación de sustancias químicas como histamina, bradicinina, enzimas proteolíticas, etc., de las células de los tejidos dañados que activan la inflamación; 2) aumento del flujo sanguíneo en el área inflamada por los productos liberados de -

los tejidos (eritema); 3) escape de los capilares a las áreas dañadas de grandes cantidades de plasma casi puro seguido de coagulación de líquido tisular (edema); 4) infiltración del área con leucocitos y 5) cicatrización del tejido por aumento de tejido fibroso (9) (19) (35)

a) Prevención de la inflamación-estabilización lisosómica.

1.- El cortisol tiene la capacidad de estabilizar las membranas lisosómicas. Por lo tanto la mayor parte de las sustancias que causan la inflamación, producidas por las células dañadas y que se forman principalmente en los lisosomas, se liberan en mucho menor cantidad.

2.- El cortisol disminuye la permeabilidad de los capilares, lo que impide la pérdida de plasma hacia los tejidos y reduce asimismo la migración de glóbulos blancos al área inflamada.

3.- El cortisol deprime la capacidad de los leucocitos para digerir sustancias fagocitadas y ello bloquea adicionalmente la liberación de materiales inflamatorios.

4.- El cortisol suprime al sistema inmune; en consecuencia llegan al área inflamada una menor cantidad de anticuerpos y leucocitos, reduciéndose así las reacciones tisulares.

5.- El cortisol reduce la hipertermia (fiebre), disminuyendo también el grado de vasodilatación.

b) Efecto en la resolución de la inflamación. Incluso cuando la inflamación se ha establecido bien, la administración de

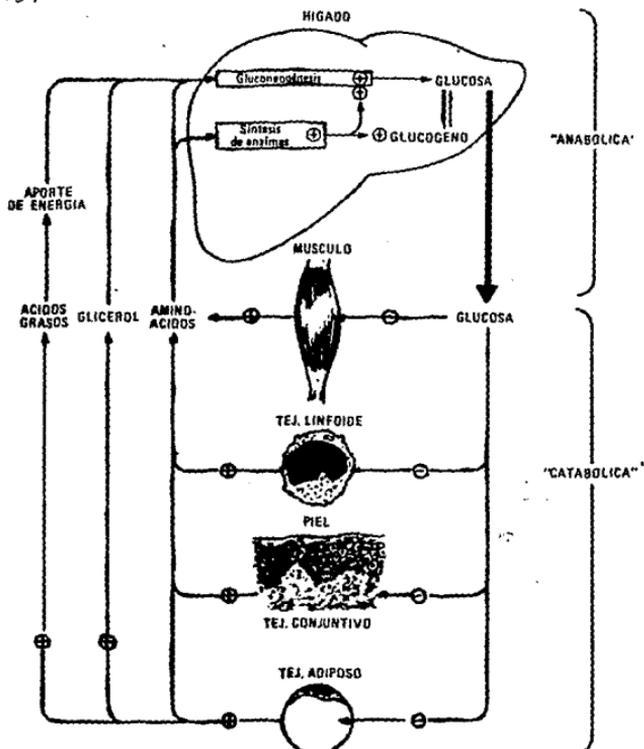
## 2.- Regulación de la secreción de glucocorticoides.

Ha sido reconocido que el hipotálamo ejerce control sobre la secreción de la hormona adenocorticotrófica (ACTH) por la hipófisis anterior. El factor responsable de este control fué dado a conocer inicialmente como factor liberador de corticotropina. Este factor ha sido nuevamente identificado como un polipéptido de 41 aminoácidos y se le refiere como "Hormona Liberadora de Corticotropina" (HLC). Las neuronas secretoras de HLC se localizan en la porción anterior del núcleo - paraventricular del hipotálamo. Sus axones terminan en todos los sitios de la capa externa de la eminencia media.

La HLC estimula la secreción de beta-lipotropina (beta-LPH), así como de ACTH. Estas hormonas hipofisiarias se forman en los mismos gránulos secretores a partir de una gran molécula precursora llamada pro-opiomelanocortina y es liberada por cantidades equimolares a través de exocitosis.

Existe buena evidencia que la HLC controla la liberación de ACTH pero no incrementa la síntesis de la misma. Existe probablemente un control de retroalimentación interno de la ACTH sobre la HLC. Este sistema de retroalimentación interno es directamente controlado por los niveles sanguíneos de ACTH a nivel de hipotálamo.

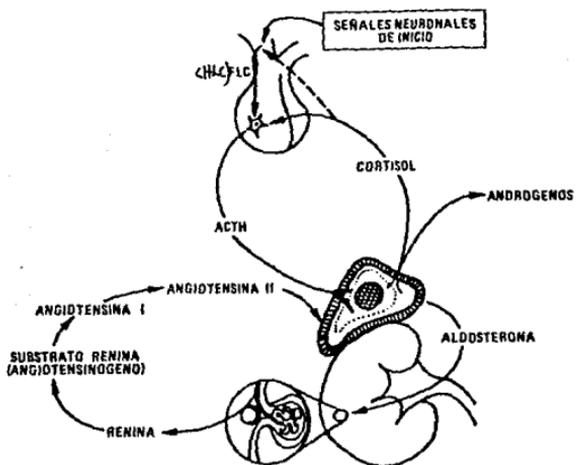
ciones alérgicas exactamente de la misma manera como bloquea otros tipos de respuesta inflamatoria. La reacción alérgica básica entre antígeno y anticuerpo no se modifica por el cortisol; incluso algunos de los efectos secundarios de la reacción alérgica, como la liberación de histamina ocurre de manera normal. El cortisol impide estados de choque o la anafilaxia. (19)



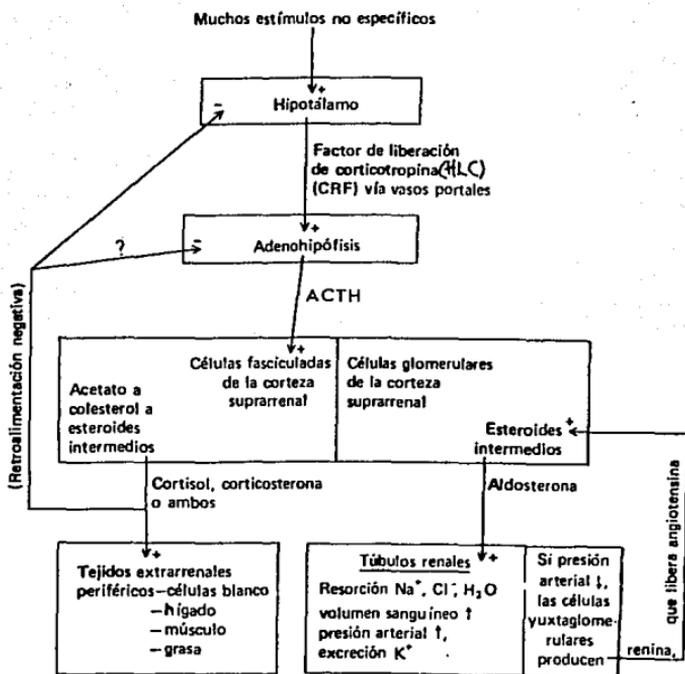
(Fig. 4) ACCION DE LOS GLUCOCORTICOIDES SOBRE EL METABOLISMO DE LOS CARBOHIDRATOS, LIPIDOS Y PROTEINAS. LAS FLECHAS INDICAN EL FLUJO GENERAL DEL SUSTRATO EN RESPUESTA A LAS ACCIONES CATABOLICAS Y ANABOLICAS DE LOS GLUCOCORTICOIDES CUANDO NO HAY OPOSICION DE OTRAS HORMONAS. (33)

Hay todavía dudas acerca del papel que desempeña la vasopresina (ADH) sobre el control de la secreción de ACTH. Es probable que la ADH pueda ser liberada durante ciertos momentos de estrés y que esto potencialice la acción de la HLC.

En suma, la angiotensina II actúa directamente sobre la hipófisis para estimular la secreción de ACTH, pero su papel sobre la regulación de ACTH se desconoce. (15) (Figs. 5 y 6)



(fig. 5) REGULACION DE LA SECRECION DE GLUCOCORTICOIDES. (35)



(Fig. 6) CONTROL DE LA SECRECIÓN DE ESTEROIDES POR LAS DOS ZONAS DE LA CORTEZA DE LA GLÁNDULA ADRENAL. (35)

## 2.1 Biosíntesis y función de la ACTH y péptidos relacionados.

Su biosíntesis es la siguiente:

La ACTH y sus péptidos relacionados, las lipotropinas y endorfinas, son secretadas por células que se tiñen con tinciones básicas y su origen embriológico es en el lóbulo inter

medio de la hipófisis. Estas células se localizan en ambos -  
lóbulos, anterior e intermedio en un perro adulto.

La ACTH es una hormona peptídica con 39 aminoácidos (MW, 4500). Dentro del corticotropo un sólo RNA mensajero dirige la síntesis del precursor más grande, el cual es después procesado en fragmentos biológicos activos más pequeños.

La función e importancia de estos péptidos relacionados: beta-LPH, alfa-MSH, beta-MSH, beta-endorfina y fragmento N-terminal todavía permanece en incógnita, aunque se conoce que su estructura química es muy similar a la de los carbohidratos.

Son dos los fragmentos peptídicos que son contenidos dentro de la estructura de la ACTH: la alfa MSH es idéntica a la  $ACTH_{1-13}$ , y el péptido del lóbulo intermedio parecido a la - corticotropina representa a la  $ACTH_{18-39}$ . Estos fragmentos - se encuentran en especies con lóbulos intermedios muy desarrollados. La beta-lipotropina es un fragmento con 91 aminoácidos (1-91), la cual es secretada por el corticotropo en cantidades equimolares con la ACTH. Dentro de las moléculas de la beta-LPH existe la secuencia de aminoácidos de la beta-MSH - (41-58), la alfa-LPH (1-58) y la beta endorfina (61-91).

A pesar de la presencia de la secuencia de aminoácidos -

para la metionina-encefalina (61-65) dentro de la beta-LPH y la beta-endorfina, no existe evidencia de que sea secretada de manera separada por la hipófisis.

El fragmento N-terminal (131-aminoácidos) de la pro-opio melanocortina ha sido aislada y conocida su secuencia; aparece in vitro con una actividad parecida a la estimulación que produce la aldosterona y se cree que tenga un valor clínico significativo. (15)

Su función es la siguiente:

a) ACTH: El efecto primario de la ACTH es el de estimular la secreción de glucocorticoides, mineralocorticoides y esteroides andrógenos de la corteza adrenal.

El extremo amino terminal (residuos 1-18) es el responsable de esta actividad biológica. La ACTH se liga a receptores en la corteza adrenal y favorece la esteroidogénesis a través de la mediación del AMP cíclico. El incremento de AMPc estimula el metabolismo del colesterol. La ACTH tiene otros efectos incluyendo el aumento de la formación de colesterol libre, aumento de la asimilación de lipoproteínas por la corteza adrenal y aumento del enlace del colesterol con el desdoblamiento de enzimas en la mitocondria.

Las concentraciones de cortisol se elevan minutos des-

pués de la administración de ACTH. La estimulación crónica - incrementa la síntesis de proteínas, RNA y DNA, dando como - consecuencia una hiperplasia e hipertrofia adrenocortical. De manera contraria, la deficiencia de ACTH resulta en una esteroideogénesis disminuida acompañada de una atrofia adrenocortical, disminución del peso de la glándula y del contenido de - proteínas y ácidos nucleicos.

b) Beta-LPH y péptidos asociados: La función de la lipoproteína y su familia de hormonas peptídicas, como la beta-endorfina no es bien entendida. Sin embargo, tienen la misma dinámica secretora, aumentando la respuesta al estrés y a la hipoglicemia y disminuyendo por el efecto directo de los glucocorticoides.

Estas hormonas también tienen un paralelismo con la ACTH en estados patológicos, por ejemplo, están elevados en la enfermedad de Addison, de Cushing y Síndrome de Nelson (tumor - pituitario después de la remoción quirúrgica de las glándulas adrenales). También existe evidencia que la beta-endorfina - actúa como un opiato endógeno, lo que se puede apreciar como dolor en el individuo. Puede afectar la regulación endocrina de otras hormonas pituitarias y quizás también sobre el control neural de la respiración. Puede ser igualmente un factor causal en estados patológicos. (15)

## 2.2 Control Neuroendócrino.

### Factores fisiológicos:

Los factores fisiológicos que influyen sobre la secreción de ACTH pueden ser divididos en tres principales grupos: aquellos que están bajo el control de mecanismos diurnos, aquellos que resultan del estrés y mediante la inhibición por retroalimentación a través del cortisol por medio de la secreción de ACTH.

No existen evidencias que prueben que existen distintas hormonas liberadoras de corticotropina o diferentes caminos - por los cuales la HLC actúe.

a) Variación diurna: Afecta la secreción de glucocorticoides caracterizándose por niveles elevados de cortisol circulante en las primeras horas del día y niveles disminuidos en las últimas horas del mismo.

Este ritmo diario es el resultado de ciertos eventos que - ocurren en el Sistema Nervioso Central, que regula tanto el - número como la magnitud de los episodios secretores de HLC y ACTH.

Como se mencionó, la mayoría de las secreciones ocurren en las primeras horas del día; casi la mitad del cortisol diario es secretado en este período.

La secreción de cortisol declina gradualmente durante el -

día, con menos episodios secretores y magnitud disminuida, - sin embargo hay un aumento en la secreción de cortisol posterior a la ingestión de alimento. La variación diurna de cortisol plasmático ha sido difícil de confirmar en el perro. Si los niveles de cortisol reflejan "estallidos" de secreciones de ACTH, el valor de cortisol plasmático depende del momento de la toma de la muestra de sangre venosa con relación al - - tiempo de ambas respuestas, tanto de la hipófisis como de la corteza de la glándula adrenal.

El ritmo circadiano (término que se refiere al período de repetición rítmico de 24 hrs.) de ACTH y cortisol plasmático es nulo comunmente en pacientes humanos con hiperadrenocorticismo.

Sin embargo, el ritmo normal de concentraciones de ACTH es tá presente en el hipoadrenocorticoide aunque se debe a la falta de retroalimentación normal de corticosteroides hacia la - hipófisis, todas las concentraciones están elevadas. De esta manera la periodicidad del ritmo circadiano es independiente de los efectos de retroalimentación negativa de los corticosteroides. La ausencia del ritmo en el hiperadrenocorticismo se atribuye a una disfunción de la glándula adrenal, hipófisis e hipotálamo.

El ritmo circadiano tiene la habilidad con los corticosteroides exógenos, naturales o sintéticos, de suprimir la secreción de ACTH. Es por esto que es importante la restricción - de administrar corticosteroides en la mañana a pacientes con

una posible supresión hipofisiaria.

Aunque los patrones de secreción son constantes, existe una variación considerable intra e interindividual y el ritmo circadiano puede ser alterado por cambios en el patrón interno, exposición a la luz-oscuridad y períodos de alimentación.

El ritmo puede ser también modificado por:

- 1) Estrés físico por enfermedades graves, cirugía, trauma o ayuno.
- 2) Estrés psicológico.
- 3) Desórdenes en el Sistema Nervioso Central o hipófisis.
- 4) Síndrome de Cushing.
- 5) Enfermedad hepática o cualquier otra condición que altere el metabolismo del cortisol.
- 6) Falla renal crónica.

La ciproheptadina inhibe el ritmo circadiano posiblemente por sus efectos antiserotonérgicos. (15)

b) Estrés: En circunstancias normales los mamíferos responden a una gran variedad de situaciones estresantes, tanto físicas como psicológicas por un aumento en la secreción de ACTH. Estudios han demostrado la importancia del Sistema Nervioso sobre la mediación de estas respuestas a través de un marcado incremento en la secreción de ACTH posterior a un trauma severo de algún miembro. La denervación del miembro afectado origina un decremento en la respuesta debido a que el estímulo viaja vía nervios periféricos hacia sitios centra

les en la eminencia media del hipotálamo donde se estimula la secreción de HLC.

El transmisor hipotalámico es transportado a través de la circulación hipofisiaria y por tal hacia la hipófisis anterior donde es estimulada la producción de ACTH. La HLC producida en esta respuesta no puede ser fácilmente suprimida.

Los corticosteroides no suprimen inmediatamente a la ACTH adicional, la cual pudiera bloquear una producción extra de corticosteroides que sean necesarios para combatir una situación estresante.

En estrés severos y prolongados, los niveles de corticosteroides se elevan y continúan estando a concentraciones elevadas en períodos bastante prolongados. (15)

c) Inhibición por retroalimentación: Es el tercer mayor regulador de la secreción de ACTH y cortisol.

En estados de reposo, la ACTH y el cortisol conllevan una relación de control recíproco uno con el otro. Las liberaciones de ACTH producen un aumento en las concentraciones de cortisol plasmático, el cual a su vez actúa sobre receptores en el hipotálamo y disminuye la secreción de HLC, por lo tanto también la liberación de ACTH.

Mientras que los niveles efectivos de glucocorticoides disminuyen, la secreción de HLC aumenta y el ciclo se completa.

La inhibición por retroalimentación de glucocorticoides comprende dos distintos mecanismos: retroalimentación rápida

y retroalimentación retardada.

La retroalimentación rápida de la secreción de ACTH es dependiente de su tasa de producción, esto es, depende del grado de incremento de los glucocorticoides pero no de la dosis administrada.

Las tasas de secreción de ACTH basal y estimulada disminuyen minutos después que los niveles plasmáticos de glucocorticoides aumentan. Este mecanismo es transitorio y dura menos de 10 minutos lo cual sugiere que este efecto no es medido por los receptores de glucocorticoides citosólicos, sino por una vía de acción directa sobre la membrana celular.

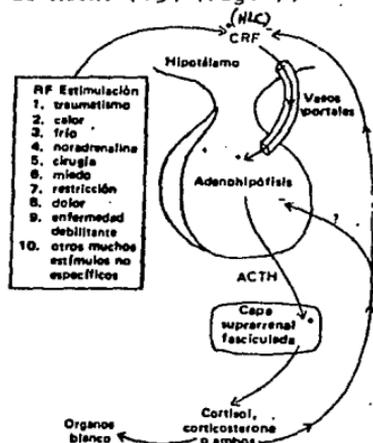
Por otra parte, el mecanismo de retroalimentación retardada después de los efectos de los glucocorticoides sobre la tasa de producción dependiente inicial, posteriormente suprime las secreciones de HLC y ACTH a través de mecanismos que son dependientes tanto del tiempo como de la dosis.

Es así como con la administración continua de glucocorticoides ocasiona que los niveles de ACTH continúen disminuyendo y no respondan a la estimulación.

El efecto primario de la administración de glucocorticoides es la supresión de la liberación de HLC y ACTH, produciendo atrofia en las zonas fascicular y reticular de la corteza adrenal.

La supresión del eje hipotálamo-hipófisis-adrenal falla al responder al estrés o a la estimulación. La retroalimentación retardada parece que actúa vía los receptores clásicos -

de los glucocorticoides reduciendo así la síntesis de RNAm para el precursor de ACTH. (15) (Fig. 7)



(Fig. 7) CONTROL HIPOTALAMICO-ADENOHIPOFISIARIO DEL GASTO ADRENAL DE CORTISOL/CORTICOSTERONA Y REGULACION POR RETROALIMENTACION. OBSERVENSE TAMBIEN LOS OTROS FACTORES QUE PROPICIAN EL GASTO DE LA HORMONA LIBERADORA DE CORTICOTROPINA (HLC). (35)

### III HIPERADRENOCORTICISMO (SINDROME DE CUSHING CANINO)

#### 3.1 HISTORIA-GENERALIDADES.

En 1932 el Dr. Harvey Cushing describió por primera vez este síndrome caracterizado por una adiposidad con distribución en "grasa de búfalo", estrías cutáneas purpúreas, hipertensión, osteoporosis, obesidad abdominal, diabetes mellitus, hirsutismo y amenorrea. Cushing consideró este síndrome como secundario a un aumento en las células basófilas de la hipófisis definiéndolo como un basofilismo secundario. Sin embargo, pronto se observó la presencia de las mismas anomalías clínicas y metabólicas en pacientes con tumores adrenocorticales - sin basofilismo secundario. Como ya se sabía que la hipófisis secretaba a la ACTH se postuló que la alteración endocrinológica cardinal común a todos los pacientes de Síndrome de - Cushing era la excesiva producción de hormonas de la corteza adrenal.

En 1942 Fuller Albright opina que los hechos distintivos del Síndrome de Cushing eran debidos a una formación excesiva de las hormonas reguladoras de los carbohidratos u "hormona S" distinguiendo esta afección de la del virilismo adrenal que - se atribuye a un exceso de la hormona economizadora de nitrógeno u "hormona N".

Diez años más tarde y gracias a la evolución de los méto

dos químicos para identificar y cuantificar las hormonas adrenales en los líquidos biológicos, se llegó al conocimiento de que la única "hormona S" producida por la corteza adrenal en cantidad lo suficientemente grande para tener importancia biológica era el cortisol.

Así fué definido el Síndrome de Cushing como un conglomerado de anomalías clínicas y metabólicas que tienen su origen en una producción excesiva y crónica de cortisol. Esta definición ha ensanchado sus límites para acoger a todas las variedades del síndrome con presentación espontánea. Sin embargo, el Síndrome de Cushing iatrogénico se origina no solo por el empleo de cortisol sino también por el uso de los análogos sintéticos de este que muestran las mismas propiedades biológicas.

Montgomery y Col. (1959) comunicaron 2 casos de Síndrome de Cushing que tenían manifestaciones de tumor hipofisiario - unos tres años después que se les practicó la adrenalectomía con buenos resultados.

Salassa y Col. (1959) también publicaron 12 casos de tumor hipofisiario cromóforo en 122 pacientes con Síndrome de Cushing e hiperplasia de la corteza adrenal. En casos que ya hubieran sido sometidos a la adrenalectomía existen pruebas - de que la intervención incluso podía estimular el funciona-

miento del tumor de la hipófisis. Esta situación confusa hace resaltar el peligro de no tomar en cuenta a la hipófisis - en el Síndrome de Cushing y justifica quizás la práctica tradicional de incluir este síndrome entre las alteraciones hipofisarias en lugar de estudiarlo entre los padecimientos adrenales.

Por otra parte, el término Enfermedad de Cushing se utiliza para designar aquellos casos de hipercortisolismo en los que la hiperactividad de las glándulas adrenales es secundaria a una excesiva producción de ACTH por la hipófisis, circunstancia descrita al principio por Cushing. Como generalmente no se conoce si existe un exceso en el número de células basófilas hipofisarias, el uso que se le da al término - de Enfermedad de Cushing probablemente se aparte algo del propio concepto de Cushing respecto a esta afección.

El término Síndrome de Cushing, resumiendo, se refiere a la constelación de anormalidades clínicas y químicas que resultan de la exposición crónica a los glucocorticoides.

En el caso del Síndrome de Cushing Canino también el denominador común son las concentraciones incrementadas del cortisol circulante. (12) (15) (34)

## 3.2 FISIOPATOLOGIA

### 3.2.1 Hiperadrenocorticismo dependiente de la hipófisis.

La secreción de ACTH es al azar, episódica y persistente. Cuando está secreción es excesiva se desarrolla una hiperplasia adrenocortical y abundante secreción de cortisol con ausencia del ritmo circadiano normal.

La inhibición por retroalimentación de la ACTH (secretada por células hiperplásicas o adenomas pituitarios) por niveles fisiológicos de glucocorticoides se encuentra ausente. - Hasta este momento, la secreción de ACTH persiste a pesar de las elevaciones de la secreción de cortisol. Esta liberación de hormona sin ninguna restricción resulta en un exceso de glucocorticoides crónicos. La secreción episódica de ACTH y cortisol resulta en concentraciones de plasma fluctuantes que a veces pueden estar dentro del rango normal.

Estudios sobre la producción de cortisol así como de la excreción de cortisol urinario en 24 hrs., confirman la existencia de una excesiva secreción de cortisol. Esta secreción excesiva y la ausencia de variación diurna (si existe) sobre la secreción de glucocorticoides producen las manifestaciones clínicas del Síndrome de Cushing. Además de los efectos sistémicos de un exceso de glucocorticoides, este desorden tam-

bién resulta en la inhibición de la hipófisis normal y la función del hipotálamo, afectando así a la tiotropina (TSH), - hormona de crecimiento (GH), hormona luteinizante (LH) y la - hormona folículo estimulante (FSH).

Una imagen de la secreción excesiva de ACTH es la ausencia de respuesta al estrés. Estímulos como la hipoglicemia o las cirugías fallan en producir una elevación posterior de - las secreciones de ACTH y cortisol. Esto es debido a que el hiperadrenocorticismo crónico suprime la función hipotalámica y la secreción de HLC. El control hipotalámico sobre la secreción de ACTH es de este modo perdido.

Se ha reportado de un 80-85% de perros con hiperadrenocorticismo dependientes de la hipófisis. La incidencia conocida de tumores pituitarios reconocidos en perros con el problema varía mucho. Han sido detectados tumores en la porción distal e intermedia de la adenohipófisis o combinación de ambos. Aún a pesar de multitud de descubrimientos la causa primaria permanece en incógnita aunque se han propuesto anomalías pituitarias primarias (adenoma secretor de ACTH) y desajustes del Sistema Nervioso Central con una excesiva estimulación de corticotropos pituitarios por la HLC, así como otros factores hipotalámicos. Adenomas de la porción distal - son los hallazgos histológicos más comunes en el hiperadrenocorticismo dependiente de la hipófisis lo cual sugiere la - -

etiología pituitaria primaria para este desórden.

Sin embargo, un pequeño número de perros tienen hiperplasia pituitaria lo cuál indica un padecimiento hipotalámico originando una excesiva estimulación de corticotropos pituitarios. Es concebible que los adenomas puedan aparecer de mane ra secundaria a una estimulación prolongada de corticotropos en el Sistema Nervioso Central. Es difícil explicar como es que un desórden hipotalámico favorece la aparición de tumores en la porción distal e intermedia ya que la regulación de cada uno de estos es muy distinta.

La porción distal está exenta de suministro nervioso y es controlada por la HLC en el hipotálamo que llega a esta a través de vasos hipofisarios portales; mientras que la porción intermedia es avascular y está inervada por fibras dopaminérgicas y serotoninérgicas del cerebro. (15) (16) (39)

### 3.2.2 Tumores adrenales.

Los tumores adrenales primarios, adenomas y carcinomas, aparecen espontáneamente y autónomamente secretando excesivas cantidades de cortisol. Los niveles de ACTH se suprimen, lo cual resulta en una atrofia cortical de las células normales de la glándula adrenal. La secreción de cortisol por estos tumores es independiente del control hipotálamo hipofisario.

La secreción es fortuitamente episódica. Los tumores adrenales no son responsables de la manipulación del eje hipotálamo-hipofisiario con agentes farmacológicos como la dexametasona. En perros no se han reconocido diferencias entre pacientes con adenoma o carcinomas adrenales como se ha logrado en humanos. (15) (16) (39)

### 3.2.3 Hiperadrenocorticismo iatrogénico.

Se debe a un exceso en la administración exógena de glucocorticoides o de ACTH. Es muy difícil poder decir cual es la dosis exacta de glucocorticoides administrados por vía oral, parenteral o tópica que pueden dar origen a este tipo de hiperadrenocorticismo así como el tiempo que fueron suministrados, ya que es cuestión de idiosincracia de cada individuo. También existe muy poca información de este problema por la misma razón de que cada individuo reacciona de manera diferente no pudiendo obtener valores estadísticos de dosis, tiempos y clases de glucocorticoides que dan origen al hiperadrenocorticismo iatrogénico. (15)

### 3.2.4 Desorden hipotalámico.

Ha sido documentado únicamente en humanos y se debe a tumores en el hipotálamo que secretan cantidades excesivas de ACTH. (16)

### 3.2.5 Síndrome de ACTH ectópico.

Este síndrome tampoco se ha diagnosticado en perros. En humanos comprende una serie de tumores que son capaces de secretar y sintetizar ACTH y como última consecuencia se produce una hiperplasia adrenal e hipercortisolismo. Los tumores que son potencialmente capaces de provocar este síndrome en humanos son: carcinomas en pulmón, timoma, tumores en los islotes del páncreas, tumores carcinoides (pulmón, intestino, páncreas, ovarios), carcinoma medular de la tiroides, feocromocitoma. Cuando estos tumores sintetizan y secretan excesivas cantidades de ACTH biológicamente activa, sus péptidos relacionados como la hormona beta-lipotrópica y la beta-endorfina son también sintetizadas y secretadas como fragmentos de ACTH inactivos. Una actividad parecida a la HLC ha sido también reconocida en tumores ectópicos que secretan ACTH, sin embargo, la secreción de la HLC hacia el plasma no ha sido aún comprobada y el papel de este tumor derivado de esta hormona permanece incierto. (15) (16) (39)

## 3.3 PATOLOGIA

### 3.3.1 Hipófisis.

#### 3.3.1.1 Microadenomas.

Como ya fué mencionado, del 80-85% de perros con Síndro-

me de Cushing tienen enfermedad dependiente de la hipófisis. La incidencia reportada de tumores pituitarios reconocidos - histológicamente varía de un 20-100%.

En un estudio en el que fueron utilizadas tinciones inmunocitoquímicas de la hipófisis, adenomas pituitarios reactivos a la ACTH o péptidos relacionados fueron encontrados en - 21 de 25 perros con hiperadrenocorticismismo dependiente a la hipófisis. En este estudio tres perros presentaron hiperplasia corticotrófica, uno sin ningún adenoma asociado, uno con hiperplasia en la porción distal e intermedia asociado a un adenoma de la porción distal y otro con hiperplasia de la porción distal asociado a un tumor en la porción intermedia.

La mayoría de los tumores pituitarios que secretan ACTH se definen comunmente como microadenomas (menos de 1 cm. de diámetro). No están encapsulados pero pueden estar rodeados de un borde comprimido de células pituitarias normales.

Histológicamente estos tumores teñidos parecen estar - compuestos de láminas compactas de células basófilas muy granuladas con una distribución sinusoidal. Los adenomas secretores de ACTH típicamente muestran los cambios de Crook (zona perinuclear hialinizada que resulta de la exposición crónica - de células corticotrópas a un hipercortisolismo). La microscopía electrónica demuestra que los gránulos secretores va-

rían de tamaño de 200-700 micras. El número de gránulos varía en células individuales. (15)

### 3.3.1.2 Macroadenomas.

Un pequeño porcentaje de perros (10%) con hiperadrenocorticismo dependiente de la hipófisis tienen tumores pituitarios de mayor tamaño.

Un macroadenoma se define cuando su tamaño es mayor a 1 cm. de diámetro. Estos tumores tienen el potencial de volverse invasivos pudiéndose expandir hasta la silla turca. Dichas masas usualmente se extienden dorsalmente hacia el hipotálamo produciendo comunmente signos como: anorexia, indiferencia, - pereza, depresión y rara vez agresividad. Estos tumores pueden aparecer cromóforos en los estudios histológicos rutinarios pero contienen de manera típica a la ACTH y péptidos relacionados. Los tumores pituitarios son raramente malignos. (15)

### 3.3.1.3 Hiperplasia.

La hiperplasia difusa de células corticotrópicas ha sido reportada en tres perros con hiperadrenocorticismo dependiente de la hipófisis. Estos casos pueden ser a consecuencia de una estimulación excesiva de la hipófisis anterior por la HLC. (15)

### 3.3.2 Hiperplasia adrenocortical.

#### 3.3.2.1 Hiperplasia bilateral simple.

Este desórden es usualmente secundario a un hiperadrenocorticismo dependiente de la hipófisis. El peso de las glándulas adrenales está moderadamente aumentado. Histológicamente existe una hiperplasia igual de las células compactas de la zona reticular y las células libres de la zona fascicular, en consecuencia el ancho de la corteza se incrementa. La microscopía electrónica revela rasgos extraestructurales normales. (15)

#### 3.3.2.2 Hiperplasia bilateral nodular.

Esto ocurre en menos del 5% de perros con Síndrome de Cushing Canino. NO ha sido aún esclarecido si estos animales tienen un hiperadrenocorticismo dependiente de la hipófisis o algún otro desórden.

En la mayoría de los casos se ha demostrado que es debido, de manera secundaria, a un exceso en la secreción de ACTH. La hiperplasia adrenal nodular autónoma no se ha reportado en perros. En humanos con este problema, las glándulas adrenales crecen a veces de una manera marcada.

Macroscópicamente existen nódulos múltiples dentro de la corteza adrenal con un ensanchamiento de la misma. Estos nód-

dúlos son de color amarillo e histológicamente aparecen como células libres de la zona fascicular normal. El resto de la corteza adrenal aparece con las características histológicas de una simple hiperplasia adrenocortical. (15)

### 3.3.3 Tumores adrenales.

#### 3.3.3.1 Adenomas.

Son encapsulados, visibles macroscópicamente, varían de tamaño de 1-6 cms. Microscópicamente predominan células libres de la zona fascicular aunque pueden ser también observadas células de la zona reticular. Aproximadamente el 50% de los adenomas adrenocorticales están parcialmente calcificados. (15)

#### 3.3.3.2 Carcinomas.

Pueden ser bastante grandes, hasta 2-3 veces más que un riñón de perro. Macroscópicamente se encuentran encapsulados y altamente vascularizados. Es común que existan necrosis, hemorragia y degeneración quística. También la calcificación puede presentarse en el 50% de los casos. La apariencia histológica de estos carcinomas varía considerablemente, pueden ser benignos o exhibir un pleomorfismo notable. La invasión vascular o capsular es predecible debido a cierto comportamiento de malignidad así como ocurrir una extensión local. Estos carcinomas invaden tejidos y órganos adyacentes (riñón, hígado, vena cava, aorta y retroperitoneo), existiendo mayor

metástasis hemotógica hacia hígado y pulmón. (15)

### 3.3.3.3 Corteza adrenal no complicada.

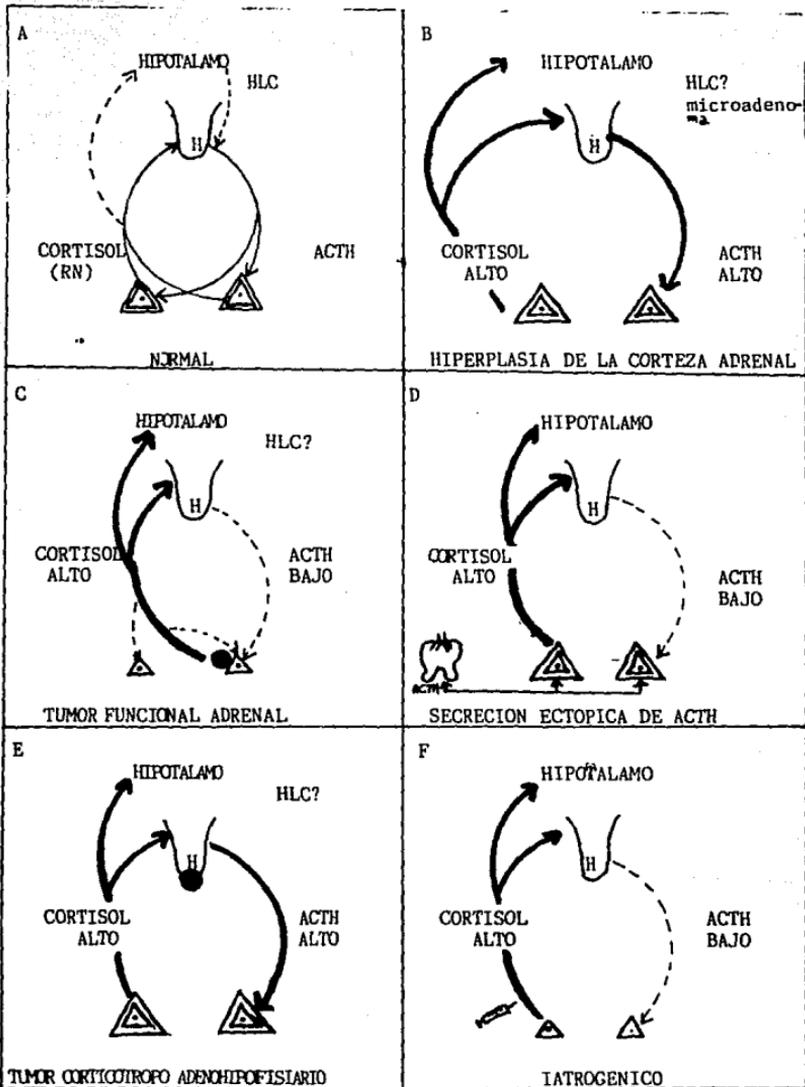
La corteza que esté junto al tumor y la que esté en la glándula adrenal opuesta se atrofian con la presencia de adenomas y carcinomas adrenales funcionales. La corteza se adelgaza de manera marcada donde la cápsula se ve engrosada. Histológicamente la zona reticular está usualmente ausente y la corteza restante se compone de células libres de la zona fascicular. La arquitectura de la zona glomerular permanece normal. (15) (Fig. 8)

### 3.4 Epidemiología.

La edad en el momento en que es diagnosticado el hiperadrenocorticismismo varía desde los dos a los dieciseis años, aunque se ha reportado individuos de menos de un año de edad con diagnóstico positivo a hiperadrenocorticismismo dependiente de la hipófisis.

Generalmente se reconoce que el hiperadrenocorticismismo dependiente de la hipófisis es una enfermedad que padecen los perros de mediana edad a perros geriátricos, usualmente de seis o más años con un promedio entre siete y nueve años.

Los perros con hiperadrenocorticismismo producido por tumores adrenocorticales son exclusivamente individuos geriátri-



(Fig. 8) TIPOS DE HIPERADRENOCORTICISMO CANINO. (14) (15)  
 RN=retroalimentación negativa, H= hipófisis, HLC= hormona liberada de corticotropina.

cos (seis a dieciseis años) con un promedio de 11.3 años. (15)  
(16) (39)

No existe diferencia significativa en cuanto al patrón de distribución por sexos, aunque estudios revelan que las hembras presentan tumores adrenales tres veces más frecuentemente que los machos (67-75%). (15) (16) (39) (53)

Las razas que son más susceptibles a esta enfermedad son:  
Boxer: Tumores pituitarios.

French Poodle: Condición idiopática (hiperplasia adrenocortical.)

Daschhund: Tumores adrenocorticales. (53)

Sin embargo, tanto el hiperadrenocorticismo dependiente de la hipófisis como los tumores adrenocorticales se han reportado en las siguientes razas:

Pastor Alemán, Beagle, Schnauzer miniatura, Chihuahua, Doberman, Labrador Retriever, Pekinés, Setter Irlandés, Collie, Cocker Spaniel, Pointer, Basset Hound, Silky Terrier, Bull Terrier, Boston Terrier, Yorkshire Terrier, Scotch Terrier, Fox Terrier, etc. (15) (16) (39) (53)

El hiperadrenocorticismo iatrogénico no tiene predilección por una edad, raza o sexo específicos. (37)

### 3.5 SIGNOLOGIA

#### 3.5.1 Generalidades

Como resultado de las elevaciones crónicas, relativas o absolutas de glucocorticoides en plasma de perros afectados, usualmente se desarrolla una combinación clásica de signos - clínicos y lesiones dramáticas. Estos son a consecuencia de los efectos gluconeogénicos, lipolíticos, catabólicos, antiin<sub>flam</sub>atorios e inmunosupresores que combinados entre sí alteran varios órganos, aparatos y/o sistemas del organismo.

El curso de la enfermedad es insidioso y progresivamente lento. En la minoría de los individuos los signos clínicos - pueden ser inicialmente intermitentes con períodos de disminu<sub>ción</sub> y reincidencia. La duración de los signos clínicos no - ha ayudado consistentemente a diferenciar un hiperadrenocorti<sub>cismo</sub> dependiente de la hipófisis de tumores adrenales.

Los signos clínicos se pueden clasificar según si son ob<sub>servados</sub> por el dueño (polidipsia, poliuria, abdomen penduloso, poca tolerancia al ejercicio, alopecia, etc.), o los que son observados por el Médico Veterinario (piel delgada, alope<sub>cía</sub> simétrica bilateral, acné, hiperpigmentación, calcinosis cutis, etc.) (15)

Para el mejor entendimiento de la signología clínica que

presenta el Síndrome de Cushing Canino, primero se dará una - lista de los porcentajes de frecuencia con que aparecen los - signos clínicos y posteriormente se describirán con más detalle cada una de ellos.

Frecuencia de aparición de signos clínicos.

<u>Signo clínico</u>	<u>Porcentaje (%)</u>
Polidipsia/poliuria	82-97
Abdómen penduloso	67-95
Alopecia simétrica bilateral	55-90 (Lubberink) 65%(Peter- son), 40% (Nelson).
Polifagia	57-87
Hepatomegalia	67-70
Anestro (hembra)	54-80
Debilidad muscular	50-82
Letargia	62-70
Obesidad	47
Atrofia testicular (machos)	29-60
Atrofia muscular	35-50
Piel delgada	35
Jadeo aumentado	31
Calcinosis cutis	10-40
Hiperpigmentación	23
Diabetes mellitus	10-15

## 3.5.1 Piel

## 3.5.1.1 Alopecia, atrofia de piel, piel delgada y acné.

Aparece típicamente una alopecia simétrica bilateral la cual puede ser severa, moderada o bien que envuelva la capa - pobre o anormal. La pérdida del pelo asociada con el Síndrome de Cushing Canino es el signo clínico más obvio para el - dueño y para el Médico Veterinario. Es un problema lento y - progresivo que comienza con pérdida de pelo en los puntos de mayor desgaste (prominencias óseas) y eventualmente abarca - los flancos, perineo y abdomen.

Como resultado final ocurre una alopecia severa donde la cabeza y las extremidades distales conservan únicamente pelo. El pabellón auricular y la base de la misma pueden estar alopécicos, especialmente en el Daschhund. Es menos pronunciado en razas de pelo corto y más dramático en las de pelo largo - (Collie). (15) (16) (37) (38) (39)

La piel delgada, pobre cicatrización y susceptibilidad a infecciones debido a un hipercortisolismo puede ocasionar problemas adicionales o secundarios. En razas grandes que manifiesten debilidad muscular tenderán a permanecer en recumbencia por lo que se les originan úlceras decubitales debido a -

la presión ejercida en estas zonas. Estas laceraciones se infectan frecuentemente y curan muy lento.

La fragilidad observada en la piel afecta también a los vasos sanguíneos. Una contusión severa puede seguir posterior a la punción de alguna vena u otro trauma de menor grado. Estas anormalidades empeoran con la disminución secundaria de tejido subcutáneo a consecuencia del hipercortisolismo. Las heridas que logran curar lo hacen muy lento con un tejido frágil y delgado de cicatrización. Las lesiones con tejido de cicatrización pueden llegar a presentar agrietamiento debido a la limitada presencia de tejido fibroso.

La piel de los animales con hiperadrenocorticismo es delgada y fruncida pudiéndose observar con facilidad los vasos sanguíneos subcutáneos. (15) (37) (38) (39)

Se pueden encontrar comunmente comedones, es decir, tapones de queratina y sebo seco a nivel de los folículos localizados al rededor de los pezones en hembras o en general sobre la línea media dorsal y a veces en cualquier sitio del tronco. (15) (16) (37) (38) (39)

Si la exposición a los glucocorticoides es elevada puede originarse una atrofia de piel en la mayoría de los individuos. También puede aparecer atrofia de los folículos pilo-

esos y aparato pilosebáceo con acumulación de queratina dentro del folículo atrofiado. Esta atrofia rompe la unión que tiene el pelo con el folículo dando origen a la alopecia, fácil depilación y disminución en el crecimiento de este que cuando existe se torna quebradizo, ralo y fino. (15) (37) (38)

Los folículos pilosos anormales y la piel delgada se vuelven susceptibles a infecciones por lo que como secuela común aparecen piodermas localizados o difusos. Este pioderma es común especialmente sobre línea media dorsal y el tronco. Puede ser más severo en áreas de hiperpigmentación. (15) (37)

#### 3.5.1.2 Hiperpigmentación.

Puede ser local o difusa; histológicamente existe un número incrementado de melanocitos en el estrato córneo, epidermis basal y dermis. Parece ser que la hiperpigmentación es más común en individuos que presenten hiperadrenocorticismo dependiente de la hipófisis que aquellos con tumores adrenales. aún así de la probabilidad que la alfa-MSH sea la causa exclusiva de este problema dependiente de la hipófisis no se encuentra totalmente apoyada, sin embargo al ser la alfa-MSH un derivado de la ACTH, indica que puede desempeñar algún papel en la aparición de la hiperpigmentación. (15) (37) (38) - (39)

#### 3.5.1.3 Calcificación ectópica o calcinosis cutis.

Aparece en la dermis y subcutis donde los cristales de mineral son depositados por fibras de colágeno y elastina. Al rededor de los depósitos existe un halo hiperémico y eritematoso el cual puede llegar a confundirse con un pioderma. A la palpación se sienten como placas firmes en la piel o debajo de esta. La localización más frecuente es el área temporal - de la cabeza, línea media dorsal, cuello, abdomen ventral y - área inguinal. Puede observar también a nivel de los anillos traqueales, paredes bronquiales, ríñones y rara vez en arterias y venas de mediano y grueso calibre. Esta calcificación puede ser observada únicamente a través de métodos histológicos y ocasionalmente puede ser visible sólo en placas radiográficas si no fué detectado al examen clínico. Pueden llegar a producir prurito. (15) (16) (37) (38) (39)

#### 3.5.1.4 Seborrea seca.

Está caracterizada por piel reseca con descamación focal o difusa y acumulaciones de escamas blancas o grises no adheridas. La capa se encuentra seca y de color mate. (37)

#### 3.5.1.5 Telangiectasia.

Dilatación de grupos de capilares, vénulas o arteriolas que crean pequeñas lesiones focales de color rojo en piel y - mucosas. (37)

#### 3.5.1.6 Flebectasia cutánea.

#### 3.5.1.6 Flebectásia cutánea.

Se puede localizar en abdomen, torax y parte medial del tren posterior. Es una lesión que puede ser visible (6mm. de diámetro) o no visible (1-2mm. de diámetro) sobre la superficie de la piel. Son lesiones anulares, bien demarcadas y de color rojo brillante. Histológicamente aparecen máculas con dilatación marcada y congestión de capilares sanguíneos superficiales. (44)

#### 3.5.1.7 Hipersensibilidad por dieta.

Puede estar asociada al Síndrome de Cushing Canino por el efecto inmunosupresor de los glucocorticoides en exceso. (1)

#### 3.5.1.8 Dermatofitosis.

Puede aparecer como una complicación del Síndrome de Cushing Canino por el hongo Tricophyton mentagrophytes. (20)

#### 3.5.1.9 Hipotiroidismo.

Individuos con hiperadrenocorticismo producido por adeno<sup>mas</sup> pueden verse complicados con hipotiroidismo al igual que diabetes mellitus e insípida. (10)

### 3.5.2 Aparato Genitourinario.

#### 3.5.2.1 Polidipsia/poliuria.

Son signos muy comunes en el Síndrome de Cushing Canino

y representan quizás la mayor razón por la cual el animal sea remitido con un Médico Veterinario.

La polidipsia ocurre de manera secundaria a la poliuria por lo que existe una gran pérdida de fluidos. Individuos - con la enfermedad aumentan su consumo de agua de unas 2-10 veces de lo normal.

Aún se desconoce la etiología de la poliuria parece ser que tiene relación por tener efectos similares a la aldosterona, aunque algunos investigadores creen que este signo es - el resultado de la interferencia del cortisol con la acción - de la ADH (hormona antidiurética) a nivel de los tubos colectores del riñon. Se ha propuesto también que el cortisol puede incrementar la filtración glomerular y así aumentar la diuresis. En humanos, el cortisol eleva el umbral responsable - de los osmoreceptores. Una depresión de la permeabilidad tubular renal del agua se ha observado en perros normales mientras que en perros adenolectomizados, dosis prolongadas de - glucocorticoides pueden prvenir la liberación elevada de ADH a partir de la hipófisis bajo ciertas situaciones estresantes. Parece ser improbable que la compresión directa de la hipófisis posterior por un tumor pituitario anterior o una compresión del hipotálamo o tallo hipotalámico pueda producir poliuria en la mayoría de los casos de Síndrome de Cushing ya que estos pacientes usualmente tienen microtumores. (15) (16) (37) (38) (39)

### 3.5.2.2 Pielonefritis.

Las infecciones del tracto urinario son comunes en perros con Síndrome de Cushing, estas infecciones tienden a ser ascendentes. El resultado es una infección severa y crónica que en ciertos casos puede llegar a ocasionar una falla renal. Debe sospecharse de una pielonefritis si no es aclarada la presencia de una infección del tracto urinario o es perfectamente diagnosticada por medio de radiografías con medio de contraste, biopsia renal o ultrasonido. (15)

### 3.5.2.3 Atrofia testicular, anestro, hipertrofia del clitoris.

La actividad biológica directa de los andrógenos adrenales (androstenediona y deshidroepiandrosterona (DHEA y sulfato de DHEA) es mínima en el estado normal y primeramente funcionan como precursores para la conversión periférica de las hormonas androgénicas activas (testosterona y deshidrotestosterona). El sulfato de DHEA, secretado por la glándula adrenal sufre una conversión limitada a DHEA.

El DHEA convertido periféricamente más el secretado por la corteza adrenal puede ser posteriormente convertido a androstenediona en los tejidos periféricos, el cual es el precursor inmediato de los andrógenos activos.

Los efectos de retroalimentación negativa por el hiper-

cortisolismo en el Síndrome de Cushing resulta en una secreción disminuida de gonadotropinas, FSH, LH o la esteroidogénesis gonadal. Esto explica la atrofia testicular, libido disminuido y concentraciones bajas de testosterona plasmática en perros con hiperadrenocorticismo.

La secreción testicular de andrógenos esta reducida mientras que la secreción de andrógenos adrenales se encuentra incrementada.

Sin embargo, la conversión de androstenediona adrenal a testosterona cuenta con menos del 5% de la producción total de esta hormona. El efecto fisiológico de los andrógenos adrenales no necesita ser considerado en los machos ya que en estos ocurre una feminización.

En hembras los efectos de retroalimentación negativa por el hipercortisolismo deprime la secreción pituitaria de gonadotropinas como en el macho. Esto da como resultado anestros prolongados, muy común en perras con hiperadrenocorticismo. En estados normales la producción de andrógenos por los ovarios es baja y la glándula adrenal contribuye substancialmente para la producción total de andrógenos. La función adrenal anormal, como se observa en el hiperadrenocorticismo, resulta en una secreción excesiva de andrógenos adrenales y su conversión periférica da como resultado a un exceso clínico -

de andrógenos (virilización). Esto se refleja en una hipertrofia del clitoris, también muy común en perras con la enfermedad.

<u>MACHOS</u>			<u>HEMBRAS</u>
<u>NORMALES</u>	<u>HIPERADRENOCORTICISMO</u>		<u>NORMALES</u>
4.7 ng/ml	1.2 ng/ml	30 pg/ml	20 pg/ml

La tabla muestra los valores de testosterona en animales sanos y enfermos tanto en machos como en hembras. (15) (37) - (39)

### 3.5.3 Aparato Digestivo.

#### 3.5.3.1 Polifagia.

El individuo con hiperadrenocorticismismo tiende a incrementar su apetito: roba alimento, come basura y desperdicios y - toma una actitud de agresividad para proteger su comida. Pueden existir los casos de que el apetito sea normal o bien haya anorexia. No se ha comprobado la acción que tenga el exceso de glucocorticoides sobre esta situación, pero es probable que el efecto antiinsulínico de los glucocorticoides produzca un cuadro subclínico y a veces clínico de diabetes mellitus - en el cual son varias las células que son incapaces de utilizar la glucosa. Esto dá como resultado un aumento del apetito del animal para intentar compensar la inanición. (15) (37) (39)

### 3.5.3.2 Hepatomegalia.

El hígado se encuentra turgente, grande, pálido y friable. La hepatomegalia influye para que el animal presente un abdomen penduloso. (15) De esta manera el hígado es fácil de palpar debido a la flacidez y debilidad de los músculos abdominales. (15) (37) Histológicamente hay una vacuolización hepatocítrica centrilobular con vacuolas escasas y grandes que desplazan a los núcleos hacia la periferia de la célula. La acumulación de glucógeno hepatocelular se concentra en los hepatocitos periportales. No aparecen depósitos de lípidos aun utilizando la tinción de Sudán III y la necrosis hepatocelular no es significativa. La principal alteración observada mediante estudios ultraestructurales es la acumulación abundante de glucógeno hepático y escaso número de mitocondrias en los hepatocitos. Las alteraciones histológicas anteriormente señaladas pueden ser consideradas dentro del diagnóstico diferencial aunque la vacuolización puede aparecer en otros trastornos. (15) (39)

### 3.5.4 Sistema Musculoquelético.

#### 3.5.4.1 Debilidad muscular y letargia.

Se manifiesta con la poca tolerancia del animal a hacer ejercicio y se debe al aumento del catabolismo proteico a nivel muscular.

La letargia es el resultado probable de la debilidad muscular al igual que el desgaste. Los perros con hiperadrenocorticismo están normalmente alertas pero se encuentran completamente inactivos.

En el Síndrome de Cushing crónico puede haber exacerbación de ciertos problemas comunes como la ruptura del ligamento cruzado anterior y luxación patelar; aparición de úlceras decubitales por la predisposición del animal a permanecer en recumbencia; todo esto se traduce en cojera por parte del individuo. (15) (16) (39)

#### 3.5.4.2 Abdómen penduloso.

Se cree que es a consecuencia de una redistribución de las grasas a partir de varias áreas del organismo hacia el abdomen. Estos depósitos abdominales de grasa pueden llegar a ser muy notorios. Se desconoce aún el mecanismo de esta redistribución lipídica. El animal físicamente se ve obeso pero la obesidad verdadera se presenta en menos de la mitad de los perros con la enfermedad. Esto se auna a la debilidad muscular y hepatomegalia en donde los músculos abdominales prácticamente no sostienen el peso de las vísceras y depósitos de grasa de la cavidad. (15) (37)

#### 3.5.4.3 Miotonía y pseudomiotonía.

Raramente los perros con hiperadrenocorticismo desarro-

llan una miopatía clara, caracterizada por contracciones persistentes de músculos activos después del cese de algún esfuerzo voluntario. Los miembros, sobre todo los posteriores se tornan rígidos ocasionando que el animal no pueda moverse.

A la examinación física se observa rigidez muscular de los miembros posteriores y agrandamiento apendicular proximal. Histológicamente aparece una miopatía degenerativa no inflamatoria; la causa se desconoce. (15) (37) (39)

#### 3.5.4.4 Atrofia muscular.

Se dá en el músculo esquelético, especialmente a nivel de cabeza, escápula, fémur y cadera. (37)

#### 3.5.4.5 Osteoporosis y osteomalacia.

Ambas se traducen en cojera, con o sin fracturas patológicas. (37)

### 3.5.5 Aparato respiratorio

#### 3.5.5.1 Jadeo aumentado.

Los perros con Síndrome de Cushing presentan una disnea o taquipnea en estado de reposo. Estos animales tienen un aumento de los depósitos de tejido graso a nivel del torax, desgaste y debilidad de los músculos que invluyen en la respiración, presión incrementada sobre el diafragma y hepatome

galia. Todos estos factores pueden alterar los mecanismos de ventilación. La tos diurna no es común. Los signos de dificultad moderada se cree que sean exacerbados por una marcada reducción en el volumen de reserva expiratorio y menor amplitud de la pared torácica, lo cual aumenta el trabajo de la respiración. Si el perro también padece de colapso de la tráquea, los cambios observados por la obesidad pueden dar origen a una marcada enfermedad de las vías respiratorias. Problemas similares pueden ser apreciados si el perro obeso tiene fibrosis crónica de las válvulas mitral y/o tricúspide. (15) (37)

#### 3.5.5.2 Tromboembolismo pulmonar.

Es una complicación potencial del hiperadrenocorticismismo. Estos animales muestran signos como ortopnea y pulso yugular positivo. El jadeo ocurre secundario a la hipoxia y/o dolor de la pleura. Radiográficamente puede revelar una efusión pleural, diámetro aumentado de las arterias pulmonares, disminución de la perfusión de la vasculatura pulmonar obstruida y sobreperfusión de la misma; también la presión de los gases de la sangre arterial disminuye. Inicialmente puede resultar en una acidosis láctica y una acidosis metabólica moderada.

Los eventos tromboembólicos se cree que ocurren como consecuencia del hiperadrenocorticismismo debido a la obesidad,

hipertensión, hematócrito elevado y a la presencia de un estado hipercoagulable. Otros factores predisponentes son la recumbencia prolongada, cirugías y pancreatitis. Este estado hipercoagulable se manifiesta con elevaciones de los factores de coagulación: V, IX, X, fibrinógeno, antitrombina - III (AT III) y plasminógeno. Sin embargo, los factores IX y VIII C permanecen en concentraciones normales. Las concentraciones disminuidas del factor VIII C y las elevaciones - del factor AT III no son consistentes en el estado hipercoagulable. (15) (26)

### 3.5.6 Aparato Circulatorio.

#### 3.5.6.1 Falla cardiaca congestiva-Hipertensión.

El exceso de cortisol parece elevar el sustrato de renina plasmático, proteína circulante sobre la cual la renina - actúa sobre la liberación de angiotensina I. Dichas elevaciones en la presión sanguínea pueden contribuir a la hipertrofia del ventrículo izquierdo y falla cardiaca congestiva. (39)

Como se mencionó, una de las secuelas del exceso de glucocorticoides es la hipertensión secundaria y la hipervolemia. Esto incrementa el trabajo del miocardio, ocasionando la hipertrofia del mismo. La falla cardiaca congestiva puede ocurrir cuando la hipertensión y la retención de fluidos

se vuelven severos.

Si a esto se combina que los perros con hiperadrenocorticismo de edad avanzada padecen de fibrosis crónica de las válvulas mitral y/o tricúspide, favorece a que el miocardio se contraiga con mayor fuerza. Al exámen radiológico del tórax se observa comunmente cardiomegalia asociada a la hipertrofia del ventrículo izquierdo. (15)

### 3.5.7 Sistema Nervioso.

Los tumores de la hipófisis que pueden aparecer en el Síndrome de Cushing pueden llegar a ser masas bastante grandes que pueden expandirse dorsalmente y comprimir el quiasma óptico e hipotálamo invaginando el tallo de la hipófisis el cual conecta al hipotálamo con la pituitaria, dilatando el infundíbulo y el tercer ventrículo. Los signos clínicos más comunes son: tropeza, anorexia e indiferencia; otros signos incluyen convulsiones, las cuales son frecuentes en el hiperadrenocorticismo espontáneo y raras en las neoplasia pituitarias o adrenocorticales, somnolencia, deambular sin rumbo fijo, presión craneal, ataxia, ceguera, anisocoria, fluctuaciones dramáticas de la temperatura corporal y Síndrome de Horner (interrupción de la inervación simpática cervical hacia el ojo originándose una blefaroptosis del párpado superior, prolapso de la membrana nictitante y miosis, conjuntiva hiperémica y enoftalmia). Ocasionalmente hay parálisis -

del nervio fascial unilateral o bilateral (nervio craneal - VII) caracterizándose por la inhabilidad de cerrar el párpado o mover el labio. (15) (37) (39)

En el ojo puede haber exoftalmía y úlceras corneales. - (37)

### 3.6 DIAGNOSTICO

#### 3.6.1 Clínico

Ya fueron mencionados los signos clínicos del Síndrome de Cushing Canino en la sección anterior.

#### 3.6.2 Laboratorio

##### 3.6.2.1 Biometría Hemática.

**LINFOPENIA:** Se debe a una linfólisis esteroideal y a una involución general del tejido linfoide. Los valores son menores de  $1000/\text{mm}^3$

**EOSINOPENIA ABSOLUTA:** Por una destrucción intravascular y secuestro en médula ósea, bazo y pulmones.

**LEUCOCITOSIS MADURA (neutrofilia y monocitosis):** Aumento en la formación de neutrófilos y disminución en la migración de estos hacia las áreas de infección. Esto es debido

a la inducción esteroideal que favorece la producción de una demarginación capilar de estas células y la prevención subsecuente de la salida normal de las células del sistema vascular.

**POLICITEMIA MODERADA (eritrocitosis):** Valores mayores a 50 y menos de 65% de hematocrito. Puede ser secundaria a problemas en la ventilación o en hembras a un exceso de andrógenos que da como resultado una estimulación de la médula ósea.

#### 3.6.2.2 Química Sanguínea.

**TRANSAMINASA GLUTAMICO PIRUVICA (SGPT, ALT):** Se encuentra moderadamente elevada (168 UI/l promedio). Puede ser a consecuencia de un daño hepático secundario.

**FOSFATASA ALCALINA (FAS):** Se encuentra bastante elevada (más de 1000 IU/l). Se da por una lipidosis hepática, depósito de glucógeno hepático, vacuolización y estasis en el tracto biliar a consecuencia de la formación de una isoenzima hepática específica por la inducción de los glucocorticoides. Esta elevación debe ser de 5-40 veces más sobre el valor normal.

**HIPERCOLESTEROLEMIA Y LIPEMIA:** Debido a la acción lipolítica por la aceleración de los procesos de gluconeogénesis

hepática. La lipemia es menos frecuente pero puede alterar - parámetros como: cuenta de eritrocitos, hemoglobina, índice - de glóbulos rojos, proteínas plasmáticas, albúmina, bilirrubina total, FAS, calcio, fósforo, amilasa, lipasa, sodio y prueba de retención de bromosulfaleína (BSP).

GLUCOSA: Se encuentra moderadamente elevada (menos de - 135 mg/100 ml). No es común una diabetes mellitus evidente. La glucosuria se manifiesta si el umbral renal (dícese de la concentración de una sustancia en la sangre necesaria para la eliminación de una cantidad normal de la misma en la orina) - para la glucosa plasmática (180-220 mg/100 ml) está excedido. La concentración de insulina también se ve aumentada por el efecto antagónico de los glucocorticoides al requerir de más insulina para mantener la tolerancia a los carbohidratos.

NITROGENO UREICO SERICO (NUS, BUN): Hay pérdida urinaria por una diuresis inducida. Las concentraciones séricas - de creatinina pueden estar normales o bajas.

AMILASA Y LIPASA: Aumentadas por la predisposición de - estos animales a padecer de pancreatitis y también por la polifagia de alimentos ricos en grasas.

FOSFATO SERICO: Disminuído por aumento de la excreción urinaria de fósforo.

ELECTROLITOS SERICOS. Usualmente se encuentran en los valores normales aunque puede ocurrir una hipernatremia e hipocalcemia moderadas. Esto se debe a que el perro es menos susceptible a la retención de sodio y a la pérdida de potasio por aumento del cortisol plasmático. Puede existir una hipocalcemia por una disminución de calcio en el intestino.

OTROS: También existe aumento del CO2 total. La prueba de retención de bromosulfateína se encuentra elevada.

### 3.6.2.3 Uroanálisis

Los valores de gravedad específica de la orina varían de menos de 1.007-1.015. Puede haber bacteriuria, hematuria y cambios en el sedimento urinario. Son comunes las infecciones del tracto urinario.

Los animales pueden concentrar su orina a una osmolaridad mayor a la del plasma aunque usualmente esta habilidad de concentración permanece menor a la normal. (15)(16)(38)(39)

### 3.6.2.4 Porcentaje de aparición de alteraciones clínicopatológicas.

<u>Alteración</u>	<u>Porcentaje(%)</u>
Gravedad específica	85
Fosfatasa alcalina	80-84
Eosinopenia	76-86

Hipercolesterolemia	48-90	
Nitrógeno ureico	56	
T G P	53	
Hiperglucemia	45-57	
Hipernatremia, hipocalemia	50	
Linfopenia	14-80	
Hipofosfatemia	33-38	
CO2	33	
Leucocitosis madura	24-32	
Eritrocitosis	17	
Glucosuria	10	(15)(16)

(38) (39)

### 3.6.2.5 Pruebas de funcionamiento de la tiroides.

Algunos estudios han revelado que un alto porcentaje de perros con hiperadrenocorticismo (68% aprox.) poseen valores disminuidos en las concentraciones de T4 y/o T3 séricas. La estimulación de TSH aumenta las concentraciones séricas de T4 en perros con Síndrome de Cushing de manera paralela al aumento que ocurre en perros normales pero no en las concentraciones normales. El hiperadrenocorticalismo crónico puede deprimir la secreción pituitaria de TSH dando como resultado un hipotiroidismo.

El hipercortisolismo puede también cambiar la unión que tiene la hormona tiroidea con las proteínas plasmáticas e in

crementar el metabolismo de esta hormona. Los glucocorticoides disminuyen la desyodación periférica de T3 y T4.

Las anomalías observadas en las pruebas de función tiroidea realizadas a perros con hiperadrenocorticismismo son importantes ya que algunos signos clínicos de hipotiroidismo y Síndrome de Cushing coinciden: indiferencia, alopecia simétrica bilateral sin prurito, aparente ganancia de peso, hipercolesterolemia, etc.

Las concentraciones séricas de tiroxina libre (% FT4) - han sido evaluadas en el Síndrome de Cushing. Un estudio demostró que un pequeño número de perros con hiperadrenocorticismismo tenían el % FT4 aumentado y la unión de la hormona sérica disminuida. Sólo un porcentaje reducido de perros con la enfermedad tenían baja su concentración de T4 sérica, - % FT4 aumentado y niveles normales libres de T4 absoluta - - (calculada como el producto del % FT4 y las concentraciones séricas totales de T4). La mayoría de los perros con hiperadrenocorticismismo tienen sus niveles absolutos de T4 reducidos con una depresión de las concentraciones séricas de T4 sugiriendo de esta manera que la secreción reducida y/o aumento del metabolismo de la hormona tiroidea son probablemente mecanismos para la presentación de la concentración disminuida de la hormona tiroidea sérica típicamente en este síndrome.

(15) (17)

### 3.6.2.6 Secreción de la hormona de crecimiento.

Ocasionalmente puede llegar un perro con signos clínicos o datos de laboratorio que sugieren acromegalia (tumor secretor de la hormona de crecimiento) o hiperadrenocorticismo. Sin embargo, los perros con hiperadrenocorticismo tienen suprimidas las concentraciones de la hormona de crecimiento plasmática, mientras que aquellos con acromegalia, las concentraciones se encuentran elevadas. La alopecia e hiperpigmentación encontradas en perros adultos con una deficiencia de la hormona de crecimiento puede llegar a confundir los signos dermatológicos del hiperadrenocorticismo.

Si es realizada una evaluación de la historia y examen físico del individuo enfermo, puede ser de ayuda al clínico para diferenciar ambos síndromes. Sin embargo, se ha observado perros con Síndrome de Cushing con un enmascaramiento de deficiencia de hormona de crecimiento. Debido a los efectos del hipercortisolismo sobre la secreción de la hormona de crecimiento, la evaluación de las concentraciones basales de esta hormona y la respuesta de esta a una prueba de desafío con clonidina (antihipertensivo selectivo de acción central) o xilacina (sedante hipnoide, relajante muscular, analgésico/anestésico) puede no ser de gran ayuda para diferenciar ambas enfermedades. (15)

### 3.6.3 Radiología.

#### 3.6.3.1 Generalidades

Deben tomarse placas radiográficas de tórax y abdomen a individuos que sean sospechosos de Síndrome de Cushing. Las radiografías pueden revelar otros tipos de padecimientos ya - que los animales con hiperadrenocorticismo son usualmente individuos de edad avanzada. Las radiografías de cráneo no se recomiendan, ya que normalmente está sin problemas, además - que el estudio requiere de que el animal sea anestesiado lo - cual siempre implica un peligro para el individuo; no se esperan cambios en la silla turca del perro por tener algún tumor pituitario en expansión. (15) (23)

#### 3.6.3.2 Abdomen.

**CONTRASTE ABDOMINAL Y HEPATOMEGALIA:** Debe utilizarse un buen medio de contraste con la finalidad de identificar fácilmente el contenido abdominal ya que existen grandes depósitos de grasa a este nivel. La hepatomegalia y el abdomen pendulo so son obvios comunmente, pero pueden variar en extensión.(23)

**OSTEOPOROSIS:** La evaluación radiográfica objetiva sobre la desmineralización del esqueleto es complicada aunque en - ciertos animales se ha observado una marcada reducción en la densidad de los cuerpos vertebrales lumbares donde no siempre son detectadas fracturas. En ciertos casos donde la enferme-

dad involucra a animales jóvenes se pueden observar fallas en las epífisis para cerrar así como fracturas epifisiarias.

Es probable que los efectos catabólicos de los glucocorticoides se ejerzan sobre la matriz ósea. También el cortisol incrementa la excreción urinaria de calcio interfiriendo con la acción de la vitamina D. Así también, la depleción de la médula ósea acompañada de la pérdida de minerales puede ser la causa de la osteoporosis. (15)(16)(23)(38)(39)

#### CALCINOSIS CUTIS Y CALCIFICACION DISTROFICA:

La calcinosis cutis y la calcificación subcutánea se observan ocasionalmente y son difusas o localizadas. En la evaluación radiográfica puede apreciarse calcinosis cutis, deposición mineral nodular, deposición mineral linear o combinación de todas.

La calcificación distrófica se observó que envolvía a la pelvícula renal, hígado, mucosa gástrica y ramas de la aorta abdominal. (15) (16) (23) (39)

VEJIGA URINARIA: Se observa una vejiga grande y distendida que puede volverse atónica por la incapacidad a veces del animal de vaciar completamente su vejiga. (15) (16) (23)

AGRANDAMIENTO DE LAS GLANDULAS ADRENALES: Es probable-

mente el hallazgo más importante pero el menos común en las radiografías abdominales. Se observa una calcificación unilateral en el área de la glándula adrenal. Dicho hallazgo puede considerarse como algún tumor pero no siempre es cierto esto. Aparecen grandes masas que son sugestivas de carcinomas adrenales. Desafortunadamente la mayoría de los tumores adrenales son adenomas o carcinomas, los cuales no manifiestan ninguna calcificación. Es posible que algún tumor adrenal sea tan grande que logre desplazar a los riñones u otro órgano abdominal. Esta situación de agrandamiento visual de las glándulas adrenales ocurre en un 25% de perros con hiperadrenocorticismo. (15) (16) (23) (39)

TORAX: Son varios los cambios observados a nivel de tórax. La calcificación ectópica se encuentra frecuentemente en los anillos traqueales y las principales ramas bronquiales. Lo anterior puede ocurrir en perros de edad avanzada pero con una buena salud por lo que no se considera a este hallazgo como relevante. Puede haber osteoporosis en las vertebrales torácicas. Deben examinarse los campos pulmonares cuando se sospeche de alguna metástasis de un tumor adrenal maligno. A veces puede llegarse a percibir un tromboembolismo pulmonar así como la hipertrofia del ventrículo izquierdo secundaria a una hipertensión sistémica. (15) (16) (23) (38) (39)

#### 3.6.4 Ultrasonografía.

Agrandamiento adrenal bilateral: Tumor pituitario.

Agrandamiento adrenal unilateral: Tumor adrenal. (39)

La ultrasonografía en perros con Síndrome de Cushing ha tenido una utilidad moderada para separar o diferenciar perros con hiperadrenocorticismo dependiente de la hipófisis de aquellos con tumores adrenales. Las glándulas adrenales no son visualizadas en perros normales; también es raro observar glándulas adrenales con hiperplasia bilateral. Sin embargo, aproximadamente un 50% de los tumores adrenales son lo suficientemente grandes para ser observados en la ultrasonografía abdominal. Hoy día se trata de mejorar la capacidad diagnóstica de este método por medio de la creación de un hidroperitoneo para que este provisto el abdomen de un medio de contraste líquido. Este método sigue siendo reservado para cierto número de médicos ya que el costo del aparato es muy elevado. (15)

#### 3.6.5 Diferencial.

- a) Por la polidipsia/poliuria: Enfermedad renal crónica, enfermedad hepática crónica, diabetes mellitus, diabetes insípida (pituitaria o renal), polidipsia psicogénica, hipercalcemia, hipernatremia, piometra y pielonefritis.
- 1.- Enfermedad renal crónica: Valores elevados de nitrógeno

- ureico y creatinina séricos así como fósforo inorgánico.
- 2.- Enfermedad hepática crónica: Valores disminuidos de nitrógeno ureico, colesterol, glucosa y albumina y aumentados de bilirrubinas y globulinas.
  - 3.- Diabetes mellitus: Elevados niveles de glucosa sanguínea en ayuno y en orina.
  - 4.- Diabetes insipidus: Valores aumentados de hematocrito, - proteínas totales y albumina; no hay respuesta a la administración de la hormona antidiurética o a la prueba de - privación de agua.
  - 5.- Polidipsia psicogénica: Capa de pelo pobre.
  - 6.- Hipercalcemia: Vómito, constipación, arritmia cardiaca, convulsiones, valores elevados de calcio sérico.
  - 7.- Hipernatremia. Vómito, diarrea, rigidez muscular, tembor, mioclonos, hiperreflexia, convulsiones y coma.
  - 8.- Píometra: Exudado purulento por vagina, conjuntivitis, dolor a la palpación abdominal.
  - 9.- Pielonefritis: Fiebre periódica, hematuria y piuria.
- b) Por la alopecia simétrica bilateral: Hipotiroidismo, hiposomatotropismo, desbalances ováricos I y II, tumor de células de Sertoli, síndrome de feminización y calcinosis - circunscrita.
- 1.- Hipotiroidismo: No hay polidipsia ni poliuria, disminución en los niveles de T4 séricos por la administración - de TSH.

ESTA TESIS NO DEBE  
SALIR DE LA BIBLIOTECA

- 2.- Hiposomatotropismo: Se da solo en machos, el individuo es ta normal a excepción del problema dermatológico.
- 3.- Imbalance ovárico I (hiperestrogenismo): Patrón cutáneo - de distribución distinto, pesón y vulva aumentados de tamaño, presencia de otitis externa ceruminosa.
- 4.- Imbalance ovárico II (hipoestrogenismo): Patrón cutáneo diferente y pesón y vulva infantiles.
- 5.- Tumor de células de Sertoli: Patrón cutáneo diferente, - metaplasia prostática, neutropenia, no es común la hiperpigmentación, galactorrea, se da en muchos criptorquídeos.
- 6.- Síndrome de feminización: Ginecomastia en machos, otitis ceruminosa, patrón cutáneo distinto.
- 7.- Calcinosi s circunscrita: Masas de tejido fibroso calcifi cado a nivel subcutáneo. Ocurre en individuos menores de dos años. (15) (38) (45)

### 3.6.6 Evaluación de la función pituitaria y adrenocortical.

#### 3.6.6.1 Generalidades.

Una vez que se sospeche de hiperadrenocorticismo (basado en signos clínicos, pruebas de laboratorio de rutina, radiogra fías, etc) deben realizarse estudios de laboratorio adicionales. El primer paso es de confirmar o excluir el diagnóstico de hiperadrenocorticismo. El segundo paso es diferenciar si es hiperadrenocorticismo dependiente de la hipófisis o es oca sionado por tumores adrenales. (39)

### 3.6.6.2 Análisis bioquímicos (cortisol).

**GENERAL:** El cortisol es el glucocorticoide más importante que circula normalmente en el plasma sanguíneo del perro. La proporción de cortisol y corticosterona (segundo más importante) es el plasma del perro varía, pero es usualmente de 5 a 1 ó de 3.39 a 1. Las concentraciones de cortisol plasmático pueden ser medidas utilizando de uno a cinco métodos. Los procedimientos de extracción remueven tanto los esteroides libres como los que están ligados a las proteínas. No existe ningún método común disponible que sea lo suficientemente sensible para medir solo las concentraciones libres de cortisol plasmático. (15)

**CORTISOL FLUORESCENTE:** En presencia de ácido sulfúrico el cortisol fluoresce fácilmente. Esta fluorescencia es dada por los esteroides que poseen un grupo 11- hidroxilo. Es un análisis simple y sensible pero está expuesto a ser interferido por ciertas drogas, tubos reactivos sucios y fluorescencia no específica encontrada en algunas muestras de plasma. También mide a la corticosteroona. Este análisis, a pesar de sus limitaciones tiene mucha confiabilidad en Medicina Veterinaria. (15)

**PRUEBA DE CORTISOL CON ENLACE PROTEICO COMPETITIVO:** El cortisol, una vez unido a la globulina ligada al corticosteroide (GLC) puede ser desplazado añadiendo más cortisol a la

solución que contenga el complejo cortisol-GLC. Si las cantidades conocidas de cortisol radiactivo se añaden a la cantidad constante de GLC en el tubo de prueba, la adición posterior de cantidades incrementadas de cortisol "frío" desplazarán a este cortisol "caliente" de la GLC. La medición de la cantidad de radioactividad desplazada es proporcional a la cantidad de cortisol frío añadido por lo que puede ser construida una curva estandar. Si el plasma es extraído para eluir el cortisol del donador de la GLC y después se continúa con este procedimiento, se podrá realizar una estimación extremadamente exacta de una muestra de cortisol plasmático. Este método es sencillo y no interfieren los factores del análisis anterior. (15) (38)

RADIOINMUNOENSAYO (RIE): Este procedimiento se ha desarrollado y aplicado para determinar cortisol en plasma y orina. Dada la disponibilidad del antisuero provee algunas ventajas técnicas sobre los dos análisis anteriores. El principio de este método es muy similar al del enlace proteico competitivo a excepción que a lo que se liga es a un anticuerpo. Los valores del plasma encontrados son ligeramente bajos y quizás más específicos en el RIE. (15) (28) (38)

ELISA Y ENSAYO INMUNOENZIMATICO (EIE): El RIE ha sido la técnica analítica más utilizada en endocrinología durante los últimos 15 años. A pesar del gran éxito del RIE, los pro

blemas encontrados con la utilización de isótopos radiactivos se han vuelto aparentes. Algunos problemas comunes son: riesgos de la salud, requerimientos de licencias, dificultades en la deposición, gasto de material y la vida media corta de los radioisótopos empleados.

La introducción del EIE a la endocrinología ha ofrecido una nueva y atractiva alternativa. El cortisol y otras hormonas esteroidales pueden ser medidas por este método que es más específico, preciso y práctico. (15)

**CROMATOGRAFIA LIQUIDA DE ALTO FUNCIONAMIENTO:** Este método provee de varias ventajas sobre el RIE y EIE. Existen múltiples hormonas esteroidales endógenas y análogos sintéticos que pueden ser medidos simultáneamente, además la cuantificación del cortisol es determinada por sus propiedades de espectro más que por su estimación inmunológica. Esta prueba consume más tiempo y es más cara que el RIE por lo que se ve limitado su uso solo en laboratorios comerciales. (15)

### 3.6.6.3 Pruebas de diagnóstico de Hiperadrenocorticismo.

**CORTICOSTEROIDES URINARIOS:** Son varios los métodos que se encuentran disponibles para la medición del cortisol urinario y sus metabolitos. Todos los métodos incluyen muestras de orina tomadas en un período de 24 hrs., las cuales proveen

una estimación integrada de la cantidad de cortisol producido en un período de 24 hrs. Pueden evitarse ciertos problemas - sobre la liberación episódica de cortisol presentes en análisis utilizando plasma.

Este estudio es un excelente método de diagnóstico que permanece como una de las pruebas iniciales recomendadas en la evaluación diagnóstica en humanos que se sospechen de tener el Síndrome de Cushing.

El cortisol urinario libre es el estudio recomendado ya que es más rápido y apropiado como herramienta clínica y además tiene la ventaja de medir los 17-hidrocorticosteroides o los 17-esteroides cetogénicos urinarios. (15)

**CONCENTRACIONES DE CORTISOL PLASMÁTICO:** Las determinaciones aisladas de cortisol basal plasmático son de poco valor diagnóstico para distinguir perros normales de aquellos con hiperadrenocorticismo. Cuando se han recolectado varias muestras de cortisol basal durante el día, las concentraciones promedio de cortisol en perros con hiperadrenocorticismo son mayores de los no normal (aproximadamente el 10% de perros hiperadrenales poseen concentraciones elevadas de cortisol en muestras tomadas en la mañana), sin embargo, casi la mitad de los perros con la enfermedad tienen valores de cortisol que se encuentran dentro del rango normal.

Tanto en perros normales como en perros con hiperadrenocorticismismo existen secreciones episódicas de cortisol que ocurren a través de todo el día con fluctuaciones frecuentes de las concentraciones de cortisol plasmático. Dichas secreciones episódicas resultan en un patrón de máximos y mínimos de las concentraciones de cortisol. Los niveles máximos de cortisol pueden ser de cinco a seis veces más altos que los niveles mínimos. Aunque la amplitud de estos niveles máximos de cortisol en perros con hiperadrenocorticismismo son mayores de lo normal, estas concentraciones máximas en perros normales frecuentemente se traslapan con los niveles mínimos en perros con hiperadrenocorticismismo.

El rango normal de las concentraciones de cortisol en perros en reposo es de 0.5-0.6  $\mu\text{g}/\text{dl}$  por RIE y ELSA.(15)(16)(39)

**PRUEBA DE ESTIMULACION DE ACTH:** Esta prueba ha sido la más comunmente empleada pra diagnosticar hiperadrenocorticismismo en las últimas dos décadas. La prueba es segura, simple, relativamente barata, no consume tiempo y es confiable.

a) Teoría: Perros con hiperadrenocorticismismo dependiente de la hipófisis(HDH) tienen hiperplasia adrenal secundaria a una estimulación crónica y excesiva de ACTH. Por lo tanto puede asumirse que las glándulas adrenales hiperplásicas poseen grandes reservas anormales de cortisol. Perros con tumores

adrenocorticales funcionales (adenomas o carcinomas) poseen - también grandes reservas de cortisol previamente sintetizado. Es por esto que los animales con HDH o con tumores adrenocorticales tienen el potencial de sobrerresponder a una estimulación máxima de ACTH. Si esto es cierto y si las glándulas adrenales en ambos desórdenes mantienen una respuesta a la - - ACTH, la sobrerrespuesta de los perros con Síndrome de Cushing puede ser distinguida de animales normales sin ninguna alteración en la hipófisis y/o glándulas adrenales.

b) Protocolo: La prueba debe realizarse entre las 8 y las 10 A.M. después de un ayuno de 24 hrs. Se administra ACTH porcina en un vehículo gelatinoso y acuoso a una dosis de 2.2 U.I./kg. de peso vivo. Antes y dos horas después de la inyección intramuscular de la droga debe obtenerse muestras de plasma - para la determinación de cortisol. Puede utilizarse alternativamente ACTH sintética; esta es administrada a una dosis de 0.25 mg/perro (una ampolleta) I.M. El plasma se obtiene de - igual manera antes y una hora después de la administración de la ACTH. Tanto la ACTH natural como la sintética producen - una máxima estimulación en la reserva adrenocortical. La ACTH exógena debe ser más potente que los efectos de viaje, ambiente de clínica u hospital, manejo y punción venosa. Con la máxima estimulación exógena estas importantes variables son eliminadas. La ventaja de utilizar la ACTH porcina es su costo (más barata) y de la ACTH sintética es su fácil manejo, período

do de estimulación más corto, pureza y potencial reducido de producir reacciones inmunogénicas.

c) Resultados: 1.- Perros normales: Los valores normales de ben ser establecidos por el laboratorio de manera individual. La concentración de cortisol basal matutino normal es entre - 0.5-6.0  $\mu\text{g}/\text{dl}$  y la concentración normal de cortisol post-estimulación es de 6-17  $\mu\text{g}/\text{dl}$ . Los valores obtenidos después de la estimulación entre 17 y 20  $\mu\text{g}/\text{dl}$  son consistentes a un diagnóstico de hiperadrenocorticismo. Es importante enfatizar que las proporciones o porcentajes no son tan importantes. Un perro normal puede tener una concentración de cortisol pre-estimulación de 1.5  $\mu\text{g}/\text{dl}$  y de post-estimulación de 14  $\mu\text{g}/\text{dl}$  o bien de pre-estimulación de 6.5  $\mu\text{g}/\text{dl}$  y de postestimulación de 8.5  $\mu\text{g}/\text{dl}$ .

2.- Hiperadrenocorticismo dependiente de la hipófisis: Los resultados pueden ser anormales hasta en un 86% de los casos. Esta prueba resulta de utilidad diagnóstica pero no es altamente confiable. No da una diferenciación entre HDH y tumores adrenales.

3.- Tumores adrenocorticales funcionales: La prueba es bastante útil para el diagnóstico de estos tumores. La producción y secreción de ACTH es suprimida por la excesiva secreción de cortisol a partir de los tumores adrenales funcionales.

les. Las concentraciones mínimas o no detectadas de ACTH -- plasmática son bien reconocidas en los perros con hiperadrenocorticismo ocasionado por tumores adrenales funcionales. La ACTH endógena suprimida resulta en una atrofia del tejido adrenocortical normal. A pesar de la naturaleza autónoma de estos tumores poseen la habilidad de incrementar la secreción de cortisol después de la administración de la ACTH exógena.

Las células neoplásticas tienen receptores para la ACTH en la superficie y rutas intracelulares integradas para una respuesta producida por la ACTH. Puede ser aparente que las concentraciones de cortisol basales y/o post-ACTH puedan variar en algunos perros con tumores adrenocorticales funcionales, ya sean adenomas o carcinomas; en el caso de estos últimos es más elevada la concentración de cortisol post-ACTH. Es por eso que a veces deberán realizarse pruebas repetidas para poder llegar a un diagnóstico preciso.

4.- Síndrome de Cushing iatrogénico: Una de las ventajas más importantes de utilizar esta prueba es la de identificar fácilmente a los individuos con Síndrome de Cushing iatrogénico. Un perro con signos clínicos y pruebas de laboratorio de rutina que hagan sospechar de Síndrome de Cushing y que además posea concentraciones basales de cortisol disminuidas o normales con poca o ninguna respuesta a la ACTH exógena es casi seguro que se trate de un caso de Síndrome de Cushing iatrogénico.

co. (Fig. 9)

5.- Resumen: La prueba de estimulación de ACTH identifica la presencia de hiperadrenocorticismismo en más de la mitad de los casos con tumores adrenales y en aproximadamente 86% de perros con HDH. Sin embargo, no distinguen si la causa es un problema de la hipófisis o de las glándulas adrenales y tampoco diferencia de manera confiable entre adenomas y carcinomas adrenales. La prueba es confiable, simple y segura en la evaluación diagnóstica de perros con hiperadrenocorticismismo. También identifica el Síndrome de Cushing iatrogénico. Si el hiperadrenocorticismismo se sospecha clínicamente, su diagnóstico no deberá ser excluido basándose en resultados normales en esta prueba.



(Fig. 9) CONCENTRACIONES DE CORTISOL PLASMÁTICO MEDIANTE RIE ANTES Y UNA HORA DESPUES DE LA ADMINISTRACION DE ACTH SINTETICA EN PERROS CONTROL, PERROS CON HIPERADRENOCORTICISMO ESPONTANEO Y IATROGENICO. (15)

d) Resultados falsos: Como fué explicado anteriormente no - todos los perros con hiperadrenocorticismo espontáneo tienen resultados anormales con la prueba. Sin embargo, no todas - las pruebas diagnósticas se deben utilizar como pruebas únicas en perros con la enfermedad. Aunque aún no ha sido muy - documentado es teóricamente posible que un animal bajo cierta situación crónica de estrés, desarrolle algún grado de hiperplasia adrenal.

Quizás una de las situaciones clínicas más confusas es - la de perros con signos de hiperadrenocorticismo y estén recibiendo alguna terapia anticonvulsiva (primidona, fenitoína o inclusive fenobarbital) y desarrollen situaciones como poli-dipsia, poliuria, polifagia, letargia, valores elevados de en-zimas hepáticas séricas y concentraciones anormales de cortisol plasmático; es por esto que uno debe tener cuidado en establecer el diagnóstico cuando esté bajo este tipo de terapia. Es también posible que el resultado de una prueba individual resulte incorrecto debido a ciertos errores de manejo o de - procedimiento del plasma o del análisis. (15) (16) (31) (38) (39)

PRUEBA DE DOSIS BAJA DE DEXAMETASONA: A pesar del éxito que tiene la prueba de estimulación de ACTH, existen resultados falsos negativos con esta prueba. Un 15-20% de los pa- - cientes con Síndrome de Cushing tienen una respuesta normal a

la ACTH exógena. Los perros con tumores adrenocorticales funcionales tienen una respuesta de cortisol a la ACTH exógena - pero solo un 60% de los resultados son positivos a la enfermedad. Perros con HDH responden también consistentemente a la ACTH exógena pero solo 86% de los resultados son positivos a hiperadrenocorticismo. Además las pruebas que utilizan dexametasona (dosis alta y baja) se encuentran entre los estudios de mayor confiabilidad en Medicina Humana.

a) Teoría: La ACTH pituitaria, la cual está bajo control hipotalámico estimula la síntesis adrenocortical y la secreción de glucocorticoides. La elevación de las concentraciones - - plasmáticas de glucocorticoides, vía retroalimentación negativa suprimen la secreción continua de ACTH. La comunicación - entre la hipófisis y la corteza adrenal es un sistema funcional constante de estimulación positiva y negativa. El resultado es el mantenimiento de las concentraciones plasmáticas - de cortisol en el rango fisiológico necesario para una homeostasis metabólica normal.

En el hiperadrenocorticismo se observan anomalías en el eje pituitario-adrenal. Los perros con tumores adrenales funcionales secretan cortisol autónomamente. Este cortisol - endógeno suprime la secreción endógena de ACTH, es por esto - que los tumores funcionan independientemente del control de la ACTH.

El HDH aparece de manera secundaria a la presencia de microadenomas pituitarios secretores de ACTH, macroadenomas y/o hiperplasia de la hipófisis.

Es un síndrome que resulta del exceso de cortisol ya que el aumento de ACTH origina una hiperplasia adrenocortical así como una hipersecreción. Es por esto que la hipófisis anormal es de alguna manera resistente a la acción de la retroalimentación negativa ejercida por el cortisol. Si esto no fuese cierto, el exceso de cortisol suprimiría la secreción de ACTH y el hiperadrenocorticismismo jamás se presentaría. Esta resistencia a la retroalimentación negativa en el HDH o independencia del control de la ACTH en perros con tumores adrenales provee la base para las pruebas utilizando dexametasona. De esta manera las concentraciones de cortisol plasmático declinan rápidamente en estos perros y permanecen suprimidas por un período de 24 a 48 hrs.

Hay que hacer la distinción entre los perros normales que hayan recibido dexametasona, la cual produce una disminución en las concentraciones de cortisol plasmático, de perros con Síndrome de Cushing, los cuales no exhiben esta disminución. En otras palabras el hiperadrenocorticismismo ocasiona una resistencia anormal del eje hipofisiario-adrenal y la secreción de cortisol debido a la supresión con la dexametasona.

Además de la resistencia, otra causa potencial de los perrros con hiperadrenocorticismo de no responder normalmente a la dexametasona es la rápida eliminación de esta. Se sabe actualmente que un 75% de perros con Síndrome de Cushing elimina la dexametasona del plasma en un período de 3 horas. Las concentraciones plasmáticas de dexametasona en perros sanos - permanecen por más de 8 hrs. Si la dexametasona es rápidamente eliminada no debe tomarse como causa de la supresión persistente del cortisol.

b) Protocolo: Es recomendable obtener una muestra en la mañana del plasma basal para determinar cortisol y después se debe administrar 0.07 mg. de dexametasona/kg. de peso vivo I.V. El fosfato sódico de dexametasona es la droga a elegir para - esta prueba. Después se deberá tomar otra muestra de sangre a las 8 hrs. El plasma debe ser congelado hasta ser mandado al laboratorio.

Otros investigadores recomiendan protocolos similares como el de administrar 0.015 mg/kg. de dexametasona I.M. Sin - embargo, la toma de muestras a las 2, 4, 6 y 8 hrs. después - de la inyección parece ser no necesario. Solo la muestra a - las 8 hrs. post-inyección es útil para el diagnóstico de hi- peradrenocorticismo; una muestra a las 3 hrs. puede ser informativa. Si no existe supresión a las 8 hrs. pero si a las 3 ó 4 hrs., se sugiere que el perro tenga HDH contra tumores a-

drenales. Perros con tumores adrenales y algunos con tumores en la hipófisis no serán sus valores suprimidos a las 3 ó 4 - hrs.

c) Resultados:

1. Perros normales: Los perros normales tienen una concentración de cortisol plasmático de 1.4  $\mu\text{g}/\text{dl}$  a las 8 hrs. posterior a la administración de la dexametasona. Por conveniencia se utiliza un nivel de 1.0  $\mu\text{g}/\text{dl}$  como criterio para la mayoría de los pacientes.

2. Perros con Síndrome de Cushing: La prueba es extremadamente confiable (94%) para diferenciar los perros normales de aquellos con hiperadrenocorticismo.

Se pueden observar varias respuestas a la dosis baja de dexametasona en perros con hiperadrenocorticismo. Perro con HDH y con tumores adrenales son resistentes a la supresión de cortisol con esta dosis.

No ocurre supresión de cortisol en la mayoría de los perros con tumores adrenales y en 25% con HDH. En perros con - ambos problemas ocurre una supresión de  $< 50\%$  durante el período de la prueba y todos los valores de cortisol permanecen  $> 1.0 \mu\text{g}/\text{dl}$ . Cerca de un tercio de perros con HDH el cortisol es suprimido en las concentraciones normales 2 y 4 hrs. - después de la inyección, pero escapa a la supresión a las 6 y

8 hrs. con el cortisol elevándose al nivel presupresión. Este escape puede deberse a la rápida eliminación de la dexametasona y puede ser utilizado para distinguir HDH de tumores - adrenales.

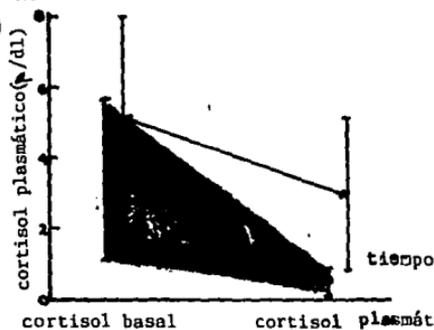
Finalmente en una minoría de perros con HDH temprano y - moderado se observa una supresión normal de cortisol, estos - perros usualmente desarrollan resultados anormales en pruebas realizadas 2-12 meses después. No es usual que la supresión se note en individuos con algún tumor adrenal ya que como las concentraciones de cortisol fluctúan espontáneamente minuto a minuto, se puede obtener una concentración baja de cortisol - posterior a la administración de dexametasona en algún perro que muestre tener un tumor adrenal.

En resumen, perros normales tendrán una supresión del 30 a 90% mientras que aquellos con hiperadrenocorticismismo la supresión será menor o igual a 30% (Figs. 10 y 11).

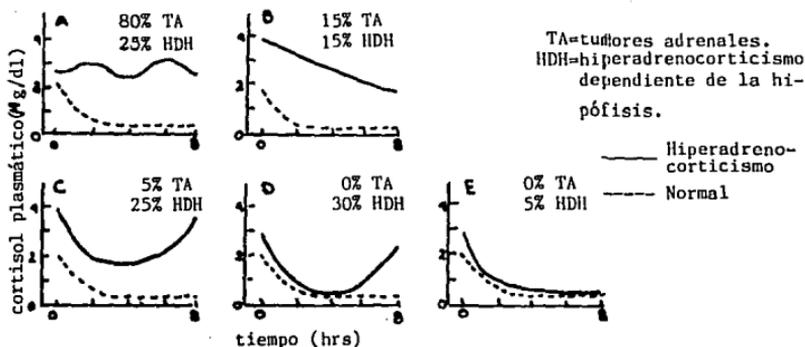
d) Resultados falsos: Así como los resultados obtenidos en - la prueba de estimulación de ACTH los resultados de la prueba de dosis baja de dexametasona pueden ser también confusos o - falsos. Como ya fué mencionado, los medicamentos anticonvulsivos pueden producir concentraciones variables de cortisol - el cual puede fallar en ser suprimido normalmente. El estrés de baño, peluquería, hospitalización, enfermedades y otros -

factores pueden interferir con los efectos supresores de la dexametasona. Los esteroides iatrogénicos pueden permanecer en la sangre por largos períodos de tiempo ocasionando una falla aparente en responder a la dexametasona ya que los análisis de cortisol miden los glucocorticoides endógenos y iatrogénicos (no la dexametasona). Siempre que se sospeche de enfermedad iatrogénica debe realizarse la prueba de estimulación de ACTH. La prueba de dosis baja de dexametasona se puede ver afectada por más variables que las prueba de estimulación de ACTH. Cuando se interpreten cualquiera de las dos pruebas uno debe tener en cuenta que ninguna es infalible y que ambas son utilizadas para la confirmación de un diagnóstico aparte de basarse en la historia clínica y examen físico.

(15) (16) (38) (39)



(Fig. 10) CONCENTRACIONES DE CORTISOL PLASMÁTICO DETERMINADAS ANTES Y 8 HRS. DESPUES DE LA ADMINISTRACION DE LA DOSIS BAJA DE DEXAMETASONA (0.01 mg/kg. I.V.) EN PERROS CONTROL (●) Y EN PERROS CON HIPERADRENOCORTICISMO (▲). (15)



(Fig. 11) PATRONES DE LAS RESPUESTAS DEL CORTISOL DURANTE LA PRUEBA DE DOSIS BAJA DE DEXAMETASONA. A=NO SUPRESION, B=SUPRESION GRADUAL Y PROGRESIVA, C=RAPIDA APARICION DE SUPRESION LEVE Y EFECTO TRANSITORIO, D=RAPIDA APARICION DE SUPRESION COMPLETA Y EFECTO TRANSITORIO, E=SUPRESION COMPLETA NORMAL.

**PRUEBA DE TOLERANCIA AL GLUCAGON:** Es una prueba que ha sido recientemente evaluada y dirigida a la confirmación del diagnóstico del Síndrome de Cushing.

El perro normal responde a la administración de glucagón con un rápido incremento en la glucosa sanguínea de aproximadamente 200 mg/dl. Esto sucede a los 15-30 minutos posterior a la administración de glucagón y regresa a su concentración normal a los 90 minutos.

Los perros con hiperadrenocorticismismo tienen un grado de antagonismo a la insulina lo cual puede resultar en una elevación más drástica en la concentración de la glucosa sanguínea y un retraso para volver a la concentración normal.

Esta prueba tiene importantes inconvenientes: 1) No distingue entre perros diabéticos aparentes y aquellos con Diabetes mellitus y Síndrome de Cushing aparentes; 2) No distingue entre perros con diabetes mellitus III moderada y perros con diabetes moderada y secundaria a Síndrome de Cushing; 3) No distingue entre perros con Síndrome de Cushing iatrogénico y espontáneo y 4) Falla en detectar perros con Síndrome de Cushing que no tengan un antagonismo a la insulina importante. (15) (32)

ANÁLISIS DE GLUCOCORTICOIDES PLASMATICOS (HPLC): Este análisis permite la cuantificación de múltiples hormonas esteroidales endógenas y sus análogos sintéticos. Cada hormona y su análogo pueden ser analizados específicamente. Aunque la medición de las concentraciones de cortisona, corticosterona y cortisol provee un criterio adicional para la confirmación de laboratorio de un diagnóstico clínico, esta prueba no está ampliamente disponible ya que el análisis consume mucho tiempo y solo pueden ser procesadas un limitado número de muestras diariamente. Uno debe recurrir a otros estudios antes de practicar este método. (15)

PRUEBA COMBINADA DE SUPRESION DE DEXAMETASONA Y DE ESTIMULACION DE ACTH: Esta prueba ha sido recomendada como el estudio endócrino inicial que debe ser practicado a perros con sospecha de hiperadrenocorticismos. Esta prueba combinada pro

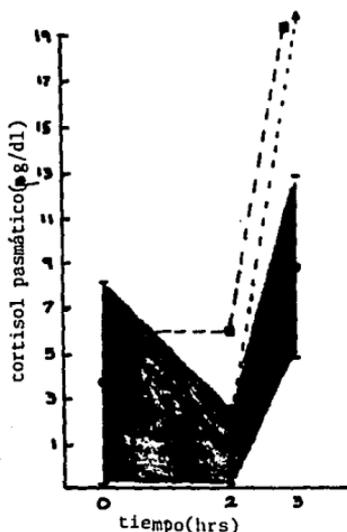
vee información concerniente a la hipófisis y la glándula adrenal de una manera sencilla, breve y relativamente barata. En esta prueba se debe tomar una muestra para determinación de cortisol, se aplica dexametasona (0.1 mg/kg I.V.). Se obtiene otra muestra post-dexametasona dos o cuatro horas más tarde y entonces se administra una preparación de ACTH. Se toma igualmente una muestra post-ACTH a las 2 hrs.

La ventaja de esta prueba combinada es que solo son tomadas tres muestras de sangre en un período de 3 - 6 hrs. Además esta prueba hace un diagnóstico de hiperadrenocorticismismo (basada en una exagerada respuesta del cortisol a la inyección de ACTH) y diferencia el HDH de tumores adrenales (basado en el grado de supresión de cortisol posterior a la administración de la dosis alta de dexametasona).

Desafortunadamente los resultados de esta prueba son muchas veces de poco valor diagnóstico o son ambiguos. Cerca del 15% de perros con HDH tienen respuestas adrenocorticales normales a la inyección de ACTH; en aquellos perros que también muestren una supresión al cortisol después de la administración de la dosis alta de dexametasona, el hiperadrenocorticismismo no puede ser diagnosticado definitivamente sin la utilización de la prueba de dosis baja de dexametasona. (Fig. 12)

La dexametasona puede aumentar o disminuir la respuesta

adrenocortical a la ACTH, dependiendo del intervalo de tiempo entre la inyección de dexametasona y la administración de -- ACTH. La dexametasona (0.1 mg/kg I.V.) administrada a las 3 u 8 hrs. antes de la estimulación con la ACTH aumenta o inhibe la respuesta del cortisol a la ACTH respectivamente. De esta manera si es utilizada esta prueba, las respuestas normales de cortisol a la ACTH deben ser establecidas dependiendo del protocolo empleado.



(Fig. 12) PRUEBA COMBINADA DE SUPRESION DE DEXAMETASONA Y DE ESTIMULACION DE ACTH. LOS PERROS NORMALES (●) DEBEN DISTINGUIRSE DE AQUELLOS CON HIPERADRENOCORTICISMO DEPENDIENTE DE LA HIPOFISIS (▲) O CON TUMORES ADRENOCORTICALES FUNCIONALES (■). DESAFORTUNADAMENTE LA PRUEBA NO ES CONFIABLE. (15)

En muchos casos con HDH, las concentraciones de cortisol no son suprimidas de manera importante a una dosis de 0.1 mg/kg. de dexametasona especialmente cuando la muestra post-dexametasona es tomada 2-4 hrs. después de la inyección. La mayoría de perros con HDH tienen una gran supresión a las 6-8 hrs. después de la administración de la dosis alta de dexametasona. Es por esto que aunque esta prueba tiene un valor diagnóstico en ciertos casos, se debe recurrir a otros tipos de estudios para la confirmación del diagnóstico presuntivo. (11) (15) - (16) (39)

**BIOPSIA DE HIGADO:** La elevación de las enzimas hepáticas y las pruebas de funcionamiento hepático anormales son comunes en el Síndrome de Cushing. Por esta razón los pacientes con signos clínicos vagos de hiperadrenocorticismismo sufren de una enfermedad hepática primaria en la que hay que sospechar. La utilización de la biopsia del hígado es muy importante para el diagnóstico de perros hiperadrenales. Los perros con hiperadrenocorticismismo espontáneo al igual que aquellos con hiperadrenocorticismismo iatrogénico presentan una evidencia histológica de hepatopatía. Esta hepatopatía está histológicamente caracterizada por una vacuolización centrilobular, acumulación perivacuolar de glucógeno dentro de los hepatocitos y necrosis focal centrilobular. Este estudio no hace diferenciación del tipo de hiperadrenocorticismismo.

Otra desventaja es que pueden ocurrir complicaciones como infección o una inadecuada cicatrización posterior a la toma de la biopsia debido a los efectos sistémicos del hiperadrenocorticismismo.

Este estudio permanece como una ayuda potencial para el diagnóstico de la enfermedad. (15)

3.6.6.4 Pruebas para diferenciar hiperadrenocorticismismo dependiente de la hipófisis (HDH) de tumores adrenales.

#### CONCENTRACIONES DE ACTH ENDOGENA:

a) Teoría: Analizando las causas que llevan al desarrollo del hiperadrenocorticismismo, uno puede tener la impresión que midiendo las concentraciones de la ACTH endógena puede ser de gran ayuda. Los tumores adrenocorticales suprimen la secreción de ACTH y el HDH es el resultado de una secreción excesiva de ACTH. En humanos y en perros no se utilizan pruebas de concentraciones de ACTH para el diagnóstico de hiperadrenocorticismismo ya que un gran número de resultados permanecen en el rango normal y además porque la administración iatrogénica de glucocorticoides puede suprimir las concentraciones de la ACTH. El nivel plasmático de la ACTH endógena tiene un valor diagnóstico aceptable para distinguir ambos problemas.

b) Protocolo: A manera de disminuir las variables de estrés

y la hora del día, ya que la secreción de ACTH en la mañana - tiene una mayor frecuencia que en la noche, por lo cual el animal deberá quedarse en la clínica la noche anterior para eliminar cualquier variable negativa. Las muestras son tomadas entre las 8-9 A.M. únicamente. La sangre para determinar ACTH por el método de RIE debe ser manejada rápidamente ya - que el grado de desaparición de la hormona en sangre fresca - es de aproximadamente 25 minutos. No deben manejarse las - - muestras a temperatura ambiente, ni por unos cuantos minutos; también se debe evitar cualquier contacto con vidrio durante la recolección, separación y almacenamiento ya que la ACTH - plasmática se adhiere fácilmente al vidrio. Los niveles de - ACTH plasmática podrán ser efectivamente medidos si la muestra se preserva en recipientes de plástico y es almacenada a bajas temperaturas.

Se utilizan jeringas de plástico frías y heparinizadas. Se toma la muestra de sangre y es colocada en hielo. La sangre es transferida a tubos fríos de plástico y es centrifugada en frío. El plasma es colocado en otros tubos de plástico y se congela a  $-40^{\circ}$  C. Todo el procedimiento debe tomar no - más de 10 minutos.

c) Resultado: La concentración basal promedio de ACTH en perros sanos es de 46 pg/ml. Las concentraciones de ACTH endógena de  $< 20$  pg/nl en perros con hiperadrenocorticismos espon-

táneo son muy sospechosas de algún tumor adrenal. Un perro con hiperadrenocorticismio iatrogénico también tiene concentraciones de  $< 20$  pg/ml pero se debe recurrir a la prueba de estimulación de ACTH para conocer la etiología. No hay diferencia alguna cuando es un adenoma o carcinoma. Las concentraciones de ACTH mayores o iguales a 40 pg/ml son consistentes a un diagnóstico de hiperplasia adrenal bilateral dependiente de la hipófisis. Nuevamente se recomienda realizar las pruebas de diagnóstico de hiperadrenocorticismio.

Perros con hiperadrenocorticismio que tengan concentraciones de ACTH endógena  $> 20$  y  $< 40$  pg/ml se encuentran en una área o zona sobrepuesta. Dichas concentraciones no se asocian a tumores adrenales en humanos. Perros con estas concentraciones deben ser chequeados periódicamente. Aquellos perros con valores de  $< 20$  pg/ml en el rechequeo deben ser considerados en el grupo de tumores adrenocorticales mientras que los de mayor o igual a 20 pg/ml se agupan en el HDH. Perros que a pesar del rechequeo sigan en el rango de 20-40 pg/ml no podrá realizarse un diagnóstico preciso por lo que se tendrá que recurrir a otros estudios.

d) Resumen: Esta prueba es extremadamente útil para determinar la causa del hiperadrenocorticismio.

Las concentraciones plasmáticas de ACTH son normales o -

elevadas en perros con HDH mientras que son bajas en perros - con tumores adrenocorticales. Si la concentración de ACTH en d $\acute{o}$ gena se determina mediante una sola prueba ocurre lo mismo que con el cortisol; la ACTH se secreta en episodios c $\acute{u}$ clicos peri $\acute{o}$ dicos con valores traslapados en perros normales y en aquellos con HDH.

Las pruebas de ACTH plasm $\acute{a}$ tica son t $\acute{e}$ cnicamente difi- ciles de realizar y muchos laboratorios comerciales no son capa- ces de proporcionar resultados confiables siendo el costo tam- bi $\acute{e}$ n muy elevado. (15) (16) (39)

#### PRUEBA DE DOSIS ALTA DE DEXAMETASONA:

a) Teor $\acute{a}$ : En el perro cl $\acute{i}$ nicamente sano la secreci $\acute{o}$ n de - - ACTH a partir de la hip $\acute{o}$ fisis est $\acute{a}$  regulada por la hormona li- beradora de corticotropina (HLC) secretada por el hipot $\acute{a}$ lamo, la cual es distribuida hacia toda la hip $\acute{o}$ fisis anterior por - medio del eje hipofisiario-portal.

La ACTH pituitaria es el mayor regulador de la secreci $\acute{o}$ n adrenal de glucocorticoides. Una elevaci $\acute{o}$ n en las concentra- ciones circulantes de glucocorticoides disminuye la secreci $\acute{o}$ n pituitaria de ACTH a trav $\acute{e}$ s de una retroalimentaci $\acute{o}$ n negativa en los niveles del hipot $\acute{a}$ lamo/hip $\acute{o}$ fisis en el Sistema Nervio- so Central. De esta manera una elevaci $\acute{o}$ n en las concentraci- ones de ACTH ocasiona una elevaci $\acute{o}$ n de las concentraciones de

glucocorticoides en el compartimento vascular de lo cual resulta una disminución en las concentraciones de ACTH por lo que los niveles de glucocorticoides disminuyen.

El eje hipotálamo-hipófisis-glándula adrenal funciona para mantener las concentraciones fisiológicas de cortisol. En el hiperadrenocorticismismo el eje pituitario-adrenal es resistente de manera anormal a la supresión de cualquier glucocorticoide incluyendo al potente análogo sintético del cortisol, la dexametasona.

Es por esto que la administración de una dosis baja de dexametasona puede ser útil para identificar perros con hiperadrenocorticismismo. Los tumores adrenocorticales funcionales, mediante la retroalimentación negativa presentan una independencia a la ACTH pituitaria endógena como lo demuestra su habilidad de disminuir la concentración de ACTH endógena y así continuar originando un exceso en la secreción de glucocorticoides. El HDH resulta de una sobresecreción crónica de ACTH por lo que la prueba de dosis alta de dexametasona suprime teóricamente la secreción adrenal de cortisol en perros con HDH y falla en suprimir, la secreción de cortisol en perros con tumores adrenocorticales funcionales.

El protocolo puede ser confiable pero no es perfecto para diferenciar la causa del desorden.

Resumiendo, en perros con tumores adrenocorticales funcionales la dexametasona a cualquier dosis no suprime adecuadamente los niveles de cortisol ya que estos tumores funcionan independientemente del control de la ACTH. En el HDH el umbral para la retroalimentación negativa de glucocorticoides para la ACTH es más alto de lo normal. La secreción de ACTH es relativamente resistente a la supresión por los glucocorticoides pero las dosis altas de dexametasona llegan a suprimir la secreción de ACTH en la mayoría de los perros con HDH dando como resultado una disminución en los niveles circulantes de cortisol.

b) Protocolo: El protocolo más confiable para el uso de esta prueba es el de recolectar muestras de sangre con heparina antes y 8 hrs. después de aplicar la dexametasona a una dosis de 0.1 mg/kg I.V.

La supresión se define en menos del 50% a las 8 hrs. -- post-administración de la dexametasona aunque también se ha definido la supresión como la reducción en la concentración plasmática de cortisol por debajo del valor absoluto del cortisol plasmático.

También se ha recomendado una dosis de 1.0 mg/kg aunque esta dosis puede dar origen a ciertos problemas como tromboembolismo agudo, pancreatitis, falla cardiaca congestiva e hi-

pertensión.

c) Resultados:

1. Tumores adrenocorticales: Como fué descrito anteriormente estos tumores funcionan autónomamente. La administración de una dosis elevada de dexametasona no produce una supresión del cortisol. Como las concentraciones de cortisol plasmático fluctúan constantemente puede encontrarse en un momento dado el cortisol suprimido lo cual sería extremadamente poco usual en el caso de algún perro con tumor adrenocortical.

2. HDH: Al administrar la dosis alta de dexametasona ocurre una supresión en la secreción de ACTH de las células adenomatosas funcionales y de las células pituitarias hiperplásicas. La prueba no es totalmente confiable ya que aproximadamente - un 75-80% de perros con HDH tienen sus concentraciones suprimidas en menos del 50%. Casi el 100% de perros con Síndrome de Cushing que muestren una supresión con la dosis alta de dexametasona tienen HDH, por lo contrario si no muestran ninguna supresión se puede tratar tanto de HDH como de tumores adrenocorticales. (Fig. 13).

No se sabe aún porque algunos perros con HDH son extremadamente resistentes a la supresión por la dexametasona. Se ha reportado que una ausencia en la supresión de cortisol posterior a la administración de la dosis alta de dexametasona -

en casos de HDH, se encuentra usualmente asociada a un tumor pituitario de tamaño considerable (macroadenoma).

Aunque parece ser que no existe correlación entre el tamaño del tumor pituitario y la respuesta del cortisol plasmático a la dexametasona. Los tumores pituitarios en algunos - pacientes se originan en el tejido del lóbulo intermedio tomando en cuenta que va a haber una menor supresión en esta zona ya que este lóbulo se encuentra bajo control neural contra un control hormonal en el lóbulo distal.

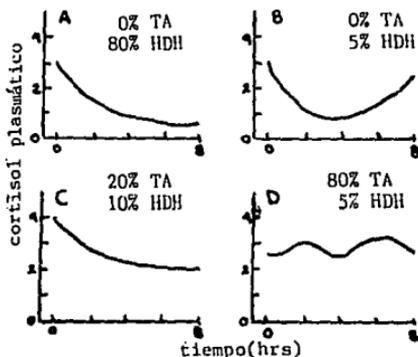
d) Resúmen: La prueba de dosis alta de dexametasona en contraste con la determinación de la ACTH plasmática endógena es una prueba disponible para cualquier Médico Veterinario. Un perro con hiperadrenocorticismo que muestre una supresión de cortisol puede asumirse que tiene HDH. Si la dexametasona no suprime las concentraciones de cortisol plasmático es menos - del 50% a las 8 hrs. después de su administración debe tomarse como un resultado incompleto. La falla en la supresión es típica en pacientes con tumores adrenocorticales y en algunos pacientes con HDH.

Existen cuatro patrones de respuesta del cortisol cuando es utilizada la prueba de dosis alta de dexametasona. En la mayoría de los perros con HDH las concentraciones de cortisol se suprimen con un valor diagnóstico a las 6 y 8 hrs. En po-

cos casos con HDH el cortisol se suprime a las 2 y 4 hrs. después de la inyección pero se eleva a los niveles de presupresión a las 8 hrs.

No ocurre ninguna supresión en aproximadamente 15% de perros con HDH. Solamente unos cuantos individuos exhibirán una adecuada supresión de cortisol con una dosis más elevada de dexametasona pero en algunos perros puede no haber supresión aún utilizando dosis de 2 mg/kg. de la hormona sintética.

En la mayoría de los perros con tumores adrenales no existe supresión de cortisol a las 8 hrs. Sin embargo, cerca de un 20% de perros con tumores adrenales muestran un 50% de disminución en las concentraciones basales de cortisol. La supresión es un reflejo de la fluctuación espontánea de las concentraciones plasmáticas de cortisol y no originada por la dexametasona. Estas dos últimas pruebas (dosis alta de dexametasona y determinación de ACTH endógena) se recomiendan para ser practicadas en perros con hiperadrenocorticismo de etiología desconocida. Pueden ser las dos de mucha utilidad más sin embargo si se decide utilizar alguna de las dos, la de determinación de ACTH endógena es más confiable mientras que la de dosis alta de dexametasona se encuentra más disponible. (15) (16) (39)



(Fig. 13) PATRONES DE LA RESPUESTA DEL CORTISOL A LA PRUEBA DE DEXAMETASONA EN PERROS CON HIPERADRENOCORTICISMO. A=RAPIDA APARICION Y SUPRESION PERSISTENTE, B=RAPIDA APARICION DE LA SUPRESION PERO EFECTO TRANSITORIO, C=SOLAMENTE SUPRESION LEVE, D=NO SUPRESION. HDH=HIPERADRENOCORTICISMO DEPENDIENTE DE LA HIPOFISIS TA=TUMORES ADRENALES. (15)

RADIOLOGIA Y ULTRASONOGRAFIA: Ver sección anterior.

TOMOGRAFIA COMPUTARIZADA: Es una herramienta extremadamente cara y sofisticada disponible únicamente en escuelas de Medicina Veterinaria en el extranjero, centros de investigación y hospitales en el país. La tomografía computarizada es un método no invasivo para visualizar la anatomía de casi -- cualquier parte del cuerpo.

Ha sido exitosa su utilización para distinguir perros -- con una glándula adrenal grande de aquellos con dos glándulas adrenales grandes y de aquellos con glándulas adrenales norma

les. También ha sido de gran ayuda para la visualización acertada de tumores pituitarios de gran tamaño o una dilatación ventricular cerebral secundaria o una masa pituitaria o hipotalámica.

Desafortunadamente además del costo del equipo también se requiere de personal especializado experto en la interpretación de los resultados así como para manejar las facilidades del aparato. Así mismo para la tomografía computarizada se necesita que el individuo esté bajo anestesia de 30 minutos a 2 hrs. Es común que muchos perros con HDH no tengan anomalías visibles en la región pituitaria ya que pueden existir microadenomas. (2) (15)

PRUEBA DE ESTIMULACION DE LA HORMONA LIBERADORA DE CORTI  
COTROPINA (HLC): La HLC ha sido recientemente aislada y puesta a disponibilidad para su estudio científico. El efecto de la HLC exógena de origen ovino sobre las concentraciones plasmáticas de ACTH y cortisol en el Síndrome de Cushing ya ha sido comprobado. Estos reportes revelan que una dosis única de HLC produce incrementos en las concentraciones plasmáticas y ACTH en perros normales. Perros con HDH también responden a la administración de HLC mientras que no existe ninguna elevación significativa en perros con tumores adrenocorticales. De esta manera la prueba con HLC puede tener cierto valor para la diferenciación de las dos etiologías del Síndrome de Cushing. (15) (40)

#### IMAGEN DE LAS GLANDULAS ADRENALES MEDIANTE RADIOISOTO-

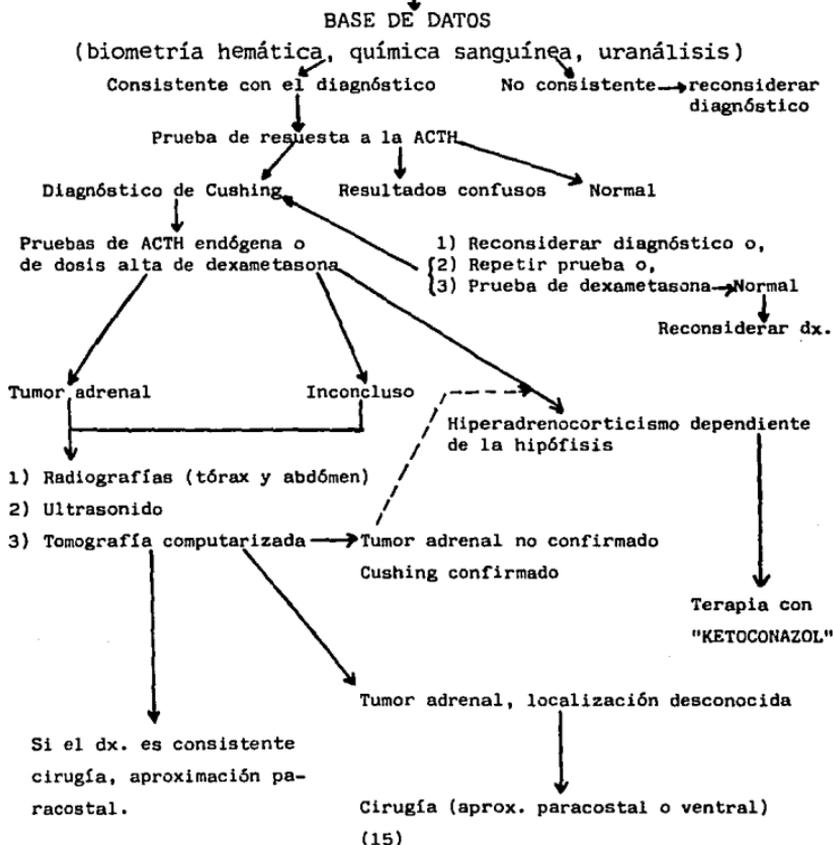
POS: A los perros se les administra yodo  $^{131}\text{-I}$  yodocolesterol I.V. y se observa la imagen en una cámara de tipo gama. - En perros normales ambas glándulas adrenales se visualizan separadamente. No existe ninguna dificultad para distinguir entre imágenes de glándulas adrenales normales, hiperplásicas y tumores adrenales funcionales. Además la imagen permite ubicar el sitio óptimo para la remoción quirúrgica de algún tumor adrenal. Desafortunadamente el uso de sustancias radioactivas y cámaras gama se restringe a centros que posean este equipo sofisticado. (15)

PRUEBA CON METIRAPONE: El metirapone es una enzima bloqueadora que inhibe la acción de la 11-beta-hidroxilasa en la síntesis de esteroides. Así, en perros normales las concentraciones plasmáticas de cortisol declinan mientras que el 11-desoxicortisol se acumula debido a la continua estimulación de ACTH. La dosis sugerida de metirapone es de 25 mg/kg por vía oral cada 6 hrs. por cuatro tratamientos. Se toma una muestra antes de empezar la prueba y 6 hrs. después de la última dosis.

A las muestras se les determina tanto cortisol como 11-desoxicortisol. Si ocurre una disminución del cortisol plasmático y un aumento del 11-desoxicortisol plasmático se puede hacer un diagnóstico más preciso de HDH. Si el cortisol y el

11-desoxicortisol plasmáticos disminuyen después de las cuatro dosis de metirapone es que probablemente se trate de un tumor adrenal. (15) (54)

EVALUACION DIAGNOSTICA EN EL PERRO CON HISTORIA CLINICA Y SIGNOS CLINICOS DE SINDROME DE CUSHING:



### 3.7 TRATAMIENTO

#### 3.7.1 Farmacológico.

##### 3.7.1.1 Ketoconazol.

INTRODUCCION: Varios derivados del imidazol son clínicamente útiles como agentes antifungales. El clorotrimazol y el miconazol fueron las primeras drogas introducidas y utilizadas como preparaciones tópicas. El ketoconazol se ha convertido en el derivado del imidazol con más extenso uso desde su introducción en 1981. Esta droga puede ser administrada por vía oral y posee un amplio espectro contra infecciones micóticas, superficiales o profundas en humanos y animales. La actividad antifungal del ketoconazol se atribuye a la inhibición de la conversión del lanosterol a ergosterol por el sistema 14-dimetilasa, el cual es una enzima citocromo P<sub>450</sub> microsomal. La inactivación de esta enzima resulta de la unión del nitrógeno no bloqueado en el anillo del imidazol al átomo de hierro heme catalítico de la protoporfirina en el citocromo P<sub>450</sub> restante. Esta unión previene la adhesión del oxígeno al heme e inhibe la actividad enzimática.

Como el colesterol en los mamíferos, el ergosterol es un componente de las membranas y otros organelos de los hongos. La inhibición de la síntesis del ergosterol o la acumulación de los esteroides 14-metil en las membranas celulares de los -

hongos los daña y los mata.

El ketoconazol también inhibe la síntesis de colesterol y los sistemas enzimáticos citocromo P<sub>450</sub> en mamíferos.

Se requieren de concentraciones más altas para afectar - el sistema P<sub>450</sub> en tejidos mamíferos que las que se requieren para inhibir las P<sub>450</sub> fungales. Esto explica porque los pacientes que reciben esta droga no tienen efectos secundarios que son a consecuencia de la supresión de los sistemas enzimáticos P<sub>450</sub> a menos que les sean administradas muy altas dosis del medicamento. La inteferencia con los sistemas P<sub>450</sub> ocurre en diversos órganos incluyendo testículos, ovarios, glándulas adrenales, riñones e hígado. (50) (51)

EFECTOS SOBRE LA ESTEROIDOGENESIS: El desarrollo de ginecomastia e impotencia en algunos pacientes machos tratados con ketoconazol llevó a que se investigara más a fondo el efecto de la droga sobre la producción de las hormonas esteroi<sub>i</sub>dales.

El ketoconazol administrado a una dosis terapéutica de - 200-600 mg/día disminuye los niveles de testosterona en el - hombre.

Este efecto es transitorio ya que los niveles vuelven a

normalidad a las 8-24 hrs. posterior a la administración del medicamento hasta que los niveles séricos disminuyan.

Se han reportado efectos similares sobre las concentraciones de testosterona en machos intactos de raza Beagle que recibieron una dosis de 9-13 mg/kg de ketoconazol.

La transición en los niveles disminuidos de testosterona explica porque los efectos secundarios son poco comunes utilizando dosis antigonadales estándar, sin embargo, durante tratamientos prolongados con dosis altas y repetidas (800-1200 mg/día) pueden llegar a aparecer signos clínicos de deficiencia de testosterona como azoospermia, libido disminuido e impotencia.

El ketoconazol afecta varias enzimas citocromo P<sub>450</sub> que intervienen en la producción de testosterona. La enzima 17, 20-liasa es aparentemente más sensible a la acción del medicamento. La inhibición de la 17-hidroxilasa, una enzima que parece tener presentación en forma de proteína única con la 17, 20-liasa, es también inhibida por el ketoconazol ya que también pertenece a la cadena enzimática de desdoblamiento de colesterol.

El efecto del ketoconazol sobre la síntesis de estrógenos no ha sido estudiado. A pesar de los encuentros in vitro

del ketoconazol inhibiendo la síntesis de estrógenos en varios tejidos (incluyendo testículos), los niveles de estradiol in vivo no se ven afectados relativamente con el tratamiento. Existe una marcada elevación de la proporción estradiol-testosterona en machos que hayan recibido un tratamiento prolongado y dosis altas pudiendo dar como resultado una ginecomastia. Se ha observado que las concentraciones de estrógenos disminuyen en mujeres con tumores secretores de estrógenos posterior al tratamiento con la droga. No ha sido totalmente evaluada la posible interferencia del ketoconazol sobre el ciclo menstrual humano y la fertilidad canina.

La administración de ketoconazol también posee profundos efectos sobre la esteroidogénesis adrenal. Dosis de 400-600 mg/día en humanos inhiben la síntesis de cortisol como es evidente también la respuesta brusca del cortisol a la administración exógena de ACTH. Dosis más altas (800-1200 mg/día) - originan una deficiencia de cortisol más prolongada y severa. Resultados similares ocurren en perros tratados con ketoconazol a una dosis de 10 mg/kg cada 8 hrs. También se han reportado signos de insuficiencia adrenal en humanos que recibieron una terapia con dosis elevadas del medicamento.

El ketoconazol inhibe varias enzimas citocromo P<sub>450</sub> en la glándula adrenal. La inhibición de la esteroidogénesis ocurre primeramente bloqueando a la 11-hidroxilasa lo cual re-

sulta en una disminución del cortisol y una elevación de su precursor 11-desoxicortisol. También aparece una inhibición de la cadena enzimática de desdoblamiento del colesterol y de la 18-hidroxilasa.

La producción de andrógenos adrenales se reduce bastante a través de la inhibición de la 17,20-lisa adrenal.

Pueden observarse efectos mínimos en la concentración y secreción de la aldosterona en individuos normales.

La esteroidogénesis en el testículo es mucho más sensible que en la glándula adrenal en los que se refiere a la inhibición por el ketoconazol ya que la sensibilidad de la 17,20-liasa testicular cataliza la conversión de los precursores esteroidales C-21 a esteroides sexuales C-19. Es así que los efectos de deficiencia de testosterona se manifiestan con dosis de ketoconazol mucho más bajas que aquellas requeridas para afectar la síntesis del cortisol. (6) (30) (41)

#### INHIBICION DE OTROS SISTEMAS ENXIMATICOS P<sub>450</sub>:

a) Síntesis de colesterol: El ketoconazol primero mostró disminuir los niveles de colesterol en pacientes sometidos a tratamiento contra una leucemia mielógena crónica. El ketoconazol disminuye los niveles de colesterol inhibiendo la desmetilación de C-14 del lanosterol a colesterol en células de mamí

feros. En pacientes con cáncer en la próstata, utilizando - una dosis de 1200 mg/día dió como resultado una reducción del 27% de los valores totales de colesterol sérico y no existió ningún cambio en los niveles de triglicéridos. (27) (49)

b) Metabolismo de la Vitamina D: La forma hormonal activa de la vitamina D (1,25-dihidroxicolecalciferol) es sintetizada - por su precursor 25-hidroxicolecalciferol a través de la enzi ma citocromo P<sub>450</sub> 1-hidroxilasa. La administración de 300- 900 mg/día de ketoconazol lleva a una reducción dependiente - de la dosis de los niveles séricos del 1,25-dihidroxicolecal- ciferol sin haber cambios importantes en los niveles del 25- hidroxicolecalciferol, hormona paratiroidea, calcio, fósforo o fosfatasa alcalina. En pacientes con cáncer en la próstata se desarrolló una hipocalcemia durante la terapia con dosis - elevadas de ketoconazol. (18)

c) Metabolismo hepático: Existe una inhibición potente de di versos sistemas enzimáticos microsomales P<sub>450</sub> hepáticos duran te la terapia con ketoconazol. La inhibición de estas enzi mas puede resultar en la alteración de los procesos de varios derivados metabólicos endógenos y medicamento exógenos. (24)

d) Efectos misceláneos: El ketoconazol inhibe la biosíntesis de leucotrienos en leucocitos de ratas in vitro y bloquea la broncoconstricción mediada por leucotrienos en cobayos. In -

vivo bloquea la síntesis de ácidos biliares e in vitro inhibe la enzima colesterol 7-hidroxilasa. El ketoconazol ha demostrado, por su habilidad de unirse a receptores de glucocorticoides en células de cultivo de hepatomas, de poseer una actividad antagonista a los glucocorticoides. No se ha determinado aún la importancia clínica de estos efectos. (4)

**FARMACOLOGIA:** En perros las concentraciones plasmáticas de ketoconazol llegan a un máximo de 8.9 mg/ml a las 2 hrs. - de su administración oral (10 mg/kg). Su eliminación del plasma es bifásica con una vida media de 2 hrs. durante las primeras 10 hrs. y 8 hrs. después.

El ketoconazol es metabolizado extensivamente en el hígado en varios compuestos inactivos. La biodisponibilidad es limitada; más del 80% de la droga administrada es recuperada en las heces, la mayor parte en forma de compuesto principal sin cambios y menos del 10% es recuperada en la orina. Muestras de orina y bilis no muestran ninguna actividad antifungal por lo que se sugiere que la droga sin cambios esté presente más en las heces debido a una absorción incompleta y por no existir ningún reciclamiento enterohepático.

El ketoconazol en tabletas administrado a una dosis de - 19.5-25.2 mg/kg produce máximas concentraciones de  $17.4 \pm 16.7 \mu\text{g/ml}$ . a las 2.7 hrs. de la administración del medicamento.

to.

Administrando una solución de ketoconazol (400 mg. de ketoconazol disueltos en 10 ml. de ácido clorhídrico 0.1 M y 30 ml. de agua destilada ionizada) da como resultado una concentración máxima sérica de  $15.4 \pm 9.4$  ng/ml. a las 24 hrs. de su administración. No existe diferencia importante en la biodisponibilidad absoluta media y la superficie bajo la curva de concentración sérica para las dos fórmulas, sin embargo, el análisis de los resultados individuales muestran concentraciones bajas de ketoconazol en cada perro con al menos una de las fórmulas y en algunos perros con ambas. En ciertos perros las concentraciones séricas de ketoconazol que son bajas después de su administración en tabletas aumentan substancialmente, posterior a la administración en solución.

Otros perros tienen concentraciones más altas de ketoconazol después de la administración en tabletas que antes de la administración en solución. La razón para esta respuesta tan variada en perros aún no se conoce. Han sido reportados 2 perros con mínimas concentraciones séricas y una pobre respuesta del medicamento en tabletas como terapia para la enfermedad (HDH). Ambos perros también fallaron en responder al tratamiento prolongado con una dosis alta de 0,p'DD y están siendo sometidos a estudios más profundos de farmacocinética. En pacientes con niveles séricos disminuidos, documentados o

posibles de ketoconazol después de su administración en tabletas, una solución oral del medicamento puede acrecentar la absorción y aumentar las características séricas.

El ketoconazol se une a las proteínas plasmáticas, principalmente a la albumina y solo un 1% se encuentra libre en plasma. La droga se distribuye ampliamente en los líquidos corporales. En humanos, las concentraciones detectables aparecen en orina, saliva, sebo y cerumen al ser administrada una dosis de 200 mg. Dosis de 400 mg/día dá origen a concentraciones detectables en el aparato genitourinario. El ketoconazol puede ser además medido en el líquido cefaloraquídeo posterior a una dosis de 800 mg. Las concentraciones tisulares más altas de ketoconazol se localizan en el hígado y glándulas adrenales. Se han reportado interacciones de la droga atribuibles al efecto del medicamento sobre el metabolismo hepático. Estas interacciones incluyen la potencialización de anticoagulantes orales, un retraso en la concentración máxima de ketoconazol durante la administración prolongada de fenitofina, la inhibición del depósito de la metilprednisolona y lo más importante es la acumulación de los niveles tóxicos de ciclosporina durante la terapia con ketoconazol.

Existen evidencias contradictorias acerca de si la absorción del ketoconazol es aumentada con la administración de la droga con alimento, sin embargo, la irritación gastrointestinal

nal moderada ocasionalmente se asocia a la administración del medicamento lo cual puede ser controlado con la alimentación.  
(3) (25) (43) (52)

**EFFECTOS SECUNDARIOS:** En humanos que se les administra una dosis de 200-400 mg/día de ketoconazol, del 2-5% llegan a presentar los siguientes efectos secundarios: irritación gastrointestinal, prurito y cefalea. El efecto más severo es la reacción hepática al tratamiento. Pueden ocurrir elevaciones moderadas y asintomáticas de las transaminasas séricas en 7-10% de los pacientes tratados pero este efecto es reversible. Estas elevaciones son independientes de la dosis administrada y de la duración del tratamiento. En la mayoría de los casos los niveles enzimáticos vuelven a la normalidad sin discontinuar el medicamento.

La incidencia de un daño hepático sintomático y potencialmente peligrosos es de 1 en 15000 individuos expuestos. El mecanismo de este daño se presume que es de idiosincracia. Se han reportado tres muertes que se atribuyen a una necrosis hepática inducida por el ketoconazol pero estos pacientes continuaron con la terapia a pesar de presentar signos como ictericia y otros síntomas de disfunción hepática. Se deben realizar pruebas bioquímicas y determinar signos clínicos de un problema dos veces a la semana los primeros dos meses y después mensualmente durante el tratamiento.

Los efectos secundarios más comunes en perros son: anorexia, vómito y aclaramiento del color del pelo. En ratas y perro sometidos a tratamiento con ketoconazol por 3-12 meses - con dosis de menos de 10 mg./100 g. de la dieta tuvieron aumentos reversibles en el peso del hígado, ALT y FAS. Con dosis mayores de 80 mg./100 g. de la dieta (121-139 mg./kg/día) resultó en una toxicidad significativa incluyendo ictericia y muerte después de 2-4 semanas en animales de laboratorio.

El ketoconazol atraviesa la barrera placentaria por lo - que se han reportado muertes al momento del parto y fetos mo- mificados en perras tratadas con ketoconazol. Es por esto - que el medicamento está contra indicado en hembras gestantes o lactando. (25) (43) (52)

#### USOS TERAPEUTICOS DEL KETOCONAZOL:

a) Inhibición de andrógenos: El ketoconazol ha sido utiliza- do con éxito en niños para el manejo de la pubertad precoz se- cundaria a la actividad autónoma de las células de Leydig.

El ketoconazol (200 mg. cada 8-12 hrs.) resultó en una - normalización de los niveles de testosterona a las 48 hrs. y un mayor progreso en el comportamiento. Durante los nueve me- ses de terapia, la velocidad de crecimiento y el grado de ma- duración esquelética se redujeron. No se observó ninguna reac- ción adversa durante el período del tratamiento.

El hirsutismo secundario a una enfermedad ovárica poliquística, Síndrome de Cushing e hiperandrogenismo ovárico han sido controlados en mujeres tratadas con el medicamento. El tratamiento también dió como resultado la reaparición del ciclo menstrual en dos mujeres con Síndrome de Cushing y en una con hiperandrogenismo, resistencia a la insulina y acantosis nigricans. Se ha observado una regresión de la hipertrofia - del clitoris secundario a la enfermedad de Cushing en perras ovariectomizadas tratadas con ketoconazol.

El ketoconazol es una efectiva forma de terapia para la neoplasia de la próstata en humanos y ratas, ya sea como medida farmacológica única o bien aunada a la castración, administración de análogos de la hormona liberadora de corticotropina o dietilestilbestrol. El tratamiento con ketoconazol disminuye tanto los niveles de testosterona en el testículo como las concentraciones adrenales de andrógenos; reducción en el tamaño del tumor primario, regresión en el tamaño y número de metástasis, marcada reducción del dolor óseo y utilización de analgésicos y reducciones en las concentraciones de la fosfatasa ácida prostática en suero. No se ha definido el papel preciso del ketoconazol en el manejo de la neoplasia prostática. (49)

b) Inhibición del cortisol: Varios reportes han indicado la efectividad del ketoconazol en el manejo clínico del hipera-

drenocorticismo en humanos. El ketoconazol, administrado a una dosis de 600-800 mg./día resulta en una disminución rápida y sostenida de la concentración plasmática de cortisol, excreción urinaria de cortisol, respuesta del cortisol a la ACTH y una marcada mejoría clínica. Ha sido utilizado exitosamente en humanos con Enfermedad de Cushing, Síndrome de Cushing secundario a carcinomas y adenomas adrenales, producción ectópica de ACTH, residuo de tumor adrenal en el hígado, displasia nodular adrenocortical así como también en ciertos casos de regresión de metástasis de algún carcinoma adrenal.

En pacientes con Enfermedad o Síndrome de Cushing, los niveles de ACTH no aumentan posterior al tratamiento con ketoconazol a pesar de las reducciones en la concentración plasmática de cortisol y de la excreción urinaria del mismo. Pueden ocurrir incrementos compensatorios en la concentración de ACTH después de una terapia con dosis altas del medicamento en pacientes con el eje hipotalámico-hipofisario-adrenal normal.

Los mecanismos en los cuales interfiere el ketoconazol sobre este eje en pacientes con hiperadrenocorticismo no ha sido completamente entendido. In vivo, la respuesta a la administración de la hormona liberadora de corticotropina durante el tratamiento con ketoconazol es la misma que la respuesta pretratamiento. Es por eso que la droga puede no tener un

efecto inhibitorio sobre la hipófisis. In vitro, en células de adenohipófisis de rata, el ketoconazol inhibe directamente - la liberación de ACTH estimulada por la HLC. Además de esta acción inhibitoria sobre la secreción de ACTH el medicamento inhibe la biosíntesis basal de ACTH y la biosíntesis de la - ACTH inducida por la HLC.

El isoconazol y el miconazol, dos derivados también del imidazol son aún más potentes que el ketoconazol en suprimir la secreción y biosíntesis de la ACTH en ratas. No se ha reportado todavía la importancia clínica del ketoconazol sobre la secreción de ACTH en pacientes con Enfermedad de Cushing. (13) (48)

c) Hiperaldosteronismo: El ketoconazol aparentemente posee - un mínimo efecto sobre la concentración y secreción de aldosterona en humanos y animales que tengan el eje hipotalámico-hipofisiario-adrenal normal. Sin embargo, el medicamento resulta benéfico para el manejo clínico de pacientes con hiperaldosteronismo primario.

El ketoconazol (200 mg. cada 6 hrs.) suprime marcadamente los niveles plasmáticos y urinarios de aldosterona en pacientes con adenomas adrenales solitarios y en aquellos con - hiperplasia adrenal bilateral. La presión sanguínea y las - concentraciones séricas de potasio, vuelven a la normalidad a

los 7 días de la terapia.

A la fecha no se ha identificado la utilidad que tenga - la droga en el manejo de varios casos de hipercolesterolemia o en el tratamiento de una hipercalcemia asociada a elevadas concentraciones de 1,25 dihidrocolecalfiferol. (46)

d) Hiperadrenocorticismo canino: Se han obtenido resultados muy aléntadores con el tratamiento a base de ketoconazol para el manejo de perros con hiperadrenocorticismo espontáneo - secundario a Enfermedad de Cushing o tumores adrenocorticales funcionales que den origen a un Síndrome de Cushing. Como en humanos, la administración de ketoconazol resulta en una rápida reducción de la concentración plasmática de cortisol y la respuesta del mismo a la administración de la ACTH exógena - así como el mejoramiento de los signos clínicos.

Una vez realizado el diagnóstico de hiperadrenocorticismo, el ketoconazol debe ser administrado por vía oral y con a alimento a una dosis de 10 mg/kg. de peso vivo cada 12 hrs. - por 7-10 días. Se le tienen que dar instrucciones al dueño - de observar el consumo de agua, apetito y nivel de actividad del animal diariamente. Si aparecen efectos secundarios como anorexia, vómito o depresión durante la fase inicial de la te rapia se recomienda suspender el tratamiento por 24-48 hrs.

Estos efectos secundarios normalmente son a consecuencia de una irritación gastrointestinal o hipocortisolemia. Usualmente no se requiere de alguna sustitución con glucocorticoides ya que los niveles de cortisol vuelven a los valores del pretratamiento a las 24 hrs. Si los clínicos adversos persisten más de 48 hrs. deben ser considerados otros problemas clínicos. Se debe realizar una prueba de estimulación de ACTH - al término de los primeros 7-10 días del tratamiento. No debe discontinuarse el tratamiento antes de realizar la prueba.

La finalidad del tratamiento es la misma que para el - - o, p' DD: las concentraciones de cortisol deben permanecer en o por debajo del rango normal en estado de reposo antes y después de la estimulación de ACTH sin llegar a producir signos de hipocortisolemia. Si la respuesta plasmática del cortisol a la ACTH se encuentra sobre el rango normal, la dosis de ketoconazol deberá ser aumentada a 15 mg./kg. cada 12 hrs. y - realizar otra prueba de estimulación de ACTH a los 7-10 días.

Una vez que se consigue un control adecuado basado en la resolución de los signos clínicos y pruebas de respuesta, la dosis de ketoconazol se mantiene realizando evaluaciones cada 3-4 meses. Es importante mantener la administración del medicamento dos veces al día ya que el efecto inhibitorio es transitorio.

Si no se logra una respuesta terapéutica adecuada con 30 mg./kg./día, puede que ayude una evaluación de los niveles séricos de ketoconazol 3-4 hrs. después de su administración y así podrá ser eliminada la posibilidad de existir un problema de mala absorción como probable causa de la falla del tratamiento. Si se confirma o es posible la mala absorción del medicamento, el ketoconazol se deberá administrar en solución (400 mg. de ketoconazol disueltos en 10 ml. de HCl 0.1M y en 30 ml. de agua destilada ionizada) y reevaluar a los 7-10 días.

Ya que los niveles de aldosterona en perros normales y en humanos con hiperadrenocorticismos no se ven afectados adversamente con el tratamiento no debe ser considerada ninguna deficiencia de mineralocorticoides.

Si un paciente con Síndrome de Cushing con tumores adrenales funcionales va a ser intervenido quirúrgicamente para una adrenalectomía se indica tratarlo con ketoconazol de 4-8 semanas antes de la cirugía para así reducir complicaciones de la anestesia o de la intervención misma y posterior a esta; esto cuando se trate de un hiperadrenocorticismos no controlado.

Anteriormente el tratamiento médico de pacientes con tumores adrenales grandes e inoperables o en aquellos con una

metástasis obvia se limitaba exclusivamente al uso del o,p'DD. Aunque las dosis altas de o,p'DD pueden reducir la producción de cortisol por ciertos adenomas adrenales, se obtienen resultados bastante pobres en perros con carcinomas adrenales. El ketoconazol es muy útil por 3-12 meses para controlar los signos clínicos de hiperadrenocorticismismo en perros con adenomas grandes, solitarios e inoperables, adenomas adrenales bilaterales y carcinomas adrenales metastásicos.

No se recomienda el uso simultáneo del o,p'DD y ketoconazol ya que la inhibición de las enzimas citocromo P<sub>450</sub> puede perjudicar el efecto adrenolítico del o,p'DD.

Como en humanos tampoco se ha observado un incremento en la concentración plasmática de ACTH en perros tratados con ketoconazol por 2-12 meses; en contraste el o,p'DD produce el doble de incremento de esta concentración. Esta ausencia de incremento compensatorio de la ACTH puede ser benéfico si las concentraciones elevadas de ACTH juegan un papel en la presentación del Síndrome de Nelson (desarrollo de grandes masas en la hipófisis que se expanden rápidamente posterior a la adrenalectomía médica o quirúrgica en perros con Enfermedad de Cushing).

El ketoconazol puede ser también útil junto a las radiaciones con cobalto en el tratamiento de pacientes con Enferme

dad de Cushing y macroadenomas hipofisarios. Aunque la terapia con cobalto puede producir una disminución en el tamaño - del tumor y signos neurológicos, la reducción de la naturaleza secretora de los tumores es variable; el ketoconazol ha - probado ser el tratamiento ideal si el hiperadrenocorticismo persiste posterior a las radiaciones. (5) (15) (16) (29) (47)

### 3.7.1.2 Terapia con o,p'DD:

Esta droga adrenocorticolítica disminuye la producción - de cortisol por medio de una necrosis y atrofia selectivas de las zonas fascicular y reticular de la glándula adrenal. La zona glomerular permanece intacta manteniendo la producción - normal de mineralocorticoides. Es el fármaco más comunmente utilizado para tratar perros con Síndrome de Cushing, la des - ventaja es que su disponibilidad en el mercado es casi nula.

El protocolo de tratamiento es el siguiente:

- a) Una vez que se ha realizado el diagnóstico el dueño debe - determinar el consumo exacto de agua cada 24 hrs. por 3-5 - días (normal 30-50 ml/kg/día).
- b) Empezar con el o,p'DD a una dosis de 35-50 mg/kg/día por - vía oral.
- c) El consumo de agua debe ser monitoreado continuamente.
- d) Cuando el consumo de agua se acerque a los 50 ml/kg/día se debe detener la dosificación anterior y empezar una terapia - de mantenimiento una vez cada siete o catorce días para así -

poder controlar los signos clínicos.

e) Si el perro no presenta polidipsia/poliuria o si aparece otra enfermedad concurrente que afecte el consumo de agua (diabetes mellitus) se deberán realizar pruebas semanales de estimulación de ACTH. Una vez que las concentraciones de cortisol basales y post-ACTH estén en el rango normal (10-40 ng/ml) el o,p'DD diario es suspendido y la terapia de mantenimiento iniciada.

f) Una vez que el perro se encuentre en terapia de mantenimiento deben ser realizadas pruebas periódicas de estimulación de ACTH (primero mensualmente).

Los efectos secundarios comunes de esta droga son: anorexia, letargia y depresión. Si esto ocurre deberá suspenderse el tratamiento y proporcionar una suplementación con glucocorticoides. Estos efectos son a consecuencia de inadecuadas concentraciones de cortisol y de una sobredosificación del medicamento. La terapia de mantenimiento podrá volver a la normalidad una vez que los signos adversos hayan desaparecido y los signos de hiperadrenocorticismismo vuelvan a aparecer.

Si los efectos secundarios persisten a pesar de la administración inicial de glucocorticoides el perro deberá ser reevaluado para excluir otros problemas médicos. Igualmente los perros pueden presentar reacciones adversas al medicamento lo cual se manifiesta con vómito casi inmediatamente des-

pués de su administración. Si esto ocurre la dosis o la frecuencia de administración tendrán que ser modificadas.

La dosis o frecuencia de administración del o,p'DD aumenta gradualmente con el tiempo. Esto es como un resultado directo de la pérdida de la inhibición por retroalimentación en la hipófisis debido a la destrucción de la corteza adrenal. - Con la pérdida de la inhibición por retroalimentación las concentraciones plasmáticas de ACTH aumentan dramáticamente. Eventualmente se origina una hiperplasia de la corteza adrenal. Para evitar estos niveles elevados de ACTH se debe administrar más del medicamento. (16) (31)

### 3.7.1.3 Ciproheptadina.

La serotonina es uno de los mecanismos fisiológicos que controla la secreción de ACTH. Si las concentraciones de serotonina del Sistema Nervioso Central están incrementadas puede asociarse a un exceso de la actividad secretora del eje pituitario-adrenal. De esta manera el agente antiserotoninérgico, la ciproheptadina, puede bloquear los efectos estimuladores de la serotonina o directamente inhibir la secreción de ACTH. Se utiliza como tratamiento del HDH con éxito variable.

Esta droga a una dosis de 0.3-3.0 mg/kg. cada 24 hrs. por 4-27 semanas puede llegar a originar efectos secundarios, no funcionar correctamente o bien empeorar el cuadro clínico y -

bioquímico. Debido a que el grado de éxito es muy bajo su uso es restringido. Además solo un pequeño porcentaje de perros con HDH mediado por la serotonina logran recuperarse con el uso de este medicamento. (15)

#### 5.7.1.4 Bromocriptina.

Es un antagonista de la dopamina, disminuye las concentraciones plasmáticas de ACTH. La dopamina es un precursor de la norepinefrina el cual es un neurotransmisor que indirectamente inhibe la secreción de ACTH. La bromocriptina puede acrecentar la inhibición de la norepinefrina sobre la secreción de ACTH; alternativamente la droga puede directamente afectar a la hipófisis y disminuir la secreción de ACTH.

La droga es administrada por vía oral en cantidades que van aumentando poco a poco hasta llegar a una dosis de 0.1 mg./kg./día en dosis divididas.

Como efectos secundarios comunes se tienen: vómito, anorexia, depresión y cambios en el comportamiento por lo que puede llegar a suspenderse el tratamiento. También los resultados en la terapia son variables ya que la enfermedad puede no ceder, no desaparecer o bien haber recurrencias posteriores por lo que también su uso es limitado. (15)

### 3.7.1.5 Trilostane.

Es una droga aún no patentada, no es estrogénica, proges-  
tágena, androgénica y sin ningún efecto de glucocorticoide o  
mineralocorticoide. Se ha propuesto que esta droga actúa es-  
pecíficamente inhibiendo a la enzima deshidrogenasa 3-beta-hi-  
droxiesteroidea. Se ha reportado que reduce los niveles ele-  
vados de corticosteroides sin llegar a producir una insufi-  
ciencia adrenal. La acción del trilostane es reversible cuan-  
do es suspendida su medicación. Bloqueando la conversión de  
pregnenolona a progesterona, la reducción del trilostane so-  
bre la producción total de corticoesteroides se asocia a un -  
incremento de los pregnenolones biológicamente inactivos.

Como efectos secundarios del trilostane se tiene: epífo-  
ra, cefalea, náusea, vómito, diarrea y calambre abdominal; es  
to ocurre si es utilizada una dosis inicial de mayor o igual  
a 250 mg. cada 6 hrs. Los efectos secundarios son reversi-  
bles espontáneamente.

Al administrar el trilostane no hay una caída notoria de  
los niveles séricos de cortisol. No hay una elevación inme-  
diata de los precursores precidiendo el sitio propuesto de ac-  
ción del trilostane. Esto puede dar a pensar que el trilosto-  
ne no bloquea efectivamente la enzima 3-beta-deshidrogenasa -  
hidroxiesteroidea delta-4, delta-5 isomerasa en pacientes con  
Síndrome de Cushing y que no debe ser recomendado como trata-

para la enfermedad. (7) (15)

#### 3.7.1.6 Aminoglutetimida.

Fué introducida a E.U. en 1960 como un anticonvulsivo pero fué retirada del mercado ya que ocasionaba una insuficiencia adrenal e hipotiroidismo. Ha sido reintroducida nuevamente pero esta vez como tratamiento del hiperadrenocorticismismo.

La aminoglutetimida bloquea la conversión de colesterol a delta-5 pregnenolona en la corteza adrenal inhibiendo la síntesis de glucocorticoides, mineralocorticoides y otros esteroides. Además bloquea la conversión periférica de androstenodiona a estrona.

La aminoglutetimida ha sido utilizada de manera limitada en humanos con la enfermedad ya sea como medida preoperatoria o como terapia médica. Se ha estudiado que es más eficaz después de realizar radiaciones a la hipófisis. También es una droga que no se ha utilizado en perros por lo que no se recomienda su uso. (15)

#### 3.7.1.7 Metirapone.

Reduce la producción de colesterol por medio de la inhibición de la 11-beta-hidroxilasa adrenal. Aunque se ha aprobado su utilización como prueba diagnóstica, también ha sido efectiva en el tratamiento del Síndrome de Cushing. Como las

drogas anteriores no se recomienda su uso en perros con la enfermedad. (15)

### 3.7.2 Quirúrgico.

#### 3.7.1.2 Adrenalectomía.

Puede ser unilateral para un tumor adrenocortical o bilateral como terapia para el HDH. Se recomienda que la intervención sea practicada por un especialista.

a) Evaluación preoperatoria: Una vez confirmado el diagnóstico de hiperadrenocorticismo debido a un tumor adrenal se debe tratar de localizar dicho tumor y si es que existe alguna metástasis. Para localizarlo uno puede recurrir a las radiografías abdominales, ultrasonografía, tomografía computarizada e imagen con cámara gama.

Las radiografías abdominales pueden identificar una masa craneomedial al riñón o en aproximadamente 50% de perros pueden presentar una calcificación adrenal. Los carcinomas adrenales frecuentemente se metastatizan hacia el hígado y/o pulmones. La ultrasonografía es de valor para localizar el tumor y detectar una metástasis hepática. Si se sospecha de metástasis se deberá tomar una biopsia de hígado. Las radiografías de tórax también pueden confirmar la presencia de metástasis en el parenquima pulmonar.

El cirujano siempre tendrá que tomar en cuenta que cualquier perro intervenido con hiperadrenocorticismismo tendrá problemas con la cicatrización.

b) Manejo del paciente durante y después de la cirugía: Los esteroides exógenos no deben ser administrados antes de la anestesia ya que pueden predisponer a una sobre hidratación del paciente y aumento del riesgo de episodios tromboembólicos. Una vez anestesiado se le administran fluidos isotónicos parenterales (Ringer lactado).

Ya identificado el tumor se aplica dexametasona en el suero a una dosis de 0.02-0.04 mg/kg p.v. Esta dosis no deberá sobrepasar un período de 6 hrs. y deberá repetirse cuatro veces al día las primeras 24 hrs. y después cada 12 hrs. hasta que el paciente coma y beba normalmente y se considere estable; cuando ocurra esto se cambia de glucocorticoide a prednisona o prednisolona a razón de 1.0 mg./kg p.v. por vía oral cada 12 hrs. por dos días. La dosis es gradualmente disminuída a las 6-8 semanas.

Si se realiza la adrenalectomía unilateral debe descontinarse la suplementación con glucocorticoides una vez que el tejido adrenal colateral vuelva a ser funcional. Con la adrenalectomía bilateral la mayoría de los perros permanecen estables con una dosis de prednisona de 0.01 mg/kg p.v. adminis-

trada cada 12-24 hrs.

Se requiere de una suplementación con mineralocorticoides cuando se realiza la adrenalectomía bilateral. Cuando las glándulas adrenales son extirpadas debe administrarse acetato de desoxicorticosterona a razón de 0.02-0.04 mg/kg p.v. I.M. Esto deberá ser cada 24 hrs. hasta que el perro esté estable y comiendo y sus electrolitos séricos vuelvan a la normalidad. En este momento se deben dar los mineralocorticoides orales cada 12 hrs.

Aproximadamente 50% de perros con adrenalectomía unilateral desarrollan alteraciones en sus electrolitos séricos debido a una deficiencia transitoria de mineralocorticoides la cual se desarrolla en las primeras 48 hrs. post-cirugía. Los electrolitos séricos deben ser monitoreados diariamente por tres días consecutivos. Si aparece hipocalcemia o hiponatremia se administra el acetato de desoxicorticosterona como fue descrito anteriormente. Esta terapia puede ser suspendida a la semana. La terapia con mineralocorticoides debe ser discontinuada después de dos días de tratamiento y readministrarse nuevamente si aparece la hipercalemia y/o hiponatremia.

(16)

### 3.7.2.2 Hipofisectomía.

Tiene muchas ventajas para corregir el HDH: remoción -

del tumor pituitario, prevenir una futura expansión hacia el Sistema Nervioso Central y eliminar las reevaluaciones frecuentes y complicaciones asociadas con la terapia farmacológica o con la adrenalectomía bilateral.

También requiere de equipo y personal especializado por lo que no es un método totalmente disponible.

Como medida preoperatoria deberá realizarse una tomografía computarizada de la región pituitaria en el cerebro para evaluar si existe algún macroadenoma e hidrocefalia. Si esto está presente no deberá realizarse la intervención. Los perros de razas braquicefálicas no son considerados buenos candidatos para esta cirugía.

Si la hipofisectomía resulta un éxito el perro perderá cualquier rasgo del hiperadrenocorticismismo. Si se utiliza una aproximación intraoral transesfenoidal para remover a la hipofisis, se ha encontrado que es difícil remover los corticotropos localizados a lo largo de la base del cerebro. La secreción normal de ACTH se restablecerá después de la cirugía y no se requerirá de ninguna suplementación con glucocorticoides. Se recomienda utilizar dexametasona (1.0 mg/kg I.V.) durante la cirugía, sin embargo, esta deberá ser disminuida con dosis diarias durante la primera semana.

Una hipofisectomía completa resulta en la pérdida de otras hormonas pituitarias. Afortunadamente la diabetes insípida es transitoria ya que la hormona antidiurética (ADH) puede ser secretada directamente a partir del hipotálamo. La capacidad de concentración renal se restablece dos semanas post cirugía. Después de la cirugía la poliuria y la polidipsia se controlan con la administración exógena de vasopresina. Si existe alguna falla en restablecer la capacidad de concentración renal con la ADH exógena puede dar como resultado una hipernatremia y una deshidratación hipertónica que ponga en peligro la vida del animal. La suplementación con vasopresina debe ser suspendida a las dos semanas post-cirugía.

El hipotiroidismo es permanente por una deficiencia de TSH por lo que se requiere de una terapia por vida de la hormona tiroidea.

También da origen a una deficiencia de la hormona de crecimiento (HC) aunque no ha sido determinada aún la necesidad de suplementar esta hormona de manera exógena. Los efectos anabólicos de la HC son el resultado de la secreción de la somatomedina C a partir del hígado. En un estudio las concentraciones de somatomedina C volvieron a la normalidad un mes después de la hipofisectomía aún a pesar de una deficiencia persistente de las concentraciones circulantes de HC. (16)

### 3.7.3 Radioterapia (Macroadenomas pituitarios).

Existe algo de éxito utilizando radiaciones con cobalto ya que reducen el tamaño del tumor y produce una reducción y/o eliminación de los signos clínicos neurológicos en varios animales. Sin embargo, la reducción de la naturaleza secretora de los tumores pituitarios es variable y la secreción puede aumentar a pesar de la reducción confirmada en el tamaño del tumor. (8) (16)

#### IV MATERIAL Y METODOS

I. Se seleccionaron seis perros en clínicas privadas de la zona metropolitana del Distrito Federal de Octubre de 1988 a Noviembre de 1989 clínicamente afectados con hiperadrenocorticismo (Síndrome de Cushing) que no hayan recibido tratamiento alguno.

El diagnóstico se establecerá de acuerdo a los siguientes parámetros:

- a) Aparición de signos clínicos del Síndrome de Cushing. (Cuadro 1)
- b) Elaboración de una adecuada historia clínica y evolución clínica del individuo. (Cuadro 2)
- c) Realización de pruebas de laboratorio: (Cuadro 3, 4 y 5)
  - Biometría hemática: muestra sanguínea de 3.0 c.c. determinándose eritrocitos, leucocitos, neutrófilos, linfocitos, monocitos y eosinófilos.
  - Perfil bioquímico: muestra de 5.0 c.c. y se determinó glucosa, colesterol, fosfatasa alcalina, y alanin aminotransferasa; dos muestras de 3.0 c.c. cada una para determinar cortisol mediante la prueba de dosis baja de dexametasona. La dexametasona se utiliza a una dosis de 0.01 mg/kg. (protocolo explicado en la parte teórica de este trabajo).
  - Urocánálisis; muestra de orina de 1-2 ml. de la cual se determinó exclusivamente glucosa y gravedad específica. Para esto

se utilizaron tiras reactivas (N-Multistix-Ames) siendo los - otros valores de muy poca utilidad diagnóstica en esta enfermedad.

II. Los pacientes con diagnóstico positivo a hiperadrenocorticismismo canino serán tratados con ketoconazol a razón de 10 - mg/kg. cada 12 hrs.

III. El tiempo del tratamiento es de un mes y las evaluaciones clínicas de cada uno de los individuos dependerán del avance clínico del animal y de la disponibilidad del propietario.

#### V RESULTADOS

A continuación se presentan los casos clínicos en forma de cuadro señalando sus características, constantes fisiológicas, signos clínicos, diagnóstico diferencial, resultados de pruebas de laboratorio y tratamiento administrado.

RAZA	<u>IDENTIFICACION</u>			<u>CONSTANTES FISIOLÓGICAS</u>		
	EDAD (AÑOS)	SEXO (F-M)	PESO (Kg)	F.CARDIA CA	F.RESPI RATORIA	TEMPE RATURA
1 SHETLAND SHEEPDOG	12	M	25	122/min.	60/min.	39.1°C
2 DACHSHUND	8	M	22	95	42	38.8
3 DALMATA	8	M	40	101	53	38.5
4 MESTIZO	10	M	19	136	66	39.0
5 FRENCH POODLE	9	M	11	149	58	38.3
6 DACHSHUND	7	F(O.V.H.)	20.5	88	50	38.9

### SIGNOS CLINICOS

	<u>P/p</u>	<u>Ap</u>	<u>H</u>	<u>Asb</u>	<u>L</u>	<u>P</u>	<u>Dm</u>	<u>A</u>	<u>O</u>	<u>Am</u>	<u>C</u>	<u>Ja</u>	<u>At</u>	<u>H</u>	<u>Cc</u>	<u>Pnf</u>	<u>Ud</u>
1)	X	X	X	X	X	X	X		X			X		X			X
2)	X	X		X	X	X	X		X				X				
3)	X	X													X		
4)	X			X					X								
5)	X	X		X					X		X	X					
6)	X	X	X	X	X				X	X							

CLAVE: P/p=polidipsia/poliuria, Ap=Abdomen penduloso, H=hepatomegalia, Asb=Alopecia simétrica bilateral, L=Letargia, P=Polifagia, Dm=Debilidad muscular, A=Anestros, O=Obesidad, Am=Atrofia muscular, C=Comedón, Ja=Jadeo aumentado, At=Atrofia testicular, H=Hiperpigmentación, Cc=Calcinosis cutis, Pnf=Parálisis del nervio facial y Ud=Ulcera decubital.

### BIOMETRIA HEMATICA

	<u>Eritrocitos</u> (5.5.- 8.5 X 10 <sup>6</sup> /mm <sup>3</sup> )	<u>Leucocitos</u> (6-18000/ mm <sup>3</sup> )	<u>Neutrófilos</u> (60- 78%)	<u>Linfocitos</u> (12- 30%)	<u>Monocitos</u> (2-12%)	<u>Eosinófilos</u> (2-10%)
1)	5.74	19900	77	23	0	0
2)	7.2	22100	87	12	1	0
3)	8.4	18300	82	17	1	0
4)	6.39	21200	77	21	1	1
5)	8.96	15700	72	23	4	1
6)	7.92	20500	86	14	0	0

PERFIL BIOQUIMICO

	<u>COLESTEROL</u> <u>(125-250 mg/dl)</u>	<u>GLUCOSA</u> <u>(65-100 mg/dl)</u>	<u>TGP</u> <u>(10-20 U.I.)</u>	<u>FAS</u> <u>(10-50 U.I.)</u>
1)	500	115	35	350
2)	460	135	50	135
3)	262	119	49	344
4)	226	124	46	249
5)	324	142	53	75
6)	294	200	29	174

URANALISIS

	<u>GRAVEDAD ESPECIFICA</u> <u>(1.015 - 1.045)</u>	<u>GLUCOSA</u> <u>(cero)</u>
1)	1.005	trazas
2)	1.010	100 mg/dl
3)	1.015	trazas
4)	1.030	100 mg/dl
5)	1.008	250 mg/dl
6)	1.013	250 mg/dl

DIAGNOSTICO DIFERENCIAL

- 1) Diabetes mellitus, enfermedad crónica del hígado e hipotiroidismo.
- 2) Igual al caso anterior a excepción de hipotiroidismo ya que a este individuo además se le realizó la determinación de: T3 y T4 séricas cuyos resultados fueron:

T3 116 ng/dl (75-200 ng/dl)

T4 2.1 ng/dl (1.0-4.0 ng/dl)

- 3) Tumor de células de Sertoli, polidipsia psicogénica primaria y calcinosis circunscrita.
- 4) Diabetes mellitus e hipotiroidismo.
- 5) Enfermedad renal crónica, diabetes mellitus e hipotiroidismo.
- 6) Diabetes mellitus, hipotiroidismo y enfermedad crónica del hígado.

#### DIAGNOSTICO CONFIRMATIVO

(Prueba de dosis baja de dexametasona)

	<u>PRIMERA MUESTRA</u> (mañana)	<u>SEGUNDA MUESTRA</u> (8 hrs. después)	<u>SUPRESION</u>
1)	10.88 µg/dl	9.55 µg/dl	12.2%
2)	7.45	5.58	25.0
3)	15.6	12.63	19.0
4)	21.9	15.33	31.0
5)	6.2	5.15	16.8
6)	9.5	7.44	21.6

#### TRATAMIENTO

A cada uno de los pacientes se les administró el ketoconasol en tabletas de 200 mg cada una. En cada caso se mencionará únicamente la cantidad de tabletas administrada de acuerdo al peso de cada individuo.

1) Se le administró una tableta y un cuarto de ketoconazol cada 12 hrs. Al quinto día de tratamiento se llevó a cabo una evaluación clínica del animal, observando a este más alerta y activo. Su consumo de agua y apetito disminuyeron muy sensiblemente así como su excreción urinaria. Sus constantes fisiológicas se encontraban en el rango normal. Cuatro días después el propietario nos comunicó que el animal había amanecido muerto sin haber presentado signo clínico alguno. Se sugirió realizarle la necropsia pero fué rechazada. Puede suponerse que la causa de la muerte fué debida a un trastorno hepático crónico muy severo quizás algún tipo de neoplasia maligna.

2) Se le administró una tableta de ketoconazol cada 12 hrs. - La duración del tratamiento fué de 50 días debido a la indecisión del dueño de continuar este tratamiento o el que el había sugerido otro médico que consultó que podía traerse de E.U.A. (o,p'DD). Finalmente tomó la decisión por este último y no pudo proseguirse con la evaluación clínica.

Los resultados conseguidos en este período fueron:

Crecimiento gradual del pelo en las áreas alopécicas, - consumo normal de agua y alimento aunque la excreción urinaria siguió siendo más o menos abundante. Su frecuencia respiratoria era normal, disminución notoria de la obesidad más no hubo reducción en el abdomen penduloso. Por el día 15 tuvo vómito dos o tres días el cual se trató con antieméticos (ra-

nitidina) y mediante la administración del medicamento con un alimento graso (mantequilla).

3) Este individuo requirió de dos tabletas del fármaco cada - 12 hrs. La primera evaluación fue realizada a los 15 días observando que la poliuria y polidipsia habían casi desaparecido por completo. Se continuó con el tratamiento 60 días más y al término de este período fue reevaluado nuevamente encontrando que ya no existía ni la poliuria ni la polidipsia, el abdomen se redujo de manera notoria y lo más importante fue - que la calcinosis cutis comenzaba a desaparecer. El animal - no presentó ningún efecto secundario manteniendo sus constantes fisiológicas normales es por esto que se determinó aumentar ligeramente la dosis a dos tabletas y media. A la fecha (dos meses después) lo único que presenta el individuo es una pequeña calcinosis. Es probable que se le descontinúe el medicamento para así evitar alguna posible complicación hepática.

4) A este perro solo se le trató con una tableta de ketoconazol cada 12 hrs. Las evaluaciones clínicas fueron realizadas a los 7, 15, 21, 30, 45 y 75 días.

En los días 7 y 15 no pudo apreciarse ningún cambio clínico, pero en el día 21 la polidipsia y poliuria empezaron a desaparecer y el pelo mostró un ligero crecimiento en algunas de las áreas alopécicas.

En el día 30 el consumo de agua y excreción urinaria era casi normal y el crecimiento del pelo alcanzaba ya un 15% de su longitud normal. El individuo podía observarse menos obeso y mostró una ligera disminución de peso (18 kg.).

Para el día 45 las áreas alopecicas casi habían desaparecido y no existía ni poliuria ni polidipsia; en el día 75 la capa se encontraba normal.

El aspecto del animal siempre fue bueno, sus constantes normales y su locomoción más depurada.

Como en el caso anterior, se le continuó el tratamiento un mes y medio más con la misma dosis pero le fue suspendido para evitar problemas hepáticos. También no mostró ningún efecto secundario.

5) Se le administró a este paciente solo media tableta de ketoconazol cada 12 hrs. A los 21 días fue citado pudiendo encontrar que los signos clínicos no cedían y por el contrario se agravaban considerablemente. Se aumentó la dosis a 3/4 de tableta y a los 3 días se presentó el paciente con vómito, anorexia, diarrea, postración y disnea. Inmediatamente se trataron los problemas gastrointestinal y respiratorio en base a terapia de líquidos, antibióticos, antieméticos y antidiarréicos. Este mismo día se tomó una muestra de sangre para reali

zar un perfil bioquímico. Al recibir el resultado todo indicaba una falla hepática y renal muy graves. Se le comentó el pronóstico al dueño y decidió que se le continuara el tratamiento, sin embargo a los 3 días de hospitalización el paciente mostró una notable pérdida de peso, caquexia, hematemesis, melena y postración total. Se decidió finalmente practicarle la eutanasia sin la autorización para la necropsia.

6) A este paciente se le trató con una tableta de ketoconazol cada 12 hrs. Las evaluaciones clínicas practicadas a este individuo fueron aproximadamente cada tres semanas.

En la primera evaluación el animal mostró una menor postración pudiendo palpar los músculos del tren posterior con más volumen. La poliuria y polidipsia empezaban a desaparecer y había un 10% aproximado de crecimiento piloso.

En la segunda evaluación el animal se movía casi sin dificultad, ya no presentaba ni poliuria ni polidipsia y el pelo alcanzaba un 35% de crecimiento. Fue en este periodo cuando el animal presentó vómito por dos días y fue tratado con un antiemético (metroclopramida). El cuadro se resolvió favorablemente.

Para la tercera evaluación el paciente ya no se presentó y no hubo manera de entablar comunicación con el dueño.

## VI DISCUSION

Para este trabajo fueron utilizados seis perros con diagnóstico positivo a hiperadrenocorticismo.

Como se pudo apreciar el tratamiento a base de ketoconazol tuvo éxito en casi todos los casos. No ocurrió así con los casos 1 y 5 ya que como fue explicado en la parte correspondiente a signos clínicos, el hiperadrenocorticismo altera o puede alterar uno o varios órganos, aparatos y/o sistemas del organismo pudiendo así afectar y complicar el estado físico del animal; en ambos casos no se contó con la autorización del dueño para practicarle la necropsia y haber sabido más acertadamente las causas de la muerte de uno y la recaída del otro.

Finalmente en lo que respecta a los casos 2, 3, 4 y 6 se les administró el medicamento con ketoconazol por un mes mínimo lo cual permitió que se observara una reducción gradual pero marcada de los signos clínicos que presentaron estos cuatro individuos hasta casi su totalidad desaparición, esto mismo ocurrió con los valores en la biometría hemática y perfil bioquímico determinados meses después en los casos 3 y 4 tras haber recibido su terapia con ketoconazol.

## VII CONCLUSIONES

El hiperadrenocorticismo canino puede afectar varios aparatos y sistemas del organismo: digestivo, respiratorio, genitourinario, cardiovascular, nervioso, piel, etc., siendo esta última la que funciona comunmente como indicador o marcador de una enfermedad interna.

La prueba de dosis baja de Dexametasona es de utilidad diagnóstica hasta en un 90-98% de los casos aunque si son utilizadas dosis progresivas y aumentadas de dexametasona puede llegar a ocurrir que las dosis pequeñas sean inadecuadas e insuficientes para suprimir a algunos individuos con el hiperadrenocorticismo, dependiente de la hipofisis. Otra desventaja de la prueba es el costo; ya que ambas determinaciones de cortisol tienen un precio muy elevado en laboratorios privados y los resultados son proporcionados hasta una semana después.

La dexametasona es barata y de fácil obtención.

Es posible también que ciertas enfermedades crónicas como diabetes mellitus y enfermedades hepáticas puedan alterar el eje hipotálamo-pituitario-adrenal o bien que posean la habilidad para que el organismo no metabolice a los corticosteroides de esta manera dando origen a elevaciones del cortisol plasmático basal en perros sin el hiperadrenocorticismo.

Por otro lado, el ketoconazol, derivado del imidazol, - con actividad fungal de amplio espectro y por su habilidad de inhibir a los sistemas enzimáticos  $P_{450}$  en varios tejidos se ha convertido en una herramienta valiosa en el estudio y tratamiento de varios desórdenes en humanos y perros. El ketoconazol es un agente terapéutico seguro y efectivo para el Síndrome de Cushing. Es importante cuando lo amerite realizar - pruebas de función hepática periódicamente y así evitar toxicidad ocasionada por el Ketoconazol.

Las indicaciones más comunes para su uso son:

- a) Estabilización prequirúrgica en perros con tumores adrenales operables o como terapia primaria cuando es rechazada la cirugía.
- b) Terapia médica primaria de pacientes con tumores adrenales inoperables o metastásicos, y
- c) Terapia primaria en perros que hayan demostrado resistencia al tratamiento con el o,p'DD.

## VIII BIBLIOGRAFIA

1. August, J.R.: Dietary hypersensitivity in dogs: cutaneous - manifestations. The Compendium on continuing education - for the practicing Veterinarian. 6:469-481, 1985.
2. Bailey, M.Q.: Use of X-ray-computed tomography as an aid in localization of adrenal masses in the dog. J.A.V.M.A. 188:1046-1049, 1986.
3. Baxter, J.G.: N rass, C.: Schentag, J., et al: Pharmacokinetics of ketoconazole administered intravenously to dogs and orally as tablet and solution to humans and dogs. J. Pharm. Sci. 75:443, 1986.
4. Beetens, J.R.: Loots, W.: Somers, Y., et al: Ketoconazole inhibits the biosynthesis of leukotrienes in vitro and in vivo. Biochem. Pharmacol. 35:883, 1986.
5. Bruyette, D.S.: Felman, E.C.: Ketoconazole and its use in the management of Canine Cushing's Disease. The Compendium on continuing education for the practicing Veterinarian. 12:1379-1396. 1988.
6. De Coster, R.: Beetens, D.: Dom, J., et al: Endocrinological effects of single daily ketoconazole administration - in male beagle dogs. Acta Endocrinol. (Copenh). 107:275. 1984.
7. Dewis, P.: Anderson, D.C.: Bullock, D.E., et al: Experience with trilostane in the treatment of Cushing's Syndrome. Clin. Endocrinol. 18:533-540, 1983

8. Dew, S.W.: Le Couteur, R.A.: Rosychuk, R.A.W., et al: Results following radiation therapy of functional pituitary neoplasms in dogs. American College of Veterinary Internal Medicine Scientific Proceedings, Washington, D.C. 1986.
9. Duker, H.H.: Swenson, M.J.: Fisiología de los Animales Domésticos. Tomo II. 4a. edición. Aguilar, S.A. de ediciones. 1552-1570. España, 1978.
10. Dunbar, M.: Hyperadrenocorticism associated with diabetes insipidus and hypothyroidism in a dog. J.A.A.H.A. 18:737-741. 1982.
11. Eiler, H.: Oliver, J.E.: Legendre, A.M.: Stages of hyperadrenocorticism: response of hyperadrenocorticoid dogs to the combined dexamethasone suppression/ACTH stimulation test. J.A.V.M.A. 185:289-294. 1984.
12. Eisenstein, A.B.: La Corteza Suprarrenal. Ediciones Toray S.A. 535-536. España. 1970.
13. Engelhardt, D.: Dorr, G.: Jaspers, C., et al: Ketoconazole blocks cortisol secretion in man by inhibition of adrenal 11-hydroxylase. Klin. Wochenschr. 1:607, 1985.
14. Ettinger, S.J.: Textbook of Veterinary Internal medicine: Diseases of the dog and Cat. Vol. II. W.B. Saunders Company. 1392-1394. 1975.
15. Feldman, E.: Nelson, R.: Canine and Feline Endocrinology and Reproduction. W.B. Saunders Company. 137-194. 1987.
16. Feldman, E.: Nelson, R.: Canine Hyperadrenocorticism. Small Animal Endocrinology, Dallas Ft. Worth Airport. 1-7, 1-9. - 1988.

17. Ferguson, D.C.; Peterson, M.E.: Serum free thyroxine concentrations in spontaneous canine hyperadrenocorticism. American Collage of Veterinary Internal Medicine Scientific Proceedings, Washington, D.C. 1986.
18. Glass, A.A.; Ell, C.: Ketoconazole-induced reduction in serum 1,25-dihydroxyvitamin D. J. Clin. Endocrinol. Metab. 63:766. 1986.
19. Cuyton, A.C.: Tratado de Fisiología Médica. 6a. edición. Nueva Editorial Interamericana. 1119-1125. 1985.
20. Hall, E.J.; Miller, W.H.; Medleau, L.: Ketoconazole treatment of Generalized Dermatophytosis in a dog with Hyperadrenocorticism. J.A.A.H.A.20:597-602. 1984.
21. Ham. A.W.: Tratado de Histología . 8a. edición. Nueva Editorial Interamericana. 915-919. 1985.
22. Heredia Ancona, Bertha: Introducción al Método Científico. Compañía Editorial Continental, S.A. de C.V. 1984.
23. Huntley, K.; Frazer, J.; Gibbs, C., et al: The radiological features of Canine Cushing's Syndrome: A review of 48 cases. J. Small. Anim. Pract. 23:369-380, 1982.
24. Janssen, P.J.: Symoens, J.E.: Hepatic reactions during ketoconazole therapy. Am.J.Med. 74:80. 1983.
25. Janssen Pharmaceutica: Nizoral (Ketoconazole) Section II. The Chemistry, pharmacology and pharmacokinetics of Nizoral tablets (ketoconazole). New Brunswick, Janss. Pharmaceutica. 1-9. 1981.
26. King, R.R.; Mauderly, J.L.; Hahn, F.F.; Wolff, R.L., et -

- al: Pulmonary function studies in a dog with Pulmonary - thromboembolism associated with Cushing's Disease. J.A.A. H.A.21: 555-562, 1985.
27. Kreamer, F.B.; Ponte, A.: Inhibition of cholesterol synthesis by ketoconazole. *Am.J.Med.* 80:616. 1986.
28. Lester, S.J.; Bellamy, J.E.C.; Mac Williams, P.S.; Feldman, E.C.: A Rapidimmunoassay method for the evaluation - of plasma cortisol levels and adrenal function in a dog. *J.A.A.H.A.* 121-128. 1981.
29. Loll, P.; Berselli, E.; Tagliafferri, M.: Use of ketoconazole in the treatment of Cushing's Syndrome. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 63:1365. 1986.
30. Loose, D.S.; Kan, P.B.; Hirste, M.A., et al: Ketoconazole blocks adrenal esteroidogenesis by inhibiting cytochrome P<sub>450</sub>-dependent enzymes. *J.Clin. Invest.* 71:1495. 1983.
31. Lorenz, M.D.: Diagnosis and Medical management of Canine Cushing's Syndrome: A study of 57 consecutive cases. *J.A. A.H.A.* 18:707-716.1982.
32. Macy, W.: The glucagon tolerance test as a screening method for canine hyperadrenocorticism. *American College of Veterinary Internal Medicine Scientific Proceedings.* 30. 1984.
33. Martin, D.W.; Mayes, P.A.; Rodwell, V.W., et al: *Bioquímica de Harper.* 8a. edición. Editorial El Manual Moderno, - S.A. de C.V. 487-496. 1982.

34. Martin, L.: Endocrinología Clínica: 5a. edición. Nueva Editorial Interamericana. 36.1973.
35. McDonald, L.E.: Reproducción y Endocrinología Veterinaria. 2a. edición. Nueva Editorial Interamericana. 137-165.1983.
36. Miller, M.E.: Anatomy of the Dog. W.B.Saunders Company. 826-828. 1964.
37. Muller, G.H.; Kirk, R.W.; Scott, D.W.: Small Animal Dermatology. 3rd. edition. W.B. Saunders Company. 511-525.1983
38. Ortiz Guitart, Carlos Miguel: Manifestaciones clínicas, - diagnóstico y tratamiento del hiperadrenocorticismismo en perros (Síndrome de Cushing). Tesis F.F.S.C.-U.N.A.M. 1984.
39. Peterson. M.E.: Hyperadrenocorticism. Endocrinology. Vet. Clin. North Am. 14:731-749. 1984.
40. Peterson, M.E.; Orth, D.N.: Corticotropin-releasing hormone stimulation test: An aid in the differential diagnosis of Canine Cushing's Syndrome. Proceedings, American - College of Veterinary Internal Medicine, San Diego. 151-1985.
41. Pont, A.; Williams, P.L.; Loose, D.S., et al: Ketoconazole blocks adrenal steroid synthesis. Ann, Intern. Med. 97: 370-1982.
42. Popesko, P.: Atlas of topographical anatomy of the Domestic Animals. Volume II. W.B. Saunders Company. 181.1977.
43. Rosenstein, E.: Diccionario de Especialidades Farmacéuticas. 35a. edición. Ediciones P.L.M., S.A. de C.V. 666. - 1989.

44. Scott, D.W.: Cutaneous phlebotaxis in cushingoid dogs. J.A.A.H.A. 21: 351-354, 1985.
45. Sodikoff, Ch.: Laboratory profiles of Small Animal Diseases. American Veterinary Publications. 114-119. 1981.
46. Sonino, N.; Boscaro, M.; Armanini, D., et al: Aldosterone inhibition by ketoconazole in primary hyperaldosteronism. Proc. 70 th Annu. Meeting Endocrine Soc.: 22-1988.
47. Sonino, N.; Boscaro, M.; Merola, G., et al: Prolonged - treatment of Cushing's Disease by ketoconazole. J. Clin. Endocrinol. Metab. 61-718, 1985.
48. Stalla. G. K.: Stalla, J.; HÜber, M., et al: Ketoconazole inhibits corticotropic cell function in vitro. Endocrinology, 122:618, 1988.
49. Trachtenberg, J.: Ketoconazole therapy in advanced prostatic cancer. J. Urol. 132:61. 1984.
50. Van Cutsem, J.: The antifungal activity of ketoconazole. Am. J. Med. 74:9, 1988.
51. Van den Bossche, H.: Biochemical targets for antifungal azole derivatives: Hypothesis on the mode of action, in - Mc Ginnis MR (ed): Current topics in Medical Mycology. - New York, Springer-Varlag. 313. 1985.
52. Van Tyle, J.H.: Ketoconazole: Mechanism of action, spectrum of activity, pharmacokinetics, drug interactions, adverse reactions and therapeutic use. Pharmacotherapy, 4: 343, 1984.

53. Willeberg, P.: Priester, W.A.: Epidemiological aspects of clinical hyperadrenocorticism in dogs (Canine Cushing's - Syndrome). J.A.A.H.A. 18:717-712. 1982.
54. Zerbe, C.A.: Refsal, K.R.: Nachreiner, R.F.: Use of metyrapone for differentiation of spontaneous hyperadrenocorticism in the dog. American College of Veterinary Internal Medicine Scientific Proceedings, Washington, D.C. 1986.