



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO

DIVISION DE ESTUDIOS PROFESIONALES
FACULTAD DE MEDICINA VETERINARIA Y ZOOTECNIA

REVISION DE LITERATURA Y COMPILACION DE CASOS
CLINICOS DE DOS ENDOCRINOPATIAS: HIPERADRENOCORTICISMO
CANINO E HIPERTIROIDISMO FELINO

T E S I S I N A
PARA OBTENER EL TITULO DE:
MEDICO VETERINARIO ZOOTECNISTA
P R E S E N T A
SILVIA ROCIO MEJIA MAURIES

ASESOR: MVZ, DMV, IPSAV, MSc, CSPCV, LUIS NUREZ OCHOA

PRACTICA PROFESIONAL SUPERVISADA EN EL EXTRANJERO



MEXICO, D. F., 2004



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



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 esta 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.

Dedicatoria

A ti papá:

Por tu gran apoyo incondicional en todo momento.

A ti mamá:

Por todo tu amor y por permitirme ser lo que hasta ahora soy.

A mis queridos hermanos:

Por ser parte importante en mi vida.

A ti abuelito:

Por tu cariño en todo este camino.

Y a ti Dios:

Por darme la maravillosa oportunidad de realizar cada uno de mis sueños.

Gracias.

Agradecimientos

Agradezco antes que nada a cada uno de los maestros que sin duda fueron piezas importantes en mi formación académica, a cada uno de ellos, Gracias.

A mis valiosas amigas para toda la vida: Liliana Carrera Trejo, Selene Mendoza Martínez, Ghisé Tiyi Martínez y Edith López Ruiz.
Gracias por estar y compartir conmigo este camino en todo momento.

A José Manuel Pérez Luna y Mariana Leriche Vázquez, por su amistad y confianza.

En especial a MVZ. Mario Alberto Aguilar Amaya, por su incomparable amistad y por enseñarme que en esta vida vale la pena arriesgarse.

A mi asesor el Dr. Luis Núñez Ochoa, sin cuya participación no hubiera sido posible lograr este sueño. Muchas Gracias.

Por último, agradezco a mi guía la Dra. Angelina Gómez Zarco, por su invaluable apoyo que me permitió subir este escalón.

CONTENIDO

	<u>Página</u>
RESUMEN	1
Abreviaturas.....	2
INTRODUCCIÓN	3
HIPERADRENOCORTICISMO CANINO (HAC)	
Etiología.....	4
Presentación.....	5
Anamnesis y examen físico.....	6
Evaluaciones de laboratorio.....	7
Hemograma	
Perfil bioquímico	
Urianálisis	
Evaluaciones de gabinete	8
Radiografías abdominales	
a) Aspecto general	
b) Glándula adrenal	
Radiografías torácicas	
Ultrasonido	
Tomografía computarizada	
Imagenología por resonancia magnética	
Complicaciones asociadas con HAC	14
Diagnóstico diferencial	21
Evaluación específica	22
Pruebas específicas:	
• Proporción de cortisol urinario: creatinina	
• Estimulación con ACTH.	
• Supresión a dosis baja de dexametasona.	
• Combinación de supresión con dexametasona y la prueba de estimulación con ACTH.	

Pruebas diferenciales:

- Supresión a dosis alta de dexametasona.
- Concentración de ACTH.

Fosfatasa alcalina isoenzima inducida por esteroides (FAIE)	32
Uso de 17-hidroxiprogesterona en el diagnóstico del HAC	33
Tratamiento	34
Mitotane	
Ketoconazol	
L-deprenyl	
Hipofisectomía	
Adrenalectomía	
Utilización de mitotane en el tratamiento de HDA	43
Tratamiento del HAC canino con Trilostane	44
Aminoglutetimida en el tratamiento del HAC canino	45
Pronóstico	46
Hiperadrenocorticismo canino, casos clínicos (hallazgos relevantes)	47

HIPERTIROIDISMO FELINO

Antecedentes	53
Patogénesis	54
a) Dependientes de la nutrición y ambiente	
b) Posibles estimuladores circulantes de la tiroides	
c) Posibles factores del crecimiento autocrinos o paracrinos	
d) Posible participación de oncogenes	
Presentación	55
Anamnesis y examen físico	56
Evaluaciones de laboratorio	59
Hemograma	
Bioquímica	
Urianálisis	

Evaluaciones de gabinete	62
Radiografías torácicas	
Ecocardiograma	
Electrocardiograma (ECG)	
Diagnóstico	63
Diagnóstico diferencial	
Determinación sérica de T ₄ Total	
Diagnóstico de hipertiroidismo oculto	
Determinación de T ₄ libre por diálisis de equilibrio	
La prueba de supresión con T ₃	
La prueba de estimulación con TRH	
Prueba de estimulación con TSH	
Diagnóstico definitivo	69
Imágenes con radioisótopos: gammagrafía de la tiroides.	
Tratamiento	71
1. Tratamiento médico con fármacos antitiroideos a largo plazo	
Propiltiouracilo (PTU),	
Metimazol	
Carbamizol.	
Otros medicamentos:	
Yodo estable	
Ipodato de calcio	
Agentes bloqueadores β-adrenérgicos (Propranolol, atenolol)	
2. Tiroidectomía quirúrgica	
3. Tratamiento con yodo radioactivo(¹³¹ I)	
Inyección percutánea de etanol por ultrasonido	85
Complicaciones en el tratamiento de hipertiroidismo felino	86
Hipertiroidismo felino, casos clínicos (hallazgos relevantes)	88
LITERATURA CITADA	93
ANÁLISIS DE LA INFORMACIÓN	99

RESUMEN

MEJIA MAURIES SILVIA ROCIO. Revisión de literatura y compilación de casos clínicos de dos endocrinopatías: Hiperadrenocorticismismo canino e Hipertiroidismo felino (bajo la dirección de: Dr. Luis Núñez Ochoa).

Se compiló y se realizó una revisión de la literatura junto con un análisis de los hallazgos más relevantes de 17 casos clínicos de hiperadrenocorticismismo canino y 10 casos clínicos de hipertiroidismo felino, recibidos y atendidos en los años, 1993 y del 2000 al 2002, en el hospital veterinario de enseñanza de la Universidad Texas A&M. Como resultado se realizaron las siguientes observaciones:

Hiperadrenocorticismismo canino. La prueba de estimulación de ACTH es la más común de realizar, junto con la prueba de supresión a dosis baja de dexametasona. La presentación de hiperadrenocorticismismo dependiente de la hipófisis representa el mayor porcentaje de los casos. La terapia con mitotane es el tratamiento más utilizado.

Hipertiroidismo felino. Se presentaron todas las principales características en la apariencia general y signos clínicos en diferentes porcentajes. Cabe señalar que además de la determinación de las concentraciones de T₄ total y T₄ libre, se utiliza ampliamente la gammagrafía de tiroides por radioisótopos, para el diagnóstico definitivo. Existe una mayor presentación de hipertiroidismo bilateral.

Abreviaturas

- ACTH.** Hormona adrenocorticotrópica
- ADH.** Hormona antidiurética
- ALT.** Alanina aminotransferasa
- AST.** Aspartato aminotransferasa
- Bid.** Latin *bis in die*: dos veces al día
- CRH.** Hormona liberadora de corticotropina
- FA.** Fosfatasa alcalina
- FAIE.** Fosfatasa alcalina isoenzima inducida por esteroides
- HAC.** Hiperadrenocorticismo canino
- HDH.** Hiperadrenocorticismo canino dependiente de hipófisis
- HDA.** Hiperadrenocorticismo dependiente de las adrenales
- mCi.** Milicuries (1 mCi = 3.70×10^{10} desint./s)
- MBq.** Megabecquerelios (1 MBq= 10^6 desint./s)
- PU.** Poliuria
- PD.** Polidipsia
- PF.** Polifagia
- PO.** Latin *per os*: por la boca
- T₄.** Tiroxina o Tetrayodotironina
- T₃.** Triyodotironina
- TRH.** Hormona liberadora de tiotropina
- TSH.** Hormona estimulante de tiroides o tiotropina
- Tid.** Latin *ter in die*: tres veces al día

Introducción

La presente tesina se realizó con la compilación de 17 casos clínicos de hiperadrenocorticismo canino y 10 casos clínicos de hipertiroidismo felino, recibidos y atendidos en los años, 1993 y del 2000 al 2002, en el hospital veterinario de enseñanza de la Universidad Texas A&M, durante la realización de mi practica profesional supervisada del 6 de Abril al 10 Julio del 2002.

Realicé la selección de estas dos enfermedades debido a que son dos de las endocrinopatías de mayor presentación tanto en el perro como en el gato, y que sin lugar a dudas es uno de los diagnósticos más frecuentes y difíciles de reconocer, a los que se enfrenta el Médico Veterinario Zootecnista hoy en día, sin importar la región geográfica.

Espero con ello contribuir y proporcionar, a partir de información documentada y una adecuada revisión de literatura, un análisis que permita al Médico Veterinario Zootecnista contar con una fuente rápida sobre la patogénesis, los signos clínicos principales, hallazgos al examen físico, complicaciones, alteraciones más significativas en las pruebas de laboratorio, posibles anormalidades en las pruebas de gabinete, protocolos e interpretación de las diferentes pruebas para una evaluación específica, de estas dos endocrinopatías. Con el fin de lograr un diagnóstico preciso y un tratamiento exitoso que permita mejorar la calidad de vida de los pacientes, y a la vez ofrecer un mejor servicio a las personas que solicitan el cuidado de sus mascotas.

Hiperadrenocorticismo canino

El término hiperadrenocorticismo se refiere a un incremento persistente de los niveles sanguíneos de cortisol.

El hiperadrenocorticismo canino (HAC) es también conocido como Enfermedad de Cushing o Síndrome de Cushing, se prefiere no emplear estos términos para evitar la confusión y favorecer la comprensión directa del término. Esta enfermedad fue reconocida en el perro desde 1939 por Verstraete y Thoonen.¹ Después en 1953, Coffin y Munson lo describen como un síndrome muy común.² Mientras que los hallazgos patológicos han sido señalados por diferentes autores como son Verstraete y Thoonen en 1939, Coffin y Munson en 1953, Spaar y Wille en 1959 y Dâmrich en 1962.²

El HAC es considerado como una de las endocrinopatías más comunes en el perro,^{3,4} con incidencia mucho mayor que en el humano y el gato, debido quizás a un menor diagnóstico en estos.^{4,5,6,7}

Etiología

El HAC puede clasificarse en hiperadrenocorticismo⁶:

1. Dependiente de la hipófisis o secundario.
2. Dependiente de las adrenales o primario.
3. Yatrogénico.

Hiperadrenocorticismo dependiente de la hipófisis (HDH)

Representa al 85-90% de los casos,⁸ y se debe a una secreción excesiva de la hormona adrenocorticotrópica (ACTH), que resulta en una hiperplasia bilateral de las adrenales y por lo tanto, un aumento del cortisol sanguíneo.⁶

La causa principal son las neoplasias hipofisarias funcionales productoras de ACTH, encontradas en el 85% de los casos de HDH a la necropsia, de las cuales el 50% son microadenomas menores a 3 mm de diámetro, mientras que el resto y sobre todo en aquellos casos con signos nerviosos, presentan un diámetro de 3 a 10 mm. Sólo del 10% al 15% se presentan como

macroadenomas, es decir, mayores a 1 cm de diámetro, los cuales pueden invadir y comprimir zonas adyacentes como el hipotálamo y el tálamo.⁶

Las neoplasias hipofisarias pueden presentarse tanto en el lóbulo anterior de la hipófisis (80% al 85% de los casos de HDH), como el lóbulo intermedio.³

Hiperadrenocorticismo dependiente de las adrenales (HDA)

Representa del 10% al 20% de los casos de HAC canino.^{9,10} Son adenomas o adenocarcinomas en un 50% cada uno³, cuya secreción excesiva de cortisol es independiente de la hipófisis, por su efecto de retroalimentación negativa inhibe la liberación de corticoliberina (CRH) y de ACTH. Esto resulta en atrofia del tejido glandular sano de ambas adrenales.⁵

Los tumores bilaterales de las glándulas adrenales son poco frecuentes. También se ha identificado una hiperplasia macronodular de las adrenales (5-10%) que se caracteriza por una marcada megalia, múltiples nódulos de diferentes tamaños localizados en la corteza adrenal, la cual hasta el momento se desconoce su patogénesis. Sin embargo, ésta puede considerarse como una variante anatómica de algunos casos de HDH.^{5,6}

Hiperadrenocorticismo yatrogénico

Se produce por el uso excesivo de glucocorticoides en el tratamiento de alergias, enfermedades inmunomediadas y cutáneas entre otras, lo que ocasiona una supresión del eje hipotálamo-hipófisis-adrenal, con la inhibición de la CRH y la ACTH, que resulta en atrofia bilateral de las glándulas adrenales, y a la presencia de signos de HAC pero con resultados compatibles con hipoadrenocorticismo en la prueba de estimulación con ACTH.^{6,10}

Presentación

Especie: principalmente en perros.^{5,6,10}

Edad: se puede presentar en perros de un año de edad, sin embargo, se tiene un promedio de 10 años de edad o mayores,¹¹ o son mayores a los 6 años.⁵

Sexo: sin predisposición de sexo, pero aparentemente el HDA se presenta con mayor frecuencia en las hembras.^{5,6,10,11}

Raza: Algunas de las variedades de las razas Poodle y Terrier, Dachshund, Bóxer ^{10,11}, Pastor Alemán, Beagle, Labrador.⁶ Parece existir mayor predisposición a desarrollar HDH en razas menores a los 20 kg, en un 75% de los casos, mientras que las razas mayores representan entre el 45% al 50% de los casos HDA.^{5,6}

Anamnesis y examen físico

- Poliuria/Polidipsia (PU/PD) en el 85-97% de los casos, principal razón que da el propietario al llevarlo al médico veterinario, debido a que los glucocorticoides disminuyen la resorción tubular renal del agua al incrementar la velocidad de filtrado glomerular, el flujo sanguíneo renal y por la inhibición de ADH y su efecto sobre los túbulos renales ^{5,6,10,12*}.
- Abdomen penduloso (93-97%) por debilidad muscular (catabolismo proteico) y por la redistribución de la grasa, ⁵ principalmente en los músculos intercostales, diafragma y faciales. ^{6,10,12*} Esta característica se considera que podría ser tan significativa como el signo de cara de luna que se atribuye al HAC en humanos.⁶
- Polifagia (PF) en el 77-90% de los casos debido a la disminución de la utilización de la glucosa por las células, dando como resultado la estimulación del centro del apetito.^{5,6,10 *}
- Anormalidades de la piel y el pelo: alopecia bilateral simétrica (55-90%) – grave, leve o simplemente pelaje anormal-^{5,12} atrofia de la piel, piel delgada (13%), pioderma, mala cicatrización, comedones (5%),⁵ hiperpigmentación, calcinosis cutis.^{6,10*}
- Debilidad muscular y letargo ⁵ (75-85%). *
- Obesidad troncal verdadera en menos del 50% ^{5,10}
- Hepatomegalia (80-90%). ^{5,6,10}
- Disnea o jadeo constante que puede deberse a la disminución de la capacidad pulmonar por aumento de los depósitos de grasa sobre el torax y la emanciación muscular. ⁵
- Atrofia testicular y anestro prolongado por el efecto del cortisol en la disminución de gonadotropinas.^{6,10}
- Signos nerviosos

* Signos clínicos más comunes

Entre las principales alteraciones nerviosas que se han descrito con HAC son letargia, anorexia, vagabundeo, ataxia, síndrome de Horner y el síndrome de macroadenoma hipofisiario ^{1,6} que se presenta con actividad mental alterada, ataxia, tetraparesia, movimientos de cabeza, ambulación sin un objetivo o en círculos y alteraciones de la conducta.⁵ En un perro de 14 años, de raza Poodle Toy se encontró una historia de sicosis que consistía en morderse el pelo, entre otros signos sugerentes a HAC, este comportamiento se resolvió con la administración de mitotane, por lo que se atribuyó a los niveles elevados de cortisol. ¹

Es importante señalar que no en todos los casos de HAC canino, se presentan los mismos signos.⁶

Debido a la elevada presentación de PU/PD y al desarrollo de resistencia a la insulina en perros sospechosos de HAC, éstos pueden desarrollar diabetes mellitus o presentar diabetes mellitus junto con HAC (5%).⁵

Evaluaciones de laboratorio y de gabinete

Laboratorio

Hemograma

- Fórmula del estrés, debido a la hipercortisolemia se observa linfopenia acompañada de neutrofilia, monocitosis (sólo en perros) y eosinopenia.^{5,6,10,12,13}
- Eritrocitosis secundaria en algunos casos.^{5,6,10}

Perfil Bioquímico

- La fosfatasa alcalina (FA) se ve incrementada 95% de los casos de HAC en perros.^{5,12} Puede aumentar de 5 hasta 40 veces su valor normal (no en gatos) y es principalmente la isoenzima por esteroides.^{6,10}
- La alanina aminotransferasa (ALT) está incrementada de manera secundaria por la acumulación de glucógeno, daño hepático por tumefacción de hepatocitos o interferencia del flujo sanguíneo al hígado. Sólo en el perro.^{5,6,10}

- Hipercolesterolemia en aproximadamente el 75% de los casos, que puede producir lipemia persistente.^{5,6,10,12,13}
- Hiperglucemia debido a la disminución en la utilización celular de la glucosa ocasionada por el incremento del cortisol que es antagonista de la insulina y por la gluconeogénesis.^{5,6}
- La urea y la creatinina pueden encontrarse disminuidas debido a la PU/PD.^{5,13}
- Hipofosforemia (33%) por el incremento en la excreción urinaria del fósforo inducido por glucocorticoides.^{5,13}

Urianálisis

- Isostenuria o hipostenuria (< 1.007) en el 85% de los casos.^{6,10,12}
- Glucosuria (5-10%) en presencia de diabetes mellitus. Aunque en algunas ocasiones la hipercortisolemia es capaz de causar glucosuria también en gatos.^{5,13}
- Proteinuria (45%) por el efecto de los glucocorticoides en el glomérulo produciendo una glomeruloesclerosis o glomerulonefritis,^{6,10} por lo general la proteinuria disminuye y desaparece una vez iniciado el tratamiento.⁵
- Infección de vías urinarias (40-50%)^{5,12} debido al efecto inmunosupresor de los corticosteroides, por lo que se recomienda realizar cultivo.^{5,6,10}

Evaluaciones de gabinete

Radiografías

Radiografías abdominales

a) Aspecto general

- Definición abdominal*, debido al aumento y distribución de la grasa,^{3,5,6,14} signos que pueden asociarse al síndrome de Pickwick, que se caracteriza por presentar hipoventilación alveolar, somnolencia y eritrocitosis debido a la obesidad extrema, aunque éste es observado raramente en perros.
- Hepatomegalia*, causada por sobre carga de glucógeno y cierto grado de lipidosis inducida por esteroides.^{3,5,6,10,14}

- Distensión de vejiga urinaria*,^{6,14} debido al estado poliúrico y en ocasiones incapacidad de vaciarla por completo.⁵
- Calcificación distrófica metastásica de tejidos blandos. Pelvicilla renal, hígado, mucosa gástrica o aorta abdominal.^{3,5,6,14}
- Disminución generalizada de la densidad ósea.³
Dado que los glucocorticoides tienen un efecto catabólico de la matriz ósea, aumentan la excreción urinaria de calcio e inhibición de la absorción gastrointestinal de calcio, así como, el efecto de la vitamina D.^{5,6}
Además para su evaluación debe considerarse el artefacto de un mayor kilovoltaje necesario en pacientes obesos.¹⁵

b) Glándulas adrenales

- Adrenomegalia, muy raro de observar, es necesaria la presencia de suficiente tejido adiposo para obtener un buen contraste.¹⁴
- Identificación de neoplasias,^{3,6,14} importante pero poco frecuente de visualizar.⁵
- Calcificación, en el 50% de los casos de adenocarcinomas y adenomas.^{5,6,10,14,15}

Radiografías torácicas

- Calcificación distrófica en tráquea y bronquios*.^{5,6,10,15}
- Disminución generalizada de la densidad ósea.^{5,6}
- Regiones pulmonares hipovasculares e infiltrados pulmonares alveolares.⁵
- Metástasis pulmonar por adenocarcinomas adrenocorticales.⁶
- Tromboembolismo pulmonar, debido al exceso de cortisol, así como, al estado de hipercoagulabilidad asociado al HAC.^{5,6,14}

*Hallazgos mas frecuentes

- Mineralización pulmonar intersticial, mejor observado por gammagrafía con Tecnecio-99m.¹⁴

Los hallazgos en radiografías abdominales y torácicas orientan hacia un diagnóstico de HAC, sin embargo, no son confirmatorios o diferenciales. Por otro lado, la mineralización no siempre es indicativa de la presencia de alguna neoplasia y puede ser un cambio normal en perros adultos sin HAC.^{3,14}

Ultrasonido

El ultrasonido en comparación a las radiografías permite una mejor identificación de las adrenales, así como una mejor diferenciación entre las alteraciones que éstas pudieran presentar.³ La utilización del efecto Doppler permite distinguir entre las adrenales y vasos sanguíneos.¹⁴

Ultrasonográficamente, la localización de las adrenales puede realizarse con el animal en decúbito lateral, con la región craneodorsal del abdomen previamente preparada.¹⁴ Las adrenales se localizan en la región cráneo retroperitoneal, y puede ser difícil distinguir las en presencia de gas en estómago e intestinos, obesidad, distorsión anatómica, linfadenomegalia abdominal o por masas abdominales, mineralización renal y enfermedades hepáticas.³

Debido a que la ubicación de los riñones puede variar de acuerdo a la posición del animal y a la presión del transductor, no deben tomarse como puntos de referencia para la localización de las adrenales.¹⁴

Al ultrasonido, las adrenales normales tienen un aspecto hipoeicoico parecido al de la grasa y tejidos aledaños. La cápsula adrenal presenta una débil interfase acústica, mientras que la médula adrenal presenta una delgada banda hipereicoica. El largo y el ancho en perros sanos puede variar de 10.5 a 50.2 mm y 2- 12.4 mm, respectivamente.¹⁶ Se considera que las adrenales son de contorno suave, parénquima homogéneo e hipoeicoico comparado con la corteza renal al ultrasonido.³

La adrenal derecha se ubica cerca de la vena cava caudal, hacia el extremo craneal del riñón derecho y de la fosa renal del hígado, esta localización puede ser difícil debido a su cercanía al hilio renal, al estómago y

al duodeno.¹⁴ Tiene una forma de punta de flecha invertida o una forma en V o "coma", en una vista medio lateral, con una longitud de 22.4-23.4 mm, un ancho de 5.8-8.88 mm y una altura de 4 mm.^{3,14,16} Se menciona que en su forma de V pueden no presentar las mismas longitudes.³

La adrenal izquierda es fácil de identificar y se localiza entre el polo craneal del riñón izquierdo y la aorta, tiene un aspecto ya sea oval, lineal, de pesa, o en forma de almendra en una vista sagital y presenta una longitud de 22.2-24.9 mm, un ancho de 6.1-8.7 mm y una altura de 5.2 mm. Su extremo craneal puede ser de dos veces el ancho de las demás regiones.^{3,14,16}

La presencia de masas en adrenales altera la apariencia ultrasonográfica en la que se observan zonas anecoicas, hiperecoicas, hipoecoicas, isoecoicas o lesiones blanco, dependiendo de su aspecto histológico, el cual se caracteriza por presentar áreas de hemorragia, necrosis, degeneración quística y proliferación vascular.³ Mientras que la mineralización de las adrenales se observa hiperecoica produciendo un sombreado acústico que es fácil de detectar.^{3,14} En caso de neoplasias unilaterales la adrenal no afectada se atrofia y puede no localizarse o encontrarse muy pequeña.^{3,14,16} y en caso de neoplasias bilaterales, éstas se pueden confundir con una hiperplasia adrenal bilateral y de esa manera propiciar un falso diagnóstico de HDH. Existe muy poca probabilidad de diferenciación entre carcinoma y adenoma por ultrasonido debido a su aspecto parecido.³

En perros con HDH los posibles hallazgos por ultrasonido incluyen adrenomegalia bilateral con apariencia más hipoecoica comparada con la corteza renal^{3,16} y con márgenes redondeados de mayor grosor.^{3,14} En algunos casos las adrenales pueden aparecer homogéneas, sin embargo, puede llegarse a observar una heterogeneidad en diferentes áreas focales que aumenta la ecogeneidad debido a hiperplasia córtico-nodular bilateral, que es poco común en HAC, o por calcificación de tejido adrenal.³

Aun no se tienen diferencias concretas con relación a las dimensiones de las adrenales comparadas entre animales sanos y perros con HDH¹⁴ ya que a pesar de que se ha encontrado aumento en el grosor de las mismas, sigue existiendo poca diferencia entre las mediciones normales en perros, más el hecho de que en perros con enfermedades crónicas no adrenales puede llevar

a un aumento en las dimensiones de las adrenales debido a cambios de adaptación en el eje hipófisis-adrenal.¹⁶

A través del ultrasonido es posible la detección de metástasis, en especial en el hígado tanto en HDH como en HDA. El hígado presenta un aspecto de hiperecogenicidad difusa asociado a la hepatopatía inducida por esteroides, la cual se debe a la deposición de glucógeno y a la necrosis centrolobular, sin embargo, el mecanismo exacto se desconoce.^{3,14}

En algunos casos de HDH en el hígado se ha demostrado una hepatopatía inducida por esteroides a través de biopsias tomadas de áreas con lesiones hipoeoicas multifocales,¹⁶ cuando el hígado en general se observaba hipoeoico, hiperecoico o de ecogenicidad normal.

Al realizar un ultrasonido se debe considerar que este no es una prueba diagnóstica, que la identificación de neoplasias en adrenales no es sinónimo de HDA, que las dimensiones encontradas en adrenales en perros sanos, perros sin desórdenes endocrinos y perros con HAC coinciden de manera parcial. Por ultrasonido no se puede diferenciar entre una neoplasia adrenocortical funcional de una no funcional, de un feocromocitoma, de lesiones por metástasis o de un granuloma.

Tomografía computarizada

La tomografía computarizada es considerada un método no invasivo¹ y sensible, aunque no del 100%³, en la evaluación morfológica de las glándulas adrenales.

A través de este método se logra la diferenciación correcta entre hiperplasia bilateral de una unilateral^{3,14,17} siendo necesaria en ocasiones la confirmación del diagnóstico en conjunto con los resultados de las pruebas de laboratorio.¹⁷ La hiperplasia se identifica por una ligera redondez comparada con una adrenal normal. También puede identificarse mineralización que no se haya observado en una radiografía abdominal, así como, la identificación de hipoplasia contralateral a una neoplasia en adrenal.³

Con relación al tamaño y la forma de las adrenales estas pueden variar dado que no se incluye toda la longitud de las mismas al momento del análisis, por lo que en un examen transversal la forma de la adrenal de acuerdo a su

orientación puede ser oval, redonda, triangular o en forma de frijol.¹⁴ La variedad en el tamaño de las adrenales puede ser determinado en el perro por el peso, el sexo y la raza.¹⁷

Las limitaciones que se pueden presentar al evaluar las adrenales es un aumento poco aparente, que no permita la diferenciación entre hiperplasia nodular unilateral y una neoplasia³ y por ultimo, es imposible eliminar una metástasis a vena cava caudal.^{3,17}

La utilización de medio de contraste administrado por vía intravenosa permite una mejoría en la identificación de vasos sanguíneos,^{14,17} como es el origen de las arterias mesentéricas y celiacas ventrales a la aorta y el origen de las arterias renales craneales a la pelvícula renal, los riñones y los uréteres. Además de ser útil en la identificación de metástasis a hígado.¹⁷

Con relación a la identificación de neoplasias hipofisarias, éstas se observan en la silla turca con una extensión dorsal y lateralmente a la base del cerebro, así como, sus efectos por su crecimiento como edema perineoplásico o mineralización. La utilización de medio de contraste puede disminuir o aumentar la definición, y esta puede ser homogénea o heterogénea, con una buena definición de los márgenes. Una neoplasia pequeña puede o no ser identificada, lo cual no descarta HDH.³ Aunque se han podido identificar microadenomas por medio de tomografías dinámicas espirales con medio de contraste.¹⁸ Sin embargo, la probabilidad de observarlas aumenta en casos donde existen signos nerviosos.³

Puede ser posible determinar el tamaño de la neoplasia al comparar su proporción con el cerebro a través de un aumento de ésta, por su desplazamiento o la interrupción de su apariencia con medio de contraste.^{3,18} Otra ventaja del uso de la tomografía computarizada es que facilita la decisión sobre el abordaje quirúrgico retroperitoneal (paracostal) en la adrenalectomía o en la evaluación de una hipofisectomía.^{3,17} Por otro lado, su uso tiene como desventajas el precio, la accesibilidad, consumo de tiempo, anestesia, conocimiento y experiencia en anatomía computarizada.³ También puede ser de utilidad en la evaluación de otras alteraciones adrenales como son el feocromocitoma y el aldosterismo primario.¹⁷

Imagenología por Resonancia Magnética

Los mismos criterios de interpretación utilizados en la tomografía computarizada pueden ser usados en resonancia magnética,¹⁴ aunque a diferencia de la tomografía computarizada se logra una clara diferenciación entre la hipófisis y los tejidos a su alrededor,¹⁸ además de una mejor detección de neoplasias hipofisarias,¹⁴ aun si se trata de microadenomas,⁶ ya que aproximadamente en el 50% de casos de HDH con signos nerviosos se ha encontrado una neoplasia detectada por este método, Sin embargo, se desconoce el significado de este hallazgo en casos de HDH sin signos nerviosos.³

La imagen de las glándulas adrenales a través de la resonancia magnética se identifica por la apariencia de una corteza adrenal gris y una médula adrenal brillante.¹⁴

Complicaciones asociadas con HAC

La causa de la variedad en signos clínicos y alteraciones bioquímicas que se presentan en el HAC espontáneo es debido a la exposición crónica a un exceso de glucocorticoides, efecto que se observa en diferentes órganos y sistemas. Sin embargo, esto no es sencillo de identificar dado que en muchas ocasiones el perro tiene una apariencia sana, pero que no elimina la posibilidad de poner su vida en peligro.

Las complicaciones más graves que se observan son:

- a) Pielonefritis
- b) Tromboembolismo pulmonar
- c) Diabetes mellitus
- d) Diabetes insípida
- e) Pancreatitis aguda
- f) Alteraciones en el sistema nervioso central y neuromuscular
- g) Insuficiencia adrenal por yatrogenia en el uso de mitotane y ketoconazol.

Las complicaciones menos graves son:

- a) Infecciones en tracto urinario.
- b) Hipertensión sistémica.
- c) Enfermedad glomerular.

Pielonefritis

En algunas ocasiones el HAC puede complicarse por infecciones renales agudas o crónicas.⁵ La pielonefritis puede estar presente en aquellos casos en los cuales una infección de vías urinarias no responde al tratamiento con antibióticos, una vez que éste fue elegido conforme a la respuesta al cultivo.^{5,19}

La persistencia de poliuria y polidipsia en casos de HAC controlado son indicadores de una infección de vías urinarias altas, por lo que se sugiere hacer un estudio cuidadoso del sedimento urinario en busca de cilindros leucocitarios, estudios de contraste en riñón, ultrasonido renal y biopsia renal.

Clínicamente se puede encontrar pielonefritis de acuerdo a la resolución de la poliuria y polidipsia bajo antibióticos.¹⁹

Tromboembolismo pulmonar

El tromboembolismo pulmonar es una de las complicaciones más graves en el HAC.^{5,6} Se ve con más frecuencia en perros que han sido sometidos a tratamiento con medicamentos para HDH o a una adrenalectomía en casos de HDA.^{5,6} Sin embargo, no se ha visto aparentemente correlación entre el control de HAC y el desarrollo de tromboembolismo⁶.

Los factores que pueden predisponer su presentación son la hipertensión, disminución de la concentración de antitrombina III, que su vez favorece un estado de hipercoagulabilidad, la elevación del hematócrito y la inhibición de la fibrinólisis, dado que los corticosteroides inhiben a los factores activadores del plasminógeno,^{6,19} Todos los anteriores considerados como complicaciones comunes en HAC. Otras causas que favorecen el tromboembolismo pulmonar son sepsis, cirugía, obesidad, pancreatitis aguda, insuficiencia renal, cardiopatía, enfermedad por dirofilaria, diabetes mellitus, anemia hemolítica inmunomediada, glomerulopatía con pérdida de proteínas y glomerulonefritis.⁵

La hipercoagulabilidad se asocia a la producción anormal de antitrombina III, o a su pérdida por orina debido a una enfermedad glomerular o a la elevación de otros factores de la coagulación.²⁰ Presentan estrés respiratorio como jadeo, cianosis, ortopnea y apnea. Pueden llegar a presentar pulso yugular, pero es poco común. El jadeo puede ser secundario a un estado de hipoxia, dolor en el pecho o por aprensión.^{6,19}

Algunos cambios que pueden observarse en las radiografías torácicas son: hipoperfusión, infiltrado alveolar o efusión pleural, aumento en el diámetro y embotamiento de las arterias pulmonares, disminución o aumento de la vascularidad en los lóbulos pulmonares afectados y no afectados respectivamente.⁵

Disminución del oxígeno arterial a menos de 70 mmHg, así como, disminución en la $p\text{CO}_2$ de 17 a 30 mmHg⁶ y acidosis láctica, moderada acidosis metabólica y disminución del pH arterial.^{5,6}

El tromboembolismo pulmonar se puede confirmar con angiografía pulmonar o por análisis radionuclear pulmonar. La terapia consiste en soporte general, oxígeno, el posible uso de anticoagulantes o agentes fibrinolíticos.^{6,19}

El pronóstico es considerado de reservado a grave¹⁹, en aquellos perros que se recuperan se llevan de 7 a 10 días para salir de la oxigenoterapia.⁶

Diabetes Mellitus

La intolerancia a la glucosa y la resistencia a la insulina, con persistencia importante de hiperglucemia y glucosuria a dosis mayores a 2 U/kg de insulina¹⁹, son factores comunes en el HAC espontáneo. Entre el 40% y el 60% de los perros con HAC presentan hiperglucemia, mientras que sólo en un 15% tienen persistencia de grave hiperglucemia, glucosuria y cetosis.²¹

La insulina sérica se incrementa en el HAC, pero su persistencia se desconoce.²¹

En modelos animales experimentales, que incluyen al perro, el exceso de glucocorticoides ocasiona la resistencia a la insulina y la intolerancia a la glucosa.^{19,21} Pruebas que se han realizado tanto *in vivo* como *in vitro* sugieren que el exceso de glucocorticoides causa resistencia a la insulina al alterar la unión al receptor de la insulina o disminuyendo la respuesta intracelular a la insulina.^{19,21} Otra causa es por aumento de la gluconeogenesis y glucogénesis o por disminución de la captación de glucosa periférica.²²

Los animales con HAC compensan la resistencia a la insulina producida por el cortisol aumentando la secreción de insulina pancreática para mantener la normoglucemia,^{19,21} cuando es crónico produce un agotamiento de las células β ¹⁹ y desarrollo de diabetes mellitus²¹, por lo tanto, la diabetes mellitus puede

ser concomitante al HAC o desarrollarse después. Los animales con signos de: poliuria, polidipsia, polifagia, pérdida de peso o anorexia y vómito deberá sospecharse de diabetes mellitus.¹⁹

Lo mismo ocurre en animales con diabetes mellitus, el HAC puede presentarse con pérdida de pelo, distensión abdominal, calcinosis cutis, incremento frecuente en la dosis de insulina después de un periodo de estabilización o resistencia a la insulina.^{5,19}

La hiperlipidemia en la diabetes mellitus puede ser el resultado de la deficiencia de la insulina, a la disminución de la actividad de la lipasa y la alteración de la función hepática. Mientras que la hiperlipidemia asociada al HAC pudiera ser el efecto de los glucocorticoides sobre el metabolismo de los lípidos, a la resistencia a la insulina inducida por los glucocorticoides y por disminución de la regulación hepática de los receptores lipoprotéicos de baja densidad.²²

La diabetes mellitus y el HAC comparten signos clínicos y alteraciones bioquímicas similares, por eso se recomienda que en casos en los que se presenten diabetes mellitus y se sospeche también de HAC, primero se inicie con un adecuado control de la diabetes mellitus y posteriormente confirmar el diagnóstico de HAC ^{19,21}, ya que una vez controlada la glucemia pueden eliminarse los signos sugerentes a HAC, y se puede evitar una interpretación errónea de las pruebas sobre la función adrenal.²² Por otro lado, la hipoglucemia con signos es una de las principales complicaciones durante el tratamiento con mitotane e insulina en animales con HAC y diabetes mellitus, por ello se sugiere la regulación de insulina de la diabetes mellitus antes de iniciar la fase de inducción con mitotane, esto es utilizando una dosis de mitotane de 50 mg/kg/día y reducir la dosis de insulina en un 50% durante esta fase.¹⁹

En algunos casos después del tratamiento de HAC con mitotane o una adrenalectomía existe como resultado la disminución de la concentración de glucosa e insulina, que incrementa la sensibilidad a la insulina,^{19,21,22} pero se puede llegar a observar hiperinsulinemia persistente después de la resolución de la hiperglucemia, lo cual indica que otros factores contribuyen con la

resistencia a la insulina en el HAC.²¹ Por lo tanto, puede ser necesario un periodo largo de tratamiento. En la mayoría de los perros con HAC y diabetes mellitus se requiere de un tratamiento de por vida con insulina para prevenir hiperglucemia y cetoacidosis.^{19,21} Por último, cabe señalar que tanto la diabetes mellitus como el HAC pueden disminuir las concentraciones séricas de T₄, y T₃, a través de la supresión de tiroidotropos hipofisarios, cambios en las uniones de la hormona tiroidea o por la alteración del metabolismo de éstas.^{22,23,24}

Diabetes insípida

Se ha observado en un 93% en alteraciones clinopatológicas asociadas con neoplasias hipofisarias en perros, sin embargo, no se ha diferenciado que su causa se deba a un HDH por adenomas en hipófisis anterior, causantes de la presentación de PU/PD en el HAC, que representan el 60%.^{5,19}

Pancreatitis aguda

Perros con HAC tienen el riesgo o cierta "predisposición" a presentar pancreatitis aguda,⁵ lo cual puede ser secundario a la hipercortisolemia, a la lipemia, a la ingestión de basura o al consumo de grandes cantidades de grasa por polifagia.

En humanos la pancreatitis se relaciona con el uso de corticosteroides, por lo tanto, se debe tener cuidado al considerar la realización de la prueba de supresión a dosis alta de dexametasona en perros que hayan presentado pancreatitis.

La pancreatitis también deberá diferenciarse de la toxicidad que se puede presentar en el tratamiento de HAC con mitotane y ketoconazol, ya que los signos pueden ser similares, por eso en todo perro sospechoso de presentar toxicidad por mitotane y ketoconazol y que no responda al tratamiento con glucocorticoides deberán incluirse otras enfermedades en el diferencial.¹⁹

Alteraciones en el sistema nervioso central y neuromuscular

Macroadenoma en hipófisis

En ocasiones el HDH confirmado por medio de tomografía computarizada o a la necropsia se origina por una neoplasia en hipófisis, mayor a 1 cm, que se

relaciona con la presencia de signos nerviosos como estupor, convulsiones, movimientos en círculos, ataxia, ceguera o síndrome de Horner, debido a la compresión e invasión de tejido nervioso.⁵

Se considera que su incidencia por informes de necropsia es del 25% en los casos de HDH.

El tratamiento de esta neoplasia se realiza a través de radioterapia con ⁶⁰Co, con una buena respuesta antes del establecimiento de los signos nerviosos. El tiempo de supervivencia estimado es 104 – 842 días en promedio.¹⁹

Parálisis facial

La parálisis unilateral o bilateral facial llega a presentarse en perros con HAC,^{5,19} y se caracteriza por la pérdida de la habilidad de cerrar los párpados o mover los bellos. Se desconoce la causa, sin embargo, esta condición mejora al tratar el HAC, por lo que se cree que el exceso de glucocorticoides pudiera estar relacionado.¹⁹

Miotonía

En algunos casos raros de HAC, los perros llegan a presentar miopatía distinta a la producida por el exceso de glucocorticoides, la cual se debe por una debilidad muscular manifestada por la incapacidad para saltar o por intolerancia al ejercicio, esta alteración se caracteriza por una contracción muscular persistente aún después de que se ha producido el esfuerzo. Estos perros tienen movimiento ambulatorio anormal y rigidez en miembros, en especial en miembros pélvicos, haciendo imposible la flexión de los mismos. No se conoce su patogenia.^{19,22}

Insuficiencia adrenal por yatrogenia con el uso de mitotane (o,p'-DDD) y ketoconazol

El mitotane y el ketoconazol son los medicamentos más utilizados en el tratamiento de HDH y HDA, los efectos adversos que estos pueden producir ya sea por su propia toxicidad o por promover una disminución de la cortisolemia son debilidad, vómito, anorexia, diarrea y ataxia.

Principalmente se puede producir toxicidad con mitotane en casos de HDA, ya que se emplean ocasionalmente dosis elevadas para lograr el control de los signos clínicos. Por lo tanto, se recomienda reducir la dosis de mitotane de un 50 a 25%, una vez que se han resuelto los signos clínicos por toxicidad.

A pesar de los efectos que se producen con el uso de mitotane y ketoconazol en el tratamiento de HDH y HDA, se considera al mitotane efectivo y relativamente seguro, mientras que al ketoconazol menos efectivo pero más seguro.¹⁹

Infecciones en tracto urinario.

El efecto de los glucocorticoides sobre la quimiotaxia de neutrófilos, monocitos y macrófagos predispone a una menor resistencia a las infecciones.¹⁹ Los perros con diabetes mellitus e HAC cursan con inmunosupresión, lo cual aumenta el riesgo a la infección.²² Entre los problemas más comunes que se presentan en HAC son cistitis y urolitiasis, principalmente por estruvita y oxalato de calcio, los cuales pueden ser secundarios a una infección del tracto urinario o por el efecto metabólico del exceso de cortisol sobre el metabolismo del calcio.^{5,19} Entre los signos clínicos que se encuentran están polaquiuria, disuria y hematuria.⁵

Debido al efecto antiinflamatorio del cortisol, la mayoría de perros que a pesar de presentar urolitiasis y una importante bacteriuria, no muestran leucocituria.¹⁹

Enfermedad glomerular

La glomerulonefritis puede presentarse debido a una sobrecarga antigénica, por un mal funcionamiento del sistema mononuclear fagocítico, o en casos de HAC con persistencia de infecciones bacterianas en un grado menor.

La glomerulonefritis puede ir acompañada de hipertensión y tromboembolismo, lo cual aumenta la gravedad de los problemas subyacentes al HAC.

El principal signo clínico de la glomerulonefritis en una etapa inicial, es la proteinuria, la cual en un estudio se encontró una incidencia en el 50% de los casos de HAC, con una proporción entre proteína urinaria (mg/dl) / creatinina urinaria (mg/dl) mayor a 1,^{5,19} y que no presentaban infección en vías urinarias. Mientras que en otro estudio la incidencia de glomerulonefritis por informe a la

necropsia en casos de HAC fue del 15%, por lo tanto, es común encontrar proteinuria en perros con HAC, pero no significa que los perros con HAC y proteinuria presenten glomerulonefritis. Por otro lado, aun no se sabe si existe relación entre el tratamiento del HAC y la evolución o resolución de una enfermedad glomerular. Sin embargo, en algunos casos de tratamiento con mitotane o con la administración de enalapril, en el tratamiento de la hipertensión, se ha observado la disminución de proteinuria.¹⁹

Hipertensión sistémica

La hipertensión se presenta tanto en humanos (90%) como en perros con HAC (50%). El exceso de cortisol aumenta el sustrato de renina en plasma, sobre el cual actúa la renina para liberar angiotensina I, por lo que la hipertensión asociada a HAC es en parte producida por vasoconstricción mediada por angiotensina. Otras causas son la reducción de prostaglandinas vasodilatadoras y un aumento en la respuesta a catecolaminas y agonistas adrenérgicos.^{5,19}

La hipertensión en casos de HAC puede contribuir al desarrollo de tromboembolismo, hipertensión intra-renal, glomeruloesclerosis, hipertrofia del ventrículo izquierdo e insuficiencia cardiaca congestiva.⁵

En la mayoría de los casos en los que la hipertensión es secundaria a HAC, por lo general, esta no disminuye conforme al tratamiento de HAC. Por lo que su tratamiento directo es a través de la restricción de sal en la dieta, el uso de antihipertensivos como el enalapril o los diuréticos tiazídicos y el tratamiento de las alteraciones que predisponen a la misma.^{19,21}

Diagnóstico diferencial

- ❖ Diabetes mellitus por los signos de PU,PD,PF, hepatomegalia e infecciones de vías urinarias.
- ❖ Diabetes insípida.
- ❖ Acromegalia.
- ❖ Hipotiroidismo por presentar alopecia bilateral simétrica e hiperpigmentación.
- ❖ Hipertiroidismo por los signos clínicos de PU/PD/PF y jadeo.

- ❖ Nefropatía por PU/PD.
- ❖ Hepatopatía-Hepatomegalia por la presentación de PU/PD por disminución de la urea y del gradiente medular renal.
- ❖ Tumor de las células de Sertoli por los signos de alopecia bilateral simétrica e hiperpigmentación.
- ❖ Hipercalcemia por presentar PU/PD debido a la inhibición de los receptores de la ADH.
- ❖ Anticonvulsivos: artefactos en la prueba de estimulación con ACTH y aumento de fosfatasa alcalina inducida por esteroides.

Evaluación específica

Para la realización de un diagnóstico de HAC se cuenta con pruebas específicas y diferenciales.

Pruebas específicas:

- Proporción de cortisol urinario: creatinina
- Estimulación con ACTH.
- Supresión a dosis baja de dexametasona.
- Combinación de supresión con dexametasona y la prueba de estimulación con ACTH.

Pruebas diferenciales:

- Supresión a dosis alta de dexametasona.
- Concentración de ACTH.

Estas pruebas tienen como fin principal, en conjunto con la identificación de los signos clínicos y los resultados de laboratorio, determinar si un animal presenta o no HAC. Para ello es importante definir los términos sensibilidad y especificidad para lograr una mejor interpretación de las mismas.

La sensibilidad es la capacidad de una prueba para detectar a los animales enfermos, es decir, la probabilidad de que un animal enfermo sea diagnosticado por medio de la prueba como enfermo por lo tanto, cuando se incrementa la sensibilidad, disminuye los falsos negativos.³ La especificidad es

la capacidad de una prueba para detectar animales no enfermos, es decir, la probabilidad de que un animal sin enfermedad sea detectado por medio de una prueba como no enfermo, por lo tanto, cuando se incrementa la especificidad disminuyen los falsos positivos.³

Pruebas específicas

Proporción de cortisol urinario:creatinina

Esta prueba es utilizada como prueba tamiz para descartar o excluir la presencia de HCA como diagnóstico diferencial en un perro, debido a que a pesar de que los valores urinarios de cortisol aumentan conforme aumenta la ACTH en el HAC espontáneo, se han encontrado valores aumentados en perros con eje hipotálamo-hipófisis-adrenal normal.^{3,6}

Tiene una sensibilidad del 75-100% y una especificidad de 20 a 25%³, porcentaje muy bajo que indica que del 75 al 80% de los perros con valores aumentados en la relación cortisol urinario:creatinina, no presentan HAC, por lo tanto, una cantidad elevada de falsos positivos. Todo animal con incremento en la relación cortisol urinario: creatinina y sospecha de HAC, se le debe realizar la prueba a dosis baja de dexametasona o la prueba de estimulación de ACTH.^{3,25}

Protocolo

1. Muestra de orina, colectada por micción espontánea, de preferencia por el propietario en casa, ya que se prefiere un ambiente de poco estrés para el perro y así evitar interferencia con la prueba.^{1,26}
2. Centrifugación de la muestra de orina.
3. Obtención de la proporción de cortisol urinario:creatinina, al dividir la concentración de cortisol en $\mu\text{mol/L}$ y creatinina en la orina en $\mu\text{mol/L}$.²⁶

Interpretación.

El valor de referencia es de 1.35×10^{-5} o menor a 60×10^{-6} ,^{25,26} la relación cortisol urinario: creatinina se obtiene dividiendo la concentración de cortisol urinario en $\mu\text{mol/L}$ entre la concentración de creatinina también en $\mu\text{mol/L}$,²⁶ valores mayores son compatibles con HAC, pero no

concluyentes,^{25,26} pero se debe tomar el del laboratorio que evalúa. Cuando la relación cortisol urinario: creatinina son expresados en nmol/L y se encuentra > 35 se considera sugerente de HAC.¹⁰

Prueba de estimulación con ACTH

La prueba de estimulación con ACTH es una de las principales pruebas realizadas en Estados Unidos, es una prueba sencilla, confiable y fácil de realizar³. Tiene como base el uso en altas dosis de ACTH como estímulo para lograr la máxima secreción de cortisol por las adrenales.^{3,27} Tiene una sensibilidad del 73% al 95% en la identificación de HAC³, un 80%-85% de sensibilidad para casos de HDH y un 60% en casos de HDA^{3,6,27} por lo que no es una prueba que permita distinguir o diferenciar el tipo de HAC.^{3,6,27,26} Su principal desventaja es que sus resultados pueden verse afectados por el estado de estrés de enfermedades crónicas que presente el animal (ver cuadro 1).²⁷

En ocasiones se obtienen resultados por debajo de los valores de referencia después de realizar la prueba,³ lo cual puede ser debido a un hipoadrenocorticismos espontáneo; poco común, el más frecuente es iatrogénico por administración de esteroides; que se confirma con la historia clínica, por ultimo, por la presencia de una neoplasia adrenal, con pocos receptores a ACTH y una baja respuesta.

Indicaciones:

Esta prueba es utilizada para la identificación de HAC, así como, en el seguimiento del tratamiento del mismo con o.p'-DDD o mitotane*^{26,28} en la confirmación de hipoadrenocorticismos o de HAC iatrogénico.^{6,26}

Protocolo:^{6,26,27}

1. Ayuno de 12 horas.
2. Obtención de muestra sanguínea para la determinación de cortisol basal.

3. Administración inmediata de 2.2 U/kg de ACTH gel** I.M en perros y gatos o de 0.25 mg de ACTH sintética*** I.M en perros y 0.125 mg ACTH sintética I.M en gatos.
4. Toma de muestra sanguínea a las 2 horas después de la estimulación con ACTH cuando se emplea el gel o de 1 hora luego de la estimulación con ACTH sintética en perros, en el gato la muestra se colecta 30 y 60 minutos después de la estimulación.

Cuadro 1. Interpretación de la prueba de estimulación con ACTH: ^{6,26}

Especie	Cortisol basal (nmol/L)	Resultados Pos ACTH (nmol/L)	Interpretación
Perro	27.6 – 166	166-497	Normal
		<138	HAC yatrogénico o hipoadrenocorticismo
		497-662	Sugerente HAC.
		> 662	HAC

ACTH: hormona adrenocorticotrópica
HAC: hiperadrenocorticismo canino

Prueba de supresión a dosis bajas de dexametasona.

La prueba de supresión a dosis bajas de dexametasona, es una prueba confiable, sencilla de realizar, de fácil interpretación y disponible.^{6,26} Es la prueba más utilizada en México.²⁹ Es considerada como una prueba de diagnostico inicial para confirmar HAC espontáneo o como segunda opinión si los resultados de la prueba de estimulación con ACTH, no son concluyentes.⁶ También es una prueba que puede alterarse por el estrés o una enfermedad concurrente, para su realización en ocasiones es necesaria la hospitalización y puede aumentar su costo por varias determinaciones de la concentración de cortisol.²⁷ La prueba sola no descarta HAC, si los resultados son normales o inconclusos.^{6,26}

*Lysodren®, nombre comercial.

**Acthar®, nombre comercial

***Cortrosyn (Cosyntropin)® Organon pharmaceuticals, West Orange, NJ 07052.

Si se considera el efecto a las 8 horas posdexametasona, la prueba tiene una sensibilidad del 85 al 100% y una especificidad del 44%, 70% y 73%.³ En general entre más severa es la enfermedad no adrenal presente más es la probabilidad de un falso positivo en la prueba.^{3,6,26}

Principio:

Se sabe que a una dosis baja de dexametasona administrada por vía intravenosa en perros normales, se inhibe o suprime la liberación de la ACTH que resulta con una disminución de la liberación de cortisol, el efecto persiste de 8 horas a más de 24 horas.⁶ La dexametasona no interfiere con la determinación de cortisol en plasma por radioinmunoanálisis por ello, de las 4 a 8 horas posdexametasona el cortisol sérico es inferior a 27.6 nmol/L,⁶ en animales sanos.

Indicaciones:

Esta prueba se realiza para el diagnóstico de HAC espontáneo, con frecuencia confirma HAC e identifica HDH al mismo tiempo.^{6,26} La medición de cortisol a 4 y 6 horas posdexametasona, permite la utilización de esta prueba como diagnóstica y diferencial a la vez.²⁷ Sin embargo, no identifica HAC yatrogénico, ni se recomienda como prueba de seguimiento de la respuesta al tratamiento de HAC con mitotane y ketoconazol.^{6,26}

Protocolo

Para la realización de esta prueba puede utilizarse tanto fosfato sódico de dexametasona como dexametasona en polietilenglicol.^{6,26} Se recomienda diluir la dosis de dexametasona con solución salina en perros de raza pequeña y en gatos, para evitar la subdosificación, así como, en el caso de que se administre parte de la dosis recomendada fuera de vena, se espera 48 horas antes de volver a repetir la prueba.³

1. Determinación de cortisol basal en suero, se recomienda tomar la muestra e iniciar la prueba entre las 8-9 am, bajo condiciones de mínimo estrés para el perro.^{6,26}

2. Administrar 0.01 mg/kg de dexametasona I.V.^{6,26} o 0.015 mg/kg de dexametasona I.M.²⁷
3. Obtención de muestras sanguíneas para la determinación de cortisol a las 4 y 8 horas después de la administración de dexametasona.^{6,26}

Interpretación:

Los perros sanos tiene como valor normal de cortisol < 27.59 nmol/L^{6,26}
Una concentración de cortisol mayor a 30 nmol/L a las 8 horas después de la administración de dexametasona es indicativo de HAC, tanto en el caso de perros con HDH como para HDA. En ambos casos la dexametasona no logra una retroalimentación negativa del eje hipotálamo-hipófisis-adrenal (ver cuadro 2).³

Los perros con HDH y HDA tienen valores mayores o iguales a 38.62 nmol/L.^{6,26} Resultados entre 27.59 y 38.62 se consideran en la zona gris, por lo tanto, no diagnósticas.^{6,26}

En casos de HDH, el tumor hipofisiario es relativamente resistente a la retroalimentación negativa y la secreción de ACTH continúa, por lo tanto, la liberación de cortisol.^{3,5}

En el caso HDA, la liberación de ACTH endógena se encuentra ya suprimida, debido a la secreción continua de cortisol por la neoplasia, por lo que la administración de un glucocorticoide no afecta en la hipófisis y la secreción de cortisol continua.³

Se ha considerado que el resultado que se obtiene a las 4 horas posdexametasona ayuda a diferenciar HDH y HDA,^{6,26} ya que se ha visto que existe supresión de la secreción de ACTH y disminución en la concentración de cortisol por dexametasona en el 60% de los perros con HDH durante las 2 a 6 horas después de su administración, lo cual no sucede en perros con HDA o con el otro 40% de perros con HDH.^{3,6,26} Aproximadamente el 30% de los perros con HDH presentan supresión de cortisol a las 4,6 y 8 horas. Sin embargo, de no existir supresión a las 8 horas es negativo de HDA, debido a que del 60 al 70% de perros con HDH no presentan supresión a las 4, 6 u 8 horas posdexametasona.²⁷

Existen criterios para determinar HDH con relación a la concentración de cortisol, los cuales son los siguientes:

1. Cortisol menor a 38.62 nmol/L del basal a las 4 horas postdexametasona.
2. Cortisol menor al 50% basal a las 4 horas postdexametasona.
3. Una concentración de cortisol menor al 50% del basal a las 8 horas postdexametasona.

Lo anterior no se cumple si se obtiene una concentración basal menor a los 30 nmol/L.^{3,6,26}

Los artefactos que presenta esta prueba son cualquier cosa que altere la concentración de cortisol en suero. Por ejemplo, anticonvulsivos, estrés, glucocorticoides exógenos y enfermedades no adrenales.^{3,6,26}

Combinación de la prueba de supresión a dosis altas de dexametasona y la prueba de estimulación con ACTH.

Esta prueba, también conocida como prueba "V", se utiliza como prueba inicial en el diagnóstico de HAC, sin embargo, no es una prueba confiable en la diferenciación entre HDH y HDA.^{6,26}

El protocolo de esta prueba consiste en la administración de 0.1 mg/kg de dexametasona I.V, obtención de una muestra sanguínea antes de la administración de dexametasona y dos después de ésta a las 2 y 6 horas.^{3,6}

Una vez que se toma la segunda muestra se sigue el protocolo de la prueba de estimulación con ACTH.^{3,6} Existe la variación de administrar 0.5 U/kg I.V de ACTH sintética y obtener la tercera muestra 1 hora posACTH.⁶ La concentración postdexametasona y pos ACTH son iguales a los obtenidos al realizar las pruebas por separado,³ sin embargo, los resultados deben interpretarse por separado, y por ello, si un extremo de la "V" indica HAC y el otro de un resultado normal, se sugiere realizar una prueba más, por ejemplo: la prueba de supresión a dosis baja de dexametasona.⁶

A pesar de que esta prueba es sencilla, rápida y fácil de interpretar, es más costosa, menos confiable y puede alterarse por el estrés o la presencia de una enfermedad crónica, por lo cual no se recomienda realizar.²⁶

Cuadro 2. Pruebas específicas en la evaluación del eje hipotálamo-hipófisis-adrenal.⁶

Prueba	Propósito	Protocolo	Resultados		Interpretación
Estimulación con ACTH	Diagnóstico de HAC	2.2 UI ACTH gel/kg I.M, muestra pre y 2 h pos ACTH o 0.25 mg ACTH sintética I.M, muestra pre y 1h pos ACTH.	Concentración de cortisol posACTH (nmol/L):		Normal HAC iatrogénico o hipoadrenocorticismo Sugerente HAC. HAC
			166-497		
			<138		
Supresión a dosis baja de dexametasona	Diagnóstico de HAC y diferenciar HDH de HDA.	0.01 mg/kg dexametasona I.V, muestra pre, 4 y 8 h pos dexametasona.	4 h	8 h	Normal HDH HDH HDH HDH o HDA
			posdexametasona	posdexametasona	
			-	< 38.6 nmol/L	
			< 38.6 nmol/L	> 38.6 nmol/L	
			< 50% valor basal	> 38.6 nmol/L	
-	>38.6 nmol/L y < 50% valor basal				
>38.6 nmol/L	>38.6 nmol/L				

ACTH: hormona adrenocorticotrófica, HAC: hiperadrenocorticismo canino, HDH: hiperadrenocorticismo dependiente de hipófisis, HDA: hiperadrenocorticismo dependiente de adrenales, I.M: intramuscular, I.V : intravenosa.

Pruebas diferenciales:

Las pruebas diferenciales se utilizan para determinar el origen del HAC una vez que ha sido diagnosticado. Además de que contribuyen a una mejor elección del tratamiento, así como, establecer un pronóstico.

Prueba de supresión a dosis alta de dexametasona:

Esta prueba esta indicada para diferenciar HDH y HDA en perros con HAC espontáneo y para confirmar HAC en gatos.²⁶ Se utiliza una dosis alta de dexametasona con el fin de suprimir la secreción de ACTH en perros con HDH,²⁶ mientras que en casos de HDA, una dosis elevada de dexametasona no tiene prácticamente efecto sobre la secreción de cortisol,^{3,6} porque las neoplasias adrenocorticales actúan independientemente de la ACTH en hipófisis, no importa la dosis de dexametasona ya que nunca disminuirá la

concentración de cortisol cuando la fuente de cortisol depende de la neoplasia, mientras que en el caso de neoplasias en hipófisis la supresión de ACTH por medio de la administración de dexametasona se obtiene una respuesta variable y dependiente de la dosis. Aunque la administración de mayores dosis de dexametasona puede poco a poco suprimir la secreción de ACTH en la hipófisis en la mayoría de los perros con HDH hay resistencia a la dexametasona.⁶

Se considera que ha disminuido el uso de esta prueba debido a la experiencia que se ha ido adquiriendo con la evaluación de las adrenales por ultrasonido.²⁶

Se recomienda que si al aplicar dexametasona existe una fuga extravenosa se suspenda la prueba y se repita después de 72 horas.³

Protocolo:

Es semejante a la prueba de supresión a dosis baja de dexametasona; se obtiene una muestra antes de la administración de 0.1 mg/kg de dexametasona y a las 4 u 8 horas después.^{3, 6,26}

La obtención de una muestra a las 4 horas posdexametasona proporciona información sólo en un 2% de las pruebas que se realizan.²⁶

Interpretación:

Los criterios que se siguen para determinar la existencia de supresión son:

- Cortisol sérico menor a 30-38.62 nmol/L ^{3,6,26} a las 4 u 8 horas posdexametasona.
- Cortisol sérico menor al 50% de la concentración basal a las 4 u 8 horas posdexametasona.^{3,6,26}

Aproximadamente el 75% de los perros con HDH presenta uno de estos criterios, el otro 25 % con HDH no, al igual que el 100% de perros con HDA ^{6,26}

Se desconoce el porque algunos perros con HDH son resistentes a la supresión con dexametasona, sin embargo, se considera que el 25% al 30% de perros con HDH no presentan supresión, debido a la presencia de neoplasias en hipófisis ³⁰ que pudiera originarse a partir del lóbulo intermedio, el cual no se

encuentra bajo el control de la retroalimentación, esta pérdida de control en la retroalimentación también es posible cuando ocurren neoplasias en el lóbulo anterior de la hipófisis.³

Si un animal no muestra supresión entonces existe un 50% de probabilidad que se trate de HDH o de HDA.³

Se pueden utilizar dosis más elevadas de dexametasona, es decir, 1 mg/kg si se desea suprimir la secreción de ACTH en perros con HDH resistentes a la dexametasona^{3,6,26}. Sin embargo, se ha visto que el porcentaje de perros con HDH que presenta supresión es el mismo que se obtiene con la administración de 0.1 mg/kg,^{6,26,30} inclusive en algunos perros con HDH no se ha visto supresión de cortisol a una dosis de 2 mg/kg.³⁰

Prueba de concentración de ACTH.

La ventaja de realizar esta prueba consiste en que puede confirmar la presencia de HDA, sin embargo, a pesar de que sólo se necesita una muestra sanguínea, ésta requiere de un manejo más delicado debido a la inestabilidad de la ACTH, además sus valores varían de acuerdo al laboratorio, lo que interfiere con su valor diagnóstico.^{3,6,10,26}

Interpretación:

Concentración normal de ACTH: 10 – 100 ng/L.

HDA o HAC yatrogénico: < 10 ng/L

HDH: > 45 ng/L

Zona gris: 10 – 45 ng/L

En un estudio con 29 perros con HAC se utilizó la concentración de ACTH y el ultrasonido para diferenciar entre HDH y HDA, encontrando una sensibilidad y especificidad del 100 y 95% respectivamente, en la identificación de la causa del HAC. Una concentración mayor a 128 ng/L, (valores de referencia de 13-46 ng/L) se observó en casos de HDH con presencia de adrenales de tamaño semejante y forma normal al ultrasonido y una concentración menor a 5 ng/L en casos de HDA con identificación de neoplasia en adrenales en el ultrasonido. La determinación de la concentración de ACTH

no es de utilidad cuando es aislada en el diagnóstico de HAC, por lo que su uso en conjunto con el ultrasonido, representa una mejor opción en el diagnóstico de HAC.¹⁶

Cuadro 3. Pruebas diferenciales en la evaluación del eje hipotálamo-hipófisis-adrenal.⁶

Prueba	Propósito	Protocolo	Resultados	Interpretación
Supresión a dosis alta de dexametasona	Diferenciar HDH de HDA.	0.1 mg/kg de dexametasona I.V. muestra pre y 8 h posdexametasona.	Concentración de cortisol	HDH
			posdexametasona < 38.6 nmol/L	HDH
			< 50% valor basal	HDH o HDA
Concentración de ACTH	Diferenciar HDH de HDA.	Obtención de muestra entre las 8 – 9 am. Manejo especial de muestra.	< 10 ng/mL	HDA
			10-45 ng/mL	Zona gris
			> 45 ng/mL	HDH

ACTH: hormona adrenocorticotrópica

HAC: hiperadrenocorticismo canino

HDH: hiperadrenocorticismo dependiente de hipófisis

HDA: hiperadrenocorticismo dependiente de adrenales

Fosfatasa alcalina isoenzima inducida por esteroides (FAIE)

Aproximadamente del 85% al 95%^{3,6,27} de los perros con diagnóstico de HAC presentan incremento de fosfatasa alcalina (FA) mayor a 150 UI/L, encontrar valores que sobrepasen 1000 UI/L es común.^{6,31} La causa principal de este aumento es debido a mayor producción de FAIE en el hígado.⁵ Otras causas de elevación de FA son alteraciones intra y extrahepáticas, trastornos en el sistema óseo (crecimiento, neoplasias), administración de glucocorticoides y/o anticonvulsivos.²⁷

Al igual que la FA, la FAIE se encuentra elevada en la mayoría de los perros con HAC o en casos de diabetes mellitus, hepatopatías, pancreatitis, falla cardíaca, neoplasias no hepáticas, piometra, neumonía, y por la administración de anticonvulsivos y corticosteroides.^{3,6}

La FA además de producirse en hígado, también se produce en la placenta, mucosa intestinal y en la corteza renal, pero debido a su corta vida media, de 3-6 minutos, se considera insignificante la cantidad que estas fuentes producen.²⁷

Se ha considerado que la determinación de FAIE puede ser una prueba sensible en el diagnóstico de HAC.^{3,6,32}

Los protocolos que hasta el momento se han descrito para la separación y cuantificación de la FAIE son la inactivación por calor y la inhibición por levamisol. La prueba de inactivación por calor se basa en que a 65°C la FAIE es termorresistente y las demás isoenzimas hepáticas son termosensibles, lo que permite diferenciar su fuente.²⁷ La L-fenilalanina inhibe a la FAIE, y también podría ser utilizada para determinar si un aumento de FA se debe o no a corticosteroides,²⁶ cabe mencionar que igual como ocurre con FA hay casos de perros con HAC o con corticoterapia que pueden no presentar elevación de FAIE aún después de que se han administrado corticosteroides durante 6 días.³

Esta prueba tiene una sensibilidad del 95%, pero con una especificidad en general baja calculada del 18%.^{3,27} En otro trabajo se empleó la proporción de FAIE del total de la FA, teniendo una especificidad de 100% cuando es menor al 40%.³²

Si al realizar esta prueba no resulta positiva a aumentos significativos de FAIE, no elimina la presencia de HAC, por lo que puede ser de utilidad en la diferenciación de HAC de otras enfermedades.³³ No se recomienda como única prueba de diagnóstico.^{6,27}

Uso de 17-hidroxiprogesterona en el diagnóstico del HAC

Ante la problemática de algunos pacientes que presentan signos clínicos y hallazgos tanto en el hemograma como en la bioquímica, consistentes con HAC, pero que no muestran resultados concluyentes en las pruebas de estimulación con ACTH o la prueba de supresión a dosis bajas de dexametasona, ha surgido la posibilidad de utilizar la medición de 17-hidroxiprogesterona antes y después de la administración de ACTH exógena. Hasta el momento se ha observado una reducción en la concentración sérica

de 17-hidroxiprogesterona posACTH, lo que sugiere su posible utilidad como una herramienta en el diagnóstico y manejo del HAC.³⁴

Tratamiento

Los tratamientos médicos que se utilizan en HAC dependiente de la hipófisis son: mitotane, ketoconazol y L-deprenyl, de los cuales el más utilizado es el mitotane. Mientras que el tratamiento quirúrgico es la hipofisectomía. En el caso de HAC dependiente de las adrenales la primera elección de tratamiento es la adrenalectomía, también puede ser tratado médicamente con mitotane.

Mitotane

El mitotane (o,p'DDD, Lysodren®), es el fármaco más empleado en el tratamiento del HDH desde hace aproximadamente 20 años. Fue en 1973 que se publicó el primer informe de un tratamiento exitoso de HAC con mitotane,¹ derivado del insecticida DDT.⁵ El mitotane es un agente adrenocorcolítico, que ocasiona necrosis selectiva y atrofia de las zonas fascicular y reticular de las adrenales, y una necrosis parcial o completa de la zona glomerulosa.^{1,5} Es liposoluble, por lo que se ha observado que la administración junto con el alimento mejora su viabilidad.

Se obtiene un promedio de supervivencia de 2.2 años en perros que no han presentado complicaciones debido al HAC una vez que sobrevivieron los primeros meses de tratamiento.¹ Tiene una eficacia del 80%.⁶

El protocolo para el tratamiento de HDH con mitotane se divide en dos fases, la inducción y el mantenimiento.^{6,8}

Fase de inducción.

La fase de inducción tiene como fin lograr el control de la enfermedad. Esta fase sigue los siguientes pasos⁶:

1. Valoración de la actitud del perro, antes y durante el tratamiento.
2. Determinación del consumo de agua, antes y durante el tratamiento.

En perros con HDH que presentan polidipsia se espera que su consumo de agua sea más de 100 mL de agua/kg/día.

3. Determinación de la cantidad de comida consumida al día, antes y durante el tratamiento.
4. Dosis inicial de 30-50 mg/kg/día, dividida en dos tomas al día con comida y una duración de 5 a 10 días.⁸

Esta dosis se reduce a 25-35 mg/kg en perros sin polidipsia o que presenten también diabetes mellitus.
5. Suplementación con glucocorticoides

El HAC puede tratarse con éxito con o sin la suplementación con glucocorticoides, por lo que se considera como opción particular.^{1,6}

La dosis que se recomienda va desde los 0.15 - 0.25 mg/kg/día hasta 5 mg cada 24 horas. Su uso se considera, ya que puede minimizar o prevenir el impacto de la disminución de cortisol entre lo normal y subnormal ocasionado por el mitotane durante esta etapa de inducción sin interferir con la resolución de los signos presentes en el HAC.^{6,8}

La principal desventaja es que dificulta el control de HAC, dado que disminuye los signos de polifagia, poliuria y polidipsia, considerados como parámetros de control,⁶ así como, para saber si se ha administrado una dosis adecuada de mitotane⁸, ya que también dificulta la identificación de los signos de letargia, anorexia y vómito, o indicadores de una sobre dosificación del mismo.^{6,8}

Se recomienda ofrecer a los propietarios una reserva de glucocorticoides con las indicaciones adecuadas en caso de que durante esta etapa de inducción se llegaran a presentar signos de hipoadrenocorticismos, por la disminución inadecuada de cortisol por efecto del mitotane, que pudiera poner en peligro la vida del perro.⁸
6. Valoración constante de la actitud, apetito y consumo de agua del perro en casa, a través de una comunicación constante propietario-médico veterinario.
7. Vigilancia de los principales reacciones secundarias del mitotane.^{1,5}
 - Letargia.
 - Vómito.
 - Hiporexia.
 - Diarrea.

- Ataxia.

En caso de presentarse sobredosis se suspende el mitotane, se inicia la administración de glucocorticoides (0.2-05 mg/kg de prednisona) y se realiza la prueba de estimulación de ACTH para valorar la concentración de cortisol.^{6,8} Dentro de las 2-3 horas de terapia con glucocorticoides se deberá observar una mejoría clínica, de no ser así, puede estarse presentando otro problema clínico. Es importante también diferenciar una sobredosis de mitotane con una posible intolerancia al mismo, en tal caso, el cortisol no disminuye y la terapia de glucocorticoides no da resultados, por lo tanto, con sólo aumentar el número de veces en que se divide la dosis de mitotane se logra disminuir o eliminar estos efectos.⁸

8. Realización de la Prueba de estimulación de ACTH, la cual es la más utilizada,^{1,6} a los 7-10 días de iniciado el tratamiento. Si se están empleando glucocorticoides, éstos deberán suspenderse el día de la prueba.

El objetivo del tratamiento con mitotane es disminuir la cortisolemia a un estado cercano al hipoadrenocorticismo, es decir, valores de cortisol por debajo del valor de referencia de 27.6-138 nmol/L, con resultados luego de la estimulación con ACTH menores de 125 nmol/L.⁸ Se controlaron los signos clínicos con niveles de cortisol menores a 105 nmol/L, mientras que los casos en los que hubo recurrencia fueron a niveles de cortisol entre los 210 y 580 nmol/L.¹

En caso de obtener valores subnormales de < 27.6 nmol/L, esto será indicador de casi total destrucción de la corteza adrenal, aún cuando el perro se observe sano se deberá suspender el tratamiento con mitotane y continuar o iniciar la administración de glucocorticoides hasta obtener los valores después de la estimulación con ACTH antes mencionados.⁸

Debido a la susceptibilidad de cada perro (absorción gastrointestinal, tasa metabólica, causa del HAC)⁶ no se tiene un tiempo

determinado en la duración de la fase de inicio, que puede ser de 5-10 días o hasta de 2 meses, que indique la cantidad necesaria de mitotane para lograr una destrucción suficiente del tejido adrenal en la obtención de una respuesta favorable.⁸

Fase de mantenimiento.

Una vez que se obtiene una reducción de la actividad de las adrenales conforme a los resultados de las pruebas de estimulación con ACTH, se inicia con una dosis de mantenimiento de 50 mg/kg PO, dividida en dos dosis cada 12 horas una vez a la semana.^{6,8} Esta dosis se considera de manera arbitraria dado que de acuerdo a la respuesta que se obtenga se irán realizando ajustes, sobre todo según los resultados a la prueba de estimulación con ACTH, la cual se recomienda realizar en el primer, tercer y sexto mes de iniciada la etapa de mantenimiento y cada 3 a 6 meses ó 6 a 12 meses.^{1,8}

El objetivo de esta fase es lograr resultados luego de la estimulación con ACTH en un rango de 55 a 138 nmol/L y en el mejor de los casos un perro sano. Por lo tanto, los cambios en la dosis y frecuencia de mitotane deberán ajustarse según se necesite, para ello pueden seguirse los siguientes criterios⁶:

- Si el cortisol es mayor de 138 a 166 nmol/L, la dosis o frecuencia de mitotane se incrementa a 30-50 mg/kg/día por 5-7 días o más.
- Si el cortisol después de la estimulación con ACTH es menor a 55 nmol/L, la dosis o frecuencia de mitotane se disminuye.

Ante cualquier signo de reacción negativa al mitotane se administrarán glucocorticoides o se tomarán medidas de acuerdo al problema que se presente.^{6,8}

Con el tiempo se hace necesario aumentar la dosis de mitotane para lograr el control del HAC, y evitar el alto índice de recurrencias dentro del primer año de tratamiento^{1,8}, el cual se presenta en la mitad de los casos a través de la presentación de signos clínicos de la enfermedad y al aumento del cortisol sérico en los resultados de las pruebas de estimulación de ACTH. Cuando el HAC es bien controlado con mitotane y se lleva una buena evaluación con la prueba de estimulación con ACTH parecer ser que la mortalidad no se asocia tan directamente con el HAC como con una edad

avanzada o alguna enfermedad concomitante.¹ En algunos perros se llegan a utilizar dosis excesivas de mitotane con apenas pocos resultados, lo cual hace necesario la consideración de otros tratamientos.

Las principales desventajas que ofrece este tratamiento son intolerancia, recurrencias y la posibilidad de desarrollar hipoadrenocorticismos.⁶

Dado que en México no existe disponible la ACTH sintética, una recomendación práctica y barata para realizar la evaluación del tratamiento sería la prueba de supresión a dosis baja de dexametasona, aun que hay que considerar que en algunos casos no se recomendaría.^{6,26}

Ketoconazol

El ketoconazol (Nizoral® ; Jassen Pharmaceutical Inc. Titusville, NJ)^{6,10} es un fungistático perteneciente al grupo de los Triazoles. Actúa inhibiendo la síntesis del ergosterol, en la esteroidogénesis adrenal, a través de la interacción con la enzima demetilasa α c-14, dependiente del citocromo P450 necesaria para la conversión del lanosterol a ergosterol.^{5,6}

El ketoconazol por su baja toxicidad, su efecto inhibitor reversible en la esteroidogénesis adrenal y su casi nula acción en la producción de mineralocorticoides, es considerado como una buena alternativa en lugar del mitotane en el tratamiento del HAC canino.⁵ Sin embargo, se han obtenido resultados poco satisfactorios en la mitad de los perros tratados. Con una eficacia del 25 al 75%.⁶

Se ha utilizado, en el manejo inicial del HAC como estabilizador antes de una adrenalectomía y en perros pequeños en los cuales la dosificación con mitotane resulta problemática, así como, tratamiento paliativo en casos de neoplasias malignas en corteza adrenal, en los cuales la cirugía no es una opción.^{5,6}

La dosis inicial que se recomienda es de 5 mg/kg bid durante 7 días, con el fin de evaluar la respuesta al medicamento, después de la cual se incrementa si no se observaron efectos adversos como anorexia, depresión, vómito, diarrea o ictericia, lo cual es poco común, se incrementa a 10 mg/kg bid por 14 días.^{5,6,8} La prueba de estimulación de ACTH se realiza a los 10 ó 14 días de tratamiento a 10 mg/kg, cuyos resultados en los niveles de cortisol se

esperan sean iguales a la terapia con mitotane, entre 25-125 nmol/L, de no obtener estos valores la dosis se aumenta a 15 mg/kg bid y se repite la prueba de estimulación de ACTH a los 14 días. En ocasiones es necesario aumentar la dosis hasta 20 mg/kg bid.^{6,8}

Al igual que con el uso de mitotane, se puede presentar una deficiencia de glucocorticoides, y con la suspensión del medicamento y la administración de glucocorticoides se obtiene una mejoría. Además de un incremento en la actividad enzimática hepática, las cuales son indicadores de intolerancia al medicamento, por lo tanto, se recomienda la utilización de otros medicamentos.^{6,8}

Entre las principales desventajas del ketoconazol se encuentran: la falta de respuesta en algunos perros (20-25%), la necesidad de administrar dos veces al día por tiempo indefinido y el costo.³⁰

L-deprenyl.

L-deprenyl (Hidrocloruro de selegilina; Anipryl , Pfizer) es un inhibidor de la monoamino oxidasa (MAO) tipo B, interviene en la concentración y distribución de la dopamina.^{6,8} Se utiliza en el humano en el control del Parkinson.^{5,6} Existe la hipótesis de que de manera normal existe un control sobre la producción y secreción de ACTH en forma de retroalimentación negativa mediada por la dopamina al nivel de la hipófisis en la *pars intermedia* y en la *pars distalis*, a través de la inhibición de la secreción de péptidos de corticotropina y la liberación de corticotropina, respectivamente.^{8,30} Por lo tanto, se cree que el HDH se presenta cuando se pierde este efecto y resulta con un exceso en la secreción de ACTH.^{6,8}

El L-deprenyl en casos de HDH inhibe el metabolismo de la dopamina y aumenta su concentración a nivel del hipotálamo e hipófisis, por lo tanto, interfiere en la secreción de CRH y ACTH, normalizando la cortisolemia, la disminución de los signos clínicos y un control en el crecimiento de tumores en hipófisis.⁶

Se ha observado que el efecto del tratamiento con L-deprenyl en perros con HDH, va desde una parcial a completa mejoría,³⁵ con muy buena tolerancia al medicamento.⁸ En un estudio sólo el 20% de los casos presentó resultados

satisfactorios,^{6,8} por lo que se recomienda un análisis de la gravedad y presentación del HDH al momento de elegir L-deprenyl, considerando a la vez que se trata de un medicamento que es seguro y que ha demostrado ser eficaz en ciertos casos.^{8,35} La dosis inicial de L-deprenyl es de 1 mg/kg al día, de preferencia por la mañana, si no se observa respuesta en dos meses, se administran 2 mg/kg al día por otro mes, si aún así no se observa alguna mejoría se recomienda cambiar de tratamiento.^{6,8}

La efectividad del tratamiento con L-deprenyl se realiza a través de la resolución de los signos clínicos, sin necesidad de realizar pruebas de estimulación de ACTH, o evaluación de electrolitos en suero, dado que el L-deprenyl no es ni adrenolítico o inhibidor de la esteroidogénesis. Sin embargo, ante una buena respuesta puede corroborarse con los resultados de la relación cortisol urinario:creatinina y la prueba de supresión a dosis bajas de dexametasona.⁸

Hasta el momento no se recomienda el uso de L-deprenyl en perros con HDH como único tratamiento,³⁶ o que cursen a la vez con diabetes mellitus, pancreatitis, insuficiencia cardíaca o enfermedad renal, entre otras.^{8,35} Lo que hace necesario el estudio de grupos más numerosos de perros tratados con L-deprenyl para comprobar su eficacia.^{5,6}

Hipofisectomía

Hoy en día se realiza la hipofisectomía transesfenoidal, como una técnica de microcirugía que necesita la experiencia del cirujano y que ofrece un método seguro y efectivo en el tratamiento del HDH.^{5,37,38}

Este método se ha realizado de manera satisfactoria en instituciones veterinarias especializadas ya que para la localización y evaluación adecuada de la hipófisis es necesario contar con la posibilidad de realizar estudios por medio de la tomografía computarizada o resonancia magnética.^{37,38}

Los candidatos a una hipofisectomía transesfenoidal son aquellos pacientes con HDH y una hipófisis de tamaño normal o con un diámetro mayor a los 12 mm. Los pacientes con una neoplasia hipofisiaria grande y con una extensión dorsal o caudal que sobrepase la silla turca, la hipofisectomía transesfenoidal será sólo un tratamiento paliativo.³⁷

Una vez extirpada la neoplasia hipofisiaria puede resolverse el hiperadrenocorticismo, aunque también es posible que los pacientes pierdan la capacidad de secretar ACTH, TSH y vasopresina o que desarrollen hipotiroidismo secundario, diabetes mellitus insípida transitoria o permanente, hipernatremia posoperatoria y queratoconjuntivitis seca.^{5,37}

Aunque se ha visto que después de una hipofisectomía pueden permanecer residuos de algunas células secretoras de ACTH que pueden llegar a mantener un normocorticismo, sin embargo, también pueden quedar células neoplásicas que lleven a una recurrencia de la enfermedad después de periodos largos de remisión.³⁸

Adrenalectomía

La adrenalectomía es el tratamiento de elección en el caso de HAC dependiente de las adrenales,^{6,39} pero es necesario evaluar cada caso de manera individual,³⁹ considerando que estos perros por su misma condición de HAC, se encuentran en un estado débil y que tienen una alta probabilidad de desarrollar severas complicaciones como tromboembolismo pulmonar, neumonía, insuficiencia renal aguda, recuperación anestésica lenta con paro cardíaco,^{5,39} por lo tanto, se aumenta el riesgo de anestesia, de tiempo de cirugía y de riesgo durante los periodos transoperatorio y postoperatorio, por ello se recomienda una evaluación individual y de ser necesario un tratamiento previo a la adrenalectomía con ketoconazol o mitotane por 4 a 8 semanas, para estabilizar al perro antes de considerar una cirugía.^{6,39}

En casos de neoplasias en adrenales de difícil eliminación y/o con evidencia de metástasis se deberá considerar la eutanasia o intentar el uso de mitotane como quimioterapia ya que los resultados encontrados tanto en humanos como en perros con adenocarcinomas de adrenales sugieren un control temporal de los signos con aumento de tiempo de supervivencia.³⁹

Las consideraciones que se deben tomar en el procedimiento de la adrenalectomía son:

- Administración por vía intravenosa de líquidos como Lactato de Ringer.⁶
- La incisión puede ser por línea media o retroperitoneal (paracostal), la principal ventaja de la incisión por línea media en comparación a la

retroperitoneal consiste en que se puede inspeccionar ambas adrenales e identificar regiones con metástasis para biopsias, sin aumentar el tiempo de anestesia.³⁹

- Las principales complicaciones transoperatorias son la hemostasis y la disección de arterias y venas, dado que la adrenal derecha se localiza cerca de la vena cava caudal lo cual complica el procedimiento quirúrgico.³⁹
- Una vez eliminado el tumor, puede presentarse un estado agudo de hipoadrenocorticismos, para ello se deberá administrar 0.1-0.2 mg/kg de dexametasona por infusión, durante un periodo de más de seis horas. Principalmente en una adrenalectomía unilateral de una neoplasia secretora de cortisol con atrofia de la adrenal contralateral.³⁹
- Evaluación constante de los electrolitos séricos durante el período postoperatorio ya que entre el 30% y el 40% de los casos desarrollan una moderada hipocaliemia, hipernatremia, o ambas, que generalmente se resuelven con la reducción de la dosis de esteroides.⁶
- Aproximadamente en las siguientes 48-72 horas se deberá mantener una administración de dexametasona de 0.02 mg/kg cada 12 horas hasta que el perro pueda recibir medicación oral sin peligro de vómito.⁶
- Con el fin de evaluar la reserva adrenal y eliminar una posible metástasis se recomienda realizar la prueba de estimulación con ACTH, dentro de las 24 y 48 horas posoperatorias.^{10,39}
- Una vez que el perro ingiera alimento y tome agua solo, termina la administración de dexametasona y se inicia la suplementación de glucocorticoides con prednisona 1.0 mg/kg PO bid durante 2 días, la cual se disminuirá gradualmente en los próximos 3-6 meses.⁶

En la adrenalectomía unilateral la suplementación de glucocorticoides va disminuyendo hasta que la glándula adrenal contralateral sea funcional. En la adrenalectomía bilateral se mantiene una administración de prednisona de 0.1-0.2 mg/kg de una a dos veces por semana.⁶

Puede presentarse hipercaliemia o hiponatremia en el 40% de los casos dentro de las 24-48 horas posquirúrgicas, lo cual generalmente se resuelve en unos

dos días, en caso contrario, será indicado iniciar la mineralocorticoterapia con acetato de fludrocortisona o pivalato de desoxicortisona.⁶

En casos de adenocarcinomas se tiene un pronóstico reservado debido al potencial de metástasis, mientras que en casos de adenomas resecables y con un buen control de las complicaciones quirúrgicas y posoperatorias el pronóstico es mejor de bueno a excelente.^{5,39}

Utilización de mitotane en el tratamiento de HDA

Este tratamiento consiste en el uso de una dosis elevada de mitotane con el fin de destruir totalmente el tejido funcional y neoplásico de la corteza adrenal,^{24,34} cuyo protocolo es el siguiente:

- Administración de 50-100 mg/kg/día de mitotane, dividida en 3-4 tomas con el alimento, durante 25 días consecutivos.
- Administración de por vida de 0.1 – 1.0 mg/kg bid de prednisona junto con una terapia de mineralocorticoides que inicia al tercer día de tratamiento con mitotane. La dosis de prednisona se disminuye al finalizar los 25 días.
- Realización periódica de pruebas de estimulación con ACTH, debido a que el 33% de los perros con este protocolo vuelven a presentar signos clínicos dentro del primer año.

Debido al costo que representa en comparación al tratamiento con mitotane a largo plazo,^{6,10} esta terapia se recomienda principalmente en aquellos perros en los que la forma tradicional de tratamiento no ha demostrado una respuesta adecuada.⁶

Tratamiento del HAC canino con Trilostane

EL trilostane (Vetoryl ® Arnoldo Pharmaceuticals, Crawley, Surrey, UK) es un esteroide análogo sintético, que actúa como un inhibidor competitivo de la enzima 3β hidroxisteroide deshidrogenasa por lo que inhibe la síntesis de esteroides, como son el cortisol y la aldosterona.⁴⁰

El trilostane se utiliza principalmente en el tratamiento de HAC, además en la enfermedad de Conn, aldosterismo primario y en cáncer de mama en el humano, sin embargo, se ha observado poca reducción de la cortisolemia junto con una baja respuesta en la disminución de los signos clínicos, mientras que su eficacia en el tratamiento del HDH en perros indica que el trilostane es una buena alternativa y bien tolerado^{40,41} Se ha observado la resolución completa de signos clínicos de poliuria/polidipsia, anormalidades en la piel y una disminución de los niveles de cortisol en la prueba de estimulación con ACTH.⁴¹ Sin embargo, aún hacen falta investigaciones sobre su farmacocinética para lograr determinar la dosificación adecuada, en cuanto a cantidad y tiempo. Hasta el momento se ha utilizado una dosis de 5-10 mg/kg una vez al día, la cual se va cambiando conforme a los signos clínicos y la cortisolemia.⁴⁰ También se ha utilizado una dosis de 40-50 mg/kg dividida en dos partes al día, con una baja presentación de reacciones adversas, las cuales hasta el momento se han identificado como una leve letargia, disminución del apetito por 2-4 días, una ligera alteración en la concentración de electrolitos e hipoadrenocorticismos.^{40,41} No se recomienda su uso en la gestación y puede producir hipercalemia. Para su utilización en el tratamiento de HDA se requieren más estudios.

Como los resultados de la concentración de cortisol después de la estimulación con ACTH varían dependiendo del momento en que se realice la prueba, no se le considera como una prueba óptima para evaluar la eficacia del trilostane, sin embargo, aún no se compara con otras pruebas de evaluación.⁴⁰

Aminoglutetimida en el tratamiento del HAC canino

La aminoglutetimida (Orimeten; Novartis, España) se une a la citocromo p-450 y bloquea la conversión del colesterol a delta-5-pregnenolona⁵ en la corteza adrenal, así como, interviene en otros pasos de hidroxilación, inhibiendo la esteroidogénesis.⁴²

El uso de la aminoglutetimida en el tratamiento del HDH, a una dosis de 15 mg/kg, dividida en tres porciones y administrada cada 8 horas, durante un mes, disminuye significativamente la cortisolemia y la mejoría de uno o más signos clínicos, sin embargo, tiene una baja eficacia, menor a la del mitotane y ketoconazol, similar o menor al L-deprenyl, además de ocasionar efectos colaterales de moderados a severos como son: anorexia, vomito, depresión y elevación de enzimas hepáticas, los cuales son su principal desventaja. Por lo tanto, no se recomienda el uso de la aminoglutetimida con este protocolo en el tratamiento del HDH.⁴² Por otro lado su utilización combinada con metirapona, un inhibidor de la 11-β-hidroxilasa de uso en investigación, se ha obtenido un mejor control del hipercortisolismo y menos efectos adversos.⁵

Pronóstico

Una vez que se ha diagnosticado HDH se tiene registrado un promedio de vida alrededor de los 30 meses o de más de 4 años en animales jóvenes, tiempo que depende directamente con la edad del perro, su estado general de salud, así como, del cumplimiento del tratamiento por el propietario.⁶ Mientras que en el caso de HDA en los que se realiza adrenalectomía se tiene una expectativa de sobrevivencia de 36 meses.⁵ Aunque en aquellos casos en los que se llega a presentar metástasis el perro sucumbe dentro del primer año de diagnóstico.⁶ Un gran número de perros muere o son sometidos a eutanasia debido a las complicaciones que acompañan al HAC o a algún desorden geriátrico.^{5,6,10}

Hiperadrenocorticismo canino
Casos clínicos (n=17)
Hallazgos más relevantes

Cuadro 4. Razas de perros afectadas por hiperadrenocorticismo canino.

Raza	Número	Porcentaje
Poodle	3	17%
Dachshund	3	17%
Yorkshire Terrier	2	12%
Cairn Terrier	1	6%
Boston Terrier	1	6%
Rottweiler	1	6%
Dálmata	1	6%
Bóxer	1	6%
Pastor australiano	1	6%
Bichon Frise	1	6%
Shih Tzu	1	6%
Sin raza	1	6%

Edad

Rango de edad: de los 6 a los 16 años de edad.

Promedio: 10.7 años

Cuadro 5. Porcentaje con relación al sexo de perros afectados por hiperadrenocorticismo canino.

Sexo	Número	Porcentaje
Macho	11	64.7%
Hembra	6	35.3%

De los 11 machos, tres estaban castrados, al igual que 3 de las hembras.

Cuadro 6. Principales datos del examen físico de perros afectados por hiperadrenocorticismo canino.

Signo clínico	Número	Porcentaje
Poliuria/Polidipsia	9	53%
Alopecia*	6	35%
Otras dermatopatías**	6	35%
Abdomen penduloso	5	29%
Polifagia	4	24%
Letargia	4	24%
Obesidad	3	18%
Piel delgada	2	12%
Hepatomegalia	2	12%
Dificultad respiratoria	1	6%

* Alopecia: alrededor de ojos, en extremos distales de miembros torácicos, en nariz, en parte ventral del cuello, en abdomen ventral, bilateral en ambos lados y extremo dorsal posterior, simétrica en todo el dorso, en dorso y cola.

** Alteraciones en piel: collaretes epidérmicos en abdomen ventral, descamación e hiperpigmentación generalizada, liquenificación en la piel de la parte ventral del cuello y nariz; pioderma, piel delgada, seborrea seca, eritema en la parte ventral del abdomen; descamación y comedones.

Cuadro 7. Evaluaciones de laboratorio: anomalías hematológicas, bioquímicas y urinarias en perros afectados por hiperadrenocorticismo canino.

Prueba	Anormalidad	Número	Porcentaje
Hemograma	Neutrofilia $>12.915 (3-11.5) \times 10^9/L$	4	24%
	Linfopenia $<0.486 (1-4.8) \times 10^9/L$	3	18%
	Monocitosis $> 1.64 (0.15-1.35) \times 10^9/L$	2	12%
	Leucopenia $0.02 (6-17) \times 10^9/L$	1	6%
	Leucocitosis $22.2 (6-17) \times 10^9/L$	1	6%
	Otros:		
	• Basofilia $>0.81(\text{raros}) \times 10^9/L$	2	12%
	• Policromasia	1	6%
	• Hiperproteinemia $85(60-80)g/L$	1	6%
	• Ligera anemia $0.34 (0.37-0.55)L/L$	1	6%
• Reticulocitosis $> 60 (< 60) \times 10^9/L$	1	6%	
	Resultados en valores de referencia	6	35%
	No se realizó hemograma	2	12%
Bioquímica	Aumento de fosfatasa alcalina hepática $>210 (24-147) U/L$	14	82%
	Hipercolesterolemia $>6.52(3.1-6.39) \text{ mmol/L}$	9	53%
	Hipernatremia $> 152 (138-148)\text{mmol/L}$	4	24%
	Aumento de ALT $>204 (10-130)U/L$	3	18%
	Ligera hiperglucemia $7.66(4.16-7.38) \text{ mmol/L}$	1	6%
	Ácidos biliares anormales	1	6%
	Prepandrial $18.1(< 30) \mu\text{mol/L}$		
	Postpandrial $18.8 (<13)\mu\text{mol/L}$		
	Urea $(2.85-10.35 \text{ mmol/L})$		
	• Urea disminuida (2.49 mmol/L)	1	6%
	• Urea elevada $(>15.35 \text{ mmol/L})$	2	12%
	Hipercreatininemia $300.56(26.52-176.8) \mu\text{mol/L}$	1	6%

	<p>Otros:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Hipermagnesemia >0.94 (0.69-0.86) mmol/L • Hipocloremia <107 (108-118)mmol/L) • Hiperalbuminemia >37 (24-36) g/L • Hiperglobulemia > 41(15-35) g/L • Disminución de ácidos no volátiles (ANV) 8 mmol/L • Ligera elevación de ácidos no volátiles (ANV) 19 mmol/L 	<p>4</p> <p>3</p> <p>2</p> <p>2</p> <p>1</p> <p>1</p>	<p>24%</p> <p>18%</p> <p>12%</p> <p>12%</p> <p>6%</p> <p>6%</p>
Urianálisis	<p>Proteinuria</p> <p>Densidad urinaria (< 1.015)</p> <p>Infección de vías urinarias</p> <p>Glucosuria</p>	<p>7</p> <p>5</p> <p>1</p> <p>1</p>	<p>41%</p> <p>29%</p> <p>6%</p> <p>6%</p>

Continuación cuadro 7. Evaluaciones de laboratorio: anomalías hematológicas, bioquímicas y urinarias en perros afectados por hiperadrenocorticismos caninos.

Cuadro 8. Evaluaciones de gabinete: anomalías radiográficas, ultrasonográficas y por resonancia magnética en perros afectados por hiperadrenocorticismos caninos.

	Anormalidad	Número	Porcentaje
Radiografías	Cardiomegalia	3	18%
	Hepatomegalia	1	6%
	Buena definición abdominal	1	6%
	Otro:		
	<ul style="list-style-type: none"> • Espondilosis • Masa en hígado (posible metástasis) • Neumotórax 	1 1 1	6% 6% 6%
Ultrasonido	Hiperplasia bilateral adrenal	6	35%
	Hepatomegalia	4	24%
	Masa en adrenal derecha (un caso con invasión a vena cava caudal)	2	12%
	Mineralización corticomedular bilateral adrenal	1	6%
	Otro:		
<ul style="list-style-type: none"> • Trombosis yugular derecha • Masa en hígado • Masa en bazo 	1 1 1	6% 6% 6%	
Resonancia magnética	Adrenomegalia izquierda esférica, localizada en la porción media al borde craneal del riñón izquierdo y adyacente a la aorta caudal y a una parte del bazo. Ligera adrenomegalia derecha.	1	6%

Cuadro 9. Resultados en la evaluación específica de perros afectados por hiperadrenocorticismo canino.

Supresión a dosis baja de dexametasona	Concentración de cortisol predexametasona (2.76-166 nmol/L)	Concentración de cortisol 4 horas posdexametasona (<27.59 nmol/L)	Concentración de cortisol 8 horas posdexametasona (<27.59 nmol/L)
	1. - 2. - 3. 212.44 4. 88.28 5. 303.49 6. 212.44	1. 30.35 2. 52.42 3. 102.08 4. < 27.59 5. 303.49 6. 68.97	1. 63.46 2. 146.22 3. 168.3 4. 80.01 5. 226.23 6. -
Prueba de estimulación con ACTH	Concentración de cortisol preACTH (2.76/13.79-166 nmol/L)	Concentración de cortisol posACTH (166-497 o >552 nmol/L)	
	1. - 2. 110.36 3. 187.61 4. 91 5. 171.05 6. 77.25 7. 66.21 8. 35.86 9. 63.45 10. 168.29	1. 497-662 2. 844.24 3. 709.06 4. 921.5 5. 289.65 6. 653.88 7. 830.45 8. 52.42 9. 620.77 10. 951.85	

Cuadro 10. Diagnóstico y tratamiento de perros afectados por hiperadrenocorticismo canino

Diagnóstico	Evaluación específica	Tratamiento
Hiperadrenocorticismo dependiente de hipofisis: 8 casos (47%)	Estimulación con ACTH: 3 casos (18%). Supresión a dosis baja de dexametasona: 5 casos (29%).	Mitotane: 7 casos (41%). Adrenalectomía: 1 caso (6%). Intoxicación por mitotane: 1 caso (6%).
Hiperadrenocorticismo dependiente de adrenales: 1 caso (6%)	Estimulación con ACTH + Supresión a dosis alta de dexametasona	Adrenalectomía + terapia de glucocorticoides
Sugerente: 7 casos (41%)	Estimulación con ACTH: 6 casos (35%). Supresión a dosis baja de dexametasona: 1 caso (6%)	Recomendación realizar prueba de supresión a dosis baja de dexametasona: 5 casos (29%)
No concluyente: 1 caso (6%)	Estimulación con ACTH	Recomendación realizar prueba de supresión a dosis baja de dexametasona

Nota: si desea consultar el resumen de cada uno de los expedientes puede solicitarlo al correo electrónico de Silvia Rocio Mejía Mauries: smmauries@yahoo.es

Hipertiroidismo felino

Antecedentes

El hipertiroidismo felino es la endocrinopatía más importante y común en el gato, fue reconocida a partir de la publicación de dos informes clínicos, en 1979 por Peterson y en 1980 por Holzworth.^{5,10,43,44,45,46}

El hipertiroidismo es una alteración multisistémica que se presenta por un incremento sanguíneo excesivo de las hormonas tiroideas activas, la tiroxina (tetrayodotironina, T₄) y triyodotironina (T₃),^{6,10,47} debido a un mal funcionamiento de la tiroides, principalmente por hiperplasia adenomatosa benigna o adenoma, en el 98% de los casos^{6,10,43,45,47} en un lóbulo (20%)⁶ o más comúnmente en ambos (70%)^{6,10,47}, se desconoce aún su patógenisis,^{6,10} mientras que el otro 2-5% corresponde a la presentación de adenocarcinomas de tiroides.^{6,10,47,48}

En casos unilaterales el lóbulo no afectado es disfuncional y atrofiado por el efecto de supresión inducido por el tejido tiroideo hiperactivo con la disminución de la secreción de TSH. La lesión histológica que se observa con mayor frecuencia es el bocio multinodular adenomatoso, con nódulos pequeños multifocales en toda la glándula.⁶

En humanos se han caracterizado dos tipos de hipertiroidismo: bocio exoftálmico (Enfermedad de Graves) y bocio adenomatoso tóxico, el cual es más similar al hipertiroidismo felino.^{5,48}

Patogénesis:

Aun se sabe poco sobre el origen del hipertiroidismo felino, sin embargo, se consideran cuatro posibles causas:

a) Dependientes de la nutrición y ambiente

A pesar de que no se ha encontrado una correlación directa entre la cantidad de yodo en los alimentos en la dieta de los gatos y el hipertiroidismo, se sabe que muchos productos comerciales contienen componentes (ftalatos, resorcinol, polifenoles, bifenilos policlorados) que podrían ocasionar un agrandamiento de la tiroides y/o hipertiroidismo. Efecto que aún no se ha demostrado.^{5,46}

Por otro lado, se ha visto que los gatos que consumen alimentos enlatados en especial los que prefieren sabores a pescado, hígado y vísceras tienen un mayor riesgo de presentar hipertiroidismo.⁴⁹ También el uso de ectoparasiticidas tópicos parece aumentar el riesgo de tres a cuatro veces de presentar hipertiroidismo, aunque no parece estar del todo correlacionado.^{46,49} así como, la exposición a fertilizantes, herbicidas o pesticidas.⁴⁶

b) Posibles estimuladores circulantes de la tiroides

A pesar de que no se han encontrado inmunoglobulinas estimulantes de la tiroides en el suero de gatos con hipertiroidismo, es posible que pudiera estar ocurriendo algo semejante a lo que sucede en la Enfermedad de Graves en humanos que se origina por autoanticuerpos (inmunoglobulinas) circulantes que se unen a receptores de TSH y estimula la secreción de hormona tiroidea.⁵

c) Posibles factores del crecimiento autócrinos o paracrinos

Se han identificado factores derivados de las plaquetas, factores de crecimiento epidérmico y factores de crecimiento semejantes a insulina relacionados en el crecimiento y proliferación de células tiroideas, sin embargo, falta determinar su contribución en la presentación del hipertiroidismo felino.⁵

Por otro lado, se han encontrado alteraciones en la expresión en la proteína G en tejido tiroideo de glándulas adenomatosas comparadas con tejido tiroideo de gatos normales y se ha observado una disminución en la expresión de la proteína G inhibitoria [G(i)], la cual puede reducir la inhibición negativa de la cascada de la adenosin monofosfatasa ciclase en las células tiroideas, llevando a un crecimiento autónomo y a una hipersecreción de tiroxina. Aun se desconoce la causa de esta disminución.⁴⁹

d) Posible participación de oncogenes

Se piensa que los protooncogenes pueden estar comprendidos en la patogénesis de bocios adenomatosos en gatos, por lo que se ha estudiado la oncogénesis en el hipertiroidismo felino, sobre expresión de *c-ras*, un oncogén asociado con áreas de hiperplasia nodular folicular en adenomas de glándulas tiroideas felinas, por lo que se piensa que las mutaciones de este oncogén pudieran ser la causa de hipertiroidismo o simplemente un mediador de los efectos producidos por otro factor de riesgo ambiental o dietético aún no identificado.^{5,49} Mientras que los estudios sobre las mutaciones del gen del receptor tiroideo TSRH parecen indicar que no está involucrado en la patogénesis del hipertiroidismo felino.⁴⁹

Presentación:

Edad: adultos jóvenes y viejos,¹⁰ sólo un 5% de gatos jóvenes menores de 8-10 años al momento del diagnóstico.^{6,50} Edad promedio 13 -14 años.^{6,43} Rango de 4 a 23 años.^{6,43,47}

Sexo: sin predilección.^{6,10,43,47}

Raza: sin predilección^{10,43,47}, sin embargo, se ha visto que las razas Siamés e Himalaya, que tienen relación genética, tienen un menor riesgo de presentar hipertiroidismo.⁴⁹

Anamnesis y examen físico:

El hipertiroidismo ya no es una enfermedad de reciente aparición, es una enfermedad de rutina y de diagnóstico temprano por el médico veterinario.^{47,50}

Los signos clínicos resultan del efecto sobre el metabolismo basal causado por el aumento en la circulación sanguínea de las hormonas tiroideas (incrementan la producción de calor, acentúan el metabolismo de proteínas, carbohidratos y lípidos) afectando a casi todos los órganos y sistemas, así como, por la incapacidad para satisfacer estas excesivas demandas metabólicas.^{6,10,47}

El hipertiroidismo tiene un efecto multisistémico, y los signos clínicos tienen relación al órgano u órganos afectados. Se debe por ello descartar de rutina un posible hipertiroidismo en todo gato mayor a 10 años.⁶

Apariencia general y comportamiento^{6,10}

- Pérdida de peso
- Inquietud
- Hiperexcitabilidad e intolerancia al estrés, lo que dificulta realizar el examen físico * (70-80%).
- Deshidratación, apariencia caquética.
- Agresión en algunos casos, que desaparece con el tratamiento.
- Pelo hirsuto.

Signos clínicos más comunes:^{6,10,47,50}

- **Pérdida de peso** * (95-98%)
- **Aumento de apetito** * (65-81%)
 Esto se debe a una mayor utilización de la energía y a elevadas demandas metabólicas. Sólo del 10 al 20% de los casos puede cursar con intervalos de hiporexia alternados con intervalos largos de polifagia.
- **Hiperactividad** (34-76%)

*Signos clínicos más comunes

En gatos con hipertiroidismo que cursen a su vez con otra enfermedad como insuficiencia renal, insuficiencia hepática o neoplasias, la pérdida de peso puede deberse a un apetito disminuido, la hiperactividad es sustituida por depresión y debilidad como signos predominantes,⁴⁷ por lo que otros signos pueden predominar sobre los signos más comunes de hipertiroidismo.⁵⁰

Otros signos clínicos comunes:^{6,10,47,50}

- Polidipsia / Poliuria* (45-60%)

Puede ser un efecto diurético por hormonas tiroideas, o asociarse a enfermedad renal, también puede presentarse sin ésta y resolverse con el tratamiento del hipertiroidismo. Una alteración hipotalámica por hipertiroidismo puede producir polidipsia primaria con lavado medular renal de solutos.⁴⁶

- Vómito* (33-50%)

Resultado de la acción directa y sobre reacción de las hormonas tiroideas en la zona quimiorreceptora desencadenante.

Puede ser secundario a la polifagia y sera más bien regurgitación.

- Diarrea (30-45) por polifagia, hipermotilidad intestinal y reducción en la absorción de grasas.
- Aumento en el volumen de las heces (10-30%)
- Esteatorrea ocasionalmente debido al aumento en el consumo de grasa asociado a polifagia y malabsorción.
- Hiporexia (20-30%)
- Letargia (15-25%)
- Disnea (10-15%) y polipnea (15-30%)

Se atribuyen a la debilidad de los músculos respiratorios, con un aumento en la producción tisular de CO₂, incapacidad para satisfacer las demandas titulares de O₂ y por presentar insuficiencia cardiaca congestiva.

- Debilidad muscular (15-20%)
- Temblor muscular (15-30)

*Signos clínicos más comunes

Signos que se encuentran en la mayoría de los casos:

- Evidencia de pérdida de peso (95-98%)^{10,50}
- Hiperactividad (70-80)^{10,50}
- Taquicardia* (frecuencia cardiaca >240 lpm)⁷ (55-65%)^{6,10}
- Megalia de uno o ambos lóbulos tiroideos* (80-90%)^{6,10,47}

La tiroides normal no es palpable en el gato, por lo que se considera el signo más importante en el establecimiento del diagnóstico.^{47,50} En la mayoría de los casos de hipertiroidismo se llega a palpar una pequeña y discreta masa en la porción ventral del cuello.⁶ La identificación de la tiroides se realiza fácilmente al extender el cuello y levantar la cabeza del gato ligeramente. Se recorre el tejido de ambos lados de la tráquea con el dedo índice y pulgar, desde la laringe hasta la entrada del tórax en dirección caudal.^{10,50}

Existe un porcentaje pequeño de gatos con lóbulos tiroideos intratorácicos que no se pueden palpar¹⁰ o en otros casos, sólo se palpa una pequeña masa cuando ambos lóbulos están involucrados.⁶ Del 3 al 5% de los gatos pueden presentar tejido tiroideo hiperactivo en el mediastino anterior con o sin una masa palpable en el cuello.⁶ La identificación de un aumento de tamaño de los lóbulos tiroideos no es sinónimo de hipertiroidismo, en algunos casos se puede tratar de animales eutiroideos que con el tiempo desarrollarán signos clínicos^{6,50} y alteraciones bioquímicas conforme continúe aumentando la producción de hormonas tiroideas.⁵⁰

- Riñones pequeños⁶
- Soplos cardiacos (20-55%)^{6,10,47}
- Ritmo de galope^{6,47}
- Arritmias⁴⁷
- Hipertrofia del miocardio⁴⁷

*Signos clínicos más comunes

- Insuficiencia cardíaca (10-15%)

Por un estado de alto gasto cardíaco¹⁰ y mayor demanda de perfusión de los tejidos periféricos del corazón, dando como resultado una mayor contracción del miocardio,⁴⁷ mayor consumo de oxígeno, dilatación cardíaca¹⁰ e hipertrofia cardíaca compensatoria.⁴⁷

- Hipercinesia⁵⁰
- Alteraciones dermatológicas. muda excesiva* y en mechones, con el pelo enmarañado, alopecia*, aumento en el tiempo de crecimiento de las uñas, sin* o excesivo acicalamiento.^{6,10,47}
- En el 10% de los casos se presenta depresión, debilidad y anorexia.^{6,10,47}

La presencia de taquicardia, soplos, ritmo de galope y arritmias pueden ser producidos por el efecto sobre la sensibilidad hacia las catecolaminas por las hormonas tiroideas y al incremento en la demanda de oxígeno, o ser signos relacionados con insuficiencia cardíaca congestiva secundaria a hipertiroidismo.¹⁰

Evaluaciones de laboratorio:

El principal objetivo de realizar pruebas de laboratorio es poder identificar otras enfermedades como son diabetes mellitus, insuficiencia renal, insuficiencia cardíaca, insuficiencia hepática, hiperadrenocorticismos, mala digestión, mala absorción y neoplasias, que pudieran interferir en el diagnóstico de hipertiroidismo.

Hemograma

Los resultados del hemograma por lo general son poco significativos,^{6,50} los cambios que se identifican son:

Eritrocitosis moderada^{45,47}

La eritrocitosis asociada a hipertiroidismo es el resultado del efecto eritropoyético sobre la médula ósea roja por aumento en la producción de eritropoyetina,⁴⁷ como resultado de la elevación del consumo de oxígeno o por estimulación directa β adrenérgica de las hormonas tiroideas sobre la médula.⁶

*Signos clínicos más comunes

Aumento de hematócrito (50%) ^{6,10,45,47}

Aumento en volumen globular medio ^{10,45}

Incremento de la hemoglobina ^{45,47}

Anemia

Ocasionalmente se ha observado anemia en algunos gatos con hipertiroidismo grave ⁴⁷ y puede deberse a un agotamiento de la médula ósea o por deficiencia de hierro u otro micronutriente. ⁴⁵

Leucograma de estrés (<20%)

Caracterizado por neutrofilia, linfopenia y eosinopenia. Ocasionalmente se llega a encontrar eosinofilia y linfocitosis como posible respuesta a la disminución de cortisol disponible, por el aumento en la concentración en la circulación de las hormonas tiroideas. ⁴⁵

Se presenta aumento en la formación de cuerpos de Heinz en gatos con hipertiroidismo y también hay un incremento en el volumen plaquetario medio. ⁴⁵

Perfil bioquímico

Los principales cambios que se observan en hipertiroidismo son la elevación de la fosfatasa alcalina (FA), aspartato aminotransferasa (AST), alanina aminotransferasa (ALT) y lactato deshidrogenasa (LDH) en 50 a >75% de los casos de manera aislada o combinada. ^{6,10,45,47} Al menos el valor de alguna de ellas se encuentra elevado en el 90% de los casos de hipertiroidismo, este incremento puede ser de ligero a moderado (100 a > 500 UI/L). ^{6,45} La correlación entre FA y la concentración de T₄ es significativa, ^{45,49} por lo tanto, siempre se debe evaluar la función tiroidea en gatos adultos con elevaciones significativas de FA. ⁴⁹

La elevación de estas enzimas tiende a regresar a los valores de referencia con manejo adecuado del hipertiroidismo. ⁴⁵

A pesar del incremento en las enzimas hepáticas la histología del hígado sólo indica cambios ligeros o inespecíficos como el aumento en la pigmentación dentro del hepatocito, agregado de diferentes células inflamatorias en las regiones portales y áreas focales de degeneración grasa. En algunos casos más graves se observa infiltración centrolobular junto con fibrosis portal

irregular, infiltración linfocítica y proliferación de ductos biliares. Las posibles causas a estos cambios son desnutrición, insuficiencia cardíaca, infecciones, anoxia hepática y tirotoxicosis. Los estudios que se han llevado a cabo para determinar otras fuentes para la elevación de enzimas han demostrado que tanto el hígado como el hueso contribuyen en el aumento en la actividad enzimática de FA en gatos hipertiroideos.^{45,46}

La hiperfosforemia puede encontrarse del 20% al 43% de los casos de hipertiroidismo^{6,45,47} que junto con la elevación de fosfatasa alcalina ósea sugiere alteración en el metabolismo óseo en casos de hipertiroidismo. También se han encontrado concentraciones por debajo del valor de referencia de calcio sérico ionizado y al parecer el hiperparatiroidismo es común en gatos hipertiroideos, estos hallazgos aún necesitan ser estudiados para poder determinar su causa.⁴⁵ Parece existir poca relación entre la hiperfosforemia y la hiperazotemia, ya que pueden existir animales sin alguna de las dos.⁶

Del 25 al 70%^{6,45,47} de los casos de hipertiroidismo puede presentarse hiperazotemia de ligera a moderada,^{45,47} puede exacerbarse por el aumento en el catabolismo protéico y por la hiperuremia de origen prerrenal de la tirotoxicosis.

Se ha presentado disminución en el calcio ionizado, en la concentración de creatinina, debido quizá al aumento en el filtrado glomerular o a la disminución de masa muscular y a un aumento significativo de la parathormona (19 veces más al límite superior del rango normal). El hiperparatiroidismo se presenta en el 77% de los casos de hipertiroidismo y parece tener mayor implicación sobre la actividad ósea y la función renal.⁴⁹

También se ha observado hipocaliemia y disminución de fructosamina circulante, cuya causa aun se desconoce en gatos hipertiroideos.^{45,49}

Urianálisis

Parece no contribuir en el diagnóstico de hipertiroidismo⁴⁵ pero es útil en el sentido de diferenciar otras enfermedades como diabetes mellitus.⁶

La densidad urinaria puede variar desde un rango de 1.006 a > 1.050,^{6,45} con una media de 1.031,⁴⁵ la mayoría de los gatos con hipertiroidismo presentan una densidad mayor a 1.035.⁶

Evaluaciones de gabinete:

En todo gato bajo sospecha de hipertiroidismo se deben incluir radiografías torácicas, ecocardiograma y electrocardiograma.

Radiografías torácicas:

En un 50% de los casos de hipertiroidismo se encuentra la presencia de cardiomegalia de leve a grave.^{5,47} En hipertiroidismo avanzado pueden desarrollar insuficiencia cardiaca congestiva con efusión pleural y/o edema pulmonar.⁵

Ecocardiograma:^{5,47}

Hipertrofia de la pared del ventrículo izquierdo y del septo interventricular.

Dilatación del atrio izquierdo.

Incremento del diámetro ventricular izquierdo al final de la diástole.

Movimiento hiperdinámico de la pared o miocardio hiperdinámico.

Electrocardiograma (ECG):^{5,47}

Taquicardia sinusal.

Incremento en la amplitud de la onda R en la derivada II (0.9 mV).

Contracciones atriales y ventriculares prematuras.

Desviaciones del eje hacia la derecha o hacia la izquierda.

Prolongación del intervalo QRS.

Arritmias auriculares y ventriculares.

Intervalo acortado QT.

Alteraciones en la conducción atrioventricular.

Preexcitación ventricular menos frecuente.

Las alteraciones encontradas en el ecocardiograma y ECG mejoran o se resuelven con tratamiento adecuado para hipertiroidismo.

Se ha incrementado el diagnóstico temprano de hipertiroidismo con la consiguiente disminución en la severidad o prevalencia de los signos clínicos asociados a la tirotoxicosis como la taquicardia sinusal, incremento en la

amplitud de la onda R en la derivada II, gracias al conocimiento de la enfermedad por los propietarios y por la determinación de la concentración de T_4 como parte de las pruebas de laboratorio para los gatos en la consulta.^{45,49,51} La hipertensión y las lesiones oculares se observan con mayor frecuencia,⁴⁹ a pesar que no sea una causa común de problemas oculares, aún así se recomienda incluir la medición de la presión y la evaluación de oftálmica en todo gato con riesgo de presentar hipertensión (presiones sistólica y diastólica mayores a 190/100 mmHg), como en casos de enfermedad renal preexistente, hipertiroidismo o en gatos mayores de 10 años.^{49,52}

El hipertiroidismo induce un aumento en el número de receptores β adrenérgicos en el corazón, lo cual intensifica la respuesta cardíaca a las catecolaminas. El efecto inotrópico y cronotrópico de las hormonas tiroideas en el corazón, lo que produce taquicardia, aumento en el volumen y mayor gasto cardíaco que resulta con hipertensión.⁵²

Diagnóstico:

El diagnóstico del hipertiroidismo felino se basa en los signos clínicos, la palpación de una masa tiroidea y por incremento sérico de T_4 ^{6,10,50} y T_3 totales.^{45,47,50} La mayoría de los casos sólo la T_4 total está incrementada,^{45,47} y hasta el 25% de los gatos presentan valores de T_3 dentro de los valores de referencia,^{10,45,50} por lo tanto, la T_3 se considera de menor utilidad e innecesaria su determinación.^{6,25,44} porque la T_4 total tiene valor diagnóstico.^{10,50}

Diagnósticos diferenciales^{6,10,47,50}

- Diabetes mellitus.
- Nefropatías.
- Linfoma gastrointestinal.
- Enteropatía inflamatoria crónica.
- Cardiomiopatías.
- Hepatopatías.
- Neoplasias

Determinación sérica de T₄ Total

En la mayoría de los gatos con hipertiroidismo se encuentra incremento sérico de T₄ total basal,^{6,10,44} a pesar de las constantes fluctuaciones de las hormonas tiroideas,⁶ es un medio confiable para diferenciar gatos hipertiroides de eutiroides.^{6,10}

En caso de hipertiroidismo leve u oculto, la T₄ total pueden fluctuar dentro y fuera de los valores de referencia.^{10,44} Por lo tanto, en un gato bajo sospecha de tener hipertiroidismo con resultados de T₄ total normales, se deberán realizar múltiples mediciones con diferencia de días, ya que se considera que las hormonas tiroideas fluctúan más con el paso de los días que con las horas,^{45,47,50} por lo que parece no existir un patrón diurno en la T₄ total o en gatos con hipertiroidismo.⁴⁷ Esto se puede realizar en 1-2 semanas (segunda determinación de T₄)^{6,50} o con varias semanas de diferencia.⁴⁴

Cualquier otra enfermedad no tiroidea de moderada a severa puede disminuir la T₄ total y ubicarla dentro de los valores de referencia^{6,10,25,44,47,50} en casos de hipertiroidismo moderado,⁴⁷ se desconocen aún los mecanismos que producen esto, pero se cree que están involucrados cambios en la unión a proteínas o en el metabolismo, más que un efecto sobre el eje hipotálamo-hipófisis-tiroides,⁴⁵ por lo tanto, un valor normal de T₄ total no excluye hipertiroidismo sobretodo si existen signos clínicos compatibles.^{6,10,44} Todo gato con enfermedad concurrente, primero debe de resolver o controlar esa enfermedad y posteriormente determinar la T₄ total.^{44,47} La severidad de la enfermedad concurrente es directamente proporcional al grado de supresión en la concentración de T₄ total.²⁵ Este efecto tiene mayor importancia en casos de hipertiroidismo temprano o moderado, ya que en un caso severo la disminución en T₄ total tiene menor impacto sobre la elevada concentración de T₄ total.⁴⁵

Valores séricos de referencia de T₄ y T₃:

T₄: 22-54 nmol/L

T₃: 0.1 – 1.03 nmol/L

Valores sugerentes de hipertiroidismo:

T₄: >65 nmol/L

T₃: >5 nmol/L

Interpretación:²⁵

- > 51.48 nmol/L: muy probable hipertiroidismo
- 38.61 - 51.48 nmol/L: posible hipertiroidismo
- 32.175 - 38.61 nmol/L: no se sabe
- 25.74 - 32.175 nmol/L: muy probablemente no sea hipertiroidismo
- < 25.74 nmol/L: imposible hipertiroidismo.

Diagnóstico de hipertiroidismo oculto

Se considera hipertiroidismo oculto cuando un gato presenta signos clínicos de hipertiroidismo pero los valores de hormonas tiroideas se encuentran dentro del límite máximo normal.^{10,50} Para eso se han considerado dos posibles causas:

1. La fluctuación inespecífica de T_4 y T_3 totales dentro y fuera de la referencia.^{45,50}
2. La supresión de la concentración elevada de T_4 y T_3 llevándola hacia los valores de referencia por una enfermedad no tiroidea concurrente.^{45,50}

Se piensa que la disminución de T_3 se puede afectar, al inhibir la conversión periférica de T_4 a T_3 .⁴⁵

Por lo tanto, ante un caso de hipertiroidismo oculto el primer paso es repetir la medición de las concentraciones basales de T_4 Total, así como, la diferenciación de alguna enfermedad concurrente no tiroidea, y en caso de que se vuelva a obtener valores similares o dentro del nivel máximo y se continúa sospechando de hipertiroidismo se deberán realizar las siguientes pruebas:

Determinación de T_4 libre por diálisis de equilibrio.

Prueba de supresión con T_3 .

Prueba de estimulación con TRH.

Determinación de T_4 libre por diálisis de equilibrio

Se considera un método confiable^{6,44} y útil^{6,25,45}, pues sólo la fracción libre de T_4 es capaz de entrar en las células, se considera la vía más segura para evaluar el estado de la tiroides, y su determinación se ve menos afectada que los valores de T_4 total por factores como enfermedades no tiroideas o

medicamentos,^{25,50} aunque con relación a esto último aún no existen suficientes informes sobre tal efecto en gatos con hipertiroidismo, como en el caso de humanos y perros.⁴⁵ Este método se prefiere sobre el procedimiento de radioinmunoanálisis (RIA) o de otros similares,⁴⁴ debido a que éstos son menos precisos y sobreestiman la T₄ libre.⁵⁰ Es el método de elección en casos de hipertiroidismo moderado u oculto,^{25,50} ya que por lo general la T₄ libre está elevadas en estos casos ^{6,44}, aunque antes se debe excluir alguna otra enfermedad concurrente.⁴⁴

En ocasiones hasta el 12% de los gatos sin hipertiroidismo y sin enfermedad no tiroidea concurrente pueden tener concentraciones elevadas de T₄ libre, aún se desconoce la causa.^{6,45,50} Por lo tanto, se recomienda evaluar la T₄ libre junto con la T₄ total,^{45,50} más la historia clínica y los resultados del examen físico.⁵⁰

Valores de referencia:

T₄ libre: 12.87– 51.48 pmol/L ²⁵

Interpretación: ^{45,50}

Cuadro 11. Interpretación de las pruebas de determinación de T₄ libre y T₄ total en hipertiroidismo felino.

T ₄ libre	T ₄ total	Interpretación
Elevada	Disminuida < 20pmol/L	Indicativo de enfermedad no tiroidea ^{6,8}
Elevada	Elevada a normal > 25 pmol/L	Sugerente a hipertiroidismo ^{6,8}

Prueba de supresión con T₃

En gatos sanos la administración de T₃ exógena suprime la secreción de TSH en la hipófisis y por lo tanto, la consiguiente disminución de secreción de T₄, mientras que en el caso de gatos con hipertiroidismo con adenomas tiroideos funcionales, en donde la tiroides funciona de manera autónoma, la secreción de TSH se encuentra suprimida de manera crónica y la administración de T₃ no altera el eje hipófisis-tiroides, por lo tanto, no tiene efecto sobre la T₄.^{6,10,25,45,47,50} El usar la concentración de T₄ es un índice

válido para la evaluación de la función tiroidea ya que la T_3 exógena no se convierte a T_4 .^{6,25}

La prueba de supresión con T_3 se realiza con la determinación de T_4 y T_3 antes y después de la administración de 25 μg de T_3 PO tres veces al día en siete dosis. Si no hay disminución de T_4 es indicativo de hipertiroidismo.⁴⁴

Protocolo:

- Obtención de muestra de sangre y determinación de T_4 y T_3 , una vez coagulada la muestra se centrifuga y el suero es recolectado y mantenido en refrigeración.^{6,10,25,47,50}
- Administración de T_3 oral (liotironina: Cytomel® o Cytobin®, SmithKline Beechan Animal Health),^{6,10,25} a una dosis de 15 a 20 μg ⁴⁵ ó 25 $\mu\text{g/gato}$ cada ocho horas por dos días, al tercer día en la mañana se administra la última dosis y se toma la primera muestra después de 2 a 4 horas.^{6,10,25,45,47,50}
- Las muestras pre y post-liotironina se deben entregar al laboratorio juntas para evitar variaciones interanálisis.⁵⁰

Interpretación:

En gatos normales la prueba de supresión con T_3 indica una marcada disminución en los niveles de T_4 después de la exposición a la administración de T_3 exógena, mientras que en gatos con hipertiroidismo, aún con niveles ligeramente altos o normal alto de T_4 basal, existe ninguna o una mínima supresión en los niveles de T_4 .^{10,50} Por otro lado, las concentraciones elevadas de T_3 , que deben estar presentes independientemente del estado de la tiroides,²⁵ confirman la colaboración o éxito en la administración de la liotironina del propietario al gato.^{6,10,25,47,50}

Después de la administración de T_3 exógena todos los gatos con hipertiroidismo tienden a presentar concentraciones de $T_4 > 20 \text{ nmol/L}$ ^{6,25,45,47,50} mientras que los gatos normales o con alguna enfermedad no tiroidea concurrente tienen valores de $T_4 < 20 \text{ nmol/L}$.^{6,25,45,47,50}

Desventajas:^{6,25,50}

- Es una prueba larga, que necesita de tres días para su realización.

- Se debe confiar en que el propietario administre las siete dosis.
- Supervisar si el gato no ingiere todo el medicamento.

Prueba de estimulación con TRH

La prueba de estimulación con TRH (hormona liberadora de tirotrópina) mide las concentraciones de T_4 en respuesta a la administración de TRH. En gatos clínicamente normales la administración de TRH produce un aumento en la secreción de TSH y en la concentración de T_4 , mientras que en gatos con hipertiroidismo la respuesta de TSH y T_4 es interrumpida o no se presenta.^{6,50} Esto se debe a que la secreción de TSH se encuentra suprimida de manera crónica en casos de hipertiroidismo.^{6,10,50}

Protocolo:

Esta prueba se realiza al obtener una muestra de sangre 4 horas antes de la administración intravenosa de 0.1 mg/kg de TRH y otra muestra a las 4 ó 6 horas posTRH ^{6,10,44,45,50}

Interpretación:

En gatos con hipertiroidismo moderado en ocasiones se observan cambios en la T_4 sérica después de la administración de TRH,^{6,25,44,50} mientras que en gatos clínicamente sanos o sin enfermedad tiroidea se observa un incremento casi del doble de T_4 posTRH.^{6,25,50}

Incrementos de T_4 total posTRH menores al 50% por arriba del T_4 total basal se consideran compatibles con hipertiroidismo moderado,^{6,25,45,50} mientras que valores de T_4 posTRH mayores al 60% por arriba de la T_4 total basal indica función normal del eje hipófisis-tiroides o eutiroidismo.^{6,25,45,50} Aumentos entre el 50% al 60% no son diagnósticos.^{6,25,45,50}

Ventajas:

- Es una prueba que en comparación con la prueba de supresión con T_3 se realiza en menor tiempo.^{10,50}
- Es una prueba que no depende en la habilidad del propietario en la administración del medicamento al paciente.^{6,50}

Desventajas:

- El costo.⁵⁰
- Efectos colaterales a la administración de TRH: hipersalivación, vómito, taquipnea, defecación,^{6,10,45,50} micción, miosis y taquicardia²⁵ los cuales se presentan una vez administrado la TRH y se prolongan hasta por 4 horas.^{6,45,25,50} Por lo que se recomienda evitar que el propietario observe estos efectos. Se ha descrito que estos efectos son producidos por TRH al activar la vía de los mecanismos centrales colinérgicos y catecolaminérgicos, y también por un efecto directo en su mismo neurotransmisor en sitios de unión específicos de TRH.⁵⁰

Prueba de estimulación con TSH

La prueba de estimulación con la hormona estimulante de tiroides o tirotrópina (TSH) aún presenta limitaciones en la evaluación de hipertiroidismo,^{45,47} debido a que en diferentes estudios con gatos hipertiroides se ha visto que la tiroides secreta hormonas tiroideas independientemente del control de TSH o que produce T₄ a un nivel máximo sin capacidad de reserva, además del costo de la prueba.⁴⁵

Protocolo:

Obtención de muestra sanguínea para la determinación de T₄ Total, antes y a las seis horas posteriores a la administración por vía intravenosa de 0.5 UI/kg de tirotrópina bovina.

Se considera de reserva la realización de las pruebas de: supresión con T₃, estimulación con TRH y estimulación con TSH, en gatos con signos clínicos sugerentes de hipertiroidismo y con resultados inconsistentes de la concentración de T₄ total y la determinación de T₄ libre por diálisis.⁴⁵

Diagnóstico definitivo:

La determinación de las concentraciones de hormonas tiroideas y la gammagrafía de la tiroides son consideradas como métodos de diagnóstico definitivos para hipertiroidismo.⁴⁵

Imágenes con radioisótopos: gammagrafía de la tiroides.

Es un método de diagnóstico útil en gatos con signos clínicos de hipertiroidismo y con resultados no diagnósticos de T₄ total.^{10,45,47}

Este método permite la localización exacta de la neoplasia y si es unilateral o bilateral,^{45,47} la identificación de tejido tiroideo ectópico o no palpable,^{6,45,47} alteraciones en la posición de los lóbulos tiroideos,⁴⁵ como puede ser tejido tiroideo que descendió al mediastino,⁴⁷ en la identificación de metástasis^{45,47} y por último, en la planeación del tratamiento más adecuado, como puede ser en un procedimiento quirúrgico la predicción sobre el éxito o riesgo de desarrollar hipocalcemia después de la tiroidectomía.^{6,47}

Los gammagramas de la tiroides se obtiene al administrar por vía intravenosa un radioisótopo yodado, como el ¹³¹I, ¹²³I o usando el Tecnecio-99m como pertechnetato (^{99m}TcO₄⁻)^{6,45,47} tomando después la imagen de la cabeza, el cuello y el tórax con una cámara gamma.⁴⁷ Esto se puede lograr debido a la particularidad en la captación del ^{99m}Tc por las glándulas secretoras como la tiroides, las salivales y la mucosa gástrica.^{6,47} Este agente se considera de elección debido a su vida media corta de 6 horas, su capacidad de concentración dentro de las células foliculares tiroideas funcionales, por lo que refleja el grado de actividad de la glándula. Su captación no se altera por medicamentos antitiroideos aún cuando estos interrumpan totalmente la síntesis hormonal. Se excreta por los riñones.⁶

Una tiroides normal presenta la misma cantidad de ^{99m}Tc activo que una glándula salival en una proporción de 1:1,^{6,47} mientras que un adenoma de tiroides capta mayor ^{99m}Tc que una glándula salival y tendrá una apariencia más brillante en la imagen de la cabeza y el cuello.⁴⁷ Un gato con hipertiroidismo y exceso en la captación de radioisótopo indica que el lóbulo es anormal y que puede ser tratado quirúrgicamente.⁴⁷

La principal desventaja de este método de diagnóstico es el costo ya que se requiere de instalaciones de medicina nuclear, no accesibles en nuestro medio.^{10,45}

Tratamiento

El principal objetivo del tratamiento de hipertiroidismo felino es controlar o reducir la producción o concentración de T_4 y T_3 , debido a una anomalía de la tiroides.^{10,48} Existen tres opciones efectivas en el tratamiento del hipertiroidismo felino:^{6,10,44,45,47,48}

1. Tratamiento médico con fármacos antitiroideos a largo plazo.
2. Tiroidectomía.
3. Terapia con yodo radioactivo (^{131}I).

El tratamiento debe ser individualizado para cada paciente, se deben tomar en cuenta diferentes factores, tales como la edad del paciente, la presencia de una enfermedad concurrente o el estado general de salud, si se trata de una hiperplasia adenomatosa, adenoma o carcinoma, si es unilateral o bilateral, la viabilidad de la terapia, la habilidad del cirujano, la facilidad de administrar medicamentos orales al gato, así como la decisión y poder adquisitivo del propietario^{6,44,48} y la constante revisión de las concentraciones de T_4 .⁴⁴

Tratamiento médico con fármacos antitiroideos a largo plazo

Los principales fármacos utilizados son de la familia de tiourileno como son; el propiltiouracilo (PTU), el metimazol y el carbamizol.^{10,44,47,48} Los tiourilenos se activan por la glándula tiroides y actúan como inhibidores de la peroxidasa tiroidea,⁴⁵ que es una enzima involucrada en la oxidación del yodo y en la iodinación de los residuos de tirosil en tiroglobulina.^{6,45,47,48} También interfieren en la unión de iodotirosinas para formar iodotironinas^{45,48} o T_4 y T_3 ,^{6,47} ya sea a través de su efecto sobre la enzima peroxidasa tiroidea o por alterar la estructura de la tiroglobulina.^{45,48} Estos fármacos no inhiben la liberación de las hormonas tiroideas a la circulación,⁶ ni tienen efecto antineoplásico,^{6,47} tampoco interfieren en la captación de yodo inorgánico,^{6,45,48} ni en la liberación de hormonas preformadas en la tiroides.⁴⁸

Indicaciones para el uso de fármacos antitiroideos:

- Como tratamiento de prueba para normalizar los valores de T_4 y evaluar el efecto de la resolución del hipertiroidismo sobre la función renal.⁶

- Como tratamiento inicial, con el fin de minimizar los signos clínicos del hipertiroidismo, previo a una tiroidectomía o al tratamiento con yodo radioactivo (^{131}I), el cual requiere de una larga hospitalización.^{6,47,48}
- Como tratamiento de largo plazo de hipertiroidismo felino.^{6,48}

Propiltiouracilo (PTU):

El PTU además del efecto que tienen todos los fármacos tiourilenos, puede inhibir la conversión periférica de T_4 a T_3 .^{45,48} Fue el primer medicamento utilizado en el tratamiento del hipertiroidismo felino,⁴⁸ sin embargo, a pesar de ofrecer un buen control de la enfermedad tiene la desventaja de producir alteraciones hematológicas como anemia hemolítica inmunomediada, trombocitopenia y desarrollo de anticuerpos antinucleares, además de anorexia, vómito, erupciones cutáneas, hinchazón facial, prurito y letargia,^{10,45,47,48} tanto en gatos sanos como con hipertiroidismo, por lo que su uso ya no es recomendado en gatos.^{10,45,47,48}

Metimazol:

El metimazol es el medicamento más utilizado en el tratamiento médico del hipertiroidismo felino debido a que presenta en menor frecuencia los mismos efectos adversos que el propiltiouracilo y se tolera mejor.^{6,10,47,48}

La dosis inicial del metimazol es de 5 a 15 mg/día ó 10 a 15 mg cada 8 a 12 horas diariamente.^{10,45,47,48} En la mayoría de los gatos se observa disminución de T_4 a valores normales o bajos dentro de las 2-3 primeras semanas^{6,10,45,47} sin llegar a presentar signos de hipotiroidismo, dado que la concentración de T_3 se mantiene en los valores de referencia.^{45,48} Durante los tres primeros meses de iniciada la terapia con metimazol se deben realizar hemogramas completos, incluyendo cuenta plaquetaria, y concentraciones séricas de T_4 cada 2-3 semanas, ya que es el periodo en el que se presentan los efectos adversos del metimazol.^{10,44,48,51}

Si se decide utilizar el metimazol como medicamento de por vida, la dosis inicial se debe ir graduando, aumentando o disminuyendo de 2.5 a 5 mg hasta la dosis mínima que permita obtener concentraciones séricas de T_4 normales o en un valor ligeramente inferior.^{10,45,47,48} El medicamento debe

administrarse diariamente ya que con dos días de suspensión, la concentración de T₄ puede aumentarse.^{47,50}

Para lograr un control sobre el hipertiroidismo previo a la tiroidectomía, se debe esperar hasta obtener un estado eutiroideo, aproximadamente entre las 2 y 3 semanas de iniciado el tratamiento.^{44,45,47,48} La última dosis de metamizol o carbamizol, según el caso se administra en la mañana antes de la cirugía.^{45,48}

Una vez que se ha obtenido un nivel adecuado de T₄, su determinación se realiza a los seis meses de iniciado el tratamiento y después cada seis meses, por lo que la dosis de metamizol se puede ajustar a su dosis mínima efectiva de 7.5 a 10 mg/día.⁴⁴ La mayoría de los gatos llegan hasta 10 mg de metamizol al día y en unos cuantos, aunque poco común, llegan a los 15-20 mg/día o se quedan con sólo 2.5 mg/kg.^{6,48,51}

También puede iniciarse con una dosis de 2.5 mg PO bid durante 2 semanas,^{6,51} en las cuales si no se observa ningún efecto adverso y las pruebas de laboratorio se encuentran en referencia, la dosis se puede aumentar a 7.5 mg (5 mg en la mañana y 2.5 mg en la noche) ⁶ ó 2.5 mg PO cada 8 horas,⁵¹ durante dos semanas más, se realiza la misma evaluación junto con la determinación de T₄ post 4 y post 6 h de administrado el medicamento y si el resultado se encuentra en referencia, entonces se puede seguir con la misma dosis por otras 4 a 8 semanas, pero si no se ha controlado, entonces se pueden realizar incrementos cada 2 semanas de 2.5 mg/día.^{6,51} Por lo general, el propietario observa mejoría en su gato después de 2 a 6 semanas.⁶

Cabe mencionar que a pesar que algunos gatos han mejorado con una dosis de metamizol al día, se han visto mejores resultados cuando la dosis es dividida,¹⁰ principalmente debido a que la vida media del metamizol en el gato es de 4 a 6 h, ^{45,48} por lo tanto, su administración cada 8-12 horas es más efectiva para mantener un estado eutiroideo.⁴⁸

Existe una presentación de metamizol transdérmico en pasta que parece ser efectiva en el control del hipertiroidismo, por lo menos en varios meses.⁴⁴

Los principales efectos adversos que se presentan por la administración de metamizol son los mismos señalados por el PTU, aunque cabe señalar que

en menos del 10%-16% de los casos se presenta eosinofilia, linfocitosis y moderada leucopenia,^{6,45,48,51} con una cuenta diferencial normal,^{6,45} por lo que no es necesario suspender el medicamento.⁵¹ También se puede presentar agranulocitosis y toxicidad hepática en un 2% de los casos (incremento de FA, ALT, AST y bilirrubina).^{44,48} La trombocitopenia es un problema bastante común en gatos susceptibles, sin embargo, la diátesis hemorrágica puede ocurrir con una cuenta plaquetaria normal, se desconoce su mecanismo.⁵¹ Comparado con el PTU el desarrollo de anemia hemolítica inmunomediada sólo ocurre en un 0.1%, mientras que la presentación de anticuerpos antinucleares es un riesgo mayor que se incrementa con la duración del tratamiento con periodos mayores de 6 meses a una dosis igual o mayor a 15 mg/día en un 50% de los casos.^{6,48,51} Otro problema que puede ocurrir con periodos largos puede ser el desarrollo de intolerancia al sabor amargo del medicamento, el cual puede ser solucionado al utilizar cápsulas de gelatina o suspensiones orales más palatables.⁵¹

Una vez que se detecta la presentación de cualquier efecto adverso se debe suspender la administración de metamizol e iniciar un tratamiento de soporte y seguir la terapia indicada según el caso.^{6,10,48,51} La mejoría se presenta aproximadamente a la semana de retirado el medicamento,^{10,48,51} pero vuelven a recurrir en caso de iniciar nuevamente con éste, por lo que se deberá elegir otro.^{6,10,48,51}

El metamizol puede utilizarse como tratamiento prueba en pacientes que presenten hiperazotemia hasta que se acerquen a un estado eutiroideo por al menos un tiempo y reevaluar la función renal. En aquellos en los que aún persista la hiperazotemia se puede intentar reducir la dosis o retirar el tratamiento si presentan insuficiencia renal.⁵¹

Se recomienda un tratamiento permanente como la tiroidectomía quirúrgica o el tratamiento con yodo radiactivo en aquellos pacientes jóvenes que sólo cursen con hipertiroidismo y su condición sea estable.⁵¹

Carbamizol:

El carbamizol junto con el metamizol es considerado un medicamento más seguro que el PTU en el tratamiento del hipertiroidismo.^{6,48} Este al ser un derivado del metamizol, se metaboliza a metamizol en vivo,^{44,48} hecho que se descubrió posteriormente a su obtención en humanos y ratas, en una relación de 10 mg de carbamizol equivalentes a 6.1 mg de metamizol.^{45,48} Por lo que puede ser utilizado en caso de no poder adquirir el metamizol.⁶ Se ha visto que la incidencia de efectos adversos, los cuales son los mismos que por el metamizol, es menor en el caso del carbamizol,^{6,48} además de presentar un mejor sabor comparado con el sabor amargo del metamizol.^{45,48}

Se recomienda iniciar con una dosis de carbamizol de 5 mg^{6,48} ó 15 mg⁴⁵ estrictamente cada 8 horas, ya que al contrario del metamizol no se obtiene la inducción al eutiroidismo al administrarlo dos veces al día.^{6,48} La disminución de T₄ se puede ver desde 5-7 días como promedio.^{6,45} o dentro de las 2 primeras semanas de tratamiento.^{6,48} Todo animal deberá ser evaluado conforme se indicó en la terapia con metamizol.^{6,48}

Si en un principio se encontró incremento de ALT y FA, éstas tienden a disminuir conforme se llega a un estado de eutiroidismo con el carbamizol, por lo que en un momento dado pudieran utilizarse como indicadores del tratamiento con el mismo.^{45,48}

Otros medicamentos

Yodo estable:

Su empleo en cantidades abundantes disminuye la síntesis de hormonas tiroideas,^{45,48} (Efecto Wolf-Chaikoff) lo cual puede ser a través de la inhibición de la enzima peroxidasa, catalizando la ionización⁴⁸ con la consiguiente disminución de la liberación de hormonas tiroideas,^{48,51} así como, la reducción en la endocitosis de tiroglobulina.⁴⁸ Sin embargo, produce efectos erráticos, inconsistentes y de corta duración al inducir un estado eutiroides.^{45,48,51} Además de existir un posible sobre almacenamiento de hormonas tiroideas en la tiroides, que posteriormente al ser liberadas agravarían la tirotoxicosis.⁴⁸ Su uso está contraindicado previo a un tratamiento con yodo radioactivo ya que reducen la captación de yodo por parte de la tiroides.^{45,48,51}

Existe la presentación oral como solución saturada de potasio (100 g de yoduro de potasio por 100 mL de solución, obteniendo 38 mg de yodo/gota) o como solución de lugol,^{45,48,51} tiene como desventaja un sabor metálico además de producir una excesiva salivación, vómito en ocasiones y anorexia en algunos gatos.^{45,48,51} Este efecto puede prevenirse al colocar la dosis baja y por poco tiempo,⁴⁸ en una cápsula de gelatina e inmediatamente administrarse.^{45,48} La solución paraenteral de yoduro de sodio al 10% tiene un contenido de yodo de 85 mg/mL.

El yodo se utiliza a una dosis de 30 a 100 mg/día en una sola dosis o dividida en 10 a 14 días, previa a una cirugía.^{48,51} Puede usarse también junto con propanolol^{45,48} a una dosis de 2.5 mg tres veces al día por 20 días previos a la tiroidectomía, y utilizando una dosis de yodo 21.25 mg tres veces al día a partir del día 10 al día 20,⁴⁵ en especial en pacientes sensibles a medicamentos antitiroideos.⁴⁸

El yodo se puede utilizar previo a una cirugía junto con metamizol y carbamizol una vez que se ha obtenido un estado eutiroideo, ya que tiene la particularidad de reducir de manera notoria la vascularidad y friabilidad de la tiroides.^{48,51}

Una suspensión abrupta de yodo puede exacerbar los signos de hipertiroidismo ya que las glándulas que contienen el yodo escapan de los efectos inhibitorios del medicamento y se produce un incremento en la liberación de hormonas.⁵¹

Ipodato de calcio:

Es un medio de contraste colescistográfico que altera la función de la glándula tiroides en humanos,⁴⁵ parece que inhibe la monoyodinación o yodación periférica de T₄ a T₃,^{45,48,51} la síntesis y secreción de hormonas tiroideas,^{45,51} posiblemente por la liberación de yoduro durante su metabolismo,⁵¹ así como, una posible interferencia en la unión de las hormonas tiroideas a proteínas plasmáticas y receptores celulares.⁴⁵

Se recomienda que durante su utilización se mantenga una evaluación constante de las concentraciones de T₃ y que se procure mantener a éstos dentro de un límite normal.⁵¹

Se ha utilizado de manera experimental en gatos con hipertiroidismo inducido a través de la administración subcutánea de T₄, a una dosis de 15 mg/kg PO

cada 12 horas por 4 semanas, durante ese lapso no se han detectado efectos adversos ni alteraciones hematológicas,^{48,51} se observó una reducción en la concentración sérica de T₃ y en la relación T₃/T₄, así como, ganancia de peso en los gatos tratados comparados con el grupo control,⁴⁸ sin embargo, la T₄ no disminuyó significativamente, parece considerarse su uso únicamente en la preparación del gato a cirugía para un mejor control de los signos o como alternativa en sustitución de los medicamento antitiroideos,^{45,48,51} ya que se ha observado que empieza a perder efectividad a los tres meses de su administración,⁵¹ además aún se tiene poca información sobre el efecto en tiroides⁴⁵ y su obtención se encuentra limitada⁴⁸ a grandes cantidades siendo necesaria su reformulación y presentación en cápsulas de 50-100 mg, puede administrarse cada 24 ó 12 horas.⁵¹

Su estudio pudiera tener pocas probabilidades de continuar, a pesar de los resultados que se han obtenido.^{45,48}

Agentes bloqueadores β -adrenérgicos

Propranolol:

El Propranolol es un agente bloqueador beta₁ y beta₂ adrenérgico,^{48,51} que inhibe la conversión periférica de T₄ a T₃ de manera indirecta en humanos y gatos,⁴⁵ se utiliza en el tratamiento sintomático del hipertiroidismo, es decir en el control de taquicardia, hipertensión, polipnea, hiperexcitabilidad y arritmias cardiacas.^{6,48,51} Puede utilizarse junto con medicamentos antitiroideos⁵¹ como el metamizol, carbamizol, ipodato de calcio y el yodo estable a una dosis de 2.5 a 5 mg cada 8 a 12 h durante 3 a 14 días previo a una cirugía,^{48,51} ya que además produce disminución en la vascularidad de la tiroides, y por lo tanto, la disminución de hemorragias durante la cirugía,^{48,51} esto es cuando se requiere un control rápido de los signos clínicos.^{45,48} Algunos gatos pueden requerir de una dosis de 5 mg cada 8 h para un mejor control de los signos clínicos.⁴⁸ El hipertiroidismo puede alterar la farmacocinética del propranolol, por lo tanto, la dosis deberá ajustarse conforme a la respuesta cardiaca.⁴⁵ Puede utilizarse 0.1 mg intravenoso durante una tiroidectomía en caso de que se presenten arritmias ventriculares con el fin de restaurar el ritmo sinusal normal.^{48,51} Está contraindicado su uso en gatos con asma o con insuficiencia cardiaca.^{45,48,51}

Puede utilizarse antes de un tratamiento con yodo radioactivo, en especial en gatos que se encuentran en espera^{45,48} o en la mejoría de los signos clínicos posteriores a este tratamiento en el tiempo en que se logra un estado eutiroideo.⁵¹

Atenolol:

El atenolol es un bloqueador beta₁ adrenérgico, más efectivo que el propranolol,^{45,48,51} ya que reduce la frecuencia de la presentación de signos adversos, es más seguro en enfermedades broncoconstrictivas; como el asma. Su actividad dura un mayor tiempo y puede administrarse una vez al día^{45,48,51} a una dosis de 6.25 a 12 mg por gato PO.^{45,51}

Tanto el propranolol como el atenolol deberán usarse con precaución en gatos con bradicardia, baja contractibilidad cardiaca, insuficiencia renal y hepática y en pacientes diabéticos porque causan hipoglucemia o hiperglucemia.

Tiroidectomía quirúrgica

La tiroidectomía es considerada como una opción efectiva y exitosa en el tratamiento del hipertiroidismo felino.^{10,45,48} Previamente a la cirugía se recomienda la utilización de metamizol^{10,44,47,48} o carbamazol durante 2 a 4 semanas^{10,44,47} con el fin de establecer un estado eutiroideo,^{10,44} así como, una evaluación de la función,⁵¹ con el fin de reducir los riesgos anestésicos y quirúrgicos,¹⁰ para lo cual puede tomar 1 a 3 meses^{6,51} hasta abatir los signos clínicos de hipertiroidismo, observar ganancia de peso y en general mejoría del paciente.⁵¹ Puede utilizarse propranolol a una dosis de 2.5 – 5 mg PO tid, por 7 a 14 días antes de la cirugía con el fin de controlar la hipertensión, la hiperexcitabilidad, taquicardias, arritmias supraventriculares y otras alteraciones cardiacas,^{47,51} teniendo especial cuidado en casos de insuficiencia cardiaca congestiva.⁴⁷ También se recomienda realizar pruebas de laboratorio y la determinación de T₄, así como, estudios prequirúrgicos por imagen de la tiroides si está disponible y accesible este método,^{44,48,51} o la utilización de ultrasonido de alta resolución,⁴⁵ dado que pueden ser de utilidad en la decisión

de realizar tiroidectomía unilateral o bilateral, pues ocasionalmente a pesar de ser un caso bilateral uno de los lóbulos puede tener apariencia casi normal (15%), con la consiguiente probabilidad de recurrencia de la enfermedad, de dejarse intacto,^{45,48} razón por la cual algunos cirujanos deciden realizar tiroidectomía bilateral.⁴⁵ Se debe prever un posible hipoparatiroidismo que resulta en hipocalcemia posoperatoria,^{6,45} aunque sólo una glándula paratiroides es suficiente para mantener la eucalcemia ⁴⁵, es por ello que se conserva una junto con su vascularización durante la cirugía.⁴⁷

Contraindicaciones:^{6,47}

- Un alto riesgo anestésico inaceptable.
- Función renal comprometida.
- Una probabilidad elevada de presentar hipocalcemia.
- Presencia de tejido ectópico en tórax.
- Sospecha de adenocarcinoma tiroideo con metástasis.

Anestesia:

No se recomienda el uso de atropina por su inducción de arritmias y la posibilidad de empeorar una taquicardia preexistente.

Los tiobarbitúricos pueden utilizarse por su efecto antitiroideo pero con precaución ya que inducen arritmias, además se debe considerar el estado de emaciación al determinar la dosis a utilizar.

La ketamina puede utilizarse en combinación con acepromacina y diazepam para la inducción de la anestesia, sin embargo, la ketamina causa estimulación simpática y liberación de catecolaminas.

El isoflurane es el anestésico de elección debido a sus efectos mínimos sobre el sistema cardiovascular, además de permitir una rápida inducción y recuperación.⁵²

El Halotano puede ser utilizado, pero la probabilidad de producir arritmias es mayor.⁴⁷

Técnicas quirúrgicas:

Las técnicas quirúrgicas que se utilizan para realizar una tiroidectomía son:

- Intracapsular.
- Extracapsular.
- Intracapsular modificada.
- Extracapsular modificada.
- Tiroidectomía bilateral organizacional.

El aspecto normal de la glándula tiroidea es plano, suave y de color semejante al salmón, mientras que un adenocarcinoma tiroideo se encuentra ligeramente alargado, con nodulaciones o con quistes, de un color que va del amarillo a un rojizo café.^{6,47}

Las glándulas paratiroides externas se localizan hacia el borde craneal de cada lóbulo tiroideo, son ovals y de un color de rosa a blanco.⁴⁷

En la técnica intracapsular la cápsula tiroidea se incide y el parénquima tiroideo se separa de la cápsula, la glándula paratiroidea externa y su vasculatura se conservan con la cápsula tiroidea, con el fin de disminuir la probabilidad de presentar hipoparatiroidismo,^{47,51} sin embargo, algo de parénquima tiroideo puede quedar adherido a la cápsula con lo cual se corre el riesgo de recurrencia del hipertiroidismo (8%).^{47,51} En la técnica intracapsular modificada puede disminuir este riesgo porque la mayor parte de la cápsula es disecada una vez que se ha retirado la tiroides.⁴⁷

En la técnica extracapsular la glándula paratiroides es separada de la tiroides, la cual después es retirada con toda la cápsula, la desventaja de esta técnica es el riesgo mayor de presentar hipoparatiroidismo.⁴⁷

El método extracapsular modificado es considerado el más eficaz, para la disección del tejido afectado,^{10,47} en el cual la cápsula tiroidea inmediata, adyacente a la glándula paratiroidea externa, es incidida y unida a la paratiroides con el fin de conservar su irrigación sanguínea, después, la tiroides y el resto de la cápsula son disecadas sin tejido circundante y removidas. Esta técnica disminuye la incidencia de hipoparatiroidismo grave y la recurrencia de hipertiroidismo.⁴⁷

Puede ser que el método intracapsular modificado ofrezca mayores probabilidades de evitar la disección de las glándulas paratiroides.⁶ Sin embargo, hoy en día ambas técnicas modificadas se consideran adecuadas.⁴⁵

Tiroidectomía bilateral organizacional

También existe la posibilidad de realizar tiroparatiroidectomía completa con autotransplante de paratiroides en la cual no se ha visto una reducción de hipocalcemia posoperatoria⁴⁵ y aún con esta técnica no se puede prevenir la hipocalcemia aguda.⁵¹

Complicaciones postoperatorias:

Después de la tiroidectomía unilateral se puede encontrar T₄ casi a la normalidad en los 2 a 4 meses posquirúrgicos, después de los cuales se puede evaluar cada 2 meses, rara vez es necesario la suplementación con hormonas tiroideas, ya que la tiroides atrofiada comienza su actividad normal dentro de 1-3 meses.^{44,47} Mientras que la suplementación si puede ser necesaria después de una tiroidectomía bilateral ya que la T₄ se encuentran por debajo de los niveles normales,¹⁰ esto por lo general, es necesario sólo dentro de los 2-3 meses posquirúrgicos ya que las hormonas tiroideas tienden a estabilizarse.^{10,44} Es por ello que está indicado evaluar constantemente T₄ y suspender la suplementación en ese momento.⁴⁴

Una vez que se han alcanzado valores de T₄ dentro de los rangos de referencia en las evaluaciones posteriores a la tiroidectomía, se podrán seguir realizando cada 6 meses en la vigilancia de la recurrencia de hipertiroidismo,^{44,45} lo cual pudiera ocurrir en meses o en años.⁶

Las principales complicaciones que han sido observadas son hemorragias, arritmias, síndrome de Horner, parálisis laríngea por daño al nervio laríngeo recurrente, cambio de voz o estridor, hipotiroidismo, hipoparatiroidismo con hipocalcemia posoperatoria que es la principal complicación, sólo después de la tiroidectomía bilateral.^{10,44,47,51} Este hipoparatiroidismo puede ser temporal o permanente por lo que después de una terapia de 1-3 semanas puede suspenderse la medicación y verificar si la hipocalcemia recurre, de ser así se restituirá el tratamiento.⁴⁷

La hipocalcemia se presenta en caso de daño,^{10,44,48} desvascularización o disección errónea de las glándulas paratiroides^{45,48} y puede presentarse en los primeros 7 días posquirúrgicos.^{6,44,47,51} Los signos son letargia, anorexia, renuencia a moverse, contracciones en cara, en especial en las orejas, calambres o dolores musculares, tetania y convulsiones.^{6,47,51} Por lo que es necesario llevar vigilancia constante de la calcemia, cada día, durante los primeros 7 días hasta su completa normalización.^{6,44,47,51} Una hipocalcemia moderada 1.62 – 1.87 mmol/L es común después de una tiroidectomía bilateral, la cual no necesita tratamiento al menos que se presenten signos clínicos,⁴⁷ si se tienen valores por debajo de 1.62 mmol/L se recomienda tratar al gato aún si se encuentra sin signos.⁵¹

Una hipocalcemia aguda puede tratarse con 5 a 15 mg/kg de gluconato de calcio al 10% por vía intravenosa lentamente y a efecto,^{47,51} de preferencia se debe llevar un monitoreo electrocardiográfico y en caso de que se presente bradicardia, contracciones ventriculares prematuras, intervalos Q-T cortos o bradiarritmias, se debe suspender la administración de calcio.⁵¹ Una vez estabilizado el paciente se puede continuar con una infusión de 6 a 8 mL de gluconato de calcio al 10% en 100 mL de solución salina en un periodo de 1 a 12 horas, hasta que el paciente tolere la administración oral de calcio y vitamina D,^{47,51} cuyo tiempo de efecto comienza a las 24-96 horas, por eso se puede administrar gluconato de calcio vía subcutánea, diluido en un mismo volumen de solución salina a una dosis de 5-15 mg/kg cada 6-8 horas, para mantener el nivel de calcio en 1.9-2.24 mmol/L, el cual se evalúa cada 48 horas, una vez estable se suspende la administración S.C por varios días.⁵¹

En caso de que se realice la escisión de las cuatro glándulas paratiroides y que no se haya realizado nuevamente su inserción dentro del músculo esternotiroideo para su posible revascularización,^{6,45} así como, en caso en que se presente una hipocalcemia severa, (<1.74 mmol/L y calcio ionizado <0.8 mmol/L) se deberá comenzar terapia de suplementación con calcio y vitamina D.^{6,47} La suplementación de calcio puede ser con carbonato de calcio o lactato de calcio de 0.5 a 3 g/día en dosis divididas,⁴⁷ mientras que el dihidrotaquisterol (Roxane, Laboratories Inc; Columbus, Ohio) se administra

0.02 - 0.03 mg/kg cada 24 horas durante 3 días y luego se reduce a 0.01 - 0.02 mg/kg cada 24 - 48 horas.^{6,47}

La terapia de mantenimiento tiene como objetivo estabilizar la calcemia en valores bajos de referencia, lo cual pudiera ayudar a estimular tejido remanente de paratiroides y recuperar su función, también evita agravar una posible insuficiencia renal oculta.

La suplementación de calcio se administra en dosis de 25 a 50 mg/kg/día, las tabletas antiácido pueden molerse una o dos y dividirse en 3-4 dosis diarias, lo cual parece ser suficiente. Por lo general sólo es necesario suplementar calcio durante pocas semanas ya que una vez que el gato coma regularmente, el aporte dietético será suficiente.⁵¹

En la suplementación de vitamina D que se ha informado como ideal es el calcitriol (Rocaltrol ®, Roche laboratories) a 0.25 µg cápsulas PO cada 48 horas. El calcitriol tiene la ventaja de tener un efecto rápido y de corto tiempo, su toxicidad como la hipercalcemia puede resolverse fácilmente en comparación con otras fuentes de vitaminas, ya que su actividad es por 2 a 14 días, comparada con el dihidrotaquisterol que es de 7 a 21 días.

Después de 2-3 semanas de terapia muchos pacientes hipocalcémicos recuperan la homeostasis cálcica, por lo que puede suspenderse la administración de vitamina D, continuando evaluaciones de la calcemia en las próximas semanas, en caso de que se volviera a presentar hipocalcemia.⁵¹

El hipotiroidismo, aunque es poco común, puede presentarse después de una tiroidectomía bilateral,^{6,10,51} sin embargo, se ha visto que sólo los gatos que desarrollan signos clínicos de hipotiroidismo (letargia, aumento de peso sin polifagia y dermatopatías)^{6,10,47,51} junto con disminución de T₄,¹⁰ requerirán de tratamiento prolongado con tiroxina (0.1-0.2 mg/día) con el fin de mantener la T₄ en el límite inferior normal o sin signos clínicos.^{6,47,51} Para ello se recomienda disminuir gradualmente la dosis y suspender en 1 a 3 meses con el fin de determinar si es necesario continuar el tratamiento.⁶ Se piensa que los gatos que mantienen una concentración baja o normal de T₄ sin presentar signos clínicos, compensan con cambios en el metabolismo de T₃, lo cual necesita de mayor investigación ya que hasta el momento no se ha comprobado.⁵¹

La recurrencia de hipertiroidismo después de una tiroidectomía es poco frecuente (5 - 11%), pero puede ocurrir después de 8 a 63 meses, debido a tejido ectópico, tejido enfermo sin eliminar o cambio de tejido normal a adenomatoso.⁴⁷

Tratamiento con yodo radioactivo

La utilización de yodo radioactivo, ¹³¹I con una vida media de 8 días,^{6,47,48,51} es una opción segura, simple, efectiva y de buenos resultados^{10,44,45,48,51} en el tratamiento de hipertiroidismo, principalmente en aquellos gatos sin complicaciones,⁴⁴ de lo contrario será necesario la estabilización del paciente antes de este tratamiento.⁴⁸ Es el tratamiento de elección en casos de hipertiroidismo bilateral, una hiperplasia marcada de lóbulos tiroideos,⁶ tejido ectópico afectado o adenocarcinoma tiroideo inaccesible, neoplasias tiroideas intratorácicas o casos de metástasis.^{6,47}

El ¹³¹I antes era inyectado como bolo por vía intravenosa; ahora se prefiere la vía subcutánea por ser más fácil de aplicar, menos estresante para el paciente y más segura para el personal.^{6,45,47,51} El ¹³¹I se concentra en la tiroides,^{6,47,48} desde donde emite partículas β y radiación γ ^{45,47,51} que destruyen las células foliculares adyacentes^{6,47} o tejido tiroideo hiperfuncional,⁴⁸ el grado de destrucción es dosis dependiente.⁴⁷

El tejido normal tiroideo no capta al ¹³¹I,^{47,51} ni causa daño radiológico a las estructuras adyacentes,^{6,51} ya que las partículas β , con mayor efecto terapéutico, se esparcen o penetran en los tejidos con un rango efectivo de 0.5 mm, una distancia máxima de 2 - 3 mm, con una longitud promedio de 300-400 μm .^{45,51} Por lo tanto, el tejido normal tiroideo atrofiado, glándulas paratiroides, así como, otras estructuras cervicales son protegidas de la destrucción.^{48,51} Otra ventaja es que no presenta hipocalcemia ni hipotiroidismo permanente a excepción de tratamientos con dosis elevadas de yodo radiactivo en casos de adenocarcinoma tiroideo.⁵¹

El yodo radiactivo se administra a una dosis de 2 a 6 mCi por gato, siguiendo los criterios de la cantidad de tejido tiroideo anormal, la concentración de T₄ y la severidad de los signos clínicos.⁵¹ Una sola dosis de yodo radiactivo (39-222 MBq)⁶ es curativa en un 90 - 95%,^{44,45,48} presentando

un estado eutiroideo en la primera semana o en los 3-6 meses siguientes,^{6,45,51} el 5-10% de casos que continúan con hipertiroidismo pueden tratarse con éxito.⁴⁴

Sólo un 2 a 15% de los casos llegan a requerir una segunda dosis con ¹³¹I obteniendo una respuesta favorable.^{6,47,51}

Este tratamiento no requiere anestesia ni medicación y tiene menos complicaciones.^{10,47} La presentación de hipotiroidismo es rara (2%).^{6,44} De presentarse signos clínicos de hipotiroidismo esto puede ocurrir a los 2-4 meses después del tratamiento.⁵¹

La T₄ disminuye dentro de los primeros 3 a 6 días, mientras que en el 70% de los casos es normal,⁴⁷ y deben evaluarse después de finalizado el tratamiento a los 2-3 meses, junto con creatinina y urea,^{48,51} para una evolución de seguimiento de T₄ puede hacerse cada 6 meses.⁴⁴

Este tratamiento debe apegarse a las regulaciones de protección contra la radiación,^{10,45,51} requiere de hospitalización de 8 a 30 días, no es disponible en todas partes,^{6,10,48,51} se considera costoso¹⁰ pues es similar a una tiroidectomía quirúrgica.⁴⁸ Por lo tanto, las principales desventajas de este tratamiento es su poca disponibilidad y los periodos prolongados de hospitalización, ya que el gato debe ser aislado de 2 a 5 semanas después del tratamiento debido a la vida media del yodo radiactivo y las regulaciones de protección contra la radiación.^{47,51} Además de las indicaciones al propietario que debe seguir en casa, como mantener al gato dentro de casa, limitar el contacto con el gato de 10 a 30 minutos por persona y realizar un adecuado desecho de las heces y orina del gato. Todo conforme a las normas de protección contra la radiación.⁵¹ La recurrencia del hipertiroidismo es de 2% dentro de los primeros seis años después del tratamiento.⁶

Inyección percutánea de etanol por ultrasonido

El etanol percutáneo o la instilación de etanol al 96%⁵¹ es de reciente aparición en el tratamiento de hipertiroidismo,^{45,47,51} del cual se han hecho varios estudios con el fin de verificar su viabilidad y eficacia y no se ha observado ningún caso de hipocalcemia.⁵¹ El etanol induce la necrosis de la tiroides y con el tiempo se logra un estado eutiroideo.^{45,47,51} En casos

unilaterales se realiza una sola inyección,^{45,51} comparando con la tiroidectomía presenta mínimos efectos contralaterales,⁵¹ mientras que en casos bilaterales se realizan inyecciones que pueden ser múltiples.^{45,51} en donde se observan más complicaciones.⁵¹ Si se dispone de instalaciones para realizar medicina nuclear se recomienda realizar una búsqueda de tejido tiroideo ectópico y disminuir los riesgos de recurrencia de hipertiroidismo, lo cual también puede ocurrir con una mala instilación al dejar tejido afectado, al igual que en la tiroidectomía intracapsular.⁵¹ La inyecciones se realizan con guía por ultrasonido bajo anestesia general y se aplican directamente sobre el tejido afectado.^{45,51} Se necesita de habilidad en el uso del ultrasonido para evitar daño a los tejidos y realizar una adecuada ejecución.⁵¹

Entre sus principales desventajas se encuentra la alta incidencia de complicaciones como son; disfonía transitoria, síndrome de Horner, obstrucción y parálisis laringea,^{45,51} que al parecer son transitorios pues se resuelven en un tiempo de 4 a 8 semanas después de la última inyección. Sin embargo, existe también el desconocimiento del tiempo de permanencia en estado eutiroideo de los gatos, ya que hasta el momento el tiempo de seguimiento ha sido corto.⁵¹

Complicaciones en el tratamiento de hipertiroidismo felino

Una de las principales complicaciones en el tratamiento del hipertiroidismo es el descubrimiento de una enfermedad renal preexistente. Esto se debe a que el estado hipertiroideo aumenta la tasa de filtrado glomerular, el flujo sanguíneo a riñones, la posdescarga cardíaca y la presión arterial, lo que produce aumento en la función renal que oculta la verdadera condición de los riñones. Además la pobre condición corporal y la pérdida de masa muscular produce falsa eucreatininemia, que aumenta cuando se mejora esta condición, mientras que con la urea sucede lo contrario, pues aumenta debido a la polifagia y a la elevación del catabolismo proteico. La densidad urinaria también puede estar aparentemente disminuida por el efecto diurético de las hormonas tiroideas y por cambios en la concentración medular renal por alteraciones en el flujo sanguíneo renal debido a la tirotoxicosis.

Por lo tanto, un tratamiento exitoso de hipertiroidismo en el que se consiga un estado eutiroideo, resulta en disminución de la tasa de filtrado glomerular originando hiperazotemia en algunos gatos, lo que se considera más que un efecto nefrotóxico terapéutico, un descubrimiento del verdadero estado renal. Por lo que se recomienda buscar un balance entre un estado "aceptable" hipertiroidico y un nivel "aceptable" de hiperazotemia, que permita un cambio gradual en la hemodinámica renal, como puede ser un tratamiento inicial a dosis bajas de medicamentos antitiroideos o de ^{131}I , que disminuyen gradualmente la concentración sérica de T_4 .⁵¹

Hipertiroidismo felino
Casos clínicos (n=10)
Hallazgos más relevantes

Cuadro 12. Razas de gatos afectadas por hipertiroidismo felino

Raza	Número	Porcentaje
Doméstico americano de pelo corto	8	80%
Ruso azul	1	10%
Sin raza	1	10%

Edad

Rango de edad: de los 6 a los 17 años de edad.

Promedio: 13.2 años

Cuadro 13. Porcentaje en relación con el sexo de gatos afectados por hipertiroidismo felino.

Sexo	Número	Porcentaje
Macho	5	50%
Hembra	5	50%

Cuadro 14. Datos del examen físico en gatos afectados por hipertiroidismo felino.

Signo clínico	Número	Porcentaje
Soplo cardiaco	5	50%
Nódulo tiroideo palpable	4	40%
Pérdida de peso	3	30%
Pelaje descuidado	3	30%
Taquicardia	2	20%
Poliuria/Polidipsia	1	10%
Diarrea	1	10%
Letargia	1	10%
Deshidratado / caquexia	1	10%
Ritmo de galope	1	10%

Cuadro 15. Evaluaciones de laboratorio: anomalías hematológicas, bioquímicas y urinarias de gatos afectados por hipertiroidismo felino.

Prueba	Anormalidad	Número	Porcentaje
Hemograma	Ligera linfopenia $<1.092 (1.5-7.0) \times 10^9/L$	2	20%
	Otros:		
	<ul style="list-style-type: none"> • Trombocitosis 974(300-800)$\times 10^9/L$ • Trombocitopenia 173(300-800) $\times 10^9/L$ 	1	10%
		1	10%
Bioquímica	Aumento de ALT $>93 (26-84) U/L$	4	40%
	Aumento de FA $>131(20-109)U/L$	2	20%
	Hiperazotemia <ul style="list-style-type: none"> • Urea $>13.57 (6.8-11.78) \text{ mmol/L}$ • Creatinina $>194.48 (70.7-159.1) \mu\text{mol/L}$ 	2	20%
Urianálisis	Densidad urinaria (> 1.035)	3	30%
	Proteinuria	2	20%
	Infección / inflamación	1	10%

Cuadro 16. Evaluaciones de gabinete: datos de las radiografías, del ecocardiograma y electrocardiograma de gatos afectados por hipertiroidismo felino.

	Datos	Número	Porcentaje
Radiografías	Cardiomegalia de leve a grave	4	40%
	Cardiomiopatía	1	10%
	Micronefropatía	1	10%
	Otros:		
	<ul style="list-style-type: none"> • Espondilosis • Disminución en el tamaño de las venas pulmonares • Microhepatía 	2 1 1	20% 10% 10%
Ecocardiograma	Hipertrofia del ventrículo izquierdo y del septo interventricular	1	10%
	Aumento en el diámetro del atrio izquierdo	1	10%
Electrocardiograma	Taquicardia sinusal	1	10%
	Contracciones atriales y ventriculares prematuras	1	10%
	Otro: <ul style="list-style-type: none"> • Cardiomiopatía hipertrófica secundaria moderada 	1	10%
Imagen de tiroides por captación de radioisótopo (Tecnecio, ^{99m}Tc)	Hipertiroidismo benigno bilateral	3	30%
	Hipertiroidismo unilateral benigno	1	10%
Tomografía computarizada	Posible neoplasia de aproximadamente 1 cm de diámetro en el hemisferio derecho del cerebro	1	10%

Cuadro 17. Resultados de la evaluación específica en gatos afectados por hipertiroidismo felino.

Determinación de T₄ total (10.3– 51.5 nmol/L)	Determinación de T₄ libre (12.09 – 36.16 pmol/L)
1. -	1. 198.19
2. 52.76	2. -
3. 117.17	3. 209.78
4. 176.19	
5. 102.96	
6. 106.82	
7. 119.30	
8. 55.97	

Cuadro 18. Diagnóstico y tratamiento de gatos afectados por hipertiroidismo felino.

Diagnóstico	Tratamiento
Hipertiroidismo unilateral benigno: 2 casos (20%)	Yodo radioactivo ¹³¹I: 7 casos (70%) + Atenolol: 2 casos (20%)
Hipertiroidismo bilateral benigno: 5 casos (40%)	Metamizol Calcitrol
Hipertiroidismo e insuficiencia renal: 1 caso (10%)	Yodo radioactivo (¹³¹ I) + tratamiento de actual insuficiencia renal
Previo diagnóstico de hipertiroidismo con tratamiento exitoso: 1 caso (10%)	Pentobarbital (15 mg)
No concluyente: 1 caso (10%) Diagnóstico abierto por convulsiones	

Nota: si desea consultar el resumen de cada una de los expedientes puede solicitarlo al correo electrónico de Silvia Rocío Mejía Mauries: smmauries@yahoo.es

Literatura citada

1. Chastain, C.B.: Hair chewing associated with suspected hyperadrenocorticism in a dog. *J Am Vet Med Assoc.* 1978;172:573-574
2. Rijnberk, A., der Kinderen, P.J. and Thijssen, J.H.: Spontaneous hyperadrenocorticism in the dog. *J Endocrinol.* 1968;41:397-406.
3. Behend, E.N. and Kempainen, R.J.: Diagnosis of canine hyperadrenocorticism. *Vet Clin North Am Small Anim Pract* 2001; 31(5): 985-1003.
4. Feldman, E.C. and Nelson, R.W.: Comparative aspects of Cushing's syndrome in dogs and cats. *Endocrinol Metab Clin North Am.* 1994; (3):671-91.
5. Feldman, E.C. and Nelson, R.W.: Endocrinología y reproducción en perros y gatos. 2ed. McGraw-Hill Interamericana. México, 2000.
6. Nelson, R.W. y Couto, C.G.: Small Animal Internal Medicine. Mosby, Inc. United States of America, 1998.
7. Thuroczy, J., Balogh, L., Huszenicza, G., Janoki, GA., Kulczar, M.: Diagnosis of hiperadrenocorticism in dogs as compared to human diagnostic methods: a review. *Acta Vet Hung*, 1998; 46(2): 157-73
8. Peterson, M.E.: Medical treatment of canine pituitary-dependent hyperadrenocorticism (Cushing's disease). *Vet Clin North Am Small Anim Pract* 2001; 31(5): 1015-1014.
9. Kintzer, P.P. and Peterson, ME.: Diagnosis and management of canine cortisol-secreting adrenal tumors. *Vet Clin North Am Small Anim Pract* 1997; 27(2): 299-307.
10. Richard, S.J. y Sherding, R.G.: Manual Clínico de Pequeñas Especies. Volumen 1. McGraw-Hill Interamericana. México, 1996.

11. Nothelfer, H.B. and Weinhold, K.: Formal pathogenesis, average age and breed distribution in the comparison of 61 Lysodren-treated cases of canine hyperadrenocorticism which were dissected in the years 1975 to 1991 at the Institute for Veterinary Pathology of the Free University of Berlin. *Berl Munch Tierarztl Wochenschr.* 1992, 105(9):305-11.
12. Ling, G.V., Stabenfeldt, G.H., Comer, K.M., Gribble, D.H., Schechter, R.D.: Canine hyperadrenocorticism: pretreatment clinical and laboratory evaluation of 117 cases. *J Am Vet Med Assoc.* 1979, 174(11):1211-1215.
13. Bush, B.M.: Interpretación de los análisis de laboratorio para clínicos de pequeños animales. Blackwell Science Ltd. España, 1999.
14. Widmer, W.R. y Guptill, L.: Imaging techniques for facilitating diagnosis of hyperadrenocorticism in dogs and cats. *JAVMA*, 1995, 206 (12): 1857-1864.
15. Schwarz, T., Stork, C.K., Mellor, D. and Sullivan, M.: Osteopenia and other radiographic signs in canine hyperadrenocorticism. *J Small Anim Pract.* 2000; 41(11): 491-5.
16. Gould, S.M., Baines, E.A., Mannion, P.A., Evans, H., Herrtage, M.E.: Use of endogenous ACTH concentration and adrenal ultrasonography to distinguish the cause of canine hyperadrenocorticism. *J Small Anim Pract.* 2001, 42:113-121.
17. Emms, S.G., Wortman, J.A., Johnston, D.E., Goldschmidt, M.H.: Evaluation of canine hyperadrenocorticism, using computed tomography. *J Am Vet Med Assoc.* 1986; 189:432-439.
18. Van der Vlugt-Meijer, R.H., Voorhout, G. and Meij, B.P.: Imaging of the pituitary gland with pituitary-dependent hyperadrenocorticism. *Mol Cell Endocrinology.* 2002; 197(1-2): 81-7.

19. Nichols, R.: Concurrent illness and complications associated with canine hyperadrenocorticism. *Semin Vet Med Surg (Small Anim)*. 1994; 9:132-136.
20. Jacoby, R.C., Owings, J.T., Ortega, T., Gosselin, R. and Feldman, E.C.: Bioquimical basis for the hypercoagulable state seen in Cushing syndrome: discussion 1006-7. *Arch Surg*. 2001; 136(9): 1003-6.
21. Peterson, M.E., Altszuler, N. and Nichols CE.: Decreased insulin sensitivity and glucose tolerance in spontaneous canine hyperadrenocorticism. *Res Vet Sci*. 1984; 36:177-182.
22. Hess, R.S. and Ward, C.R.: Diabetes mellitus, hyperadrenocorticism, and hypothyroidism in a dog. *J Am Anim Hosp Assoc*. 1998; 34:204-207.
23. Peterson, M.E., Ferguson, D.C., Kintzer, P.P., Drucker, W.D.: Effects of spontaneous hyperadrenocorticism on serum thyroid hormone concentrations in the dog. *Am J Vet Res*. 1984; 45:2034-2038.
24. Ferguson, D.C. and Biery, D.N.: Diabetes insipida and hyperadrenocorticism associated with high plasma adrenocorticotropin concentration and a hypothalamic/pituitary mass in a dog. *J Am Vet Med Assoc*. 1988;193 :835-839.
25. Jensen, A.L., Iversen, L., Koch, J., Hoier, R., Petersen, T.K.: Evaluation of the urinary cortisol: creatinine ratio in the diagnosis of the hyperadrenocorticism in dogs. *J Small Anim Pract*. 1997; 38(3):99-102.
26. Willard, M.D., Tvedten, H. y Turnwald, G.: Small animal clinical diagnosis by laboratory methods. W.B. Saunders Company. United States of America, 1999.
27. Mack, R.E.: Screening tests used in the diagnosis of canine hyperadrenocorticism. *Semin Vet Med Surg (Small Anim)*. 1994; 9:118-122.

28. Dunn, K.J., Herrtage, M.E. and Dunn, J.K.: Use of ACTH stimulation tests to monitor the treatment of canine hyperadrenocorticism. *Vet Rec.* 1995;137:161-165.
29. Desnoyers, M. y Núñez, O.L.: Cambios Sanguíneos en Hiperadrenocorticismo de Perros Geriátricos. 2ª Jornada Internacional de Patología Clínica. Facultad de Medicina Veterinaria y Zootecnia de la UNAM. México, D.F. 2001, 21-25.
30. Kempainen, R.J. and Zenoble, R.D.: Non-dexamethasone-suppressible, pituitary-dependent hyperadrenocorticism in a dog. *J Am Vet Med Assoc.* 1985;187: 276-278.
31. Solter, P.F., Hoffman, W.E., Hungerford, L.L., Peterson, M.E., Dorner, J.L.: Assesment of corticosteroid-induced alkaline phosphatasa isoenzyme as a screening test for hyperadrenocorticism in dogs. *J Am Vet Med Assoc.* 1993; 203(4): 534-8.
32. Padilla, A.S; Núñez, O.L.: Determinación de la Fosfatasa Alcalina Inducida por Esteroides para el Diagnóstico de Hiperadrenocorticismo en Perros. 1er Congreso Internacional y 3er Congreso Nacional de Patología Clínica Veterinaria. Asociación Mexicana de Patólogos Clínicos. México, D.F. 1998:144-147.
33. Jensen, A.L. and Poulsen, J.S.: Preliminary experience with the diagnostic value of the canine corticosteroid-induced alkaline phosphatase isoenzyme in hyperadrenocorticism and diabetes mellitus. *Zentralbl Veterinarmed A.* 1992; 39(5): 342-8
34. Ristic, J.M., Ramsey, I.K., Heath, E.M., Evans, H.J., Herrtage, M.E.: The use of 17-hydroxyprogesterone in the diagnosis of canine hyperadrenocorticism. *J Vet Intern Med.* 2002; 16(4): 433-9.
35. Bruyette, D.S., Ruehl, W.W., Entriken, T., Griffin, D., Darling, L.: Management of canine pituitary-dependent hyperadrenocorticism with L-deprenyl (Anipryl). *Vet Clin North Am Small Anim Pract* 1997,(2): 273-86.

36. Reusch, C.E., Steffen, T. and Hoerauf, A.: The efficacy of L-Deprenyl in dogs with pituitary-dependent hyperadrenocorticism. *J Vet Intern Med.* 1999; 13 (4): 291 – 301.
37. Meij, B.P.: Hypophysectomy as a treatment for canine and feline Cushing's disease. *Vet Clin North Am Small Anim Pract* 2001; 31(5): 1015-41.
38. Meij, B., Voorhout, G. and Rijnberk, A.: Progress in transsphenoidal hypophysectomy for treatment of pituitary-dependent hyperadrenocorticism in dogs and cats. *Mol Cell Endocrinol.* 2002; 197(1-2): 89-96.
39. Scavelli, T.D., Peterson, M.E. and Matthiesen, D.T.: Results of surgical treatment for hyperadrenocorticism caused by adrenocortical neoplasia in the dog: 25 cases (1980-1984). *J Am Vet Med Assoc.* 1986; 189:1360-1364.
40. Neiger, R. y Ramsey I.K.: Trilostane therapy of canine hyperadrenocorticism. Proc, 20th ACVIM. Dallas Texas, USA. 2002. 544 - 545.
41. Neiger, R., Ramsey, I.K., O'Connor, J., et al: Trilostane treatment of 78 dogs with pituitary-dependent hyperadrenocorticism. *Vet Rec.* 2002, 150 (26): 799-804.
42. Perez, A.M., Guerrero, B., Melian, C., Ynaraja, E., Peña, L. : Use of aminoglutethimide in the treatment of pituitary-dependent hyperadrenocorticism in the dog. *J Small Anim Pract.* 2002; 43:104-108.
43. Blackwood, L., Onions, D.E., and Argyle, D.J.: Characterization of the feline thyroglobulin promoter. *Domestic Animal Endocrinology* 20 (2001) 185-201.
44. Kintzer, P.: Diagnosing and Monitoring Thyroid Disease in Small Animal Practice. Proc, 20th ACVIM. Dallas Texas, USA. 2002. 544 -545.

45. Mooney, C.T.: Feline Hyperthyroidism. Diagnostics and Therapeutics. *Vet Clin North Am Small Anim Pract.* 2001; 31(5): 963-980.
46. Peterson, M.E., Randolph J.F. and Mooney, C.T.: Endocrine Diseases. Hypertiroidism. In Sherding R.G (ed): The cat, diseases and clinical management. 2 ed. Vol 2. W.B. Saunders Company,1994. pp. 1416-1457.
47. Salisbury, S.K.: Hyperthyroidism in cats. The Compendium Collection. Feline Medicine and Surgery. In Practice. 1992; 14(5): 172-179.
48. Mooney, C.T.: Update on the Medical Management of Hyperthyroidism. In August JR (ed): Consultations in Feline Internal Medicine, Vol 3. Philadelphia, W.B Saunders, 1997. pp. 155-162.
49. Bruyette, D.S.: Feline Endocrinology Up date. *Vet Clin North Am Small Anim Pract.* 2001;31(5): 1063-1068.
50. Peterson, M.E.: Diagnosis of Occult Hyperthyroidism. In August JR (ed): Consultations in Feline Internal Medicine, Vol 4. Philadelphia, W.B Saunders, 2000. pp. 145-150.
51. Van Vechten, Melinda K.: Complications of Therapy for Hyperthyroidism. In August JR (ed): Consultations in Feline Internal Medicine, Vol 4. Philadelphia, W.B Saúnders, 2000. pp. 151-158.
52. Plotnick, A.N. and Greco, D.S.: Endocrine Hypertension. In August JR (ed): Consultations in Feline Internal Medicine, Vol 3. Philadelphia, W.B Saunders, 1997. pp. 163-168.

Análisis de la información

A través de la revisión de la literatura, así como, del análisis de los hallazgos más relevantes de los casos clínicos compilados de estas endocrinopatías podemos señalar por medio de los siguientes cuadros una comparación entre los datos más relevantes y los citados en la literatura.

Cuadro 19. Análisis de la información entre los datos relevantes de los casos clínicos y la literatura en hiperadrenocorticismos canino

	Concuerda con la literatura	No concuerda con literatura
Presentación	<ul style="list-style-type: none"> • Raza Terrier • Edad promedio 10.7 años 	<ul style="list-style-type: none"> • Mayor presentación en machos
Anamnesis y examen físico	<ul style="list-style-type: none"> • PU/PD • Alopecia • Dermatopatías • Abdomen penduloso • Polifagia 	-
Evaluaciones de laboratorio	<p>Hemograma</p> <ul style="list-style-type: none"> • Neutrofilia • Leucocitosis (20%) <p>Perfil bioquímico</p> <ul style="list-style-type: none"> • Aumento de ALT y FA principalmente • Hipercolesterolemia • Hiperglucemia • Hipoureemia <p>Urianálisis</p> <ul style="list-style-type: none"> • Protenuria • Hipostenuria • Glucosuria 	<p>Hemograma</p> <ul style="list-style-type: none"> • Basofilia • Leucopenia. <p>Perfil bioquímico</p> <ul style="list-style-type: none"> • Hipernatremia • Hiper magnesemia

Evaluaciones de gabinete	Radiografías <ul style="list-style-type: none"> • Definición abdominal • Hepatomegalia Ultrasonido <ul style="list-style-type: none"> • Hiperplasia bilateral adrenal • Hepatomegalia • Masa en adrenal derecha con invasión a vena cava • Mineralización corticomedular bilateral adrenal 	Radiografías <ul style="list-style-type: none"> • Cardiomegalia
---------------------------------	--	---

Continuación del cuadro 19. Análisis de la información entre los datos relevantes de los casos clínicos y la literatura en hiperadrenocorticismo canino.

Observaciones:

- La prueba de estimulación de ACTH es la más común de realizar, junto con la prueba de supresión a dosis baja de dexametasona, contrario a México donde existe mayor facilidad de realizar esta última.
- La presentación de HDH representa el mayor porcentaje de los casos.
- La terapia con mitotane es el tratamiento más utilizado.

Cuadro 20. Análisis de la información entre los datos relevantes de los casos clínicos y la literatura en hipertiroidismo felino.

	Concuerda con la literatura	No concuerda con literatura
Presentación	<ul style="list-style-type: none"> • Edad promedio: 13.2 años • Aunque no existe predilección de raza se observa un mayor porcentaje de la raza Doméstico americano de pelo corto. 	-
Anamnesis y examen físico	<ul style="list-style-type: none"> • Soplo cardíaco • Nódulo tiroideo palpable • Pérdida de peso • Pelaje descuidado • Taquicardia 	-
Evaluaciones de laboratorio	<p>Perfil bioquímico</p> <ul style="list-style-type: none"> • Aumento de ALT • Aumento de FA • Hiperazotemia <p>Urianálisis</p> <ul style="list-style-type: none"> • Densidad urinaria (> 1.035) 	<p>Hemograma</p> <ul style="list-style-type: none"> • Trombocitosis • Trombocitopenia <p>Urianálisis</p> <ul style="list-style-type: none"> • Proteinuria • Infección / inflamación
Evaluaciones de gabinete	<p>Radiografías</p> <ul style="list-style-type: none"> • Cardiomegalia de leve a grave 	

	<p>Ecocardiograma</p> <ul style="list-style-type: none"> • Hipertrofia del ventrículo izquierdo y del septo interventricular • Hiperplasia en diámetro del atrio izquierdo <p>Electrocardiograma</p> <ul style="list-style-type: none"> • Taquicardia sinusal • Contracciones auriculares y ventriculares prematuras <p>Imagen de tiroides por captación de radioisótopo (Tecnecio-99m)</p> <ul style="list-style-type: none"> • Hipertiroidismo benigno bilateral 	
--	--	--

Continuación del cuadro 20. Análisis de la información entre los datos relevantes de los casos clínicos y la literatura en hipertiroidismo felino.

Observaciones:

- Se presentaron todas las principales características en la apariencia general y signos clínicos en diferentes porcentajes.
- Cabe señalar que además de la determinación de las concentraciones de T₄ total y T₄ libre, se utiliza ampliamente la gammagrafía de la tiroides para una diagnóstico definitivo, procedimiento que por el momento no es accesible en nuestro país.
- Existe mayor presentación de hipertiroidismo bilateral.
- El principal tratamiento es la terapia con Yodo radioactivo ¹³¹I, el cual por falta de desarrollo en el campo de la medicina nuclear veterinaria en México no se realiza.