

UNIVERSIDAD DE LA REPÚBLICA

FACULTAD DE VETERINARIA

HIPERADRENOCORTICISMO EN FELINOS

Por

Silvana Fernández



TESIS DE GRADO presentada como uno de los requisitos para obtener el título de **Doctor en Ciencias Veterinarias** (Orientación Medicina Veterinaria)

MODALIDAD Revisión Monográfica

116 TG
Hiperadrenocort
Fernández, Silvana



TESIS aprobada por:

Presidente de Mesa:



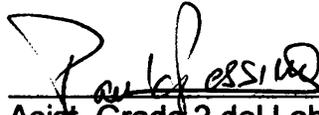
Prof. Titular del Dpto. de Pequeños
Animales.
Dr. Álvaro Hernández.

Segundo Miembro (Tutor):



Prof. Adjunto del Dpto. de Pequeños
Animales.
Dra. Teresa Sala.

Tercer Miembro:

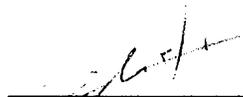


Asist. Grado 2 del Laboratorio de
Técnicas Nucleares
Dra. Paula Pesina

Fecha:

18/12/08

Autor:



Br. Silvana Laura Fernández Larralde

MI TESIS ESTA DEDICADA A:

Mis padres, sin cuyo apoyo nunca podría haber cumplido este sueño de Ser Veterinario.

A Mariana Rivero, una amiga de fierro.

A Teresa Sala por su eterna confianza en mi trabajo,

AGRADECIMIENTOS

- **A los Doctores Albert Lloret, Michael Lorenz, Philip Nicholls, Danielle Gunn-Moore y Ad Rijnberg por compartir generosamente su material e imágenes para la redacción de esta tesis.**
- **A los Doctores Horacio Mariño, Diego Echeverry, Alexandre Duarte, Ronald Echegaray, Federico Sisti.**
- **Al personal de Hemeroteca, simplemente geniales.**
- **A todos los amigos que he conocido gracias a esta hermosa profesión y de una forma u otra contribuyeron y contribuyen a lograr mis objetivos.**

TABLA DE CONTENIDO

PÁGINA DE APROBACIÓN.....	II
AGRADECIMIENTOS.....	III
LISTA DE CUADROS Y FIGURAS.....	VI
1. RESUMEN (SUMMARY).....	1
2. INTRODUCCIÓN.....	2
3. FUNCIÓN ADRENAL NORMAL.....	3
3.1. CONCEPTOS ANÁTOMO-FISIOLÓGICOS.....	3
3.1.1. <u>Anatomía e histología adrenal</u>	3
3.1.2. <u>Metabolismo del cortisol</u>	4
3.1.3. <u>Acciones del cortisol</u>	5
3.1.4. <u>Regulación de la síntesis de cortisol: Eje hipotálamo-hipófisis-adrenal</u> ...5	
4. HIPERADRENOCORTICISMO FELINO.....	7
4.1. CONCEPTOS.....	7
4.1.1. <u>Síndrome de Cushing</u>	7
4.1.2. <u>Enfermedad de Cushing</u>	7
4.2. EPIDEMIOLOGÍA.....	7
4.2.1. <u>Hiperadrenocorticismo espontáneo</u>	7
4.2.2. <u>Hiperadrenocorticismo iatrogénico</u>	7
4.3. ETIOPATOGENIA.....	8
4.3.1. <u>Hiperadrenocorticismo dependiente de la hipófisis</u>	8
4.3.2. <u>Tumor adrenocortical funcionante</u>	8
4.3.3. <u>Hiperadrenocorticismo iatrógeno</u>	8
4.4. ALTERACIONES CLÍNICAS.....	9
4.4.1. <u>Historia y Signos Clínicos</u>	9
4.4.2. <u>Etiopatogenia de las alteraciones clínicas</u>	9
4.4.2.1. <u>Polidipsia y Poliuria</u>	9
4.4.2.2. <u>Pérdida Ponderal</u>	10
4.4.2.3. <u>Debilidad. Abdomen penduloso. Magullamiento</u>	10
4.4.2.4. <u>Anormalidades dermatológicas</u>	10
4.5. DIAGNÓSTICO DEL HIPERADRENOCORTICISMO FELINO.....	12
4.5.1. <u>Patología Clínica</u>	12
4.5.1.1. <u>Hemograma completo</u>	12
4.5.1.2. <u>Enzimas hepáticas</u>	12
4.5.1.3. <u>Colesterolemia y Glicemia</u>	12
4.5.1.4. <u>Uremia, Creatininemia y Densidad Urinaria</u>	12
4.5.2. <u>Estudios endócrinos selectivos</u>	13
4.5.2.1. <u>Rango Cortisol/Creatinina en orina</u>	13
4.5.2.2. <u>Prueba de estimulación con ACTH</u>	13

4.5.2.3. Prueba de supresión con dexametasona en dosis bajas.....	14
4.5.3. <u>Estudios para discriminar entre HDH y TAF</u>	14
4.5.3.1. Prueba de supresión de dexametasona en dosis altas.....	14
4.5.3.2. Determinación de ACTH endógena.....	15
4.5.4. <u>Imagenología</u>	15
4.5.4.1. Radiología Abdominal.....	15
4.5.4.2. Ultrasonografía Abdominal.....	16
4.5.4.3. Tomografía computada y Resonancia Magnética.....	16
4.6. <u>TRATAMIENTO</u>	16
4.6.1. <u>Tratamiento medicamentoso</u>	16
4.6.1.1. op-DDD (Mitotano).....	16
4.6.1.2 Metirapona.....	17
4.6.1.3 Trilostano.....	18
4.6.1.4. Ketoconazol.....	18
4.6.2. <u>Terapia Radiante</u>	18
4.6.3. <u>Tratamiento quirúrgico</u>	18
4.6.3.1. Hipofisectomía transesfenoidal.....	18
4.6.3.2. Adrenalectomía.....	19
5. <u>DISCUSIÓN Y CONCLUSIONES</u>	20
6. <u>REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS</u>	22

TABLA DE FIGURAS

Figura 1. Corte histológico de la glándula adrenal.....	4
Figura 2. Regulación y metabolismo de la secreción de cortisol.....	6
Figura 3. Abdomen “penduloso”.....	11
Figura 4. Desgarro cutáneo en felinos que padecen hiperadrenocorticismo...	11
Figura 5. Zonas de alopecia y piel delgada en un felino que padece Hiperadrenocorticismo y diabetes mellitus.....	11

1. RESUMEN

191

El hiperadrenocorticismo no se presenta con frecuencia en el felino, existiendo menos de 100 casos reportados hasta el presente. En esta especie, al igual que en el canino, está dado por un exceso en la producción de glucocorticoides. El origen de la enfermedad puede deberse a patologías dependientes de la glándula pituitaria (HDH) o tumores adrenales primarios (TAF). El hiperadrenocorticismo iatrogénico es muy raro en gatos, debido a que el felino ha mostrado una gran resistencia al uso de glucocorticoides exógenos. En el 80% de los felinos la patología se origina a partir de un tumor pituitario secretante de corticotropina (ACTH) y el 20% restante de un tumor adrenocortical funcionante (TAF).

Tanto el diagnóstico como el tratamiento de esta enfermedad representa un desafío para el clínico. Los métodos diagnósticos son onerosos y no han resultado tan fidedignos como en la especie canina. De la misma manera el tratamiento médico no ha demostrado ser eficaz en un porcentaje significativo de pacientes. El tratamiento quirúrgico es una alternativa válida siempre que se logre controlar previamente los trastornos metabólicos producidos por la enfermedad.

1. SUMMARY

Fewer than 100 cases have been reported worldwide , making hyperadrenocorticism in the cat a rare disease. As in dogs, is caused by an excessive production of glucocorticoids originated by a pituitary disorder or adrenocortical secreting tumor. Iatrogenic hyperadrenocorticism is extremely rare in cats because they have shown a great resistance to exogenous administration of corticoids. About 80% of cats have pituitary dependent hyperadrenocorticism and 20% an adrenocortical tumor.

Diagnosing and treating this disease have been a clinical challenge, as diagnostic tests are expensive and results not so consistent as in dogs. At the same time, medical treatment has shown a low efficacy. Surgical treatment appears to be a valid alternative, but previously it's necessary to control the metabolic disorders associated to the disease.

2. INTRODUCCIÓN

En 1932 el neurocirujano, Dr. Harvey Cushing descubrió un disturbio asociado a adenomas basófilos hipofisarios. Estudios posteriores evidenciaron que estos adenomas secretaban un exceso de corticotropina (ACTH) con la consecuente hiperplasia adrenal bilateral e hipersecreción dando en las personas signos clínicos de hiperfunción córtico-adrenal (Feldman y Nelson, 2007).

Actualmente se reconoce que la hipersecreción de ACTH hipofisaria es la causa más frecuente de hiperfunción córtico-adrenal de aparición espontánea. Pero ésta enfermedad debe diferenciarse de otras causas del “síndrome de cushing” como tumores de la corteza adrenal no dependientes de ACTH o iatrogénicas por tratamientos crónicos con glucocorticoides (Reush, 2007).

Hasta el momento se han descrito menos de 100 casos de hiperadrenocorticismos felinos, lo que se refleja en las dificultades que se están teniendo a la hora de sistematizar diagnóstico y tratamiento de la enfermedad. (Neiger, 2005; Hoenig, 2002).

A fin de confirmar el diagnóstico de hiperadrenocorticismos, se deben interpretar las pruebas de función del eje córtico-adrenal en conjunto con la historia y examen clínico (Bruyette, 2000).

Se han utilizado protocolos médicos y quirúrgicos para el tratamiento del hiperadrenocorticismos felinos. Se sugiere el tratamiento médico como forma de lograr una estabilización previa a la adrenalectomía (Neiger y col, 2004; Moore y col, 2000; Schwedes, 1997) o a la hipofisectomía (Meij y col, 2002).

Los objetivos del presente trabajo son:

- Recapitular y actualizar conocimientos respecto al hiperadrenocorticismos felinos.
- Difundir las características de la enfermedad en felinos; debido a su baja prevalencia y difícil diagnóstico.
- Resumir las alternativas de diagnóstico y tratamiento descritas hasta el momento por los diferentes autores.

3. FUNCIÓN ADRENAL NORMAL

3.1. CONCEPTOS ANATOMO-FISIOLÓGICOS

3.1.1. Anatomía e histología adrenal

Las glándulas adrenales son órganos pares localizados junto al techo del abdomen, cerca de la unión toracolumbar. Pertenecen al espacio retroperitoneal, ubicadas craneomedialmente al riñón correspondiente y en estrecha relación con los grandes vasos abdominales: la aorta en la izquierda y la vena cava caudal en la derecha.

Dichas estructuras endócrinas presentan en los carnívoros un color blanquecino amarillento y son aplanadas dorsoventralmente, de aproximadamente 2 a 3 cm de longitud y 1 cm de ancho. La glándula izquierda es más fácil de visualizar, puesto que la derecha está parcialmente oculta entre el riñón, el proceso caudado del hígado y la vena cava.

Ocasionalmente, en los gatos viejos se encuentran calcificadas; siendo visibles en las radiografías abdominales.

Su vascularización proviene de la aorta, arteria renal, frénico abdominal, lumbar y mesentérica craneal. La innervación consiste en fibras preganglionares que proceden de los nervios esplácnicos (Dyce, 1999).

Cada glándula consta de una corteza periférica y una médula central. Histológicamente la corteza adrenal se subdivide en 3 capas concéntricas: la zona glomerulosa es la más externa, la zona fasciculada constituye la capa media y la zona reticular es la que toma contacto con la médula (Figura 1).

La zona glomerular secreta mineralocorticoides, principalmente aldosterona. Las células de la zona fasciculada y reticular secretan glucocorticoides, sobretodo cortisol y hormonas sexuales (andrógenos) (Mc Phee, 2003).

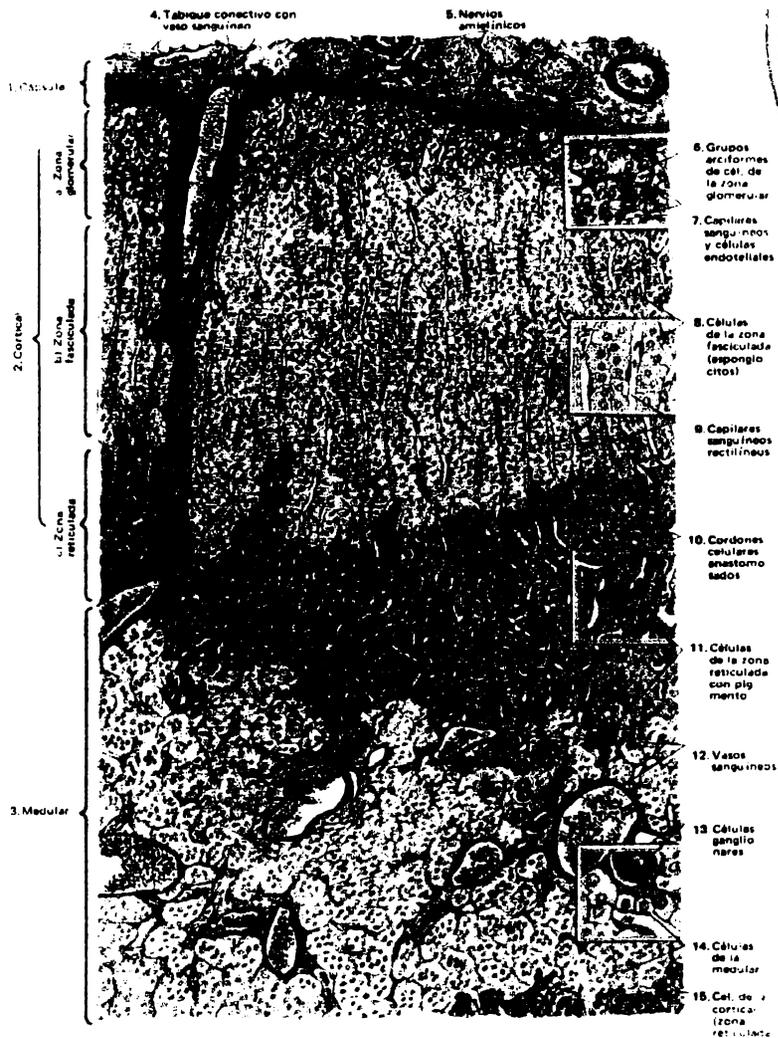


Figura 1. Corte histológico de la glándula adrenal.

3.1.2. Metabolismo

Cortisol y corticosterona son los principales glucocorticoides secretados por la corteza suprarrenal. Su denominación es debida a que incrementa la salida de la glucosa hepática mediante la estimulación del catabolismo de la grasa y proteínas periféricas para proporcionar sustrato que alimente la gluconeogénesis hepática. Ambos metabolitos se secretan en estado libre, para circular enlazados a proteínas plasmáticas, sobre todo a la globulina fijadora de corticosteroides (transcortina) y en menor proporción a la albúmina.

La principal función de la transcortina es distribuir la hormona hacia los tejidos blanco, pero también retardar la depuración metabólica y prevenir fluctuaciones en la cortisolemia durante la secreción episódica de la glándula. En condiciones normales, casi el 90% del cortisol circulante está unido a la transcortina, y el 10% libre.

Los glucocorticoides se metabolizan en el hígado y sufren glucurono o sulfoconjugación. Los metabolitos inactivos se excretan en la orina y en las heces (Figura 2). Diversos procesos fisisio-patológicos como: lactancia, envejecimiento, enfermedad hepática crónica, hipotiroidismo, anorexia nerviosa, la cirugía, emaciación, etc.; reducen el metabolismo del cortisol (Mc Phee, 2003).

3.1.3. Acciones del cortisol

En la mayor parte de los tejidos, los glucocorticoides tienen un efecto catabólico, promoviendo la degradación de proteína y ~~grasa~~ que proporciona sustrato al metabolismo intermedio. En el hígado tiene efectos sintéticos promoviendo la captación y utilización de los carbohidratos (síntesis de glucosa y glucógeno), aminoácidos (síntesis de ARN y enzimas proteínicas) y de los ácidos grasos (fuente de energía).

Dichas hormonas ayudan a conservar las concentraciones de glucosa plasmática durante el ayuno mediante varios mecanismos. En los tejidos periféricos antagonizan los efectos de la insulina, en el músculo y en el tejido adiposo inhiben la captación de glucosa. El encéfalo y el corazón escapan a este antagonismo y el suministro adicional de glucosa ayuda a estos órganos vitales a contender con el estrés.

Cantidades pequeñas de glucocorticoides tienen una acción permisiva sobre otros procesos metabólicos. Deben estar presentes para que las catecolaminas lleven a cabo sus efectos calorígeno, lipolítico, vasopresor, broncodilatador y a su vez, el glucógeno permita la gluconeogénesis hepática. También son necesarios para resistir diversas situaciones de estrés. No están bien establecidas las razones de esto, pero podrían vincularse con las interacciones entre los glucocorticoides y las catecolaminas a fin de conservar la reactividad vascular y movilizar los ácidos grasos libres como suministro urgente de energía (Mc Phee, 2003).

3.1.4. Regulación de la secreción de cortisol: Eje hipotálamo-hipófisis-adrenal

Los neurotransmisores del sistema nervioso central regulan la liberación de las hormonas corticoliberina (CRH) y arginina vasopresora (AVP), de las neuronas hipotalámicas. Ambas hormonas se liberan al sistema porta hipotálamo-hipofisario y en las células corticotropas de la adenohipófisis estimulan la liberación de hormona adrenocorticotrófica (ACTH).

La ACTH es un polipéptido de 36 aminoácidos formada a partir de la molécula precursora pro-opiomelanocortina (POMC). Esta última da lugar a varios péptidos que se liberan conjuntamente con la ACTH y que están siendo objeto de investigación. La liberación de péptidos derivados de POMC está regulada en gran medida por una inhibición dopaminérgica tónica.

En la corteza adrenal la ACTH estimula la síntesis y secreción de glucocorticoides y esteroides androgénicos en la zona fasciculada y reticular, y mineralocorticoides en la zona glomerulosa. Los incrementos en la síntesis y secreción se dan en minutos.

La secreción de ACTH se inhibe mediante las grandes concentraciones circulantes de cortisol libre. Esta inhibición por retroalimentación negativa ocurre en hipófisis y en el hipotálamo, al inhibir la liberación de CRH e interferir con la acción estimulante de la CRH sobre la hipófisis (Figura 2).

Se describen 2 tipos de retroalimentación: una rápida que afecta la secreción estimulada pero no la basal y una lenta que depende de los niveles de esteroides y reduce la síntesis de ACTH. La inhibición de retroalimentación lenta afecta la liberación de ACTH basal y estimulada (Dyce, 1999; Mc Phee, 2003).

Normalmente la ACTH se secreta en brotes episódicos durante todo el día, influida por el hipotálamo. Además el eje hipotálamo-hipófisis-adrenal tiene alta sensibilidad al estrés (miedo, cirugías) respondiendo en pocos minutos con un aumento de la secreción de CRH y AVP. Si el estrés se prolonga puede suprimir el ritmo circadiano de las secreciones de ACTH y cortisol (Dyce, 1999; Mc Phee, 2003).

La hipersecreción prolongada o administración de ACTH produce hiperplasia e hipertrofia córtico-adrenal. A la inversa, la insuficiencia prolongada de la ACTH resulta en atrofia córtico-adrenal.

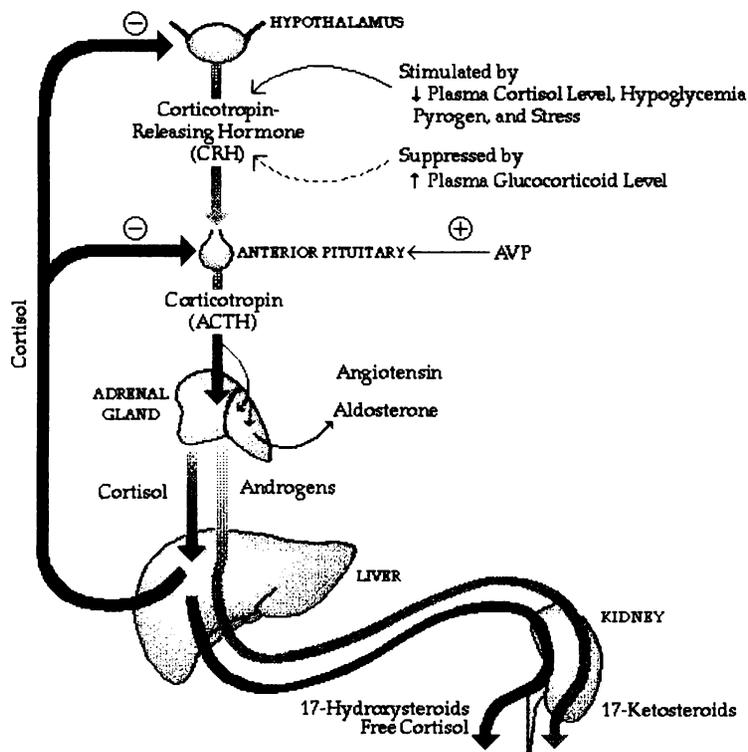


Figura 2. Regulación y metabolismo de la secreción de cortisol

4. HIPERADRENOCORTICISMO FELINO

4.1. CONCEPTOS

4.1.1. Síndrome de Cushing

Constituye el estado clínico resultante de la exposición crónica a concentraciones circulantes excesivas de glucocorticoides. Este término engloba las causas de hiperadrenocorticismismo de aparición natural como la hipersecreción de ACTH por parte de la hipófisis o los tumores adrenocorticales funcionales (Mc Phee, 2003; Reush, 2007). Otra causa del síndrome la constituye la administración iatrogénica de corticosteroides en forma crónica (Feldman y Nelson, 2007).

4.1.2. Enfermedad de Cushing

Define a la hipersecreción de ACTH por parte de la hipófisis anterior, constituyendo la causa más frecuente del Síndrome de Cushing de aparición natural (Mc Phee, 2003).

4.2. EPIDEMIOLOGIA

4.2.1. Hiperadrenocorticismismo espontáneo

Constituye una enfermedad poco frecuente en felinos, con tan solo 100 reportes hasta el presente (Hoenig, 2001; Neiger, 2005). Esta enfermedad se presenta en gatos de edad mediana a gerontes, de acuerdo a los datos recogidos por la mayoría de los autores (Hoenig, 2001; Mooney, 1998; Neiger, 2005; Watson y Herrtage, 1998).

El rango de edades entre los felinos que padecen hiperadrenocorticismismo natural fue de 5 a 16 años, con un promedio de 10,7 años (Bruyette, 2001; Feldman y Nelson, 2007; Scherk, 2006).

En cuanto a la presentación por sexos, aunque algunos autores escribieron una mayor incidencia en hembras (Bruyette, 2001; Hoenig, 2001; Merchant y Taboada, 1997), hoy es claro que no existe una predisposición por sexos (Gunn-Moore, 2005; Hoenig, 2001; Mooney, 1998; Neiger, 2005).

El Hiperadrenocorticismismo no ha mostrado una predilección racial dentro de los casos reportados (Gunn-Moore, 2005; Hoenig, 2001; Merchant y Taboada, 1997; Neiger, 2005).

4.2.2. Hiperadrenocorticismismo iatrogénico

El hiperadrenocorticismismo originado por la administración de glucocorticoides exógenos es extremadamente raro en los felinos (Ferasin, 2001; Gunn-Moore, 2005; Lien, 2006).

Lien y Col (2006) realizaron un estudio retrospectivo encontrando 12 casos con las siguientes presentaciones: 7 de raza Persa, 4 gatos domésticos de pelo corto y 1 Himalayo. En cuanto al sexo: 7 fueron machos y 5 hembras. Las edades de presentación oscilaron entre los 0,8 a 8 años. Previamente se habían reportado dos casos en hembras, una de 9 y otra de 10 años (Ferasin, 2001; Schaer, 1999).

4.3. ETIOPATOGENIA

4.3.1. Hiperadrenocorticismo dependiente de la hipófisis

En gatos normales, la ACTH es secretada siguiendo un ritmo circadiano y se mantiene estrictamente regulada por los efectos estimuladores de la CRH y los efectos inhibidores del cortisol (Mc Phee, 2003; Reush, 2007).

Por el contrario, en los gatos que padecen hiperadrenocorticismo dependiente de la pituitaria (HDP), la ACTH es secretada en forma persistente llevando a una hiperplasia adrenal bilateral. La anomalía hipofisaria puede ser originada por adenomas, carcinomas o hiperplasia de células corticotropas de la pars distal o intermedia de la hipófisis (Hoening, 2002; Nelson, 1988; Reush, 2007; Scherk, 2006).

La incidencia del HDP en felinos se acerca al 80% según los datos recogidos en los casos observados (Feldman y Nelson, 2007; Mooney, 1998; Neiger, 2005; Watson, 1998).

Esta patología provoca la pérdida de la retroalimentación negativa inducida por el cortisol, y los niveles del mismo como de ACTH permanecen por encima de los valores normales (Bruyette, 2000; Feldman, 2007; Reush, 2007).

4.3.2. Tumor adrenocortical funcionante

Aproximadamente un 20% de los casos de hiperadrenocorticismo natural en gatos es causado por un tumor adrenocortical funcionante (TAF) que secreta cortisol en forma autónoma (Feldman y Nelson, 2007; Hoening, 2002; Neiger, 2005).

Los adenomas y adenocarcinomas se encuentran con la misma frecuencia (Gunn-Moore, 2005; Neiger, 2005; Reush, 2007; Rossmeisl, 2000). La secreción persistente de cortisol por parte de los TAF inhibe la secreción hipofisaria de ACTH (Feldman, 2007; Reush, 2007). Como resultado de esta retroalimentación negativa la corteza de la glándula adrenal contra-lateral al TAF se atrofia (Reush, 2007).

4.3.3. Hiperadrenocorticismo iatrogénico

El síndrome de cushing iatrogénico es extremadamente raro en felinos, posiblemente debido a la resistencia que presentan a los efectos colaterales negativos de la administración crónica de glucocorticoides (Feldman y Nelson, 2007; Ferasin, 2001; Schaer, 1999). Experimentalmente se ha administrado prednisolona en dosis de 2 a 4 mg/kg diarios o metilprednisolona en dosis de 5,5 mg/kg una vez a la semana; ambos por 4 semanas consecutivas sin producir signos clínicos de hiperadrenocorticismo (Lien y col, 2006).

Los casos reportados se han asociado con terapias crónicas de corticosteroides parenterales, orales o tópicos y con el uso de acetato de megesterol (Gunn-Moore, 2005). El hiperadrenocorticismo iatrogénico se presentó luego de al menos 6 semanas de administración de medicación conteniendo corticoesteroides por vía parenteral, oral o tópica (Lien y col, 2006).

Como consecuencia de la administración exógena de corticosteroides se suprime la secreción de ACTH, al interferir con los mecanismos de regulación del eje hipotálamo-hipófisis-adrenal (Lien y col, 2006). Esta disminución persistente de los niveles de ACTH causa la inactividad funcional de las células de la corteza adrenal con la consiguiente atrofia córtico-adrenal bilateral (Ferasin, 2001; Mc Phee, 2003).

4.4. ALTERACIONES CLÍNICAS

4.4.1. Historia y Signos Clínicos

La historia y los signos clínicos del hiperadrenocorticismo en felinos suelen ser vagos. Los signos más frecuentes incluyen polidipsia, poliuria y polifagia pero serían de aparición tardía y relacionados a la diabetes mellitus que se desarrolla en el 80% de los casos (Gunn-Moore, 2005; Hoenig, 2002; Reush, 2007). Como característica esta diabetes suele ser del tipo insulino-resistente y es el motivo de consulta más frecuente de los propietarios (Feldman y Nelson, 2007; Hoenig, 2002; Money, 1998). Otros signos clínicos frecuentes incluyen agrandamiento abdominal (abdomen "penduloso"), atrofia muscular, piel delgada y letargia.

En algunos casos se reportaron infecciones dérmicas recurrentes, desgarros cutáneos o hepatomegalia (Bruyette, 2001; Gunn-Moore, 2005; Feldman y Nelson, 2007; Hoenig, 2002; Money, 1998; Reush, 2007).

4.4.2. Etiopatogenia de las alteraciones clínicas

4.4.2.1. Polidipsia y Poliuria

La polidipsia, poliuria, polifagia y pérdida ponderal son los principales signos de diabetes mellitus. En el 80% de los felinos el exceso de cortisol induciría diabetes mellitus insulino-resistente (Bruyette, 2001; Feldman y Nelson, 2007; Money, 1998; Rossmeisl, 2006). Los gatos se presentan como más sensibles a los efectos diabetogénicos de los esteroides que los perros y en muchos casos, solamente después de diagnosticar las diabetes mellitus se sospecha una hiperfunción corticoadrenal (Reush, 2007).

Sin embargo, algunos gatos con polidipsia y poliuria no son diabéticos (Feldman y Nelson, 2007; Hoenig, 2002; Neiger, 2005; Reush, 2007). La diabetes insípida central o nefrogénica es la causa común en perros y podría resultar la explicación en los gatos con poliuria-polidipsia sin glucosuria. Por otra parte, en los casos reportados se encontró una elevación del nitrógeno ureico, lo que propone una enfermedad renal como otra causa factible de éstos signos (Feldman y Nelson, 2007).

4.4.2.2. Pérdida Ponderal

En la mayoría de los gatos hipercortisolémicos, la pérdida ponderal es secundaria a la diabetes mellitus al igual que ocurre en cualquier especie. La deficiencia de insulina causa una incapacidad para utilizar la glucosa que simula en el organismo a la inanición. Como respuesta aumenta la síntesis de glucosa en el hígado en base al catabolismo de músculo y grasa, llevando a la pérdida de peso.

Los gatos no diabéticos sufrirían una pérdida ponderal secundaria a los efectos catabólicos proteicos del exceso de cortisol (Feldman y Nelson, 2007; Mc Phee, 2003).

4.4.2.3. Debilidad. Abdomen Penduloso. Magullamiento

El catabolismo proteico causado por el cortisol conduce a la debilidad muscular que los propietarios suelen interpretar como letargia (Feldman y Nelson, 2007).

Este exceso crónico de cortisol provoca una redistribución de las grasas con aumento específico en la zona abdominal (mesenterio) y el aspecto de abdomen "penduloso" (Figura 3).

Otra consecuencia del hiperadrenocorticismismo es la inhibición de fibroblastos con la consecuente pérdida de colágeno y tejido conjuntivo. Esto lleva a un aumento de la fragilidad vascular, con mala cicatrización de las heridas y piodermias recurrentes (Figura 4).

La fragilidad vascular se manifiesta con la predisposición al magullamiento en los pacientes (Figura 4) (Feldman y Nelson, 2007; Mc Phee, 2003).

4.4.2.4. Anormalidades dermatológicas

La alopecia simétrica bilateral en ausencia de prurito no es frecuente en el gato. Sin embargo se presenta alopecia como consecuencia del retardo en el crecimiento del pelo rasurado o caído en el acicalamiento. Este hallazgo se explicaría por la atrofia folicular causada por el hipercortisolismo crónico. El pelo que crece tiende a ser quebradizo, ralo y fino.

Además estos felinos se encuentran predispuestos a infecciones recurrentes de piel debido a la escasa cicatrización de las heridas y la supresión inmunológica que se verifica en los pacientes hiperadrenales. La piel delgada es reflejo de los efectos catabólicos del cortisol (Figura 5) (Feldman y Nelson, 2007).

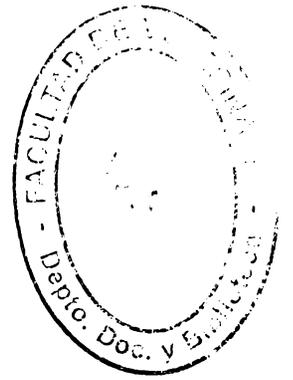


Figura 3. Abdomen "penduloso".



Figura 4. Desgarro cutáneo en felinos que padecen hiperadrenocorticismo.

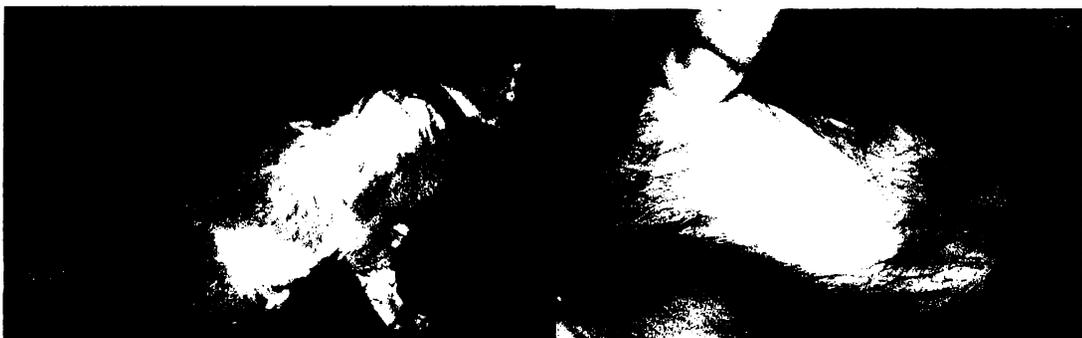


Figura 5. Zonas de alopecia y piel delgada en un felino que padece Hiperadrenocorticismo y diabetes mellitus.

4.5. DIAGNÓSTICO DE HIPERADRENOCORTICISMO FELINO

4.5.1. Patología Clínica

4.5.1.1. Hemograma

Un leucograma de estrés caracterizado por linfopenia, eosinopenia y leucocitosis neutrofilica es un hallazgo muy inconsistente en felinos (Bruyette, 2001; Bruyette, 2000; Feldman y Nelson, 2007; Gunn-Moore, 2005; Hoenig, 2002; Jones, 2004; Mooney, 1998; Neiger, 2005).

Ocasionalmente puede encontrarse anemia regenerativa (Feldman y Nelson, 2007; Gunn-Moore, 2005).

4.5.1.2. Enzimas hepáticas

Puede encontrarse una moderada elevación de alanina aminotransferasa (ALT) causada por hiperfunción cortico-adrenal o diabetes mellitus (Bruyette, 2000; Feldman y Nelson, 2007; Gunn-Moore, 2005; Merchant y Taboada, 1997).

La elevación de la isoenzima de la fosfatasa alcalina sérica (FAS) es muy rara en los felinos, a diferencia de lo que ocurre en los caninos (Bruyette, 2000; Gunn-Moore, 2005; Hoenig, 2001; Jones, 2004; Mooney, 1998). En el caso de los felinos hiperadrenales, se piensa que la elevación de la FAS que ocurre en algunos casos, se asocia a diabetes mellitus y lipidosis hepática (Reush, 2007).

4.5.1.3. Colesterolemia y Glicemia

Las anomalías más frecuentes halladas en la bioquímica de los felinos hiperadrenales son hipercolesterolemia e hiperglicemia (Bruyette, 2001; Bruyette, 2000; Gunn-Moore, 2005; Jones, 2004; Merchant y Taboada, 1997).

Ambos parámetros se encuentran estrechamente relacionados a la diabetes mellitus concurrente que se presenta en un 75 a 80% de los casos (Bruyette, 2001; Bruyette, 2000; Hoenig, 2002; Reush, 2007).

En ocasiones, existe una hiperglucemia inducida por estrés en gatos no diabéticos (Feldman y Nelson 2007).

4.5.1.4. Uremia, Creatininemia y Densidad Urinaria

Aunque presenten poliuria-polidipsia, los gatos suelen mantener densidad urinaria mayor a 1020; y sólo ocasionalmente presentan orina diluida y descenso en la uremia y creatininemia, a diferencia de lo que ocurre en los perros (Bruyette, 2001; Bruyette, 2000; Feldman y Nelson, 2007; Jones, 2004).

4.5.2. Estudios endocrinos selectivos

4.5.2.1. Rango cortisol/creatinina en orina

Aunque normalmente excretan una pequeña fracción de glucocorticoides en la orina, se ha demostrado que los gatos con hiperadrenocorticismos tienen un incremento significativo en el rango cortisol/creatinina urinaria en comparación con los gatos sanos. (Feldman y Nelson, 2007; Goosens y col, 1995; Hoenig, 2001).

Goosens y col (1995) describieron valores de referencia para este estudio, de 2 a 36×10^6 basados en los resultados de 42 gatos sanos, mientras que Reush (2007) obtuvo un rango de referencia de 0 a 4×10^6 en 31 gatos sanos. Es posible que ésta discrepancia se deba a la diferente prueba de radioinmunoanálisis empleada y la cantidad de metabolitos de cortisol medidos que varía entre las pruebas; por lo que es fundamental definir valores de referencia para cada prueba (Reush, 2007).

El rango cortisol/creatinina urinario es una prueba altamente sensible, en cuanto a que un resultado normal excluye el hiperadrenocorticismos de los posibles diagnósticos (Bruyette, 2001; Feldman y Nelson, 2007; Goosens y col, 1995; Gunn-Moore, 2005).

Esta prueba resulta económica y de sencilla ejecución en comparación con otras pruebas de función endocrina (Bruyette, 2001; Bruyette, 2000; Feldman y Nelson, 2007). Sin embargo no resulta de elevada especificidad, ya que puede encontrarse un valor anormal en pacientes que no presentan hiperadrenocorticismos, por ejemplo en diabetes mellitus o hipertiroidismo (Bruyette, 2000; Goosens y col, 1995; Gunn-Moore, 2005; Hoenig, 2001; Jones, 2004).

Dicho test resulta más confiable si la muestra de orina es recolectada en la casa, tratando de minimizar el estrés que pueda alterar los resultados (Feldman y Nelson, 2007; Goosens y col, 1995; Gunn-Moore, 2005; Neiger, 2005).

4.5.2.2. Prueba de estimulación con ACTH

La prueba de estimulación con ACTH ha sido propuesta como prueba tamiz para el hiperadrenocorticismos en felinos; siendo el único procedimiento que puede diferenciar entre hiperadrenocorticismos iatrogénico y natural (Feldman y Nelson, 2007; Hoenig, 2001; Reush, 2007). Este procedimiento se basa en medir la cortisolemia basal, 60 y 90 minutos después de la inyección intravenosa de 0,125 a 0,25 miligramos de ACTH sintética (Gunn-Moore, 2005; Hoenig, 2001).

Se ha investigado la administración intramuscular en comparación con la intravenosa de ACTH, comprobando que la vía intravenosa produciría una cortisolemia más altas y una respuesta más prolongada que la vía intramuscular. En el mismo estudio se verificó que una sola muestra de sangre obtenida a los 60 minutos post-inyección de ACTH resultaría adecuada para obtener un resultado factible de ser interpretado (Feldman y Nelson, 2007; Shoeman y col, 2000).

La cortisolemia basal normal debería ser de 0 a 5 µg/dl. Una a dos horas luego de la administración de ACTH en un gato normal, debería aumentar entre 5 a 15 µg/dl. En los gatos con hiperadrenocorticismos la cortisolemia aumentaría a más de 10 µg/dl (Feldman y Nelson, 2007; Gunn-Moore, 2005).

En los gatos que padecen hiperadrenocorticismos iatrogénicos, las células atroficas de la corteza adrenal son incapaces de responder al estímulo por lo que no se verá una elevación de la cortisolemia post-ACTH (Ferasin, 2001; Schaer, 1999). Desafortunadamente, se da un 15 a 30% de gatos hiperadrenales que tuvieron respuestas normales a la prueba de estimulación con ACTH, lo que muestra un número significativo de falsos negativos (Bruyette, 2000; Bruyette, 2001). Además, los gatos estresados y aquellos con enfermedades no adrenales pueden mostrar una respuesta exagerada a la prueba (Bruyette, 2001; Bruyette 2000; Hoenig, 2001; Zerbe, 1987).

4.5.2.3. Prueba de supresión con dexametasona en dosis bajas.

Este test en caninos se realiza utilizando dosis de 0,01 mg/Kg de dexametasona, resultando efectiva en la detección de hiperadrenocorticismos; mientras que en los felinos no ha arrojado resultados confiables. Sin embargo, a dosis de 0,1 mg/kg la prueba ha resultado satisfactoria como método selectivo de detección de hiperadrenocorticismos (Bruyette, 2001; Bruyette, 2000; Feldman y Nelson, 2007; Hoenig, 2001; Neiger, 2005; Reush, 2007).

El protocolo para la prueba se basa en tomar una muestra de sangre basal, y administrar 0,1 mg/kg de dexametasona intravenosa. Luego se recogen muestras a las 4 y 8 horas post-inyección. En los gatos normales, la cortisolemia se mantiene por debajo de 1,4 µg/dl, o menor al 50% del nivel basal (Feldman y Nelson, 2007; Gunn Moore, 2005; Reush, 2007).

El 80 a 90% de los gatos que padecen hiperadrenocorticismos escapan a la supresión 4 a 8 horas luego de la administración de dexametasona (Bruyette, 2000; Gunn Moore, 2005; Hoenig), mostrando una cortisolemia post dexametasona superior a 1,4 µg/dl (Feldman y Nelson, 2007).

Aunque pueden aparecer algunos falsos negativos, el test es sensible en cuanto a que la cortisolemia en gatos normales y en gatos con enfermedad no adrenal es suprimida con estas dosis (Bruyette, 2001; Gunn Moore, 2005; Neiger, 2005; Scherk, 2006).

4.5.3. Estudios para discriminar entre HDH y TAF

4.5.3.1. Prueba de supresión de dexametasona en dosis altas

La prueba de supresión de dexametasona en dosis altas se ha utilizado en felinos para diferenciar entre HDH y TAF (Bruyette, 2001; Bruyette, 2000; Merchant y Taboada, 1997; Neiger, 2005; Reush, 2007).

El protocolo de realización de la prueba es similar a la prueba de supresión de dexametasona en dosis bajas, pero utilizando una dosis de 1 mg/kg en los felinos (Feldman y Nelson, 2007; Gunn-Moore, 2005).

La supresión será positiva si la cortisolemia a las 4 y 8 horas post inyección alcanza una concentración inferior al 50% del valor basal o inferior a 1,4 µg/dl, siendo fuertemente indicativa de HDH (Feldman y Nelson, 2007; Reush, 2007). La inhibición escasa o ausente se puede deber a un TAF (Feldman y Nelson, 2007; Gunn-Moore, 2005; Hoenig, 2001; Neiger, 2005; Reush, 2007).

4.5.3.2. Determinación de ACTH endógena

Esta prueba de función endócrina se basa en que los pacientes que presentan TAF tendrían una supresión de la concentración plasmática de ACTH, mientras que en los pacientes con HDH se espera encontrar niveles excesivos de ACTH causantes de hiperplasia adrenocortical e hipersecreción de cortisol (Feldman y Nelson, 2007).

El protocolo de la prueba consiste en tomar una muestra de sangre en anticoagulante EDTA, centrifugar inmediatamente para remitir al laboratorio el plasma congelado en un tubo plástico (Gunn-Moore, 2005; Feldman y Nelson, 2007; Hoenig, 2001).

El nivel normal de ACTH endógena es menor en gatos que en perros, y algunos gatos normales pueden tener niveles plasmáticos de ACTH por debajo de la sensibilidad de la prueba (Bruyette, 2001; Bruyette, 2000); por lo que se recomienda utilizarla una vez realizado el diagnóstico de hiperadrenocorticismismo (Bruyette, 2000; Reush, 2007).

Como rango normal de ACTH en plasma, la experiencia de diferentes autores arroja resultados que oscilan entre 10 pg/ml a 45 pg/ml (Feldman y Nelson, 2007) y 10 pg/ml a 15 pg/ml (Gunn-Moore, 2005). Se ha definido que las concentraciones normales a elevadas de ACTH endógena en gatos con diagnóstico previo de hiperadrenocorticismismo son indicativas de HDH; mientras que los niveles bajos o indetectables se consideran compatibles con TAF (Bruyette, 2001; Bruyette, 2000; Gunn-Moore, 2005; Feldman y Nelson, 2007; Hoenig, 2001; Jones, 2004).

4.5.4. Imagenología

Ninguna de estas técnicas deberían ser usadas como única herramienta diagnóstica; sin embargo, pueden ser muy útiles definiendo el origen del hiperadrenocorticismismo natural luego que se han realizado las pruebas de función del eje Hipotálamo-hipófisis-adrenal (Hoenig, 2001).

4.5.4.1. Radiología abdominal

Los cambios notados en las radiografías abdominales de los gatos con hiperadrenocorticismismo son similares a los hallados en los perros. Estos incluyen hepatomegalia, aumento de la grasa abdominal (Bruyette, 2000; Feldman y Nelson, 2007), osteopenia y distensión de la vejiga urinaria. Aunque las glándulas adrenales son muy pequeñas, en ocasiones pueden detectarse si se presentan neoplasias de gran tamaño (Widmer y Guptill, 1995; Hoenig, 2001), pero la hiperplasia adrenal bilateral es usualmente muy pequeña para ser detectada en radiografías abdominales (Hoenig, 2001).

Aproximadamente la mitad de los tumores adrenales caninos se encuentran mineralizados, lo que permite su visualización radiológica (Bruyette, 2001; Bruyette, 2000; Mooney, 1998; Widmer y Guptill, 1995), mientras que un 30% de los felinos sanos pueden presentar las glándulas adrenales calcificadas (Bruyette, 2001; Bruyette, 2000) y no se conoce la frecuencia de mineralización de los tumores adrenales felinos (Bruyette, 2000).

4.5.4.2. Ultrasonografía abdominal

La evaluación ecográfica del tamaño y morfología adrenal ha sido bien descrita en perros y gatos (Bruyette, 2001; Bruyette, 2000), demostrando ser un método útil cuando es llevado a cabo por un evaluador experimentado (Hoenig, 2001; Widmer y Guptill, 1995).

Con respecto al hiperadrenocorticismismo natural, la visualización de las adrenales por vía ecográfica se ha transformado en una excelente herramienta para discriminar entre HDH y TAF (Feldman y Nelson, 2007). La visualización ultrasonográfica de las adrenales de tamaño normal o agrandadas, simétricas, es un hallazgo sugestivo de HDH (Hoenig, 2001; Reush, 2007; Widmer y Guptill, 1995) aunque en raras ocasiones, puede corresponder a tumores adrenales bilaterales (Gunn-Moore, 2005). Por el contrario, el aumento de tamaño unilateral o una glándula con aspecto irregular sugiere un TAF (Bruyette, 2001; Bruyette, 2000; Gunn-Moore, 2005; Hoenig, 2001; Reush, 2007).

4.5.4.3. Tomografía Computada y Resonancia Magnética

La Tomografía Computada y Resonancia magnética puede ser utilizada para identificar adrenomegalia o anomalías hipofisarias (Gunn-Moore, 2005; Hoenig, 2001; Widmer y Guptill, 1995). Ambas técnicas proporcionan un medio no invasivo para visualizar los tumores endocraneanos, sin embargo cada una requiere servicios especializados costosos, y los pacientes deben ser anestesiados (Feldman y Nelson, 2007).

4.6. TRATAMIENTO

Como alternativas de tratamiento del hiperadrenocorticismismo se han probado agentes adrenocorticolíticos (op-DDD), drogas que bloquean la síntesis de cortisol (ej: trilostano), adrenalectomía unilateral para TAF, adrenalectomía bilateral o hipofisectomía para HDH y terapia de radiación para adenomas pituitarios (Jones, 2004; Neiger, 2005).

En el caso del cushing iatrogénico se retira toda la medicación que el gato estaba recibiendo, excepto en los casos de hiperglicemia persistente, donde se ha requerido insulina como sostén de diabetes mellitus transitoria. La mejoría de los signos clínicos resultó variable, entre 3 a 8 semanas luego de suspender los corticoides que provocaron el trastorno (Lien y col, 2006).

4.6.1. Tratamiento medicamentoso

4.6.1.1. op-DDD (Mitotano)

El op-DDD o Mitotano es un hidrocarburo clorado que causa necrosis selectiva de la zona fasciculada y reticular. La toxina es específica de la glándula adrenal, particularmente de las adrenales hiperplásicas. Sin embargo, puede causar degeneración grasa y atrofia centrolobulillar del hígado.(Behrend, 2006).

Este fármaco se ha usado con éxito para tratar HDH o TAF en caninos. Su uso ha sido desaconsejado en felinos, debido a la sensibilidad de ésta especie a los hidrocarburos clorados (Bruyette, 2001; Bruyette, 2000; Feldman y Nelson, 2007; Jones, 2004, Schwedes, 1997). Otros autores obtuvieron una buena tolerancia por parte de los felinos donde se utilizó como tratamiento del hiperadrenocorticismos espontáneo (Feldman y Nelson, 2007; Mooney, 1998).

Como protocolo de tratamiento se sugiere la administración de 25 mg/kg, 2 veces al día por 10 días. Se realiza una prueba de estimulación con ACTH y si la cortisolemia se encuentra por debajo de 5 µg/dl, se puede reducir la frecuencia de administración de op-DDD a una vez por semana. Es aconsejable realizar un control de la función adrenal mediante una prueba mensual de estimulación con ACTH (Scherk, 2006).

Cuando el op-DDD se administró a gatos normales apenas el 50% demostró alguna supresión adrenocortical (Feldman y Nelson, 2007). En felinos que padecían hiperadrenocorticismos los resultados han sido variables (Gunn-Moore, 2005; Hoenig, 2001; Neiger, 2005). La experiencia de algunos autores muestra que no hubo resultados usando dosis de 25 mg/kg por 25 días (Gunn-Moore, 2005), 50 mg/kg divididos en 2 veces al día o incluso duplicando la dosis (Feldman y Nelson, 2007). Sin embargo en algunos casos se ha obtenido una inhibición córtico-adrenal usando 25 mg/kg (Schwedes, 1997) o a dosis más elevadas (Bruyette, 2001; Bruyette, 2000; Gunn-Moore, 2005) con la aparición de toxicidad marcada por anorexia, letargia y signos neurológicos asociados a un hipoadrenocorticismos iatrogénico (Bruyette, 2000).

4.6.1.2. Metirapona

Esta droga inhibe la acción de la enzima 11-B-hidroxilasa; la que convierte 11-desoxicortisol en cortisol; con la consecuente disminución de la cortisolemia (Bruyette, 2001; Bruyette, 2000; Daley y col, 1993; Feldman y Nelson, 2007; Hoenig, 2001; Moore y col, 2000; Scherk, 2006).

El protocolo de tratamiento sugerido es de 65mg/kg vía oral cada 12 horas. Se espera una mejoría clínica dentro de los 5 días del inicio de la terapia. Es recomendable monitorear la glicemia periódicamente ya que los gatos diabéticos pueden sufrir una brusca hipoglicemia (Scherk, 2000).

La Metirapona ha resultado satisfactoria corrigiendo rápidamente el hiperadrenocorticismos en felinos como medida previa a la adrenalectomía (Daley y Col, 1993; Neiger, 2005; Moore y Col, 2000; Reush, 2007).

Feldman y Nelson (2007) reportan una respuesta clínica sin efectos colaterales en 6 felinos, utilizando dosis desde 30 a 70 mg/kg por vía oral, 2 veces al día. Sin embargo, no se han realizado seguimientos a largo plazo, de los felinos tratados con dicho fármaco (Bruyette, 2001; Bruyette, 2000; Feldman y Nelson, 2007) y resulta muy difícil de obtener (Gunn-Moore, 2005).

4.6.1.3. Trilostano

El trilostano inhibe la enzima 3 β -hidroxiesteroide deshidrogenasa, bloqueando la síntesis de hormonas esteroideas adrenales y gonadales; incluyendo cortisol y aldosterona (Behrend, 2006; Boag y col, 2004; Gunn-Moore, 2005).

Esta droga se ha probado en un reducido número de felinos hiperadrenales, donde produjo una mejoría de los signos clínicos y de los resultados de función endócrina (Boag y col, 2004; Gunn-Moore, 2005; Neiger, 2004; Skelly y col, 2003). Aunque los felinos diabéticos que padecían hiperadrenocorticismismo siguieron requiriendo terapia con insulina, tuvieron una sobrevida de varios meses en tratamiento (Gunn-Moore, 2005).

De todas las drogas que han sido utilizadas en el tratamiento del hiperadrenocorticismismo felino, el trilostano es la que ha arrojado los resultados más promisorios, aunque se requiere más investigación al respecto (Gunn-Moore, 2005; Neiger, 2004).

4.6.1.4. Ketoconazol

El Ketoconazol es un derivado imidotazólico utilizado como antimicótico de amplio espectro. En altas dosis inhibe la síntesis esteroideas en mamíferos (Bruyette, 2000; Feldman y Nelson, 2007).

Se ha utilizado en felinos con hiperadrenocorticismismo dando resultados variables, desde mejoría clínica hasta una considerable toxicidad (Feldman y Nelson, 2007; Gunn-Moore, 2005; Neiger, 2005) utilizado en dosis de 15 mg/kg, cada 12 horas (Reush, 2007).

4.6.2. Terapia Radiante

La terapia radiante es el empleo de la radiación ionizante para el tratamiento local o regional de pacientes con tumores malignos y, en ocasiones benignos. Se utilizan unidades fotónicas de cobalto 60 o acelerador lineal, en una dosis total predeterminada de radiación administrada en fracciones durante un período de varias semanas. Al requerir que el animal se mantenga quieto, se realiza bajo anestesia general (Feldman y Nelson, 2007).

En los gatos la tasa de éxito de la radioterapia es variable. Sin embargo el número de gatos tratados es pequeño, lo que hace difícil extraer conclusiones (Feldman y Nelson, 2007; Gunn-Moore, 2005; Hoenig, 2001; Mayer y col, 2006; Reush, 2007).

4.6.3. Tratamiento quirúrgico

4.6.3.1. Hipofisectomía transesfenoidal

La Hipofisectomía transesfenoidal en felinos se utiliza desde hace mucho tiempo en estudios de fisiología y farmacología, además del entrenamiento de neurocirujanos (Feldman y Nelson, 2007; Meij, 2001).

Este tratamiento es de elección en pacientes humanos que padecen HDH y ha sido probado con éxito en un pequeño número de gatos (Feldman y Nelson, 2007; Gunn-Moore, 2005). De los 7 felinos tratados, 2 murieron dentro de los primeros 30 días posteriores a la cirugía en los 5 restantes remitieron los síntomas (Neiger, 2005; Reush, 2007).

Estas primeras 7 cirugías se realizaron con un diagnóstico previo de HDH usando el rango cortisol/creatinina urinario, pruebas de función adrenal y tomografía computada (Meij, 2001). Las complicaciones post-operatorias en 2 gatos fueron fístulas oro nasales y fueron sacrificados a los 6 y 8 meses de la Hipofisectomía. Dos de los 5 gatos sobrevivientes a largo plazo tuvieron remisión completa del hiperadrenocorticismos y la diabetes mellitus.

El número de gatos tratados con hipofisectomía es limitado, aunque los resultados son promisorios y no hay dudas de que éste será el tratamiento de elección en los gatos con HDH. Existen factores limitantes que incluyen la pericia necesaria para la atención médica post-operatoria (Feldman y Nelson, 2007; Meij, 2001).

4.6.3.2. Adrenalectomía

Esta cirugía aparece como el tratamiento más exitoso hasta el momento en la mayoría de los felinos que padecen hiperadrenocorticismos de origen natural. Cuando la enfermedad es causada por un TAF se recomienda la adrenalectomía unilateral, mientras que en el HDH es de elección la adrenalectomía bilateral (Gunn-Moore, 2005; Hoenig, 2001; Jones, 2004; Reush, 2007).

Se administra glucocorticoides en forma intraoperatoria a todos los felinos y se agregan mineralocorticoides a aquellos que sufrirán adrenalectomía bilateral (Duesberg y col, 1995; Mooney, 1998; Reush, 2007).

Luego de una adrenalectomía bilateral, los felinos necesitan la administración de por vida de mineralocorticoides y glucocorticoides; mientras que tras una cirugía unilateral se pueden reducir gradualmente los suplementos en el correr de 60 días, hasta que la glándula contralateral atrofiada recupere su función (Gunn-Moore, 2005; Hoenig, 2001; Jones, 2004; Neiger, 2005; Reush, 2007).

Se recomienda la terapia médica con drogas como la Metirapona previa a la adrenalectomía, a fin de minimizar los trastornos de la cicatrización y el riesgo de sepsis que acompañan a la enfermedad (Feldman y Nelson, 2007).

Las complicaciones post-operatorias se han presentado con frecuencia e incluyen: tromboembolismo, pancreatitis, hipoglicemia, sepsis e insuficiencia corticosuprarrenal aguda (Duesberg y col, 1005; Neiger, 2005; Reush, 2007; Scherk, 2006).

5. DISCUSIÓN Y CONCLUSIONES

El hiperadrenocorticismismo es una enfermedad de baja prevalencia entre los felinos. Se han visto afectados con mayor frecuencia gatos de mediana edad a viejos, sin predilección racial. Los signos clínicos más frecuentes son: Poliuria, Polidipsia, Polifagia y Pérdida ponderal en un 80% de los casos, donde se relacionaron a una diabetes mellitus concurrente. Los signos cutáneos incluyeron alopecia, piel fina, desgarros espontáneos y predisposición a infecciones bacterianas persistentes. También se ha documentado obesidad, abdomen penduloso, pérdida de masa muscular, hepatomegalia y letargia. (Hoenig, 2001; Reush, 2007; Scherk, 2006).

En el 80% de los felinos el origen del hiperadrenocorticismismo, resultó de un tumor pituitario secretante de corticotropina (ACTH) y el 20% restante de un tumor adrenocortical funcionante (TAF) (Behrend, 2006; Neiger, 2005; Watson y Herrtage, 1998). El HAC iatrogénico es muy raro en gatos, sin embargo se han reportado casos presentando una historia de tratamientos prolongados con corticoides (Feldman y Nelson, 2007; Lien y col, 2006).

Si existe un estado de diabetes mellitus se detecta hiperglicemia, glucosuria, hipercolesterolemia, y discreto aumento de ALT. El aumento de FAS, orinas iso e hipostenúricas y leucograma de estrés no se presentan habitualmente en el hiperadrenocorticismismo felino (Bruyette, 2000; Feldman y Nelson, 2007; Jones 2004; Neiger, 2005).

Las pruebas de función adrenal que se pueden utilizar son las siguientes:

- Rango Cortisol Urinario/Creatinina
- Test de estimulación con ACTH
- Test de supresión de dexametasona en dosis bajas.

(Bruyette, 2000; Gunn-Moore, 2005; Herrtage, 2002; Hoenig, 2002).

A fin de localizar el origen del hiperadrenocorticismismo se han utilizado las siguientes pruebas:

- Test de supresión de dexametasona en dosis altas
- Medición de ACTH endógena
- Ultrasonografía adrenal
- Tomografía Computada y Resonancia Magnética

(Bruyette, 2000; Feldman y Nelson, 2007; Gunn-Moore, 2005; Herrtage, 2002; Hoenig, 2002).

Se han usado protocolos médicos y quirúrgicos para el tratamiento del hiperadrenocorticismismo felino. Se sugiere el tratamiento médico como forma de lograr una estabilización previa a la adrenalectomía (Neiger y col, 2004; Moore y col, 2000; Schwedes, 1997) o a la hipofisectomía (Meij y col, 2001), debido a que ninguno de los fármacos disponibles han dado resultados satisfactorios a largo plazo (Duesberg y col, 1995; Skelly y col, 2003).

Los fármacos que han sido probados en la estabilización del felino con HAC espontáneo son los siguientes:

- Mitotano (op-DDD)
- Ketoconazol
- Trilostano
- Metirapona

(Behrend, 2006; Bruyette, 2000; Moore y col, 2000; Neiger y col, 2004; Schewdes, 1997; Skelly y col, 2003)

Los métodos diagnósticos son muy onerosos y no han resultado tan fidedignos como en la especie canina. De la misma manera el tratamiento médico no ha demostrado ser eficaz en un porcentaje significativo de pacientes. El tratamiento quirúrgico es una alternativa válida siempre que se logre controlar previamente los trastornos metabólicos producidos por la enfermedad (Bruyette, 2001; Gunn-Moore, 2005).

Es necesario todavía realizar estudios en gran escala en la especie felina a los efectos de estandarizar métodos diagnósticos y de tratamiento de la enfermedad.

6. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Behrend, E (2006). Update on drugs used to treat endocrine diseases in small animals. *Vet Clin North Am Small Anim Pract*; 36:1085-1105.
2. Boag, A y col (2004). Trilostane Treatment of bilateral Adrenal Enlargement in a cat. *J Small Anim Pract*; 45:263-266.
3. Bruyette, D (2000). An approach to diagnosing and treating feline hyperadrenocorticism. *Vet Med* 95:142-149.
4. Bruyette, D (2001). Feline Adrenal Disease. World Small Animal Veterinary Association World Congress N° 26, Vancouver, Canadá. Disponible en: <http://www.vin.com/VINDBPub/SearchPB/Proceedings/PR05000/PR00106.htm>
Fecha de consulta 23/09/08.
5. Daley, C y col (1993). Use of metyrapone to treat pituitary-dependent hyperadrenocorticism in a cat with large cutaneous wounds. *J Am Vet Med Assoc*; 202:956-960.
6. Duesberg, C y col (1995). Adrenalectomy for treatment of hyperadrenocorticism in cats: 10 cases (1988-1992). *J Am Vet Med Assoc*; 207:1066-1070.
7. Dyce, K (1999). Abdomen de los carnívoros. En: Dyce, K y col, *Anatomía Veterinaria*. 2º ed., México DF, Mc Graw-Hill Interamericana. Pp 451-470.
8. Feldman, E, Nelson, R (2007). Hiperadrenocorticism Felino, En: Feldman, E y Nelson, R, *Endocrinología y Reproducción Canina y Felina*. 3ª ed, Buenos Aires, Intermédica, pp. 397-436.
9. Ferasin, L (2001). Iatrogenic hyperadrenocorticism in a cat following a short therapeutic course of methylprednisolone acetate. *J Feline Med Surg*; 3:87-93.
10. Goossens, M, y col (1995). Urinary excretion of glucocorticoids in the diagnosis of hyperadrenocorticism in cats. *Dom Anim Endocrinol*; 12:355-362.
11. Gunn-Moore, D (2005). Feline endocrinopathies. *Vet Clin North Am Small Anim Pract*; 35:171-210.
12. Hoenig, M (2002). Feline Hyperadrenocorticism – where are we now?. *J Feline Med Surg*; 4:171-174.
13. Jones, B (2004). Less Common Feline Endocrinopathies. World Small Animal Veterinary Association World Congress 29, Rodas, Grecia. Disponible en: <http://www.vin.com/proceedings/Proceedings.plx?CID=WSAVA2004&PID=8651&Print=1&O=Generic> Fecha de consulta 23/9/08.
14. Lien, Y y col (2006). Iatrogenic Hyperadrenocorticism in 12 cats. *J Am Anim Hosp Assoc*; 42:414-423.

15. Mayer, M y col (2006). Outcomes of Pituitary tumor Irradiation in Cats. J Vet Intern Med; 20:1151-1154.
16. Mc Phee, S (2003). Trastornos de la corteza suprarrenal. En: Mc Phee, S, Lingappa, V y Ganong, W, Fisiopatología Médica: Una introducción a la Medicina Clínica. 4º ed, México DF, Manual Moderno. Pp 617-652.
17. Meij, B y col (2001). Transsphenoidal Hypophysectomy for Treatment of Pituitary-Dependent Hyperadrenocorticism in 7 cats. Vet Surg; 30:72-86.
18. Merchant, S, Taboada, J (1997). Endocrinopathies: Thyroid and Adrenal disorders. Vet Clin North Am Small Anim Pract; 27:1285-1303.
19. Mooney, C (1998). Unusual endocrine disorders in the cat. In Pract 20:345-349.
20. Moore, L y col (2000). Hyperadrenocorticism treated with metyrapone followed by bilateral adrenalectomy in a cat. J Am Vet Med Assoc; 217:691-694.
21. Neiger, R (2005). Feline Hyperadrenocorticism. Congresso Nazionale Multisala SCIVAC 50, Rimini, Italia. Disponible en: http://www.ivis.org/proceedings/scivac/2005/Neiger4_en.pdf?LA=1 Fecha de consulta 23/09/08.
22. Neiger, R y col (2004). Trilostane Treatment of Pituitary-Dependent Hyperadrenocorticism in cats. J Vet Intern Med; 18:160-164.
23. Reush, C (2007). Hiperfunción corticosuprarrenal. En Ettinger y Feldman, Tratado de Medicina Interna Veterinaria. 6ª ed., Madrid, ed. Elsevier. Pp. 1592-1612.
24. Rossmeisl, J y col (2000). Hyperadrenocorticism and hyperprogesteronemia in a cat with an Adrenocortical Adenocarcinoma. J Am Anim Hosp Assoc; 36:512-517.
25. Schaer, M, Ginn, P (1999). Iatrogenic Cushing's Syndrome and Steroid Hepatopathy in a Cat. J Am Anim Hosp Assoc; 35:48-51.
26. Scherk, M (2006). Endocrine Update: For Senior Cats. Proceedings of the NAVC. 20, Orlando, EEUU. Pag 425-427.
27. Schoeman, J y col (2000). Cortisol response to two different doses of intravenous synthetic ACTH(tetracosactrin) in overweight cats. J Small Anim Pract; 41:552-557.
28. Schwedes, C (1997). Mitotane treatment in a cat with hyperadrenocorticism. J Small Anim Pract; 38:520-524.
29. Skelly, B y col (2003). Use of trilostane for the treatment of pituitary-dependent hyperadrenocorticism in a cat. J Small Anim Pract; 44:269-272.
30. Watson, P, Herrtage, M (1998). Hyperadrenocorticism in six cats. J Small Anim Pract; 39:175-184.

31. Widmer, W, Guptill, L (1985). Imaging techniques for facilitating diagnosis of hyperadrenocorticism in dogs and cats. J Am Vet Med Assoc; 206:1857-1864.
32. Zerbe, C y col (1987). Effect of nonadrenal illness on adrenal function in the cat. J Vet Res; 48:451-454.

