

Profesor Asistente Eduardo Zabala Velásquez

Médico Veterinario Especialista en Medicina y Cirugía de Pequeños Animales

Facultad de Ciencias Veterinarias-Universidad Central de Venezuela

Departamento Médico-Quirúrgico-Medicina de Pequeños Animales

Jefe de la Sección Clínica de Pequeños Animales del Hospital Veterinario "Dr. Daniel Cabello M" FCV-UCV

Coordinador del Curso de Especialización en Medicina y Cirugía de Pequeños Animales, Postgrado en Medicina Veterinaria FCV-UCV

HIPERADRENOCORTICISMO CANINO

Definición y etiología

El hiperadrenocorticismismo resulta de la exposición crónica a niveles plasmáticos elevados de cortisol, producto de alteraciones en su mayoría neoplásicas en la glándula pituitaria anterior y en menor proporción en las adrenales; recientemente Galac *et al.* (2005) reportaron el primer caso de hiperadrenocorticismismo clínico por una neoplasia neuroendocrina funcional ubicada en páncreas e hígado. También representan un número importante los casos iatrogénicos resultantes del mal uso de glucocorticoides exógenos.

El hiperadrenocorticismismo se reporta como la segunda endocrinopatía más común en el perro, precedida por el hipotiroidismo. En ocasiones observamos en el Hospital Veterinario Docente de la FCV UCV, un número mayor de casos de hiperadrenocorticismismo y esto puede deberse a que los signos clínicos son más contundentes, la enfermedad afecta sobre todo a perros viejos que pueden estar padeciendo otras patologías concurrentemente y por tanto los propietarios buscan la atención médica por alguna de las causas implicadas, un número interesante de casos se ven afectados por Diabetes Mellitus, la cual induce signos aún más contundentes y preocupantes, o bien el hipotiroidismo al principio puede manifestarse con signos muy vagos que no despiertan la atención del propietario; algunos clínicos no despiertan sus sospechas por el hipotiroidismo hasta que los signos sean más notorios tomando un presentación clásica. Otra razón puede ser el predominio de las razas pequeñas sobre las grandes como población afectada y particularmente la popularidad del Poodle.

La mayor parte de los casos de ocurrencia natural o espontánea se deben a un adenoma o hiperplasia de los corticotrofos en el lóbulo anterior o intermedio y representan del 80 al 90% de los casos. El restante 10 a 20% se deben a neoplasias de la corteza adrenal. La enfermedad es más prevalente en animales mayores de 11 años, siendo el pituitario dependiente más común en perros de razas pequeñas o menores de 20kgs y sin predisposición por sexo, mientras que el adrenal dependiente más común en razas grandes o mayores de 20kgs y en hembras (Feldman and Nelson, 2004; Melián, 2009a; Teshima et al., 2009).

Tratando de explicar la causa

Fisiológicamente, las células corticotrofas en la adenohipófisis o lóbulo anterior sintetizan y liberan hormona adrenocorticotrófica (corticotrofina o ACTH) en respuesta al estímulo de la hormona liberadora de corticotrofina (o CRH) y la vasopresina provenientes del hipotálamo; su órgano blanco es la corteza adrenal, en la cual, mantiene efectos tróficos estimuladores y su principal función es inducir la síntesis y liberación del cortisol, el cual actúa como regulador del mecanismo de feedback negativo sobre los corticotrofos pituitarios y la expresión del receptor del CRH-1 (expresado en la célula corticotrofa). De esta forma se suprime la liberación de ACTH y su precursor la pro-opio-melanocortina (POMC) (Teshima *et al.*, 2009).

El hiperadrenocorticismo pituitario-dependiente o secundario se caracteriza por la hipersecreción de ACTH de forma autónoma, que conlleva a la estimulación sostenida sobre las cortezas adrenales para la síntesis y liberación de cortisol. Como resultado ocurre una hiperplasia bilateral simétrica de ambas cortezas adrenales y el exceso de cortisol circulante de manera persistente; este mecanismo implicando el exceso de ACTH y de cortisol es responsable del síndrome de Cushing. Los adenomas corticotrofos por su parte presentan una resistencia relativa al feedback negativo por el cortisol, aunque dosis altas de glucocorticoides pueden suprimir a la mayoría. La resistencia a los glucocorticoides así como el tamaño de la pituitaria, se ha visto que están relacionados con las concentraciones plasmáticas de los precursores de la ACTH.

Durante el envejecimiento ocurren alteraciones funcionales en el eje hipotálamo-pituitaria-adrenal (HPA), disminuyendo la expresión de ARNm CRHR-1, con el incremento en las concentraciones basales de ACTH y cortisol. La tumorigénesis está asociada a los perros viejos que expresan más ARNm CRHR-1 en el adenoma corticotrofo y esto sugiere la hiperresponsividad al CRH para la liberación de ACTH. A su vez, también existe mayor expresión de ARNm POMC en el adenoma y se asocia a la tumorigénesis y esto pudiera explicar la hiperproducción de ACTH por el tumor. Por otra parte, la expresión de los receptores tipo II (GR) de cortisol en el lóbulo anterior de la pituitaria se eleva marcadamente con el envejecimiento y exceso de cortisol, y esto implica mayor actividad del eje HPA, sin que se modifique el mecanismo de feedback negativo. Los glucocorticoides inducen un incremento del ARNm GR y MR (receptores de cortisol tipo I) en el lóbulo anterior. Teshima *et al.* (2009), encontraron expresión baja de ARNm MR en adenomas pituitarios y ningún cambio en la expresión del ARNm GR. Si la expresión más baja de ARNm MR en el adenoma, es debida a la edad o a la tumorigénesis permanece incierto.

La enzima 11 β hidroxisteroide deshidrogenasa 1 (11 β HSD-1) actúa convirtiendo la cortisona en cortisol en tejidos diana, por tanto regula el nivel de glucocorticoides disponibles para el GR intracelular; mientras que la enzima 11 β HSD-2 predomina en tejidos responsivos a mineralcorticoides, convirtiendo el cortisol en cortisona y así protegiendo el MR del cortisol. Se reconoce actualmente que la 11 β HSD puede jugar un papel pre-receptor importante en regular la acción de los corticoesteroides. En humanos se reportó la expresión anormal de 11 β HSD-2 en los adenomas corticotrofos y esto ha sido asociado con proliferación pituitaria y una resistencia al feedback negativo a los glucocorticoides. De hecho la inhibición de 11 β HSD ha mostrado inducir apoptosis en células tumorales corticotrofas de murinos. Nuevamente Teshima *et al.* (2009) encontraron una expresión significativamente reducida de RNAm 11 β HSD-1 e incrementada de RNAm 11 β HSD-2 en adenomas corticotrofos en comparación con

los controles normales y esto puede explicar en parte, la resistencia al feedback negativo en perros con Cushing.

A pesar de que el estudio de Teshima *et al.* (2009) evaluó la expresión de RNAm y genes relacionados a la producción de ACTH y el feedback negativo de los glucocorticoides, concluyeron que las diferencias entre corticotrofos normales y adenomatosos, en respecto a la expresión sin cambios de RNAm GR, incrementada de 11 β HSD-2 y baja de 11 β HSD-1, pueden tener un rol profundo en el crecimiento del adenoma y explicar en parte la resistencia al feedback negativo a los glucocorticoides, ayudando estos hallazgos a entender mejor la fisiopatología del síndrome de Cushing en perros.

Presentación Clínica y Fisiopatología

Perros mayores de 11 años son los generalmente afectados, los signos aparecen de forma lenta y progresan durante meses. El 80 a 90% de los pacientes presentan poliuria y polidipsia (PU/PD), a veces manifestada con la incapacidad de mantener la orina durante la noche; la mayoría de los propietarios reconoce este cambio. Al parecer la PU está relacionada con alteración del metabolismo de la hormona antidiurética (ADH- disminuye la secreción) o una forma de diabetes insípida central, en vista de que la administración de ADH corrige dramáticamente la PU en la mayoría de los casos (no todos), o que bien disminuye su acción sobre los túbulos renales. La PD es una respuesta compensatoria.

La polifagia puede encontrarse en el 50 a 90% de los pacientes, pero hasta tanto el apetito voraz conlleva a conductas anormales, hurgando en la basura, protección agresiva de la comida, pedir continuamente más cantidad, el propietario no identificará este signo como anormal. Al parecer en el perro los glucocorticoides tienen una influencia directa sobre la estimulación del apetito. Otro aspecto sería en un porcentaje bajo de los casos (5-8%), la diabetes Mellitus secundaria al hipercortisolismo, que por efecto de estarvación celular, conduce al incremento del apetito. Es tan frecuente este síntoma, que el observar inapetencia o anorexia, debe levantar la sospecha de un macroadenoma compresivo o alguna otra enfermedad sistémica concurrente (Feldman y Nelson, 2004; Melián, 2009a).

La distensión abdominal es otro signo resaltante (>80%), de hecho junto con la alopecia son los que despiertan más la sospecha clínica durante el examen físico, por la apariencia típica del abdomen pendulante ("potbellied appearance"). En el hiperadrenocorticismos varios mecanismos contribuyen simultáneamente a este signo: 1. El cortisol es una hormona catabólica que promueve el desgaste muscular sobre los músculos de la pared abdominal, y debilidad de los mismos perdiendo estos su tensión normal, 2. El cortisol promueve la redistribución de las grasas desde el tejido adiposo subcutáneo y miembros hacia el omento ("obesidad del tronco"), y algunos propietarios lo confunden con obesidad, 3. El cortisol promueve la acumulación de glucógeno hepático generando degeneración hídrica de los hepatocitos, aumentando el volumen del hígado, 4. El desgaste y debilidad muscular también afectan la vejiga urinaria y su capacidad de vaciarse, que aunado a mayor producción de orina, la distienden significativamente. En conclusión el peso de la grasa, hígado y vejiga sobre un abdomen débil y atrofiado promueven su distensión.

La atrofia y desgaste muscular también afectan otros grupos musculares y es por ello que hasta un 80% de los pacientes presentan debilidad para saltar a sillas o al carro, no toleran caminatas largas, claudican o están muy letárgicos; peor aún estos signos pueden asociarse a la edad y los dueños no les prestan la atención adecuada. El jadeo o la taquipnea se presentan por la redistribución de grasa hacia la cavidad torácica, en conjunto con el desgaste de los músculos de la ventilación, la compresión diafragmática sobre el pulmón como resultado de la distensión abdominal y mineralización pulmonar difusa; en un porcentaje menor la dificultad respiratoria puede deberse a tromboembolismo pulmonar, que es una de las consecuencias fatales de la enfermedad. Muchos propietarios se preocupan porque el jadeo es obvio incluso en reposo o sin razones que lo estimulen. Hoenig (2004) comenta que en perros de razas grandes el jadeo predomina sobre el abdomen pendulante, más típico en razas pequeñas. Melián (2009a) mencionó que el desgaste muscular ocasiona una contracción muscular sostenida luego de finalizado el esfuerzo voluntario con pérdida de la capacidad para relajarse, en el 5% de los casos; este signo conocido como miotonía (o pseudomiotonía) Feldman y Nelson (2004) lo reportan como muy raro y solo lo han documentado en 8 dentro de más de 200 casos de Cushing.

Los signos cutáneos son variados en espectro, aunque los más resaltantes son la alopecia simétrica del tronco que tiende a no afectar la cabeza y zonas acrales, pero también puede extenderse a la cola, parte trasera de los muslos y cuello. Los glucocorticoides alteran el ciclo del pelo, reteniendo aquellos en fase telógena o de reposo, que tiende a ser mate y seco, mientras que inhibe la fase de crecimiento o anagen, por ende la disminución de la densidad de pelo o hipotricosis que progresa hacia alopecia. Otra característica es que luego de rasurar no existe un crecimiento adecuado (alopecia post-rasurado). El cortisol induce atrofia de la dermis y movilización de la grasa subcutánea, por lo que la piel es delgada, poco elástica e hipotónica (fácilmente arrugable) y los vasos del subcutis son muy distintivos. Los piodermas son comunes por la inmunosupresión, mas no así la demodicosis del adulto; los comedones particularmente evidentes alrededor de los pezones; puede haber también hiperpigmentación y descamación. Otro hallazgo raro (5%) es la deposición de calcio en la dermis y subcutis, que se manifiestan como palcas firmes e irregulares en la piel o por debajo de esta y dan la sensación de tejido óseo; tiende a ser una lesión pruriginosa y ulcerada e inflamada, y se ubica notoriamente en región temporal, dorso y vientre. Existen trastornos asociados a las fibras de colágeno y elastina en el hipercortisolismo (natural o iatrogénico); el colágeno tiene una alta capacidad de ligar calcio y en parte este fenómeno puede explicar la génesis de la calcinosis cutánea (Feldman y Nelson, 2004; Nolasco, 2008).

Confirmación del diagnóstico clínico

La mayoría de los pacientes presenta una sintomatología típica y el diagnóstico se confirma con facilidad en casos avanzados o intermedios; en casos tempranos puede ser difícil, si embargo. También, pueden encontrarse casos con signos muy típicos pero el resultado de las pruebas endocrinas arroja datos no conclusivos (hiperadrenocorticismismo atípico). Cualquiera sea el escenario, siempre es necesario realizar pruebas de rutina como hemograma, química sérica, urianálisis, radiografías del tórax, y ultrasonido abdominal; estas nos ayudan a definir la extensión del problema, complicaciones asociadas al Cushing (diabetes Mellitus, infecciones,

tromboembolismo) y a determinar si es buen momento para realizar las pruebas de función del eje HPA o cual de ellas seleccionar.

Hematología

Lo más común es observar un leucograma de estrés por el exceso de cortisol; en menor frecuencia se observará policitemia y trombocitosis. Pero estos hallazgos son claramente inespecíficos.

Química Sanguínea

El hallazgo más frecuente es la elevación en la fosfatasa alcalina (90%) y en parte en respuesta a la estimulación de síntesis *de novo* de la isoenzima inducida por glucocorticoides. Se llegó a pensar que medir la isoenzima específica inducida por esteroides aumentaba la especificidad del diagnóstico, pero luego se demostró que se eleva también en enfermedades hepáticas, Diabetes Mellitus o en perros tratados con anticonvulsivantes, por lo tanto es sensible pero no específica. Por otra parte, no existe correlación entre el nivel de elevación de la FA y el grado de hiperadrenocorticismos. Hasta un 10% de los pacientes tienen niveles de FA normales. La hepatopatía vacuolar se relaciona a elevaciones de la ALT entre el 50 a 80% de los casos y en menor proporción con AST (10%).

Entre un 60 a 70% de los pacientes presentan hipercolesterolemia, hipertrigliceridemia o lipemia producto de la lipólisis. La glucosa casi siempre está en el rango alto normal o ligeramente por encima del mismo, dada la resistencia a la insulina atribuida al cortisol; esto conduce a incremento de liberación de insulina que en hasta 5-10% de los casos de Cushing se desarrolla permanentemente Diabetes Mellitus por agotamiento de los islotes pancreáticos. Particularmente, en nuestro hospital hemos visto una frecuencia mayor de casos de diabetes concurrente al hiperadrenocorticismos, no tenemos datos certeros de porque esa diferencia, pero estos pacientes son traídos a la consulta mas por los síntomas de diabetes que de Cushing, y luego de estabilizarlos es que realizamos las pruebas confirmando ambas patologías simultáneas. La urea tiende a ser baja en los Cushinoides debido a la incrementada producción de orina, lo cual estimula a desechar mas nitrógeno ureico o urea; hasta un 30% de los pacientes tienen BUN bajo.

Urianálisis

La gravedad específica de la orina tiende a ser baja < 1.020 e incluso hipostenúrica y el 50% presentan infección urinaria subclínicas y sin células inflamatorias en el sedimento (inmunosupresión), por lo que siempre se recomienda hacer cultivo de orina. La proteinuria también es común y responde a la infección, lesiones glomerulares o hipertensión inducidas por glucocorticoides. Obviamente los diabéticos tendrán glucosuria.

Rayos X de tórax

Muchos pacientes presentan mineralización pulmonar asociada al Cushing y unos pocos se complican con tromboembolismo, de manera que ante un cuadro respiratorio preocupante parece sensato realizar radiografías de tórax para confirmar estas sugerencias o bien descartar

falla cardiaca, colapso traqueal, neoplasias, entre otros que pueden ser enfermedades perfectamente compatibles y/o concurrentes dadas la edad y razas afectadas.

Ultrasonido abdominal

Para los efectos de evaluar el parénquima hepático y tracto urinario es importante contar con esta herramienta en búsqueda de analizar los datos que pueda aportarnos. Con respecto a la evaluación de las adrenales, se comentará en la sección de pruebas discriminatorias del Cushing.

Pruebas endocrinas para el diagnóstico de Hiperadrenocorticismio

Luego de analizar los hallazgos de la historia, examen físico y pruebas complementarias de rutina, es cuando debemos considerar ejecutar estas pruebas hormonales y el principio se basa en que ninguna es 100% precisa en el diagnóstico, por cuanto enfermedades concurrentes pueden afectar su resultado y esto dictamina que debemos preferiblemente resolver otras patologías primero y posteriormente llevarlas a cabo. En ocasiones el estado del paciente determina que deben realizarse las pruebas cuanto antes y en ese caso algunas son más específicas o menos susceptibles a los efectos de enfermedades concurrentes.

En el caso del hiperadrenocorticismio se destacan pruebas que confirman el diagnóstico pero no son suficientes para diferenciar si el cuadro es primario o secundario, para ello existen pruebas discriminatorias. Es importante diferenciar al hiperadrenocorticismio cuando las opciones terapéuticas disponibles permiten curar al paciente, como lo es en caso de extirpación de masas pituitarias o adrenales.

En ciertos casos los tumores adrenales pueden invadir dos o más capas de la corteza adrenal o bien resultar en hipersecreción de progesterona o 17hidroxiprogesterona; los signos clínicos son indistinguibles de los inducidos por el cortisol, pero las pruebas dan resultados ambiguos. No se entiende del todo pero es una hipótesis de que los progestágenos poseen una marcada actividad intrínseca glucocorticoide. Estos casos son atípicos y en ellos la fuerte sospecha clínica debe conducir a medir las concentraciones de hormonas sexuales (Melián, 2009a; Scott-Moncrieff, 2009).

Estimulación con ACTH:

En Venezuela la ACTH se comercializa bajo la forma sintética registrada con el nombre Synacthen Depósito® (tretracosáctido), viene en viales ampollas de 1mg/ml y puede emplearse por vía IM; el Synacthen® de nuestro mercado se compara en estructura química al Nuvacthen depósito disponible en Europa y este es recomendado administrarlo por vía IM. Puede emplearse un cuarto (1/4) del vial por paciente (0,25mg totales) o escoger la dosis de 5µg/kg, lo cual serviría para 5 pacientes de 10kg cada uno o bien para el monitoreo de la respuesta al tratamiento; según el proscripto la solución una vez preparada puede ser estable en congelación por hasta 3 semanas. Esta prueba es la más específica de todas (82-91%) y entre otras ventajas se destaca que puede emplearse en pacientes tratados recientemente con esteroides o fenobarbital, enfermedades concurrentes y no se ve afectada por el estrés, solo toma 1 hora en realizarse, con dos mediciones de cortisol y el costo es bajo. Además es la prueba de elección para monitorear el tratamiento y la única que permite identificar si la causa

de los signos se debe a iatrogenia. La prueba consiste en tomar una muestra de sangre para obtener suero, inmediatamente inyectar la dosis de ACTH IM y una hora después tomar una segunda muestra de sangre; luego se determinan las concentraciones de cortisol en suero pre y post-ACTH (Zerbe, 2000; Melián, 2009; Scott-Moncrieff, 2009).

El fundamento de la prueba se basa en que los pacientes con un eje HPA anormal, poseen una reserva funcional alta y al ser estimulados con ACTH reaccionan con una hipersecreción de cortisol. En un perro normal el cortisol basal no debe superar los 5µg/dL y luego de estimularlo con ACTH sus valores oscilan entre 15 a 18µg/dL; los pacientes con HAC tienden a tener cortisol basal alto y tras la administración de ACTH típicamente superan los 22µg/dL.

La sensibilidad de la prueba en identificar pacientes con Hiperadrenocorticismo pituitario dependiente es del 80-95%, es decir un 5-20% son falsos negativos (tienen un resultado dentro del rango normal). Para el HAC primario la sensibilidad es más baja, y está entre el 50-70%, es decir la mitad de los perros con tumores adrenales pueden tener una respuesta normal a la prueba. Las desventajas incluyen la baja sensibilidad y la imposibilidad de diferenciar entre el HAC primario del secundario.

Se considera más específica que las otras pero incluso se ha reportado que hasta un 40% de los pacientes tienen un resultado positivo y no padecen HAC (falsos positivos). Para confiar más en el resultado, la prueba debe aplicarse en pacientes con signos bien definidos que impliquen un estado avanzado de la enfermedad o bien si están otras patologías presentes, siempre que puedan ser diagnosticadas, es mejor tratarlas y luego aplicar la prueba (Melián, 2009; Scott-Moncrieff, 2009). Hess y Ward (1998), recomiendan que ante la confirmación de Diabetes Mellitus, ésta sea tratada antes de realizar las pruebas endocrinas cuando simultáneamente se sospeche de Cushing por dos razones: si las alteraciones clínicas y de laboratorio son debidas a diabetes, se resolverán con la insulina y no habrá necesidad de realizar las pruebas de Cushing, y la hipersecreción de esteroides por estrés o efecto de la Diabetes, pueden causar un falso positivo de HAC.

Si el resultado es normal no debe descartarse el HAC y si la sospecha es consistente se prefiere realizar otras pruebas o esperar al menos 3 meses.

Prueba de supresión con dosis baja de dexametasona

Esta prueba es más sensible alcanzando un 95% en la identificación de la enfermedad en los casos de HAC secundario y 100% en casos primarios; es decir el 95% de los tumores pituitarios no suprimen con la prueba y todos los pacientes con tumores adrenales no suprimen. Su costo es relativamente más económico, por cuanto la dexametasona es barata y está disponible en el stock de cualquier consultorio veterinario. La prueba consiste en tomar una muestra de sangre para obtener suero, inmediatamente administrar 0.01mg/kg de dexametasona IV y posteriormente a las 4 y a las 8 horas tomar nuevamente muestras de sangre para obtener suero. Puede esperarse hasta las 8 horas para realizar la medición de las tres muestras. En pacientes muy pequeños, la dosis total a administrar puede llegar a ser menor a 0.05cc, en esos casos es preferible hacer una dilución 1:20; se mezclan 0,2cc de dexa con 3.8 de salina o agua estéril. Si la concentración de la dexametasona es de 2mg/ml (Azium®) la dilución 1:20 aportaría 0.1mg/ml (Kempainen y Behrend, 2009).

El fundamento de la prueba se basa en que un perro con eje HPA normal al ser sometido a la administración de dexametasona exógena responde con la supresión pituitaria de secreción de ACTH y por tanto la producción de cortisol estará suprimida hasta por 24 a 48 horas. Se prefiere la dexametasona porque este esteroide no produce reacción cruzada con el cortisol durante la medición. En un paciente con HAC la pituitaria sintetiza ACTH de forma autónoma y no responde al feedback negativo de los glucocorticoides, mientras que en un tumor adrenal la secreción de cortisol es independiente del estímulo de la ACTH, por tanto la supresión de ésta última por el esteroide exógeno, no generará disminuciones en la producción de cortisol. Zerbe (2000), indica primero analizar el resultado de las 8 horas y sólo si este es congruente con el diagnóstico de HAC, analizar la muestra de las 4 horas.

Una ventaja de esta prueba con respecto a la estimulación con la ACTH es que entre 30 a 35% de los pacientes con HAC secundario tienen un patrón de escape en el comportamiento del cortisol; es decir, a las 4 horas post-dexa estos perros demuestran supresión (cortisol a las 4 horas $<$ a $1.4\mu\text{g/dl}$ ó $<$ del 50% del valor basal) pero a las 8 horas ya el cortisol vuelve a elevarse ($>$ de $1.4\mu\text{g/dl}$ ó $>$ del 50% del valor basal). En este porcentaje de pacientes la prueba es capaz de diferenciar entre el HAC primario (no suprimen) y el secundario (suprimen a las 4 horas). Zerbe (2000) señala que según su experiencia el porcentaje de pacientes que demuestra este patrón de escape está entre el 40-60%.

La desventaja principal de la prueba es la baja especificidad, es decir se dan resultados falsos positivos en tanto como la mitad de los pacientes evaluados (40-50%). Las enfermedades concurrentes son el principal factor que afecta la especificidad, por tanto, más aun debe evitarse escogerla en esas circunstancias. La otra desventaja es el tiempo que toma en realizarse (Melián, 2009; Scott-Moncrieff, 2009).

Radio cortisol: creatinina en orina

Esta prueba se basa en que el patrón episódico de secreción normal del cortisol o los estímulos estresantes no afectan la determinación del cortisol en orina; y debe ser en radio con la creatinina, puesto que en perros normales la concentración urinaria de cortisol puede variar por los mismos factores; también para corregir la dilución urinaria del cortisol. Es un test muy sensible puesto que casi todos los perros con HAC tendrán niveles altos de cortisol en orina, por tanto, aquellos que tengan un radio normal, pueden ser descartados y debe buscarse otro diagnóstico. La especificidad es muy baja y solo alcanza un 20%, es decir 80% de los pacientes con otras enfermedades pueden tener un radio alto ($>8.5 \times 10^{-6}$), en este caso debe complementarse con otra prueba (Zerbe, 2000; Feldman y Nelson, 2004; Melián, 2009).

Se recomienda que el propietario traiga la muestra de orina y se evite el estrés de transportar al paciente a la clínica. El costo de la valoración es bastante bajo y no requiere de nada en especial para preservar la muestra.

Pruebas de diferenciación

Las más empleadas son la supresión con baja y alta dosis de dexametasona, la concentración basal de ACTH y la imagenología a través de radiografía y ultrasonografía abdominal, y la tomografía computarizada y/o resonancia magnética del cráneo y abdomen. Las pruebas de

diferenciación son importantes desde el punto de vista pronóstico, en vista de que los tumores adrenales son diferentes a los pituitarios en cuanto a la progresión y resistencia al tratamiento y de hecho implican protocolos más intensos con las drogas disponibles.

Prueba de supresión con dosis alta de dexametasona

El fundamento de esta prueba se basa en que los pacientes con tumores pituitarios en su gran mayoría suprimen a la administración de una dosis alta de dexametasona, es decir, los niveles de cortisol decaen por debajo de 1.4µg/dl a las 8 horas. Los tumores adrenales por su parte, mantienen suprimida la ACTH, y la gran mayoría no suprimen a la dosis alta de dexametasona.

La prueba consiste en tomar una muestra de sangre para determinar la concentración basal de cortisol e inmediatamente administrar 0.1mg/kg de dexametasona IV; a las 8 horas se toma una segunda muestra y se mide el cortisol.

La sensibilidad para los tumores pituitarios es del 75 a 80% sin embargo, puesto que entre 20 y 25% de los pacientes no suprimen y esto particularmente es consistente en los macroadenomas que son más resistentes. En estos casos se requiere realizar otras pruebas (Melián, 2009; Scott-Moncrieff, 2009).

Concentración basal de ACTH

Resulta bastante útil determinar la concentración de ACTH plasmática puesto que virtualmente todos los perros con tumores adrenales tendrán niveles bajos a indetectables, mientras que en casos de tumores pituitarios estarán elevados. Pocos estudios han evaluado la precisión de esta prueba, y han descrito un solapamiento entre los valores entre tumores adrenales y pituitarios; hasta un 30% de casos de tumores adrenales con valores en un rango indeterminado (zona gris) y un 15% para los pituitarios. En estos trabajos la metodología para determinar la concentración de ACTH se basaba en RIA; actualmente ha evolucionado a técnicas radioinmunométricas y más recientemente quimioluminiscencia (ACTH-Immulate®).

El rango normal de la ACTH está entre 25-35pg/ml (rango de referencia 10-70pg/ml). Los perros con HAC primario típicamente tienen valores de ACTH bajos a indetectables (< a 10pg/ml), mientras que aquellos con HAC secundario se encuentran por encima de 45pg/ml en el 85-90% de los casos, de donde 35-45% de los pacientes están por encima del rango de referencia(>70), y hasta un 15% está solapado con el rango normal (entre 10-45pg/ml); este rango es considerado no diagnóstico y se prefiere realizar otras pruebas (Feldman y Nelson, 2004).

La ACTH es una hormona lábil y bastante difícil de preservar. Las muestras de sangre deben colectarse en tubos de heparina o EDTA y una vez tomada la muestra de sangre el plasma debe separarse de inmediato y congelarse a -20°C para ser enviado rápidamente al laboratorio; algunos autores recomiendan agregar a los tubos aprotinina para dar mayor estabilidad a la hormona. Por suerte muchos kits para medir ACTH por RIA en humanos tienen excelente reacción cruzada en perros y gatos, solo resta solicitar se calibren los analizadores al rango deseado.

Rodríguez Piñeiro *et al.* (2009) lograron con 100% de seguridad al clasificar 109 pacientes con HAC en 18 primarios y 91 secundarios a través de la determinación de ACTH plasmática medida por quimioluminiscencia (Immulite® ACTH). Todos los tumores adrenales se asociaron con cantidades no cuantificables de ACTH, mientras que los pituitarios tuvieron rangos entre 6-1250pg/ml (media 30pg/ml). Comentan que para su conocimiento hasta la fecha no se había reportado un estudio similar y resaltan que no existió solapamiento entre el rango de ACTH, tal vez en parte debido a que el rango más bajo detectado con la calibración fue de 5pg/ml a diferencia de los estudios previos con 10-20pg/ml como rango más bajo. De haber tomado éste último rango, hubiesen mal clasificado 28 de 95 casos como primarios, cuando en realidad fueron secundarios. Como conclusión sugieren considerar la concentración de ACTH por ese método para diferenciar al HAC, fundamentados en la sensibilidad de 100% para detectar HAC primario y 97-100% de especificidad obtenidas.

Hiperadrenocorticismio atípico

En estos casos las pruebas confirmatorias demuestran niveles de cortisol normal o por debajo del rango normal por razones aun pobremente entendidas, mientras que las concentraciones de otros esteroides adrenales pueden estar incrementadas. Este patrón se ha documentado tanto en perros con tumores adrenales como en pituitarios. Se piensa que en el caso de los tumores adrenales puede existir una mutación dentro de la neoplasia que promueva el bloqueo de la secreción de cortisol por deficiencia enzimática y desvió a la síntesis de otros esteroides adrenales; no se entiende bien que sucede con los pituitarios pero es lógico que la hiperplasia adrenocortical estimule la producción de varias líneas hormonales y estas se eleven; aun cuando no se evidencia en una muestra al azar el cortisol elevado, muy seguramente su patrón de liberación durante 24 horas debe estar alterado aun dentro del rango normal (Scott-Moncrieff, 2009).

Al bloquearse una vía enzimática se acumulan precursores hormonales previos al producto de la acción de esas enzimas, estas prohormonas tienen actividad esteroidea intrínseca y pueden además de ejercer efectos tisulares que promuevan el desarrollo de una clínica indiferenciable, suprimir la producción de cortisol al bloquear al eje HPA. Todos los casos reportados de neoplasias adrenales no productoras de cortisol han sido carcinomas. La prueba de estimulación con ACTH no conduce a elevaciones de cortisol.

Las hormonas que comúnmente se aprecian elevadas son la 17-OH-progesterona, progesterona, estradiol, testosterona, androstenediona, corticosterona y aldosterona. Para el diagnóstico se recomienda tener claro el cuadro clínico que debe ser perfectamente compatible, descartar otras enfermedades, y obtener resultados de pruebas confirmatorias en el rango normal. Se prefiere que del panel de pruebas de esteroides adrenales se encuentren al menos 2 y preferiblemente 3 elevadas para confirmar el diagnóstico de HAC atípico (Scott-Moncrieff, 2009).

Ultrasonografía del abdomen

El ultrasonido abdominal puede representar una prueba de diferenciación cuando el operador experto empleando un equipo de alta definición es capaz de identificar ambas glándulas adrenales en plano sagital y transversal. La forma o apariencia normal de las glándulas es

importante. Se prefiere ambos planos para determinar la longitud y más importante aun el grosor; existe solapamiento entre el rango normal y el de las glándulas hiperplásicas en un HAC secundario, por lo que el plano sagital puede perder especificidad. Por lo tanto, no puede usarse esta prueba como confirmación de HAC, de lo contrario la especificidad se verá considerablemente disminuida.

Tumor pituitario: Cuando ambas glándulas son identificadas conservando su apariencia, tienen un tamaño agrandado y se ha confirmado el diagnóstico de HAC, es alta la probabilidad de que se trate de un tumor pituitario. La apariencia en la izquierda es de un cacahuete y la derecha es oval; esto por lo general se preserva en el HAC secundario, mas el ancho de la izquierda tomado como referencia supera los 7.5mm (rango normal 5,5-7,5). La ecogenicidad tiende a ser homogénea e hipoecóica con respecto a la corteza renal adyacente; en algunos casos la ecogenicidad puede tornarse heterogénea por áreas focales mas ecogénicas, pero esto puede ser debido a hiperplasia nodular y no a una neoplasia. Un dato importante es que la izquierda se observa con más facilidad por su ubicación anatómica, y no es raro que se dificulte encontrar la derecha y cuando ésta última se observe y su contraparte no, puede sospecharse de un tumor adrenal (Feldman y Nelson, 2004; Melián, 2009).

Tumor adrenal: Cuando se aprecia una glándula distorsionada en apariencia y agrandada o mayor de 15 a 20mm de grosor, y la contralateral se aprecia estrecha o delgada, pero no necesariamente corta, es alta la probabilidad de un tumor adrenal; típicamente los mayores de 20mm son malignos. La compresión o invasión de la vena cava puede ser un dato importante si existen signos de HAC. Es importante notar que esta prueba a pesar de ser sensible puede no ser específica con diferentes porcentajes según los reportes. Es frecuente encontrar masas adrenales no funcionales o normales; por lo tanto, la interpretación de tal hallazgo debe hacerse en conjunto con la confirmación del HAC (Feldman y Nelson, 2004; Melián, 2009).

Las radiografías del abdomen han sido reemplazadas por el ultrasonido por razones obvias de las ventajas de esta última técnica, pero más aun es el hecho de que la radiología ayudaría a orientar el diagnóstico cuando alguna masa pueda ser evidenciada, y ya sabemos que entre el 10 al 20% de todos los casos de HAC son debidos a tumores adrenales, pero solo de estos un 50% se calcifican y pueden ser identificados con facilidad. Pueden ser adenomas o carcinomas (Feldman y Nelson, 2004).

Tratamiento:

Las opciones terapéuticas para el manejo del HAC son variadas y dependen del tipo diferenciado. A su vez, la tasa de respuesta y éxito de la terapia seleccionada va a depender del tumor; algunas drogas pueden emplearse tanto en casos pituitarios como adrenales con eficacia relativamente comparable, pero la mayoría de las veces en cuanto a las neoplasias malignas de las adrenales el tratamiento quirúrgico es preferido por la alta resistencia a las drogas. Particularmente las neoplasias adrenales que cursan con cuadros atípicos son resistentes a las terapias farmacológicas.

A pesar de que la progresión del HAC es lenta, todo caso amerita ser tratado, particularmente aquellos diagnosticados en etapa avanzada, puesto que existen riesgos de complicaciones como Diabetes Mellitus, tromboembolismo, cálculos urinarios.

Drogas usadas en el tratamiento del HAC: mitotano (Lysodren®), Trilostano (Vetoryl®), ketoconazol (Nizoral®), L-Deprenil (Jumex®), cabergolina y ácido retinoico.

Mitotano

Composición y mecanismo de acción: Es un agente citotóxico que causa necrosis selectiva de las zonas fasciculata y reticularis de la corteza adrenal. Debe manejarse con guantes por sus efectos citotóxicos. En Venezuela se conseguía a través de BADAN (actualmente no está disponible). Es una droga eficaz pero se asocia a efectos adversos frecuentes.

Dosis de inducción: es la dosis a suministrar al iniciar el tratamiento, comienza con 50mg/kg PO (en lo posible debe evitarse picar las tabletas) SID o la dosis total calculada dividida cada 12 horas. La absorción se incrementa al suministrar el mitotano con la comida, y se prefiere durante esta fase vigilar de cerca la ingesta de agua y comida. Estos parámetros comenzaran a disminuir en poco tiempo, aunque es variable (en la mayoría toma de 5-10días), y en ese momento se detiene la terapia; a los 7 días se realiza la prueba de estimulación con ACTH, y si existe supresión aun cuando leve (<4,3µg/dl) el control es satisfactorio. Las terapias de inducción a dosis altas para producir necrosis permanente de la corteza están siendo desechadas actualmente.

Dosis de Mantenimiento: luego de observar respuesta satisfactoria, se cambia a 25-50mg/kg una sola dosis a intervalos de 7 días, que deben monitorearse con la prueba de estimulación con ACTH cada mes y luego cada 3 meses. Varios pacientes recaen y se tratan con dosis de inducción nuevamente pero por cursos más cortos de 3 días siempre monitoreados.

Efectos adversos: varios pacientes pueden manifestar signos de hipoadrenocorticismo (vomito, inapetencia, deshidratación, diarrea) cuando tienen varios meses de tratamiento. El propietario debe ser informado de esto, porque no es razón para abandonar la terapia; por el contrario deben hacerse ajustes y mejorar la condición del paciente. Suministrar fluidos, glucocorticoides y reposo suelen ser suficientes. En los menos frecuentes casos donde la deficiencia de mineralcorticoides se presente, deben proporcionarse. Es necesario determinar el nivel de hipercalemia y valorar si el cortisol post-ACTH está por debajo de 0.7µg/dl. Otras complicaciones pueden ser gastroenteritis y pancreatitis, asociadas al hipoadrenocorticismo; la prueba de ACTH es mandatoria en estos casos, puesto que si los niveles de cortisol están en el rango deseado, es posible que la gastroenteritis se deba a intolerancia al mitotano y estos pacientes deben cambiarse de terapia (Feldman y Nelson, 2004; Melián, 2009b; Scott-Moncrieff, 2009).

TRILOSTANO:

Composición y mecanismo de acción: es un esteroide sintético que inhibe competitivamente la síntesis esteroidal al bloquear la enzima 3βhidroxiesteroide deshidrogenasa. Esa enzima cataliza la conversión de pregnenolona a progesterona, pero también de 17-OH-pregnenolona a 17-OH-progesterona. Se desconoce porque la glándula adrenal es más susceptible que otros tejidos productores de esteroides; con respecto a la aldosterona se cree que la zona glomerulosa es menos sensible al trilostano, puesto que esa enzima también influye sobre la síntesis de los mineralcorticoides. El trilostano parece ser más seguro que el mitotano, y está

claro que produce mucho menos efectos adversos; sin embargo, se ha reportado hipoadrenocorticismo en el curso del tratamiento aunque parece más sencillo resolver esta complicación bajo esta droga.

Dosis inicial: se recomienda 2 a 5mg/kg PO SID; para los perros de bajo peso se aconseja el rango más bajo. También se recomienda suministrar con la comida. En cuestión de 4 semanas debe desaparecer la PD/PU y polifagia, sino debe incrementarse la dosis; la alopecia puede tomar 4 meses en resolverse. El monitoreo se prefiere a los 7, 14, 30 y 90 días de iniciada la terapia, con el test de ACTH, preferiblemente practicada a las 4 horas de suministrado la dosis de trilostano. El resultado del cortisol debe encontrarse entre 1.5 a 5.6µg/dl. Si está por debajo, se detiene por una semana el trilostano y luego se reintroduce con la dosis en el rango bajo; si está por encima se incrementa la dosis en acuerdo a los signos clínicos. Cuando el trilostano se encuentra dentro de ese rango óptimo, pero la respuesta clínica no es acorde, debe administrarse dos veces al día.

Monitoreo: una vez estabilizado el paciente y controlados los signos, se recomienda realizar el test de ACTH en principio cada 3 meses y luego acorde a la evolución. Es apropiado medir los niveles de potasio para anticipar signos asociados a hipercalemia y esto es particularmente más indicado cuando por alguna razón se esté usando espironolactona (diurético ahorrador de potasio) e inhibidores de la ECA (enalapril-benazepril).

Efectos adversos: hasta la fecha no se han reportado interacciones con otras drogas como AINES, insulina, tiroxina, antibióticos, pero se prefiere tomar precauciones cuando la falla cardiaca o renal estén presentes. En varios casos se ha reportado letargia leve, inapetencia e hipercalemia, pero son transitorios en los primeros días de iniciada la terapia. Menos frecuente se presenta diarrea, vomito y letargo y se asocian a necrosis aguda adrenal por razones aún desconocidas. En esta situación se recomienda suministrar prednisolona por pocos días y suspender el trilostano. A parte de esto, no se han reportado efectos adversos a largo plazo, aunque es una droga todavía en estudio y quedan aspectos por conocer (Cook, 2008; Melián, 2009b; Scott-Moncrieff, 2009).

Eficacia comparada entre el Trilostano vs Mitotano

En cuanto al HAC secundario Nieger *et al.* (2002) reportaron un 75% de efectividad con el trilostano en controlar los signos clínicos. Poco se ha publicado acerca de la efectividad del trilostano en el HAC primario; Scott-Moncrieff (2009) comenta que solo se ha publicado un caso y otros estudios no publicados aun, donde ella y otros han obtenido tasas de sobrevida de hasta más de 2 años, con remisión de los signos clínicos y corrección de los parámetros clínico-patológicos. Con respecto al mitotano Ramsey y Neiger (2007) reportan que su eficacia alcanza el 80%; ellos también señalan que aspectos como tasa de efectos colaterales y de complicaciones con el trilostano son del 10-15% y < 5%, mientras que con el mitotano son del 30% y 20-25%, respectivamente.

El estudio de Barker *et al.* (2005) comparó la sobrevida de pacientes tratados con mitotano vs trilostano, y concluyó en que no hubo diferencias significativas (23 meses vs 22 meses, respectivamente). También Ramsey y Neiger (2007) en un trabajo no publicado tuvieron una sobrevida de 533 días con trilostano y 446 con mitotano. En ambos estudios sugieren

considerar el bajo número de casos y particularmente a los tratados con mitotano, factor que pudiera tener impacto sobre la confiabilidad del resultado.

En el estudio prospectivo con 44 perros reportado por Pérez *et al.* (2006), la eficacia en controlar los signos fue del 82%, la supervivencia de 930 días y la tasa de efectos adversos fue alrededor del 25%.

L-Deprenyl (selegilina)

En Venezuela se comercializa como Jumex® (Sanofi-Aventis), en tabletas de 5mg. Algunos autores reportan que entre un 10 a 30% de los pacientes con Hiperadrenocorticismos pituitarios dependientes son debidos a un tumor del lóbulo intermedio. El lóbulo intermedio recibe inervación directa del hipotálamo a diferencia del anterior que se conecta con el hipotálamo a través de vasos sanguíneos (sistema portal hipotalámico) y sintetiza ACTH bajo la regulación dopaminérgica. El sistema monoamino oxidasa B interviene en la síntesis de dopamina a ese nivel. La hipótesis del L-Deprenil establece que al bloquear la enzima MAO-B, se incrementa la concentración de dopamina en el lóbulo intermedio, aparentemente bloqueada bajo los efectos del tumor pituitario. La dopamina por su parte bloquea la secreción de ACTH y por tanto frenaría los síntomas de HAC secundario (Behrend and Kempainen, 1998; Feldman y Nelson, 2004; Melián, 2009b).

Por otra parte, del metabolismo corporal del L-Deprenil se derivan anfetaminas, las cuales promueven mejoría en el estado de ánimo, actividad física, apetito y otros. El estudio conducido por Reusch *et al.* (1999) se concluye que la respuesta favorable en el 25% de los pacientes, se deba a la posibilidad de que el tumor pituitario se encontrara en el lóbulo intermedio. Cinco años más tarde Braddock *et al.* (2004) por su parte condujo otro estudio con el mismo número de pacientes y en ninguno de ellos obtuvo respuesta favorable. A partir de ambos estudios sus autores recomendaron no usar el L-Deprenil para el tratamiento del HAC.

Si por alguna circunstancia la falta de disponibilidad de drogas o efectos adversos difíciles de tratar se observan con las más efectivas puede intentarse el L-Deprenil, en vista de que los efectos adversos son muy bajos. Pero bajo esa opción el propietario debe ser informado que poco más del 10% de los casos tendrá una respuesta favorable (Hoenig, 2004). Desafortunadamente, aun cuando las técnicas de imagen avanzadas como la tomografía o resonancia, permitan evidenciar un tumor pituitario, no es posible definir cual lóbulo está afectado por el tamaño de las estructuras.

KETOCONAZOL

Composición: Es un derivado imidazol usado comúnmente como antimicótico de amplio espectro. En altas concentraciones es capaz de inhibir los citocromos P-450 de sistemas enzimáticos esteroidogénicos, incluyendo el adrenal y gonadal. Por tanto altas dosis son capaces de suprimir la concentración sérica del cortisol.

En algunos estudios se comenta que el ketoconazol no tiene eficacia a largo plazo por razones posiblemente asociadas a efectos adversos como anorexia, vómitos, diarrea, o bien estos son el resultado de un estado de hipoadrenocorticismos inducido por la droga. La principal indicación que reportan Feldman y Nelson (2004) es en aquellos casos de neoplasias adrenales

a ser resueltas quirúrgicamente, y por un periodo corto prequirúrgico se someten a ketoconazol para bloquear los efectos del cortisol y estabilizar al paciente. Otras indicaciones serían fallas en la tolerancia a las otras drogas, neoplasias no tratables con mitotano y cuando solo existe ketoconazol como opción disponible.

En 1990, Feldman *et al.*, reportaron un estudio en 20 perros tratados con ketoconazol a 15mg/kg, de los cuales 9 presentaron HAC primario y 11 secundario. La respuesta clínica fue favorable en 18/20 (90%), así como la supresión del cortisol. De los 18 pacientes que respondieron, 16 mantuvieron supresión del cortisol por al menos 2 meses y 4 pacientes por 12 meses. Un paciente presentó efectos adversos (anorexia y vómitos); dos no respondieron, posiblemente por falla en la absorción intestinal. Los pacientes que presentaron una respuesta favorable y que esta fue por dos meses parecen a ver discontinuado el ketoconazol por razones económicas o disponibilidad al mitotano, mas no por problemas colaterales asociados al ketoconazol.

Feldman y Nelson (2004) reportan alrededor de 60 casos tratados con ketoconazol con buena eficacia en la resolución de los signos clínicos y supresión del cortisol luego de estimulación con ACTH, similar a lo mencionado en respecto a trilostano y mitotano. Por razones aparentemente relacionadas a la absorción intestinal del ketoconazol entre 20 a 25% de los casos no mostraron mejoría.

Más recientemente en un estudio conducido en Taiwan, donde la única droga con licencia para su uso en el HAC es el ketoconazol, Lien y Huang (2008) evaluaron retrospectivamente 48 pacientes con HAC secundario. Mejoría en los signos clínicos fue evidente en el 90%; 69% mostraron niveles de cortisol en el rango de referencia y 83% se mantuvieron estables en cuanto a parámetros clínicos, de enzimas hepáticas y cortisol post-ACTH. El tiempo de supervivencia media luego del diagnóstico fue de 26.9 meses, rango 2 a 61 y media 25 meses, similar a lo reportado en relación al trilostano y mitotano. Un dato interesante es que el factor que se correlacionó negativamente con la evolución fue la edad avanzada y enfermedades concurrentes, ya que más de la mitad de los pacientes (26) murieron por causas diferentes al HAC.

El 79% de los pacientes mostró niveles de ALT bajos, y el 67% desarrollaron al menos uno de los signos típicos de toxicidad (anorexia, vomito, diarrea), y solo un 12% falleció por razones atribuibles a la enfermedad. Lien y Huang (2008), concluyen que el ketoconazol debe ser considerado una opción segura y efectiva para tratar los pacientes con HAC secundario.

CABERGOLINA

Castillo *et al.* (2008) en Argentina son los únicos que han reportado el uso de cabergolina en el tratamiento del Cushing. El fundamento de usar la cabergolina es similar al de la selegilina en aquellos tumores pituitarios del lóbulo intermedio, pero a través de un mecanismo de acción distinto; las células corticotrofas al expresar receptores dopaminérgicos D2, pueden ser blanco de los efectos estimuladores de dopamina inducidos por la cabergolina. Se empleó en 40 perros a la dosis de 0.07mg/kg/semana durante 4 años y obtuvieron un 42,5% de eficacia en cuanto a la disminución de la concentración de ACTH, radio cortisol:creatinina y tamaño del tumor.

ACIDO RETINOICO

Castillo *et al.* (2006) compararon al azar un estudio con ácido retinoico vs ketoconazol. Basándose en que el ácido retinoico en roedores disminuye la secreción y proliferación de los corticotrofos, fundamentaron su uso en perros con HAC. Los parámetros evaluados en 22 pacientes fueron concentración de ACTH y MSH- α , ratio de cortisol:creatinina en orina, tamaño de la masa tumoral por resonancia magnética. El estudio duró 6 meses y se observó mejoría en todos los parámetros e incluso en los signos clínicos, sin efectos adversos. Como conclusión comentan que el ácido retinoico puede representar una opción terapéutica viable para el tratamiento del HAC secundario.

Tratamiento quirúrgico

Se ha documentado que el tratamiento del HAC que conduce a la supresión de los niveles plasmáticos de cortisol, promueve la hipersecreción de los corticotrofos pituitarios al desaparecer el feedback negativo. Esto conlleva a que la pituitaria aumente su volumen y progrese a complicaciones neurológicas aun más complejas de tratar. Esto además se comprobó por Teshima *et al.* (2009) en perros sanos tratados con trilostano y sugieren que este puede ser el mecanismo asociado a los casos con síndrome de Nelson en perros con HAC. Este es considerado en parte, uno de los fundamentos para justificar procedimientos quirúrgicos de extirpación pituitaria.

La hipofisectomía trans-esfenoidal es practicada rutinariamente en el departamento de Ciencias Clínicas de la Universidad de Utrech-Holanda. Hanson *et al.* (2005) publicaron un estudio sobre la evolución de 150 pacientes tratados con esa técnica quirúrgica. Las tasas de supervivencia estimadas a los 1, 2, 3 y 4 años fueron de 84, 76, 72 y 68%, respectivamente; en los mismos intervalos se estimaron las fracciones libres de recaídas en 88, 75, 66 y 58%, respectivamente. Los efectos adversos reportados fueron disminución de la producción de lágrimas y diabetes insípida central. Al parecer esta técnica ofrece ventajas por su eficacia, sin embargo, está limitada a centros de alta especialización, de hecho en Norteamérica no se practica. Otros efectos adversos reportados incluyen hipotiroidismo y trastornos electrolíticos.

La adrenalectomía parece ser el tratamiento de elección porque puede llegar a ser curativo si se practica en tumores adrenales a temprana evolución. En casos de metástasis o invasión local o distante, se prefiere la quimioterapia con mitotano (Melián, 2009b).

Tabla 1 DOSIS RECOMENDADAS PARA LA TERAPIA INICIAL CON TRILOSTANO (Las tabletas vienen en presentaciones de 10, 30, 60 y 120mg)	
Peso Corporal	Dosis de inicio
< de 3kg	10mg
≥ 3 Kg y < 10Kg	30mg
≥ 10Kg y < 20Kg	60mg
≥ 20Kg y < 40Kg	120mg
≥ 40Kg	129-140mg

Fuente: **Cook, A.** 2008. Trilostane: A therapeutic consideration for canine hyperadrenocorticism. Vet Med., feb: 104-116.

Tabla 2 PROTOCOLO PARA EL MONITOREO Y EL AJUSTE DE LA DOSIS DEL TRILOSTANO	
En cada evaluación debe hacerse un examen físico, perfil de química sanguínea con electrolitos, y un test de estimulación con ACTH.	
<ul style="list-style-type: none"> • La primera evaluación es entre 10 y 14 días del inicio de la terapia • Repetir en dos a tres semanas si la dosis es cambiada • Repetir cada 3 a 6 meses si el paciente se encuentra estable 	
Concentración del cortisol post-ACTH	Ajuste de la dosis
< 0.7µg/dl	Detener la terapia y no reiniciarla hasta que reaparezcan los signos de HAC
0.7-1.5 µg/dl	Detener la terapia por 48 horas, luego reiniciar la terapia a 50% menos de la dosis previa
1.5-5 µg/dl	Continuar con la dosis actual
5.5-9 µg/dl	Considerar un incremento del 50% de la dosis actual, si el paciente muestra signos de hiperadrenocorticism
>9 µg/dl	Incrementar la dosis en 50 a 100%

Fuente: **Cook, A.** 2008. Trilostane: A therapeutic consideration for canine hyperadrenocorticism. Vet Med., feb: 104-116.

Tabla 3. PROTOCOLO PARA EL TRATAMIENTO DEL HAC CON KETOCONAZOL	
Dosis inicial de 5mg/kg BID	A los 7 días chequear al paciente y verificar apetito e ictericia. Realizar hematología y perfil bioquímico
Subir a 10mg/kg BID si la evaluación es normal	A los 14 días, realizar un test de estimulación con ACTH, luego de al menos 4 horas de la dosis.
Si los signos de HAC no han sido controlados efectivamente, se puede incrementar a 15mg/kg. Rara vez es necesario mas de 20mg/kg. Muchos se mantienen entre 10 y 15mg/kg. Los ajustes se realizan en base a los resultados del examen clínico, los datos del propietario y las químicas sanguíneas.	
El objetivo es mantener las concentraciones de cortisol pre y post-ACTH por debajo de 5µg/kg.	
Fuente: Feldman, E y Nelson, R. 2004. Canine Hyperadrenocorticism (Cushing's Syndrome). 3 rd ed., Saunders Company, Philadelphia, USA, 252-357p.	

Tabla 4. PROTOCOLO PARA EL USO DEL MITOTANO			
Fase de Inducción con dosis inicial de 25-50mg/kg SID con la comida			
1. Si los signos mejoran detener la dosis diaria	Los signos clínicos no mejoran luego de 21 días de tratamiento	Clínicamente mal: vomito, diarrea y letargo	
2. Realizar el test de ACTH (antes de la dosis diarias)		Detener el tratamiento y hacer test de ACTH + electrolitos	
3.	> 5µg/dl continuar a esa dosis y en 2 a 3 días realizar test ACTH < 0.7µg/dl detener la dosis, esperar 7 a 14 días e iniciar dosis de mantenimiento > 0.7 < de 5µg/dl Iniciar dosis de mantenimiento	Reevaluar el caso y considerar otras causas para los signos clínicos	<0,7µg/dl Administrar prednisolona por 7 días. Monitorear >5µg/dl Detener la terapia y considerar trilostano 0.7-5 µg/dl Detener el tratamiento por 7 a 14 días*
4. Dosis de mantenimiento 25-50mg/kg una vez por semana con la comida	Monitoreo y test de ACTH mensual hasta estabilizar y luego cada 3 meses. Reevaluar después de 4 semanas en cada cambio de dosis.	*Luego de los 14 días se inicia la fase de mantenimiento	
		Ir hasta el # 4 de la columna izquierda	
Fuente: Ramsey, I and Neiger, R. 2007. Treatment of canine hyperadrenocorticism., In practice 29: 512-519.			

Tabla 5. DIFERENCIAS ENTRE TRILOSTANO, MITOTANO Y KETOCONAZOL			
	Trilostano	Mitotano	Ketoconazol
Marca comercial	Vetoryl (Dechra)	Lysodren (HRA Pharma)	Nizoral (Jensen)
Tasa de éxito	70%, 82%(‡)	80%	75-80%(*), 83%(†), 90(€)
Tasa de efectos colaterales	10-15%, 25%(‡)	30%	25%(*), 67%(†), 5%(€)
Sobrevida media (meses)	22, 31(‡)	23	25 (†)
Tasa de complicaciones	<5%	20-25%	12%(†)
Precauciones del manejo	Mínimas	Moderadas	Mínimas
Costo	Alto	Bajo	Bajo
‡ Pérez et al., 2006. † Lien y Huang, 2008. *Feldman y Nelson, 2004. € Feldman et al., 1990. Diseño y datos de la tabla tomado de Ramsey y Neiger (2007) con modificaciones por el autor			

BIBLIOGRAFÍA REVISADA

- Barker, E; Campbell, S.; Tebb, A.; Neiger, R.; Herrtage, M.; Reid, S, Ramsey, I.** 2005. A comparison of the survival times of dogs treated with mitotano or trilostano for pituitary-dependent hyperadrenocorticism. *J Vet Intern Med.*, 19:810-815.
- Behrend, E and Kemppainen, R.** 1998. Medical therapy of canine Cushing's syndrome. *Comp cont educ pract vet.*, 20:679-697.
- Braddock, J.; Chuch, D.; Robertson, I, and Watson, A.** 2004. *Aust Vet J.* 82:272-277.
- Castillo, V.; Gómez, N.; Lalia, J.; Cabrera, M, Garcia J.** 2008. Cushing's disease in dogs: Cabergoline treatment. *Res vet Sci.*, 85:26(abstr).
- Castillo, V., Giacomini, D.; Páez-Pereda, M, Stalla, J.; Labeur, M.; Theodoropoulou, M.; Holsboer, F.; Grossman, A, Stall G, and Artz, E.** 2006. Retinoic acid as a novel medical therapy for Cushing's disease in dogs. *Endocrinology.*, 147:4438-4444.
- Feldman, E.; Bruyette, D.; Nelson, R, and Farver, T.** 1990. Plasma cortisol response to ketoconazol administration in dogs with hyperadrenocorticism. *J Am Vet Med Assoc.*, 197:71-78.
- Feldman, E and Nelson, R.** 2004. *Canine Hyperadrenocorticism (Cushing's Syndrome)*. 3rd ed., Saunders Company, Philadelphia, USA, 252-357p.
- Hess, R and Ward, C.** 1998. Concurrent canine hyperadrenocorticism and diabetes mellitus: diagnosis and treatment. *Comp cont educ pract vet.*, 20:701-717.
- Hoening, M.** 2004. Diagnóstico y tratamiento del hiperadrenocorticismo canino. En: *Memorias de las jornadas de actualización en medicina de pequeños animales de la FCV-UCV, Maracay, Venezuela.*
- Galac, S; Kooistra, H; Voorhout, G; van den Ingh, T; Mol, J; van den Berg; and Meij, B.** 2005. Hyperadrenocorticism in dog due to ectopic secretion of adrenocorticotrophic hormone. *Domest Anim Endocrinol.*, 28:338-48.
- Hanson, J.; van 't Hoofd, M; Voorhout, G.; Teske, E.; Kooistra, H, and Meij, B.** 2005. Efficacy of transsphenoidal hypophysectomy in treatment of dogs with pituitary-dependent hyperadrenocorticism. 19:687-694.
- Kemppainen, R, and Behrend, E.** 2009. Interpretation of endocrine diagnostic test results for adrenal and thyroid disease. In: *Current Veterinary Therapy XIV.* (J, Bonagura and D. Twedt., eds), Elsevier Saunders, USA, pp.170-174.

- Lien, Y, and Huang J.** Use of ketoconazol to treat dogs with pituitary dependent hyperadrenocorticism: 48 cases (1994-2007). *J Am Vet Med Assoc.*, 2008:1896-1901.
- Melián, C.** 2009a. Diagnóstico del hiperadrenocorticismo. En: Memorias del ciclo de conferencias de WSAVA en endocrinología en animales de compañía, Maracay, Venezuela.
- Melián, C.** 2009b. Tratamiento del hiperadrenocorticismo. En: Memorias del ciclo de conferencias de WSAVA en endocrinología en animales de compañía, Maracay, Venezuela.
- Neiger, R; Ramsey, L.; O'Connor, J; Hurley, K, and Mooney, C.** 2002. Trilostane treatment in 78 dogs with pituitary dependent hypersdrenocorticism. *Vet Rec.*, 26:799:804.
- Nolasco, L.** 2008. Dermatitis endocrinas en perros y gatos. En: Memorias del curso de dermatología en pequeñas especies del postgrado en Medicina Veterinaria FCV-UCV, Maracay, Venezuela.
- Pérez, D.; Arenas, C.; López, M, and Melián, C.** 2006. Long-term efficacy of trilostane administered twice daily in dogs with pituitary-dependent hyperadrenocorticism. *J Am Anim Hosp Assoc.*, 42:269-276.
- Ramsey, I and Risitic, J.** 2007. Diagnosis of canine hyperadrenocorticism. In practice., 29: 446-454.
- Ramsey, I and Neiger, R.** 2007. Treatment of canine hyperadrenocorticism., In practice 29: 512-519.
- Ramsey, I and Neiger, R.** 2009. Canine hyperadrenocorticism. In: *Current Veterinary Therapy XIV.* (J, Bonagura and D. Twedt., eds), Elsevier Saunders, USA, pp.224-228.
- Reusch, C.; Thomas, S, and Hoerauf, A.** 1999. The efficacy of L-Deprenil in dogs with pituitary-dependent hyperadrenocorticism. *J Vet Intern Med.*, 13:291:301.
- Rodríguez Piñeiro, M; Benchekroun, G; Fornel-Thibaud, P; Maurey-Guenec, C; Garnier, F, and Rosenberg, D.** 2009. Accuracy of a adrenocorticotropic hormone (ACTH) immunoluminometric assay for differentiating ACTH dependent from ACTH-independent hyperadrenocorticism in dogs. *J Vet Intern Med.*, 23:850-855.
- Scott-Moncrieff, C.** 2009. Atypical and subclinical hyperadrenocorticism. In: *Current Veterinary Therapy XIV.* (J, Bonagura and D. Twedt., eds), Elsevier Saunders, USA, pp. 219-224.

Teshima, T; Hara, Y; Takekoshi, S; Teramoto, A; Osamura, R, and Tagawa, M. 2009. Expression of gene related to corticotropin production and glucocorticoid feedback in corticotroph adenomas of dogs with Cushing's disease. *Domest anim endocrinol.*, 36:3-12.

Teshima, T; Hara, Y; Takekoshi, S; Nezu, Y; Harada, Y; Yogo, T; Teramoto, A; Osamura, R, and Tagawa, M. 2009. Trilostane-induced inhibition of cortisol secretion results in reduced negative feedback at the hypothalamic-pituitary axis. *Domest anim endocrinol.*, 36:32-44.

Zerbe, C. 1999. The hypothalamic-pituitary-adrenal-axis and pathophysiology of hyperadrenocorticism. *Comp cont educ pract vet.*, 21:1134-1161.

Zerbe, C. 2000. Screening tests to diagnose hyperadrenocorticism in cats and dogs. *Comp cont educ pract vet.*, 22:17-35.