

01/05/13 - Hipoadrenocorticismismo Canino.

Profesor Eduardo Zabala*.

Memorias de la Reunión FIAVAC 2012

Conocido como Enfermedad de ADDISON, se caracteriza por la deficiencia de glucocorticoides y mineralcorticoides, debido a causas primarias (glándula adrenal), secundaria (glándula pituitaria) o iatrogénica (mal uso de drogas esteroides). En el primer caso, se sospecha de destrucción autoinmune de la corteza adrenal, aunque se desconoce cuáles mecanismos desencadenan esa condición; además, se han documentado infecciones por hongos y tuberculosis que destruyen la glándula adrenal. Los casos secundarios son más raros y se deben a afecciones pituitarias que conllevan a la disminución en la secreción de ACTH (neoplasia, inflamación, trauma, idiopático); esto implica que la alteración principal sería la deficiencia de glucocorticoides, sin afectar la producción de aldosterona. En los casos iatrogénicos la situación es variada, ya que puede ser debida al tratamiento del hiperadrenocorticismismo con Mitotano (op´DDD), o bien en casos más raros, por el Trilostano (Vetoryl) o ketoconazol (Ketazol, Nissoral), por razones que aún se desconocen, aunque estos dos últimos generalmente son reversibles al suspender el tratamiento. También, las iatrogénicas y quizás sea ésta la causa más común, se deben a el uso inadecuado de drogas esteroidales, cuando por periodos prolongados suprimen la función pituitaria (ACTH) y por tanto la estimulación de las cortezas adrenales queda "suspendida" y su secreción de esteroides temporalmente es insuficiente (por atrofia), si en ese momento son suspendidos bruscamente los esteroides, el paciente tendrá un colapso adrenocortical y desarrollará el cuadro agudo o crisis Addisoniana. Es importante resaltar, que siempre que se hagan terapias con esteroides de depósito (betametasona, triamcinolona, acetato de metilprednisolona), para problemas de piel y oído, oftalmológicos, articulares, etc., debe valorarse con base al protocolo empleado la función adrenal de reserva o bien continuar los esteroides de manera decreciente. Estos esteroides de depósito son capaces de mantener una supresión adrenal por hasta 5 a 6 semanas.

Características Generales:

La destrucción de la corteza adrenal puede empezar por las capas fasciculata y reticularis, lo que supone una deficiencia de glucocorticoides inicial, que posteriormente se generaliza afectando a la zona glomerulosa, responsable de la producción de aldosterona. Por ello, algunos casos de Addison son más complejos de diagnosticar porque la deficiencia de glucocorticoides conlleva a signos clínicos ambiguos y muy comunes a enfermedades gastroentéricas. Los glucocorticoides son responsables de la respuesta al estrés, del estado mental, del tono vascular,

del recambio epitelial en la mucosa gástrica y a su vez en el metabolismo de los carbohidratos, lípidos y proteínas. La aldosterona por su parte, se encarga de regular la homeostasis del agua, y los electrolitos sodio, cloro y potasio y mantenimiento de la presión arterial. La liberación de la aldosterona responde principalmente al eje renina-angiotensina, que se estimula por hipovolemia o hipotensión renal, y también a los niveles de potasio circulantes. La deficiencia de glucocorticoides será responsable de depresión, incapacidad de reaccionar apropiadamente al estrés con colapso evidente, vómitos, hipoglicemia, hipocolesterolemia y pérdida de peso por masa muscular. Por su parte, la deficiencia de aldosterona, conllevará a poliuria por pérdida del gradiente de concentración medular renal con la excreción del sodio y cloro (los cuales arrastran agua), deshidratación hasta choque hipovolémico e hipotensivo, hipercalemia responsable de arritmias. Otros hallazgos menos frecuentes son los temblores y megaesófago.

El hiperadrenocorticismismo se presente principalmente en adultos jóvenes con promedio de edad entre los 3 a 6 años, sin embargo, el rango es muy amplio y va desde 1 mes de hasta los 16 años de edad. Se ha visto predisposición en hembras (70%) como en otros desórdenes endocrinos inmunomediados (diabetes mellitus, hipoparatiroidismo). Se ha establecido una base hereditaria (autosómica recesiva) en el Caniche gigante, Bearded Collie, Perro de agua Portugués y en el Nova Scotia Duck Tolling Retriever, y también puede verse con frecuencia en Terriers (Yorkshire), y otros retrievers; puede presentarse en todas las variedades de Poodles (Standard, Toy, mini toy). Es importante considerar para los fines del diagnóstico que el hiperadrenocorticismismo debe incluirse como diferencial en todo cuadro inespecífico que curse con anorexia, letargo, vómitos, deshidratación marcada y poliuria/polidipsia, sin menospreciar la edad del paciente. De manera que, si el paciente es un cachorro y la sospecha principal es viral, revise bien su estado de vacunaciones y resultados de pruebas virales, respuesta al tratamiento de soporte, y frecuencia cardíaca. Si es un paciente adulto, indague sobre episodios pasados recientes que sean similares al actual y siempre que el cuadro se asemeje una falla renal o gastroenteritis, con deshidratación marcada y bradicardia, sospeche del Addison y haga las pruebas pertinentes.

Debemos considerar que si el paciente no presenta alteraciones en la aldosterona, el cuadro clásico de bradicardia o arritmia no estará presente. Además, recordemos que la deshidratación va a conllevar a azoemia prerenal con un valor de UREA proporcionalmente superior al de la creatinina y esto además es complicado por el sangramiento intestinal y la pérdida de peso magro en el paciente.

Por la pérdida de sodio, cloro y agua en la orina es común observar orina con

densidad baja (1008-1012), lo cual suele confundir con fallo renal crónico. En estos casos, por lo general, ya existe deficiencia del mineralcorticoide.

El síndrome de Addison se presenta, entonces, con dos formas: el cuadro clásico crónico y recurrente que va y viene y presenta una respuesta favorable a tratamientos de soporte básicos, es decir, fluidoterapia, dexametasona, antibióticos. Lo interesante es ver la naturaleza repetitiva con cuadros similares, y en esa sospecha por retrospectiva debe indagarse sobre, poliuria/polidipsia, colapso ante algún evento estresante y bradiarritmias. El otro cuadro clínico es el choque hipovolémico o crisis Addisoniana, y en estos casos debe manejarse como una emergencia.

Pruebas Complementarias:

Hematología completa: por la pérdida de sangre vía intestinal, la anorexia y la falta de glucocorticoides que estimulen la médula ósea, lo típico a evidenciar es una anemia normocítica normocrómica. A su vez, la deficiencia de los glucocorticoides supone pérdida del control sobre las líneas de eosinófilos y linfocitos y es común encontrar leucogramas en número normal con neutrófilos y monocitos en rango normal, es decir una falla en la respuesta de estrés y menos comúnmente eosinofilia y linfocitosis. Con respecto a esto, Seth et al. (2011) en un estudio retrospectivo de casos de hipoadrenocorticismo confirmado, encontraron que la linfocitosis fue un hallazgo específico más significativo que el cociente de Na:K para orientar hacia ese diagnóstico.

Química sanguínea: los hallazgos relevantes son hipoglicemia, hipocolesterolemia por la falta de glucocorticoides que regulen su metabolismo, aunque es raro ver convulsiones. Enzimas hepáticas alteradas por la hipovolemia e hipoperfusión hepática; azoemia pre-renal (como ya fue explicado), y los electrolitos alterados hiponatremia, hipocloremia, e hipercalemia, hipercalcemia. La aldosterona no es responsable de regular la homeostasis del calcio, pero se presume que por la deshidratación marcada, hemoconcentración y el desbalance proteico se altera el calcio. Este nuevamente se restablece una vez controlado el balance de fluidos. Algunos autores recomiendan realizar la relación Na/K, que en la mayoría de los pacientes está por debajo de 27, y el valor predictivo positivo sobre el diagnóstico de Addison es más alto cuando se encuentra por debajo de 20; otros autores consideran que este cociente no es específico y otras enfermedades pueden cursar con un resultado similar. Es importante que se considere que entre 25-30% de los casos de Addison no presentan al momento del diagnóstico alteraciones electrolíticas, bien porque son secundarios, o la necrosis no ha lesionado todas las capas aún. Finalmente, los casos más severos pueden presentar acidosis

metabólica con valores de bicarbonato que ameriten su corrección endovenosa; en parte la falta de aldosterona es responsable, al no poder secretarse los iones hidrogenión hacia los túbulos renales.

Urianálisis: el examen de orina se caracteriza por un sedimento inactivo y gravedad específica menor de 1030, típicamente es hipostenúrica, lo que hace con frecuencia confundir el diagnóstico con falla renal en un paciente deshidratado. Esa gravedad específica baja se debe a la pérdida de sodio y agua por la incapacidad de los tubulos colectores en preservarlos (dada la falta de aldosterona), esto disminuye el gradiente de concentración en la medula renal, y el consecuente lavado medular.

Imagenología: los hallazgos radiográficos solo reflejan hipovolemia (microcardia, vasos lobares delgados, vena cava delgada), y rara vez (5-10%) se presenta megaesófago. El ultrasonido en ocasiones puede facilitar la visualización de glándulas adrenales pequeñas y delgadas, pero suele existir solapamiento con el volumen normal, por lo que no es una herramienta concluyente. La ecografía y radiología, parecen tener más valor para descartar enfermedades que consideramos en los diferenciales del Addison.

Electrocardiografía: los hallazgos electrocardiográficos varían según el valor del potasio plasmático. El potasio influencia la excitabilidad del sistema de conducción y la rata de respuesta del miocardio atrial con mayor rapidez y magnitud que el ventricular. En la medida que el potasio va subiendo se va presentando bradicardia sinusal, "ondas P" pequeñas, intervalo P-R prolongado, intervalo Q-T reducido y ondas T anchas y picudas; posteriormente la onda P, desaparece a lo que se denomina atrio silente, pero la conducción sinusal continua y los QRS siguen siendo normales

(ritmo sinoventricular), aunque un poco más cortos y de amplitud más baja, la Onda T, tiende a hacerse normal. La ausencia de ondas P con las ondas T picudas, suele ser un hallazgo clásico de hipercalemia. Finalmente, cuando los niveles de potasio superan los 10mmol/l la bradicardia es marcada y empiezan a aparecer aberraciones del QRS, con extrasístoles y fibrilación ventricular.

Cortisol basal: La medición del cortisol basal como prueba de diagnóstico no es confirmatoria, pero si discriminatoria ya que su valor predictivo negativo es del 100% según algunos trabajos publicado; es decir, el cortisol basal normal o por encima de 2mcg/dl, excluye al hipoadrenocorticismismo como causa.

Test de estimulación con ACTH: es la prueba definitiva para el diagnóstico. Esta prueba se basa en valorar la capacidad de reserva funcional de las cortezas

adrenales. Consiste en tomar una muestra de sangre para medir el cortisol basal sérico, posteriormente se inyecta una dosis de 250mcg (total) de ACTH (Synacthen Depot) vía IM, o bien 5mcg/kg por la misma vía. Al cabo de una hora se toma una segunda muestra para valorar el cortisol nuevamente.

Los pacientes con Addison suelen tener cifras de cortisol basal menores a 2mcg/dl y luego de la estimulación sigue siendo menor de 2mcg/dl. En el caso de que el paciente amerite soporte esteroidal inmediato como parte del manejo terapéutico debe administrarse exclusivamente dexametasona, por cuanto es el único esteroide exógeno que no interfiere con la medición del cortisol sérico. La medición de ACTH endógena es la única prueba confiable que permite diferenciar causas primarias de secundarias; en el hipoadrenocorticismos primario es típicamente superior a 500pcg/dl, mientras que en secundario es baja a indetectable. Antes de medir la ACTH debe indagarse sobre el uso reciente de glucocorticoides para evitar los falsos positivos.

Tratamiento:

para los cuadros agudos debe emplearse fluidoterapia de reemplazo a tasas de 60ml/kg/hr y observar la respuesta del paciente. Es imperativo valorar el estado acido-base al conjunto de los electrolitos plasmáticos. Siempre que el pH esté por debajo de 7.15, debe administrarse bicarbonato endovenoso, una vez rehidratado el paciente y preferiblemente a través de una vía de acceso endovenosa aparte; la dosis total se calcula con la formula: **déficit en Meq: peso corporal en kg x 0.5 x déficit de base**. Un cuarto de la dosis total se administra vía IV en 6 a 8hrs. Si el potasio causa bradiarritmias es preferible regular sus niveles empleando una combinación de insulina regular (cristalina- Humulin R) a dosis de 0,5UI/kg junto con **2-3gr de dextrosa al 50% por cada Unidad de Insulina**, a administrar. Es decir si el paciente pesa 10kgs, le corresponden 5UI totales, y 10 a 15gr de dextrosa. El volumen total de dextrosa se divide, la mitad se administra como bolo IV lento y la otra mitad debe darse en lapso de 6-8hrs. La glucosa será co-transportada con el potasio al interior de la célula gracias a la acción de la insulina. Aun cuando, es poco probable que se presente hipoglicemia (el paciente es tratado con dexametasona simultáneamente), es recomendable medir la glicemia cada hora hasta estabilizar el estado acido-base y electrolítico (sobre todo si el paciente ingresa con hipoglicemia considerable). Casos más severos de arritmia por toxicidad prolongada de hipercalemia, deben tratarse con cloruro de calcio al 10% (0.1ml/kg en 10-20min) ó bicarbonato de Na (1-2mEq/kg en 10-15min).

El soporte esteroidal no debe hacerse esperar, inicialmente el paciente es tratado con dexametasona 2-4mg/kg IV o succinato sódico de metilprednisolona

15-20mg/kg, las dosis se repiten cada 2-6hrs según sea necesario y por vía endovenosa hasta que el paciente ya no vomite. La dosis de esteroides se va reduciendo progresivamente hasta 0,2mg/kg SID-BID, finalmente con prednisona. Los mineralcorticoides generalmente no son necesarios al momento agudo del cuadro, pero no ocasionan ningún inconveniente si se empiezan a suministrar. El gran problema que enfrentamos es la falta de disponibilidad de estas drogas y su restricción a farmacias de uso exclusivo para humanos. Se recomienda el pivalato de desoxicorticoesterona (DOCP-Percorten V, Novartis) a dosis de 2.2mg/kg IM o SC, pero no se dispone de este medicamento en Venezuela, o bien si el paciente no vomita la fludrocortisona acetato (Lonikan-Merck) a 0,01-0,02mg/Kg/día. Desafortunadamente, la fludrocortisona esta solo disponible en UNAFEN (Los Dos Caminos, CCS) y se vende bajo prescripción de Médicos humanos. Las alternativas son buscar estas drogas en otros países donde estén disponibles para caninos. Mientras esta situación es solventada, puede probarse la hidrocortisona (SoluCortef-Pfizer). En humanos la hidrocortisona tiene cierto efecto mineralcorticoide (retiene el sodio), y se ha visto que algunos perros pueden responder favorablemente en corto plazo; el inconveniente es que no se ha comprobado su uso a largo plazo y no todos los pacientes responden favorablemente. La dosis inicial sería 1.25mg/kg IV, luego 0.5-1.0mg/kg IV QID, luego al segundo día la dosis sería 0.1-0.25mg/kg IV QID y luego oral BID (si es posible conseguir la hidrocortisona en tabletas). Para aquellos pacientes en los que no es posible conseguir la fludrocortisona o el DOCP en corto plazo, puede ser una alternativa la hidrocortisona y aumentar la sal en la dieta. El propietario debe ser correctamente advertido de que esto puede no resultar y su paciente estará predispuesto a recurrir en otro episodio.

Para el manejo de casos crónicos las opciones serian la fludrocortisona oral 0.01-0.02mg/kg/día inicialmente y luego ajustar a 0.05-0.1mg/kg/día con controles a los 15 días, mensual hasta estabilizar electrolitos y luego cada 3 a 6 meses. Estos perros pueden requerir de prednisona 0,2mg/kg/día y esta dosis debe aumentarse si el paciente se enfrenta a alguna situación estresante. EL DOCP, se emplea a dosis de 2.2mg/kg como inyección IM ó SC cada 3-4 semanas, y luego de la primera inyección se chequean electrolitos y creatinina a las 2,3, y 4 semanas para hacer ajustes de dosis respectivos. El DOCP usualmente se acompaña de prednisona por cuanto tiene menor efecto glucocorticoide que la fludrocortisona.

Los casos atípicos con deficiencia de glucocorticoides pero que aun no desarrollan hipoaldosteronismo, deben tratarse con esteroides a largo plazo y mensualmente chequear los electrolitos para anticipar su desequilibrio. En caso de que se haya podido medir la ACTH y se compruebe desde el inicio la causa secundaria, estos pacientes no requieren mineralcorticoides.

El pronóstico es favorable para los casos que puedan ser tratados con las drogas específicas, sin embargo, en el estudio de Kintzer y Peterson (1997) en los que se hizo seguimiento a 205 casos de Addison (de ambas causas), el promedio de vida fue de 4.7 años, sin existir diferencias significativas entre los tratados con DOCP y Fludrocortisona.

Referencias Bibliográficas.

- Feldman, E and Nelson, R. **2004**. Canine and feline endocrinology and reproduction. Third edition Saunders. P394-439.
- Kintzer, P and Peterson, M. **1997**. Treatment and long-term follow-up of 205 dogs with hypoadrenocorticism.
- Kintzer, P and Peterson, M. **2009**. Hypoadrenocorticism. In: Kirk's Current Veterinary Therapy XIV. Saunders Elsevier (Bonagura, J and Twedt, D., eds). P231-235.
- Lathan, P.; Moore, G.E., Zambon, S. and Scott-Moncrieff, K. **2008**. Use of a low-dose ACTH stimulation test for diagnosis of hypoadrenocorticism in dogs. J Vet Intern Med (22) Pp:1070-1073.
- Lloret, A. **2009**. ¿Es renal o endocrino? Hipoadrenocorticismo frente a fallo renal. Memorias FIAVAC 2009.
- Prittie, J. **2009**. Adrenal insufficiency in critical illness. In: Kirk's Current Veterinary Therapy XIV. Saunders Elsevier (Bonagura, J and Twedt, D., eds). P228-230.
- Scott-Moncrieff, J.C. **2008**. Diagnostic testing for canine hypoadrenocorticism. ACVIM-Forum.
- Seth, M.; Drobatz, K.J.; Church, D.B., and Hess, H.S. **2011**. White Blood Cell Count and the Sodium to Potassium Ratio to Screen for Hypoadrenocorticism in Dogs. J Vet Intern Med 25:1351-1356.

**Cátedra de Medicina Aplicada, Hospital Veterinario Dr. Daniel Cabello, Facultad de Ciencias Veterinarias, Universidad Central de Venezuela.*
